

## Ascites

**Josip Čiček, Tomislav Trumbetaš, Marinko Lukić, Goran Povh, Ivana Petrović Juren**

Odjel za interne bolesti, Opća bolnica Bjelovar

**SAŽETAK** Ascites je patološko nakupljanje tekućine u slobodnoj trbušnoj šupljini i najčešća je klinička manifestacija jetrene dekompenzacije. Vjerojatnost da će u bolesnika s cirozom jetre doći do razvoja ascitesa u desetogodišnjem razdoblju iznosi 50%. Abdominalna paracenteza uz analizu ascitesa najbrža je, najsigurnija i najjeftinija dijagnostička metoda za utvrđivanje uzroka ascitesa. Obvezatna je u svih bolesnika s cirozom jetre, inicijalno prilikom prijema u bolnicu te kod kliničke sumnje na razvoj spontanog bakterijskog peritonitisa. Osnovni parametri koji se određuju u ascitesu jesu broj leukocita, koncentracija ukupnih proteina, vrijednosti albumina i kultura. Ključne mjere u terapiji su restrikcija soli i diuretska terapija spironolaktonom i furosemidom. Navedena terapija učinkovita je u 90% pacijenata s cirozom jetre i ascitesom.

**KLJUČNE RIJEČI** ascites; paracenteza; spironolakton; furosemid

Ascites je patološko nakupljanje tekućine u slobodnoj trbušnoj šupljini.<sup>1</sup> Velika većina (85 do 90%) pacijenata sa ascitesom ima u podlozi cirozu jetre. Nadalje, ascites se može razviti kod malignih bolesti, kongestivnog zatajenja srca, Budd-Chiarijevog sindroma, venookluzivne bolesti jetre, tuberkuloze, ozljede limfnog žilja, različitih bolesti pankreatiko-bilijarnog i urološkog sustava.<sup>1</sup>

### PATOGENEZA

Stvaranje ascitesa kod ciroze jetre posljedica je portalne hipertenzije, abnormalnosti bubrežne funkcije i niza promjena sistemne, portalne i splahnične cirkulacije. Ascites se počinje stvarati kada je Starlingova ravnoteža na razini jetrenih sinusoida i splahničnih kapilara narušena tako da više tekućine izlazi iz krovotoka nego što se putem limfnog sustava može u nj vratiti. Naime, portalna hipertenzija dovodi do nakupljanja viška tekućine u kongestiranim jetrenim sinusoidima, koje prevladava mogućnost intrahepatične limfne drenaže. Zbog toga se limfa, preko jetrene kapsule, „prelijeva“ u peritonealnu šupljinu.<sup>1-3</sup>

Patofiziološki, retencija natrija je prva promjena bubrežne funkcije koja se pojavljuje značajno prije nastanka ascitesa, a nastaje zbog izrazito povećane reapsorpcije natrija u bubrežnim tubulima. Hiperaldoosteronizam (renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, RAAS) i pojačana aktivnost simpatičkog živčanog sustava najvažniji su uzroci povećane reapsorpcije natrija. Nakon toga slijedi retencija vode, koja je uzrokovana smanjenom dostavom filtrata uzlaznom kraku Henleove petlje, smanjenom bubrežnom sintezom prostaglandina i, vjerojatno najvažnijim, povećanim lučenjem antidiu-

retskog hormona. Konačno, bubrežna vazokonstrikcija je abnormalnost koja se najkasnije razvija u bolesnika s cirozom jetre i ascitesom. Ona dovodi do smanjenja bubrežnog krvnog protoka i glomerularne filtracije, koje može biti minimalnog stupnja pa sve do izrazitog smanjenja i posljedičnog razvoja hepatorenalnog sindroma.<sup>1-5</sup>

### EPIDEMIOLOGIJA

Vjerojatnost razvoja ascitesa u bolesnika s cirozom jetre iznosi 50% tijekom 10 godina.<sup>1</sup>

### KLINIČKA SLIKA

Difuzna distenzija trbuha najčešće se susreće kod bolesnika s ascitesom, ali i kod bolesnika s funkcionalnim i organskim bolestima probavnog sustava (sindrom iritabilnog crijeva, zrak u crijevima, intestinalna opstrukcija, zadebljanje trbušne stijenke i slično).<sup>6</sup>

### KLINIČKI ZNAKOVI

Anamneza bolesnika s cirozom jetre i ascitesom treba vrlo detaljno obuhvatiti prehrambene navike, konzumiranje alkohola, profesionalnu izloženost hepatotoksičnim agensima, lijekove – primjerice nesteroidni protuupalni lijekovi (koji nerijetko dovode do dekompenzacije jetre i pojačanja ascitesa), te (ne)pridržavanja diuretske terapije.<sup>7</sup>

Ascites je nakupina tekućine u slobodnoj trbušnoj šupljini i zbog sile teže raspoređuje se ovisno o položaju tijela bolesnika. U ležećem položaju ascites se nakuplja pretežno u bočnim predjelima, a zrakom ispunjena

crijeva pomaknuta su prema naprijed i prema umbiliku. U stojećem položaju ascites se slijeva ispod pupka, a crijeva su odignuta prema epigastriju. U slučaju da je ukupna količina ascitesa veća od dvije litre, može se ascites dokazati u ležećem položaju pokusom undulacije, te perkusijom i pomakom mukline. Manja se količina ascitesa može dokazati pretragom bolesnika u položaju „koljeno – lakat“, gdje je predio trbuha oko umbilikusa najniži pa se u njemu skuplja tekućina. Perkusijom potonjeg područja dobiva se muklina.<sup>1,6</sup>

Simpatički pleuralni izljev je čest u bolesnika s cirozom. Obično je unilateralan i na desnoj strani, ali može biti i bilateralan s time da je veći desno. S druge strane, unilateralni ljevostrani pleuralni izljev je suspektan na tuberkulozu. Velike efuzije pleure kod bolesnika s cirozičnim ascitesom nazivaju se „hepatički hidrotoraks“. Efuzije nastaju akutno, s iznenadnim „skraćanjem“ daha i istodobne abdominalne dekompresije. Upravo je „kratkoća“ daha najčešći simptom kod hepatičkog hidrotoraksa. Infekcije izljeva mogu nastati kod spontanog bakterijskog peritonitisa transmisijom kroz dijafragmu. Analiza nekompliciranog hepatičkog hidrotoraksa je slična, ali ne identična kao kod ascitesa, jer je pleuralna tekućina ovisna o hidrostatskom tlaku i razlikuje se od onog uzrokovanog portalnom hipertenzijom. Ukupna koncentracija proteina je viša (približno 1,0 g/dL) u pleuralnom izljevu nego u ascitesu.<sup>6</sup>

Hernije abdominalnog zida su česte u bolesnika s ascitesom. Najčešće su umbilikalne, a ponekad i ingvinalne. Među hospitaliziranim bolesnicima zbog dekompenzirane ciroze jetre oko 20% je bolesnika s hernijama. Iako su podaci o učestalosti inkarceracija oskudni, zbog te potencijalne komplikacije primjenjuje se elektivni kirurški tretman.<sup>8</sup>

## DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK

### Laboratorijske pretrage

1. Dijagnostička paracenteza obvezatna je u svih bolesnika s cirozom jetre inicijalno kod prijema u bolnicu, te kod kliničke sumnje na razvoj spontanog bakterijskog peritonitisa (abdominalni bolovi, febrilitet, encefalopatija, hipotenzija, renalno zatajenje, acidoza, periferna leukocitoza). Osnovni parametri koji se obvezatno određuju u ascitesu jesu broj leukocita, koncentracija ukupnih proteina, vrijednosti albumina i kultura (tablica 1). Abdominalna paracenteza uz analizu ascitesa najbrža je, najjeftinija i najracionalnija dijagnostička metoda za utvrđivanje uzroka ascitesa.<sup>4,6</sup>

TABLICA 1. Dijagnostička paracenteza – analiza ascitesa		
Obvezatno	Opcijski	Rijetko
broj leukocita	LDH	citologija
ukupni proteini	glukoza	trigliceridi
albumin	amilaza	bilirubin
kultura	bojenje po gramu	kultura na tbc

Ascites s manje od 250 mm (0,25x10<sup>9</sup>/L) polimorfonuklearnih neutrofila (PMN) obično je blago žućkast, a onaj s niskim sadržajem proteina nema pigmenta i obično je proziran poput vode. Zamućenost ascitesa uzrokovana je neutrofilima. Prisustvo neutrofila u ascitesu uzrokom je „svjetlucanja“ na staklu epruveta, ako se ona izloži svjetlu.

Koncentracija eritrocita od 10 000 mm<sup>3</sup> (10,0x10<sup>9</sup>/L) predstavlja prag za pojam tzv. ružičastog ascitesa. Kod manjih koncentracija eritrocita ascites je bistar. Nerijetko je boja ascitesa crvenkasta zbog traumatskog oštećenja tkiva paracentezom, ali se potom ubrzo razbistri, za razliku od hemoragičnog ascitesa koji se ne zgrušava. Naime, ascites u bolesnika s hepatocelularnim karcinomom je uobičajeno hemoragičan, dok je u bolesnika s peritonejskom karcinomatozom u svega 10% slučajeva krvav.<sup>4,6</sup>

Ascites nerijetko sadrži lipide, a ovisno o njihovoj koncentraciji može biti opalescentan do hillozan. Opalescentni ascites ima povećanu koncentraciju triglicerida od 50 mg/dL (0,56 mmol/L), dok ascites poput „obranog mlijeka“ ima koncentraciju triglicerida od 100 mg/dL do 200 mg/dL (2,26 mmol/L).

Tamnosomeđi ascites s koncentracijom bilirubina većom od one u serumu ukazuje na perforaciju bilijarnih puteva. Visoko ikterični bolesnici imaju koncentraciju bilirubina u ascitesu manju od one u serumu. Nadalje, ascites kod pankreatitisa može biti pigmentiran zbog učinka enzima pankreasa na stanice crvene krvne loze. Razina pigmentacije kreće se od boje čaja do crne boje („poput uglja“).<sup>4,6</sup>

U nekompliciranih bolesnika s cirozom jetre koncentracija leukocita u ascitesu je manja od 500 stanica/mm<sup>3</sup> (0,5x10<sup>9</sup>/L), a gornja granica PMN-a je niža od 250/mm<sup>3</sup> (0,25x10<sup>9</sup>/L). Recentno je razvijena nova brza metoda za utvrđivanje broja PMN-a u ascitesu – „Dipsticks“ – koja može u 90 do 120 sekundi detektirati njihov granični broj.

Koncentracija proteina u bolesnika s cirozom jetre određena je koncentracijom proteina u serumu i portalnim tlakom. Bolesnici s jetrenom cirozom i relativno velikom koncentracijom proteina u serumu imaju relativno veliku koncentraciju proteina u ascitesu. Koncentracija ukupnih proteina ne raste u ascitesu kod spontanog bakterijskog peritonitisa, te ostaje stabilna prije, u tijeku i nakon infekcije. S druge strane, kod kardijalnog ascitesa koncentracija proteina je veća od 2,5g/dL.<sup>4,6</sup>

2. Serum – *ascites gradijent albumina* (engl. *serum-ascites albumin gradient*, SAAG) izračunava se tako što se koncentracija albumina u ascitesu oduzme od vrijednosti serumskog albumina određenog istog dana. SAAG se obvezatno treba odrediti tijekom inicijalne dijagnostičke paracenteze i nije ga potrebno ponavljati. Vrijednosti SAAG-a veće od 11 g/L s vrlo velikom vjerojatnosti (oko 95%) nam ukazuju da bolesnici imaju ascites povezan s portalnom hipertenzijom (tablica 2).<sup>9,10</sup>

**Radiološke pretrage.** Od radioloških pretraga metoda izbora je ultrazvuk, kojim se može utvrditi ascites već u količini od 100 ml.<sup>6</sup>

## LIJEČENJE

Egzaktno liječenje ascitesa u prvom redu ovisi o uzroku retencije tekućine u peritonealnoj šupljini. Stoga je precizno utvrđivanje etiologije ascitesa ključno, a upravo je serum-ascites gradijent albumina (SAAG) ključan, kako u dijagnostičkom postupku tako i pri odabiru terapijskih protokola. Bolesnici s niskim SAAG-om obično nemaju portalnu hipertenziju te posljedično nemaju adekvatan terapijski odgovor na restrikciju soli i diuretike (izuzev kod nefrotskog sindroma). S druge strane, bolesnici s visokim SAAG-om imaju portalnu hipertenziju i učinkovit odgovor na navedene mjere.

Ključne mjere u terapiji su:

1. Restrikcija soli, odnosno natrija, prvi je korak u liječenju bolesnika s cirozom jetre i ascitesom. Preporučuje se dnevna restrikcija natrija u hrani od 40 do 80 mmol (2 grama natrija su ekvivalent 88 mmol natrija, odnosno 1 gram soli na sebe veže oko 200 ml vode), koja dovodi do negativne ravnoteže i gubitka ascitesa u bolesnika s blagim ascitesom. Kod bolesnika s umjerenim i znatnim ascitesom indicirana je dnevna restrikcija natrija od 20 mmol.<sup>6,11</sup>

2. Restrikcija unosa vode je indicirana samo ako je koncentracija serumskog natrija manja od 125 mmol/L.<sup>6</sup>

3. Diuretici koji se najčešće rabe u terapiji ascitesa su spironolakton i furosemid. Ovi diuretici se mogu koristiti sami ili u kombinaciji, a inicijalno ih treba davati u malim dozama (najčešća inicijalna doza je 100 mg spironolaktona uz 40 mg furosemida, istodobno, ujutro). Bolna ginekomastija može biti nuspojava spironolaktona, kada se preporučuje daljnja diuretska terapija amiloroidom. Terapijski odgovor treba redovito procjenjivati mjerenjem tjelesne težine, volumena mokraće i izlučivanja natrija. Ako se ne postigne adekvatan terapijski učinak (optimalan gubitak tjelesne težine je do 500 g dnevno uz negativan balans natrija), indicirano je, nakon 3 dana, povećanje inicijalne doze diuretika. Svaki deseti bolesnik ne reagira na maksimalne doze diuretika ili razvija komplikacije diuretičke terapije. Takvo kliničko stanje naziva se refrakterni ascites\*, a ono zahtijeva hitnu primjenu drugih metoda liječenja, uključujući transplantaciju jetre (tablica 3).<sup>11-15</sup>

TABLICA 2. Klasifikacija ascitesa prema vrijednostima SAAG-a.

Visok gradijent	Niski gradijent
> 1,1g/dL (11g/L)	<1,1g/dL (11g/L)
Ciroza jetre	Peritonealna karcinomatoza
Kardijalni ascites	Tuberkulozni peritonitis
Miješani ascites	Pankreatični ascites
Masivne metastaze jetre	Obstrukcija crijeva i/ili infarkt crijeva
Fulminantno zatajenje jetre	Bilijarni ascites
Budd Chiarijev sindrom	Nefrotski sindrom
Tromboza vene porte	Puknuće limfe
Miksedem	Serozitis u bolestima veziva

TABLICA 3. Diuretici

Generički naziv	Tvornički naziv	Oblik	Doza
spironolakton	Aldactone	F. Hoffmann La Roche	Inic. 100 mg/dan Maks. 400 mg/dan
furosemid	Fursemid	Belupo	Inic. 40 mg/dan Maks. 160 mg/dan
amiloroid	Moduretic	Lek	Inic. 10 mg/dan Maks.

4. Terapijska paracenteza je metoda izbora u liječenju obilnog ascitesa te se izvodi potpuna evakuacija ascitesa. U uklanjanju velikih količina ascitesa (više od 5 litara; engl. large-volume paracentesis, LVP) indicirana je istodobna primjena plazma-ekspandera. Albumin (6 do 8 g/litri odstranjenog ascitesa) se u LVP-u pokazao značajno učinkovitijim od drugih plazma-ekspandera. LVP se može ponavljati svaka dva tjedna. S druge strane, ako se paracentezom uklanja manje od 5 litara ascitesa, ne dolazi do značajnog hemodinamskog disbalansa pa nije indicirana istodobna primjena plazma-ekspandera.<sup>16-20</sup>

5. Transjugularni intrahepatični portosistemni spoj (TIPS) je indiciran kod bolesnika s refrakternim ascitesom, a koji su kandidati za transplantaciju jetre.<sup>21-23</sup>

\*Definicije su navedene prema prijedlogu Međunarodnog kluba za ascites (engl. *International Ascites Club*)

**Refrakterni ascites** – ascites koji se ne može mobilizirati ili čiji se rani recidiv (nakon terapijske paracenteze) ne može na zadovoljavajući način spriječiti medikamentoznom terapijom. Ovaj pojam obuhvaća dvije različite podvrste: „ascites rezistentan na diuretike“ i „ascites intraktabilan na diuretike“.

**Ascites rezistentan na diuretike** – ascites koji se ne može mobilizirati ili čiji se rani recidiv ne može spriječiti zbog nedostatka odgovora na restrikciju natrija (dijeta s količinom natrija od 50 mmol/dan) i diuretičku terapiju (srednji gubitak težine manji od 200 g/dan tijekom posljednja četiri dana intenzivne diuretičke terapije spironolaktonom 400 mg/dan i furosemidom 160 mg/dan i izlučivanje natrija mokraćom manje od 50 mmol/dan).

**Ascites intraktabilan na diuretike** – ascites koji se ne može mobilizirati ili čiji se rani recidiv ne može spriječiti zbog razvoja diureticima izazvanih komplikacija koje isključuju uporabu učinkovite doze diuretika.

6. Peritoneovenski spojevi (*shuntovi*) se danas vrlo rijetko primjenjuju, kako zbog čestih nuspojava tako i zbog uvođenja novih terapijskih metoda.<sup>24,25</sup>

7. Transplantacija jetre je etablirana i standardna terapija za sve bolesnike s uznapredovalim zatajenjem jetre.<sup>24,25</sup>

#### PROGNOZA

Pojava ascitesa u bolesnika s cirozom znači lošu prognozu, s visokom stopom smrtnosti. Vjerojatnost preživljavanja dvije i pet godina nakon prve pojave ascitesa iznosi 50%, odnosno 20%. Vjerojatnost jednogodišnjeg preživljavanja bolesnika s refrakternim ascitesom je 25%.<sup>1</sup>

#### ZAKLJUČAK

Iako se ascites može razviti kod cijelog niza bolesti, velika većina (85 do 90%) pacijenata ima u podlozi cirozu jetre. Međutim, egzaktno liječenje ascitesa u prvom redu ovisi o uzroku retencije tekućine u peritonealnoj šupljini. Stoga je precizno utvrđivanje etiologije ascitesa ključno, a upravo je serum-ascites gradijent albumina (SAAG) ključan, kako u dijagnostičkom postupku tako i pri odabiru terapijskih protokola. Bolesnici s niskim SAAG-om obično nemaju portalnu hipertenziju te posljedično nemaju adekvatan terapijski odgovor na restrikciju soli i diuretike (izuzev kod nefrotskog sindroma). S druge strane, bolesnici s visokim SAAG-om imaju portalnu hipertenziju i učinkovit odgovor na navedene mjere.

## Ascites

**SUMMARY** Ascites is defined as pathological accumulation of fluid within the peritoneal cavity and is the most common clinical manifestation of hepatic decompensation. Approximately 50% of patients with cirrhosis will develop ascites within 10 years. Abdominal paracentesis with ascitic fluid analysis is a safe and cost-effective strategy in the differential diagnosis of ascites. Paracentesis is obligatory on hospital admission and on clinical signs and symptoms suggestive of spontaneous bacterial peritonitis. Routine ascitic fluid tests include cell count, total protein, albumin and culture. Treatment based on dietary sodium restriction and diuretic therapy with spironolactone and furosemide is the mainstay of therapy. Approximately 90% of cirrhotic patients with ascites respond to this therapy.

**KEY WORDS** ascites; paracentesis; spironolactone; furosemide

#### LITERATURA

- Ostojić R. Cirroza jetre i njene komplikacije. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008:866-74.
- Martin PY, Ginès P, Shrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998; 339:533-41.
- Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high output and low output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:1065-72.
- Runyon BA. Paracentesis of ascitic fluid. A safe procedure. *Arch Intern Med* 1986;146:2259-61.
- Hoefs JC. Increase in ascites white blood cell and protein concentrations during diuresis in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1981;1:249-54.
- Runyon BA. Approach to the patient with ascites. In: Yamada T, Alpers D, Kaprowitz N, eds. Textbook of gastroenterology. Philadelphia: Lipincot Williams and Wilkins, 2003:948-66.
- Hampel H, Bynum GD, Zamora E, et al. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2206-10.
- Runyon BA, Juler GL. Natural history of repaired umbilical hernias in patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 1985;80:38-9.
- Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992;117:215-20.
- Maner K, Manzione NC. Usefulness of serum-ascites albumin difference in separating transudative from exudative ascites. *Dig Dis Sci* 1988;33:1208-12.
- Stiehem AJ, Mendeler MH, Runyon BA. Detection of diuretic resistance or diuretic sensitivity by the spot urine Na/K ratio in 729 specimens from cirrhotics with ascites: Approximately 90% accuracy as compared to 24 hour urine Na excretion. *Hepatology* 2002;36:A222.
- Peres-Ayuso RM, Arroyo V, Plantas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide vs spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1983;84:961-70.
- Spahr L, Villeneuve JP, Tran HK, et al. Furosemide-induced natriuresis as a test to identify cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* 2001;33:28-31.
- Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-76.
- Bories P, Garcia Compean D, Michel H, et al. The treatment of refractory ascites by the LeVeen shunt. A multi-centre controlled trial (57 patients). *J Hepatol* 1986;3:212-8.
- Runyon BA, Antillon MR, Montano AA. Effect of diuresis versus therapeutic paracentesis in ascitic fluid opsonic activity and serum complement. *Gastroenterology* 1989;97:158-62.
- Titó L, Ginès P, Arroyo V, et al. Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1990;98:146-51.
- Ginès P, Arroyo V, Quintero E et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites: Results of randomised study. *Gastroenterology* 1987;93:234-41.
- Pinto PC, Amerian J, Reynolds TB. Large-volume paracentesis in nonedematous patients with tense ascites: its effect on intravascular volume. *Hepatology* 1988;8:207-10.
- Ginès P, Titó L, Arroyo V, et al. Randomised comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493-502.
- Rössle M, Ochs A, Gülberg V, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701-7.
- Ginès P, Uriz J, Calahorra B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839-47.
- Salerno F, Merli M, Rigio O, et al. Randomised controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004; 40:629-35.
- Stanley MM, Ochi S, Lee KK, et al. Peritoneovenous shunting as compared with medical treatment in patients with alcoholic cirrhosis and massive ascites. *N Engl J Med* 1989;321:1632-8.
- Rosemurgy AS, Zevros EE, Clark WC, et al. TIPS versus peritoneovenous shunt in the treatment of medically intractable ascites: a prospective randomised trial. *Ann Surg* 2004;239:883-9.

#### ADRESA ZA DOPISIVANJE

Dr. sc. Josip Čiček, dr. med.  
 Odjel za interne bolesti, Opća bolnica Bjelovar  
 Mihanovićeveva 8, 43000 Bjelovar  
 E-mail: josip.cicek2@sk.t-com.hr  
 Telefon: +385 43 279 307