Uvodnik
Leading article

SMJERNICE HRVATSKOGA PULMOLOŠKOG DRUŠTVA ZA DIJAGNOSTICIRANJE I LIJEČENJE ASTME U ODRASLIH

GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ASTHMA IN ADULTS OF THE CROATIAN RESPIRATORY SOCIETY

NEVEN TUDORIĆ, ŽARKO VRBICA, FADILA PAVIČIĆ, DRAGAN KOROLIJA-MARINIĆ, VLADIMIR FIJAČKO, TANJA FISTRIĆ, IVAN GUDELJ, SUZANA KUKULJ, DUBRAVKA MATANIĆ, NEVEN MICULINIĆ, DAVOR PLAVEC, GORAN POPIĆ, SANJA POPOVIĆ-GRLE, MIRJANA TURKALJ*

Deskriptori: Astma – dijagnoza, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Diljem svijeta se radi što učinkovitije kontrole astme primjenjuju smjernice za pravilno dijagnosticiranje i zbrinjavanje ove bolesti. Do sada su u Hrvatskoj najčešće korištene smjernice Globalne inicijative za astmu (GINA). Višegodišnja implementacija ovih smjernica u značajnoj je mjeri poboljšala i ujednačila dijagnosticiranje i liječenje astme na svim razinama sustava zdravstvene skrbi. Postignuta razina znanja otvara prostor za domaće smjernice koje akceptiraju ekonomske, kulturne, pa i tradicijske značajke Hrvatske. Smatra se da liječnici uspješnije koriste smjernice u čijem su stvaranju aktivno sudjelovali, a koje su prilagođene lokalnim uvjetima rada i dostupnim lijekovima. Radi toga je Hrvatsko pulmološko društvo priredilo Hrvatske smjernice za liječenje astme koje se temelje na suvremenim saznanjima o dijagnosticiranju i liječenju ove bolesti te su usklađene s nacionalnim zdravstvenim sustavom.

Descriptors: Asthma – diagnosis, therapy; Practice guidelines; Croatia

Summary. The global use of guidelines for proper diagnosis and management of asthma was worldwide aimed toward obtaining effective control of asthma. Until now, the most often used guidelines in Croatia were the ones issued by the Global Initiative for Asthma (GINA). Their implementation significantly improved and uniformed the diagnosis and management of asthma at different levels of the national health system. The obtained level of knowledge has enabled the making of local guidelines which acknowledge economic, cultural and even traditional specificities of Croatia. It was supposed that Croatian medical professionals would more effectively use guidelines they actively supported to prepare and which were appropriated to local work environment and medicines available. Therefore, based on current scientific evidence, the Croatian Respiratory Society has prepared Croatian Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma in Adults purposed for wide use among Croatian doctors and other health professionals.

Liječ Vjesn 2007;129:315–321

Astma je važan globalni zdravstveni problem. Uočljiv je porast prevalencije astme, kao i troškova njezina zbrinjavanja. To se odnosi na izravne troškove liječenja astme, kao i one neizravne, uzrokovane poglavito izostancima s posla i smanjenom radnom učinkovitošću. Tijekom posljednjih desetljeća postignut je značajan napredak u razumijevanju prirode ove bolesti i njezinu liječenju. Afirmacija kronične upale kao osnovnoga patogenetskog mehanizma astme preusmjerila je liječenje ove bolesti sa simptomatskog k temeljnomu, protuupalnom. Danas se liječenjem astme želi postići što bolja, po mogućnosti potpuna kontrola bolesti, tj. pun, kvalitetan i normalan život. Pravilna primjena postojećih lijekova, uz mjere kontrole okoliša i dobru educiranost, u većine bolesnika omogućuje postizanje ovog cilja.[1] Svakodnevna praksa pokazuje da je usprkos navedenim pretpostavkama samo manji broj bolesnika u zadovoljavajućoj, tj. potpunoj kontroli astme, što sugerira potrebu trajnog promicanja primjerenog zbrinjavanja ove bolesti. U tom cilju rabe se smjernice za pravilno dijagnosticiranje i zbrinjavanje astme. U nas se, kao i diljem svijeta, najčešće rabe smjernice Globalne inicijative za astmu (GINA). Višegodišnja implementacija ovih smjernica u Hrvatskoj poboljšala je i ujednačila dijagnosticiranje i liječenje astme na svim razinama sustava zdravstvene skrbi. Postignuta razina znanja otvorila je prostor za nacionalne smjernice koje bi akceptirale ekonomske, kulturne, pa i tradicijske značajke Hrvatske. Smatra se da se liječnici uspješnije koriste smjernicama prilagođenim lokalnim uvjetima rada i dostupnim lijekovima. Radi toga je Hrvatsko pulmološko društvo odlučilo izraditi Hrvatske smjernice za dijagnosticiranje i liječenje astme temeljene na suvremenim saznanjima o dijagnosticiranju i liječenju ove bolesti te su usklađene s domaćim zdravstvenim sustavom.

Materijal i metode

Na prijedlog Hrvatskoga pulmološkog društva formirana je Radna skupina za izradu nacionalnih smjernica za lije-

* **KB Dubrava, Zagreb** (prof. dr. sc. Neven Tudorić, dr. med.), **Opća bolnica Dubrovnik** (mr. sc. Žarko Vrbica, dr. med.), **Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Zagreb** (prof. dr. sc. Fadila Pavičić, dr. med.; Tanja Fistrić, vms; prim. dr. sc. Suzana Kukulj, dr. med.; dr. sc. Neven Miculinić, dr. med.; prim. dr. sc. Sanja Popović-Grle, dr. med.), **KBC Zagreb** (dr. sc. Dragan Korolija-Marinić, dr. med.), **KB Osijek** (mr. sc. Vladimir Fijačko, dr. med.), **KB Firule, Split** (mr. sc. Ivan Gudelj, dr. med.), **KB Sušak, Rijeka** (doc. dr. sc. Dubravka Matanić, dr. med.), **Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb** (dr. sc. Davor Plavec, dr. med.; dr. sc. Mirjana Turkalj, dr. med.), **Opća bolnica Pula** (mr. sc. Goran Popić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. N. Tudorić, Interna klinika Kliničke bolnice Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb

Primljeno 20. lipnja 2007., prihvaćeno 27. rujna 2007.

čenje astme. Članovi Radne skupine su liječnici s višegodišnjim iskustvom u liječenju astme, edukacijskim aktivnostima te u metodologiji izrade smjernica. Odabrani su iz različitih centara Republike Hrvatske. Radnu skupinu verificiralo je Upravno vijeće Hrvatskoga pulmološkog društva.

Proces postizanja konsenzusa i izrade lokalnih smjernica proveden je sukladno sa svjetskim standardima, na način precizno definiran u literaturi.[2–4] Postupak izrade radne verzije dokumenta uključio je analizu smjernica Globalne inicijative za astmu, Smjernice Britanskoga i Američkoga pulmološkog društva, kao i pretraživanje važnijih baza podataka stručne medicinske literature (Medline, Cochrane Database of Systemic Reviews).

Navodima u Smjernicama pridruženi su dokazi odgovarajuće razine. Razina dokaza »A« označava usuglašene zaključke temeljene na sustavnim pregledima velikih kontroliranih kliničkih ispitivanja (metaanalize) te rezultatima većeg broja pojedinačnih randomiziranih kliničkih ispitivanja (RKI). Razina dokaza »B« označava usuglašene zaključke temeljene na manjem broju RKI provedenih u manjeg broja ispitanika, odnosno analizu podgrupa u RKI ili metaanalizama RI. Razina dokaza »C« označava usuglašene zaključke temeljene na opservacijskim ispitivanjima odnosno na nerandomiziranim KI. Navodi za koje u dostupnoj literaturi ne postoje dovoljno pouzdani dokazi i za koje je bio potreban konsenzus Radne skupine označeni su razinom dokaza »D«. Razina dokaza i njihovo podrijetlo usklađeni su sa Sackettovom klasifikacijom.[5]

U sljedećoj fazi izrade Smjernica članovima Radne skupine dostavljena je radna verzija dokumenta uz naputak da pojedini član usporedi određeni segment dokumenta sa postojećim stručnim saznanjima te ga po potrebi korigira i/ili dopuni. Na radnom sastanku u ožujku 2006. proveden je postupak usuglašavanja sadržaja Smjernica, formuliran je dokument koji je potom dostavljen članovima Radne skupine na pregled i potvrdu. U svibnju 2006. ovaj je dokument predstavljen zainteresiranim pulmolozima, alergolozima i liječnicima opće medicine pri čemu je auditorij potaknut na diskusiju. Prikupljene primjedbe analizirane su na novom sastanku Radne skupine, a tekst smjernica je potom objavljen na internetskim stranicama Kliničke bolnice Dubrava i Dječje bolnice Srebrnjak uz mogućnost dodatne raščlambe i sugestija. Finalna verzija dokumenta prikazana je na sastanku Radne skupine u lipnju 2006. god.

Radna skupina željela je u konačnici prirediti koncizan i jednostavno primjenjiv dokument radi čega su obrađeni aspekti dijagnosticiranja i liječenja astme s najvećim praktičnim značenjem te pitanja koja prema mišljenju Radne skupine zaslužuju poseban osvrt.

Rezultati

1. Definicija astme

Astma je kronična upalna bolest dišnih putova u kojoj sudjeluju brojne upalne i konstitutivne stanice te različiti upalni posrednici.[6] Bolest se klinički manifestira ponavljanim napadajima »piskanja«, zaduhe, pritiska u prsima i kašlja. Ovi su napadaji obično udruženi s difuznom varijabilnom opstrukcijom dišnih putova koja je najčešće reverzibilna, bilo spontano ili uz liječenje. Navedena upala uzrokuje hiperreaktivnost dišnih putova na različite podražaje, a u nekih bolesnika rezultira trajnim morfološkim promjenama struktura dišnih putova što uzrokuje određeni stupanj ireverzibilne bronhoopstrukcije.

2. Dijagnoza

Dijagnoza astme temelji se na simptomima i dijagnostičkim postupcima. Spirometrijsko mjerenje plućne funkcije osnovna je metoda dijagnoze, procjene težine i praćenja liječenja astme. Spirometrijski se mjere razina bronhoopstrukcije i njezina reverzibilnost. Kriterij bronhoopstrukcije jest sniženje FEV_1 ispod 80% od očekivanoga, uz snižen omjer FEV1/FVC. Dijagnostičku važnost ima dokaz reverzibilnosti bronhoopstrukcije (porast FEV_1 ≥12% i >200 mL) nakon udisanja salbutamola (15–20 minuta). Odsutnost reverzibilnosti ne isključuje astmu. U dijagnozi i praćenju astme može poslužiti i kućno mjerenje dnevne varijabilnosti vršnog ekspiracijskog protoka zraka (PEF). Dijagnostičku važnost ima večernji PEF ≥10% u odnosu na jutarnji (≥20% u bolesnika koji rabi bronhodilatator). U dijagnostici se još izvode specifični (alergen) i nespecifični (metakolin, histamin) bronhoprovokacijski testovi.

2.1. Podjela prema težini bolesti

Podjela prema težini bolesti temelji se na prepoznatljivim simptomima i nalazu plućne funkcije prije primijenjenog liječenja (tablica 1). Stupanj težine određuje se prema najlošijem parametru. Svakom stupnju bolesti primjerena je određena razina liječenja.

U situaciji kada bolesnik uzima lijekove za astmu, određivanje stupnja težine bolesti je složeniji postupak. Tada se preporučuje, na temelju nalaza plućne funkcije i procjene simptoma, odrediti stupanj kontrole bolesti, a liječenje prilagoditi utvrđenom stupnju. U procjeni simptoma koristan je validirani upitnik o kontroli astme (ACT, *Asthma control test* Američkoga pulmološkog društva).

Tablica 1. *Podjela astme prema stupnju težini u neliječenih bolesnika*
Table 1. *Asthma classification (severity-based) in untreated patients*

Stupanj astme Asthma grade	Dnevni simptomi Daytime symptoms	Noćni simptomi Night-time symptoms	Plućna funkcija Pulmonary function
1. stupanj/grade I Povremena /intermittent	<1 × tjedno ili bez simptoma /<1 × weekly or without symptoms	≤2 × mjesečno /≤2 × monthly	FEV1 ili/or PEF: ≥80%, PEF varijabilnost <20% /≥80%, PEF variability <20%
2. stupanj/grade II Blaga trajna /mild persistent	≥1 × tjedno ali <1 × dnevno ≥1 × weekly but <1 × daily	>2 × mjesečno />2 × monthly	FEV1 ili/or PEF: ≥80%, PEF varijabilnost 20–30% /≥80%, PEF variability 20–30%
3. stupanj/grade III Umjerena trajna /moderate persistent	Svakodnevni, svakodnevno udisanje salbutamola/Every day, everyday salbutamol inhalation	>1 × tjedno >1 × weekly	FEV1 ili/or PEF: 60–80%, PEF varijabilnost >30% /60–80%, PEF variability >30%
4. stupanj/grade IV Teška trajna /severe persistent	Trajni, ograničena fizička aktivnost /Continual, limited physical activity	česti/frequent	FEV1 ili/or PEF: ≤60%, PEF varijabilnost >30% /≤60%, PEF variability >30%

3. Ciljevi liječenja astme

Cilj liječenja astme je potpuna kontrola bolesti. To znači nestanak simptoma, postizanje i održavanje maksimalne plućne funkcije, smanjenje broja i težine egzacerbacija, postizanje najbolje kvalitete života oboljeloga, smanjenje morbiditeta i mortaliteta te sprječavanje nastanka trajnog oštećenja plućne funkcije. Sve navedeno treba postići uz minimalne nuspojave liječenja.

4. Prevencija astme

Mjere primarne prevencije astme provode se prenatalno i u prvim godinama života. Izloženost duhanskom dimu i produktima izgaranja duhana u prenatalnom periodu i u prvim godinama života djeteta povećava rizik od ranog piskanja (razina dokaza A). Utjecaj prenatalne ekspozicije alergenima (bez obzira na vrijeme ekspozicije, vrstu i koncentracije alergena) jest dvojben, a provedba dijetetskih mjera u trudnoći radi prevencije alergijskih bolesti u djeteta se ne preporučuje (razina dokaza A). Izbjegavanje proteina kravljeg mlijeka, jaja i ribe u prehrani dojenčeta, kao i dužina dojenja, te prehrana majke tijekom laktacije, nemaju preventivni učinak na pojavu alergijskih bolesti dišnih putova (razina dokaza A). Podaci o značenju izloženosti inhalacijskim alergenima u prvim godinama života su kontradiktorni. Manja izloženost alergenima grinja iz kućne prašine u ranome postnatalnom periodu smanjuje rizik od senzibilizacije i pojave ranih simptoma astme (razina dokaza A). Djeca koja odrastaju u okolišu s većom koncentracijom bakterijskih antigena rjeđe obolijevaju od astme (higijenska hipoteza) (razina dokaza B). Probiotici ne utječu na pojavu astme (razina dokaza B). Sekundarna prevencija astme provodi se u osoba koje su senzibilizirane na okolišne alergene, ali nisu oboljele od astme. Antihistaminici u neke djece s atopijskim dermatitisom smanjuju rizik od pojave astme (razina dokaza B), a specifična imunoterapija smanjuje rizik od astme u djece sa simptomima alergijskog rinokonjunktivitisa (razina dokaza B). Tercijarna prevencija astme znači prevenciju pogoršanja bolesti i učestalosti egzacerbacija astme. Skupe i kompliciranе mjere kontrole unutarnjeg okoliša radi smanjenja koncentracije alergena grinja, kućnih ljubimaca i spora plijesni korisne su (razina dokaza B). Izbjegavanje izlaganja duhanskom dimu (aktivno i pasivno pušenje) treba preporučiti svim bolesnicima s astmom jer smanjuje učestalost i težinu simptoma, potrebu za simptomatskim lijekovima te poboljšava učinak protuupalne terapije (razina dokaza B).

5. Liječenje stabilne bolesti

Naputci navedeni u daljnjem tekstu olakšavaju terapijske odluke i pridonose ujednačenom liječenju astme, i to lijekovima za koje postoje čvrsti dokazi učinkovitosti. Astma je heterogena bolest s velikim individualnim razlikama u manifestacijama i odgovoru na primijenjeno liječenje,[7–9] pa se nalaže pristup koji akceptira te razlike. Terapijske odluke kliničara trebaju se temeljiti na poznavanju prirodnog tijeka bolesti, mehanizama djelovanja pojedinih lijekova, ali i razumijevanju stanja, želja i mogućnosti samog bolesnika. Sukladno tomu bolesnik može i treba aktivno sudjelovati u liječenju svoje bolesti,[10,11] a liječnik je dužan poticati i kontrolirati njegovu suradljivost te omogućiti redovito praćenje uspjeha liječenja[12] (razina dokaza B).

5.1. Nefarmakološko liječenje

U bolesnika s alergijskom astmom specifična imunoterapija (SIT) ima koristan terapijski učinak, smanjuje intenzitet, trajanje i učestalost simptoma, potrebu za lijekovima i poboljšava bronhalnu hiperreaktivnost (razina dokaza A). Učinak je bolji u monosenzibiliziranih bolesnika.[13] Ovi se podaci odnose na supkutanu primjenu imunoterapije, dok su podaci o učinkovitosti oralne, inhalacijske, intranazalne ili sublingvalne primjene značajno oskudniji. Prije provođenja imunoterapije treba razmotriti omjer koristi i potencijalnog rizika liječenja (razina dokaza A). Kontrola okoliša radi smanjenja koncentracije alergena i onečišćenja zraka te izbjegavanje poznatih pokretača astme koristan su čimbenik uspješnog liječenja astme[14,15] (razina dokaza B) osobito u kombinaciji s farmakološkim liječenjem (razina dokaza A). Nije dokazan učinak dijetetskih mjera na tijek i težinu astme kao ni koristan učinak uređaja za ionizaciju, filtriranje ili ovlaživanje/sušenje zraka u kući.[16] Nema dovoljno dokaza da bi se alternativne i komplementarne metode liječenja (homeopatija, akupunktura, herbalni preparati) preporučile u liječenju astme.

5.2. Farmakološko liječenje

Astmu karakterizira trajno prisutna upala dišnih putova i promjenjivo suženje dišnih putova (razina dokaza A). Sukladno ovim postavkama lijekovi za astmu dijele se na simptomatske (bronhodilatatori) i temeljne (protuupalni). Kombiniranjem ovih lijekova u većine bolesnika može se postići dobra ili potpuna kontrola bolesti. Radi brzog uklanjanja simptoma rabe se simptomatski lijekovi, i to ugl. simpatikomimetici (selektivni $beta_2$-agonisti) brzog i kratkog djelovanja (SABA) (razina dokaza A). U našim prilikama to je salbutamol za uporabu po potrebi.

Treba istaknuti potrebu dugotrajnoga protuupalnog liječenja u svim oblicima trajne astme, često i nakon nestanka simptoma bolesti (razina dokaza A). Dokazano je da se pokazatelji aktivnosti upalne reakcije kontinuirano poboljšavaju primjenom protuupalnih lijekova u periodu dužem od godine dana (razina dokaza A). Inhalacijski glukokortikoidi (ICS) najučinkovitiji su protuupalni lijekovi u liječenju astme[17–19] (razina dokaza A). Njihova primjena omogućuje dobru kontrolu bolesti i vjerojatno sprječava gubitak plućne funkcije karakterističan za neadekvatno liječene bolesnike (razina dokaza B). Iz praktičnih razloga važno je poznavati niske, srednje i visoke doze pojedinih ICS, kao i ekvipotentne doze različitih ICS.[20] Usporedne doze ICS dostupnih na našem tržištu navedene su na tablici 2.

Uz ICS, u liječenju astme se rabe i drugi protuupalni lijekovi od kojih je na našem tržištu dostupan antagonist leukotrijenskih receptora (LTRA) montelukast.[21] Ovaj se lijek rabi u monoterapiji blage trajne astme te kao dodatak ICS u

Tablica 2. *Ekvipotentne doze inhalacijskih glukokortikoida*
Table 2. *Equipotent doses of inhaled glucocorticoids*

IGK /IGC	Niska doza Low dose	Srednja doza Medium dose	Visoka doza High dose
beklometazon /beclomethasone	200–500	500–1000	>1000
budezonid /budesonide	200–600	600–1000	>1000
flutikazon /fluticasone	100–250	250–500	>500
ciklezonid /cyclesonide	80–160	160–320	>320

Legenda/Legend:
IGK/KGC – inhalacijski glukokortikoid/inhaled glucocorticoid

težim oblicima bolesti (razina dokaza A). Simpatikomimetici (bronhodilatatori) s produženim djelovanjem (LABA) dodaju se bolesnicima sa srednje teškom i teškom trajnom astmom[22] (razina dokaza A). Povećana ili trajna potreba za SABA, više od jedanput na tjedan, upućuje na lošu kontrolu bolesti i indicira promjenu primijenjene osnovne terapije. Monoterapija s LABA je apsolutno kontraindicirana u astmi jer može dovesti do slabljenja kontrole astme i do egzacerbacija opasnih za život (razina dokaza A).

5.2.1. Povremena astma

Ovaj oblik bolesti karakteriziraju relativno rijetki i blagi simptomi zbog čega u pravilu nije indicirana primjena temeljnih, protuupalnih lijekova. Dostatni su simpatikomimetici kratkog djelovanja (salbutamol) prilikom pojave simptoma, odnosno u njihovoj prevenciji (prije izlaganja poznatim pokretačima) (razina dokaza A). Brojna ispitivanja dokazuju aktivnu upalu u dišnim putovima i ove skupine bolesnika pa se sve češće raspravlja o opravdanosti primjene protuupalnih lijekova osobito radi prevencije remodeliranja bronha (razina dokaza C). Za sada ne postoji dovoljno dokaza za takav pristup, ali se preporučuje redovita kontrola plućne funkcije, uključujući bronhodilatacijski test i kod normalnog nalaza plućne funkcije te stalno praćenje razine kontrole bolesti (ACT), a kada je moguće, pratiti i objektivne pokazatelje upale (FeNO, bronhalna hiperreaktivnost, eozinofili u iskašljaju). U slučaju indikacije čini se oportunim procijeniti terapijski učinak protuupalnog liječenja tijekom 1–3 mjeseca. Drugi razlog za uvođenje trajnoga protuupalnog liječenja u ovakvih bolesnika je težina napadaja. Protuupalno liječenje je indicirano ako su napadaji, iako rijetki, teški (razina dokaza D).

5.2.2. Blaga trajna astma

U bolesnika s blagom trajnom astmom indicirana je primjena protuupalnih lijekova (razina dokaza A). Liječenje se preporučuje započeti niskim ili srednje visokim dozama ICS.[23] Alternativni izbor je montelukast (razina dokaza A). Pri odabiru treba imati na umu da ICS imaju snažniji protuupalni učinak te učinkovitije korigiraju sve parametre kontrole astme, osobito pokazatelje plućne funkcije, broj egzacerbacija i potrebu za simptomatskim lijekovima (razina dokaza A). Montelukast ima slabiji protuupalni učinak, djelotvoran je u značajno manjeg broja bolesnika (razina dokaza A). Primjena montelukasta je jednostavnija,[24] a nuspojave su rjeđe[25] (razina dokaza A). U slučaju primjene ICS čini se primjerenijim započeti liječenje srednjim dozama lijeka (razina dokaza A). Pri kontrolnim pregledima, u razmacima od 3 mjeseca, preporučuje se sukladno stupnju kontrole sniziti dozu lijeka na najnižu koja održava potpunu kontrolu bolesti. ICS dostupni na našem tržištu imaju u ekvipotentnim dozama sličan terapijski profil (razina dokaza A). U blagoj trajnoj astmi nije indicirano započeti liječenje kombinacijom lijekova. Potpunu kontrolu bolesti treba pokušati postići i održati monoterapijom prema navedenim naputcima[26] (razina dokaza A).

5.2.3. Umjerena trajna astma

U ovom obliku astme liječenje se započinje kombinacijom srednjih doza ICS i simpatikomimetika dugog djelovanja (LABA) (razina dokaza A). Ovaj oblik liječenja učinkovitiji je i sigurniji od monoterapije visokim dozama ICS. Kao zamjena za LABA u kombinacijskom liječenju mogu se rabiti peroralni teofilinski preparati ili montelukast.[27,28] Kombinacija ICS i LABA učinkovitija je nego kombinacija ICS s teofilinom (razina dokaza B) ili montelukastom (razina dokaza A) u svim aspektima praćenja bolesti, poglavito nalazima plućne funkcije, broju egzacerbacija i potrebi za simptomatskim lijekovima. Kombinacije flutikazona i salmeterola te budezonida i formoterola imaju sličan terapijski profil (razina dokaza A). Preporučuje se kombinaciju ICS i LABA dati u jednom raspršivaču.[29] Ovakav način primjene povećava suradljivost bolesnika[30] te onemogućuje potencijalno opasnu primjenu LABA kao monoterapije. U umjerenoj trajnoj astmi cilj liječenja je potpuna kontrola bolesti uz primjenu srednjih doza ICS uz kombinaciju ili bez kombinacije s LABA ili LTRA. Ako to nije moguće postići, cilj nam je postizanje dobre kontrole bolesti kombiniranim liječenjem.

5.2.4. Teška trajna astma

Liječenje ovog oblika astme obično zahtijeva dnevnu primjenu više temeljnih lijekova. Kombinacija ICS (u visokoj dozi) i LABA temelj je liječenja trajne teške astme[31] (razina dokaza A). Bolju je kontrolu moguće postići primjenom ICS 4 puta na dan umjesto uobičajene primjene 2 puta na dan (razina dokaza A). U slučaju neadekvatne kontrole bolesti dodaju se sustavni glukokortikoidi kao dugotrajna terapija u najnižoj mogućoj dozi (5 mg/dan) prednizolona ili ekvivalenta kao jednokratna jutarnja doza kako bi se smanjile sustavne nuspojave[32,33] (razina dokaza A). Može se procijeniti uvođenje antikolinergika,[34] teofilina (razina dokaza B) i antileukotrijena iako ne postoje dokazi da ovi lijekovi imaju dodatni terapijski učinak (razina dokaza B). Cilj liječenja je postići dobru kontrolu bolesti i što manji broj teških egzacerbacija te minimalizirati potrebu za primjenom sustavnih glukokortikoida. Za postizanje tog cilja opravdano je primijeniti trajno visoke doze ICS (razina dokaza A). Dokazano je da flutikazon u dozi višoj od 2.000 μg/dan može značajno smanjiti potrebu za sustavnim glukokortikoidima te smanjiti njihove nuspojave[35] (razina dokaza A). I u ovih bolesnika preporučuje se primjena ICS i LABA u jednom raspršivaču (razina dokaza B). U bolesnika s alergijskom srednje teškom i teškom astmom valja razmotriti uporabu monoklonskog anti-IgE-protutijela (omalizumab) kao drugu liniju liječenja (razina dokaza A). Terapijske opcije koje omogućuju sniženje doze peroralnih glukokortikoida u bolesnika s teškom trajnom astmom uključuju troleandromicin, metotreksat (razina dokaza B), ciklosporin i soli zlata.

5.3. Praćenje bolesnika

U bolesnika s astmom potrebno je redovito praćenje simptoma, plućne funkcije i stupnja kontrole astme (razina dokaza B) te nuspojava. Kod stabilne bolesti kontrola se preporučuje u intervalima ne kraćim od 3 mjeseca. Rjeđe kontrole značajno smanjuju suradnju bolesnika i obično rezultiraju lošijom kontrolom bolesti (razina dokaza B). U slučaju potpune kontrole (ACT=25 i spirometrija u granicama očekivanih vrijednosti) u trajanju od 3 do 6 mjeseci može se pokušati postupno smanjivanje terapije (razina dokaza D). U nejasnim slučajevima može se tražiti mjerenje bronhalne reaktivnosti (razina dokaza D). Ako se bolesnik liječi kombinacijom ICS i LABA, treba izostaviti LABA te nastaviti liječenje jednakom dozom ICS u monoterapiji (razina dokaza D). U tom je slučaju moguća daljnja oprezna redukcija doze ICS. Pitanje prekidanja protuupalne terapije, osobito u bolesnika sa srednje teškom trajnom astmom (u onih s teškom trajnom to u pravilu nije moguće) još je uvijek predmet diskusije. Preporučuje se postupno snižavanje do minimalne doze održavanja, evtl. do primjene jedanput na dan.

Kod odluke o prekidu protuupalnog liječenja savjetuje se objektivan pokazatelj kontrole upale (normalizacija broja eozinofila u iskašljaju, normalan nalaz NO u izdahnutom zraku, normalna reaktivnost bronha i sl.) (razina dokaza D). Ove parametre valja kontrolirati unutar nekoliko tjedana nakon izostavljanja protuupalnih lijekova, te u slučaju pogoršanja ovih nalaza, čak i u odsutnosti simptoma, ponovno uvesti temeljne lijekove (razina dokaza D). Ako tijekom redukcije doze ICS dođe do gubitka kontrole bolesti, potrebno je intenzivirati terapiju do razine uz koju je bolest bila pod kontrolom. Za uspješno liječenje astme nužno je i otkrivanje i liječenje pridruženih bolesti. Najčešća bolest pridružena astmi jest alergijski rinitis koji se nalazi kod do 75% oboljelih od astme. Iako aktivni alergijski rinitis pogoršava simptome astme, nema sigurnih dokaza da liječenje alergijskog rinitisa značajno pridonosi boljoj i uspješnijoj kontroli astme (razina dokaza A). U bolesnika s rinitisom i astmom potrebno je primijeniti maksimalno učinkovito liječenje na obje razine[36,37] (razina dokaza A).

6. Liječenje egzacerbacija

Do akutnog pogoršanja astme najčešće dolazi zbog kontakta s visokim koncentracijama alergena, infekcije (najčešće virusne), napora ili aeroonečišćenja. Akutno pogoršanje može biti posljedica neadekvatnog liječenja protuupalnim lijekovima. Ono može nastati postepeno, za nekoliko dana ili naglo, u nekoliko sati. Odluku o načinu liječenja i potrebi hospitalizacije donosimo na osnovi procjene težine egzacerbacije (tablica 3).

Egzacerbacije astme treba liječiti kratkotrajnom primjenom sustavnih kortikosteroida jer oni smanjuju težinu pogoršanja, duljinu liječenja i potrebu za simpatikomimeticima[38] (razina dokaza A). Primjenu sustavnih glukokortikoida treba započeti što prije. Primjena ovih lijekova tijekom prvog sata pogoršanja značajno smanjuje potrebu za hospitalizacijom (razina dokaza B). Ovaj povoljni učinak veći je u težim egzacerbacijama i u bolesnika koji inače ne uzimaju peroralne glukokortikoide.

Doze niže od 80 mg metilprednizolona pokazale su se dovoljnima. Veće doze ne daju dodatni terapijski učinak, a povećavaju rizik od nuspojava[39] (razina dokaza B). Peroralna primjena jednako je učinkovita kao i sustavna (razina dokaza B). Uporaba ICS nije indicirana u akutnim pogoršanjima astme.[39–41] Uz sustavne glukokortikoide, u teškim egzacerbacijama preporučuje se kontinuirana primjena inhalacijskih simpatikomimetika jer je taj način primjene učinkovitiji od intermitentne primjene,[42] siguran je i dobro se podnosi. Nema dokaza prednosti iv. primjene simpatikomimetika u odnosu na inhalacijske.[43] Magnezij sulfat ($MgSO_4$) u dozi od 1,2 do 2 g iv./20 min. može se primijeniti kod teškog napadaja astme, i to kod bolesnika koji ne reagiraju na standardnu terapiju. Inhalacijska primjena magnezija nije se pokazala učinkovitom (razina dokaza C).

7. Liječenje astme u trudnica

Astma nije kontraindikacija za trudnoću. U trudnica s loše reguliranom umjerenom i teškom trajnom astmom češći su preeklampsija i prijevremeni porod, a učestaliji su i perinatalni mortalitet i niža porođajna težina novorođenčeta.[44] Iako su egzacerbacije astme u trudnoći češće u žena s težom astmom, tijek astme u trudnoći ne može se pouzdano predvidjeti na temelju stupnja težine astme prije trudnoće.[45–47] Zbog toga su u trudnoći potrebne češće liječničke kontrole[48,49] (razina dokaza B). Primjena simpatikomimetika kratkog djelovanja u trudnoći je sigurna, ne postoje izvještaji o evtl. teratogenosti, a mogu se primijeniti i u laktaciji (razina dokaza B). U trajnim oblicima bolesti svakodnevna primjena ICS je prvi terapijski odabir[50–54] (razina dokaza B). Zbog najviše podataka o sigurnosti njihove primjene preporučuje se primjena budezonida[55–57] (razina dokaza B). Ako je astma prije trudnoće bila dobro regulirana nekim drugim ICS, u trudnoći ga ne treba mijenjati (razina dokaza C). U umjereno teškoj astmi propisuju se srednje visoke doze ICS, a po potrebi se dodaju LABA (ako se srednje visokim dozama ICS ne može postići zadovoljavajuća razina kontrole bolesti). Alternativno i uz oprez mogu se dodati i teofilini s produženim djelovanjem ili antileukotrijeni. U teškoj trajnoj astmi rabe se visoke doze ICS, a po potrebi i peroralni glukokortikoidi. U egzacerbaciji astme u trudnica rabe se SABA i sustavni glukokortikoidi, a osobita se pažnja posvećuje optimalnoj primjeni kisika radi prevencije hipoksemije ploda.

Tablica 3. *Inicijalna procjena težine egzacerbacije*
Table 3. *Initial assessment of asthma exacerbation severity*

	Blaga Mild	Umjerena Moderate	Teška[1] Severe
Iscrpljenost /Exhaustion	Ne/No	Ne/No	Da uz paradoksne pokrete prsnog koša Yes, with paradoxical chest wall movement
Govor u ... /Speech in…	rečenicama /sentences	frazama /phrases	riječima /words
Puls/Pulse rate	<100/min	100–120/min	>120/min[2]
Paradoksni puls Paradoxical pulse	nije izražen <10 mmHg /not marked <10 mmHg	može biti izražen 10–25 mmHg /can be marked 10–25 mmHg	često izražen >25 mmHg[3] /often marked >25 mmHg[3]
Centralna cijanoza Central cyanosis	Nema je /No	Može postojati /Possible	Skoro uvijek prisutna /Almost always
Intenzitet piskanja Wheeze intensity	Varijabilan /Variable	Umjereno jak do jak /Moderate to severe	Često tišina /Often silence
PEF	>75%	50–75%	<50% ili <100 L/min[4]
Pulsna oksimetrija (HbO_2) /Pulse oximetry	>95%	92–95%	<92%[5]
Acidobazni status /Acide-base status	Nije potreban /Not needed	Ukoliko je loš odgovor na početno liječenje If poor response to initial treatment	Da[6]/Yes

[1] Bilo koji od ovih parametara ukazuje na tešku egzacerbaciju /Any of these parameters point to severe exacerbation
[2] Moguća bradikardija neposredno prije respiracijskog aresta /Possible bradycardia immediately before respiratory arrest
[3] Nepouzdan znak opstrukcije, ukoliko ga nema može značiti i umor muskulature /Unreliable sign of obstruction, if not present it can mean muscle fatigue
[4] Često ga nije moguće učiniti/Often it cannot be done
[5] Mjerenje HbO_2 je važno jer neki bolesnici ne izgledaju cijanotični /HbO_2 measurement is important because some patients do not appear cyanotic
[6] $PaCO_2$>50 mm Hg ili PaO2<60 mm Hg ukazuju na zatajivanje disanja /$PaCO_2$>50 mm Hg or PaO_2<60 mm Hg point to respiratory failure

Rasprava

Skupina stručnjaka okupljena pri Hrvatskome pulmološkom društvu izradila je Nacionalne smjernice za liječenje astme koristeći se međunarodno prihvaćenom znanstvenom

metodologijom.[58] Prema saznanju autora ovo su prve smjernice izrađene na rečeni način u Republici Hrvatskoj. Radna verzija Smjernica u više navrata izložena je medicinskoj javnosti na konstruktivne i utemeljene sugestije pri čemu je zamijećena potreba za pojednostavnjenjem i većom preciznosti navedenih tvrdnji, a što je u daljnjem postupku i učinjeno.

Članovi Radne skupine smatraju izradu nacionalnih smjernica potrebnom iz više razloga. Postojanje i primjena nacionalnih smjernica pridonose ujednačavaju dijagnostičkih i terapijskih postupaka te povećavaju kvalitetu zdravstvene zaštite. Naime, u kvalitetnoj zdravstvenoj zaštiti provode se samo medicinski postupci s dokazanom kliničkom učinkovitosti. Postupci za koje to ne vrijedi ne uvode se u kliničku praksu ili se iz nje izostavljaju. Ovaj stav višestruko je potvrđen u literaturi. Balogh i sur. pokazali su da je uporaba kliničkih smjernica za liječenje prijeloma zdjelice smanjila smrtnost od ove bolesti pet puta.[59]

Pri donošenju dijagnostičkih i terapijskih naputaka strukovne udruge imaju najveću važnost. Od 1999. god. u Velikoj Britaniji djeluje Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost (*National Institute for Health and Clinical Excellence*, NICE).[60] Stavovi koje predlaže NICE, tj. sadržaj njihovih smjernica neovisni su o zdravstvenoj administraciji, a zasnivaju se na stavovima pojedinih strukovnih udruženja. Premda ministar zdravstva Velike Britanije ima pravo predložiti administraciji da ne prihvati te stavove, to se do sada nije dogodilo.

Prihvaćanje smjernica i njihova primjena lakši su kada u njihovoj izradi sudjeluju lokalni stručnjaci. Takav dokument u pravilu akceptira lokalne ekonomske, kulturne i tradicijske značajke te ima znatno veće izglede za široku implementaciju. Konačno, nacionalne smjernice trebaju odrediti i pravno-medicinski okvir u prosudbi primjerenosti određenog medicinskog ili dijagnostičko-terapijskog postupka te omogućiti veću sigurnost liječniku-praktičaru u odabiru dijagnostičkog postupka i načina liječenja.

Iznesene nacionalne smjernice temelje se na suvremenim znanstvenim dokazima i posljednjoj reviziji smjernica GINA. Ovi podaci razrađeni su i predloženi na način za koji autori vjeruju da je primjenjiv u svakodnevnoj liječničkoj praksi. Ako je točna tvrdnja da će se smjernice uspješnije implementirati ako su utemeljene na kvalitetnim dokazima, ako nisu kontroverzne u svom sadržaju, ako su kompatibilne sa stavovima liječnika koji ih provode te ako su jasno i precizno napisane,[61] onda valja pretpostaviti da će predložene Smjernice imati dobru budućnost.

Izrada Smjernica samo je prvi korak prema podizanju kvalitete liječenja astme. Nakon tiskanja ovog dokumenta potrebno je odabrati optimalan način njihove implementacije. Stručna literatura sugerira distribuciju tiskanih edukacijskih materijala tijekom kratkih radnih sastanaka s krajnjim korisnicima njihova sadržaja.[62] Nakon toga potrebno je procijeniti uspješnost implementacije Smjernica i njihovu učinkovitost. Proces uspješne primjene Smjernica usko je vezan uz suradljivost liječnika i ostalih subjekata uključenih u sustav zdravstvene skrbi.

Radna skupina planira redovito, najmanje jedanput u petogodišnjem periodu, prilagoditi sadržaj postojećih Smjernica u skladu s recentnim znanstvenim saznanjima. U slučaju osobito važnih novosti i otkrića, korekcija će se provesti i prije navedenog roka.

LITERATURA

1. *Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J.* (GOAL Investigators Group). Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma ControL study. Am J Respir Crit Care Med 2004;170: 836–44.
2. *Herrin J, Etchason JA, Kahan JP, Brook RH, Ballard DJ, Kerr L.* Effect of panel composition on physician ratings of appropriateness of abdominal aortic aneurysm surgery: elucidating differences between multispecialty panel results and specialty society recommendations. Health Policy 1997;42:67–81.
3. *Shekelle PG, Woolf H, Eccles M, Grimshaw J.* Clinical guidelines: Developing Guidelines. Br Med J 1999;318:593–596.
4. *Korolija D, Sauerland S, Wood-Dauphinée S.* Review article: Evaluation of quality of life after laparoscopic surgery. Evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery. Surg Endosc 2004;18:879–97.
5. *Sackett DL, Strauss DE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB.* Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM, 2 izd. London: Churchill Livingstone; 2000, str. 25–6.
6. *van Rensen E, Sont J, Evertse C.* Bronchial CD_8 cell infiltrate and lung function decline in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005;172: 837–41.
7. *Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP.* Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of $beta_2$ adrenoceptor polymorphism. Thorax 2000;55:762–7.
8. *Israel E, Chinchilli VM, Ford JG.* Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. Lancet 2004;364:1505–12.
9. *Iannuzzi MC, Maliarik M, Rybicki B.* Genetic polymorphisms in lung disease: bandwagon or breakthrough? Respir Res 2002;3:15.
10. *Toelle BG, Ram FSF.* Written individualised management plans for asthma in children and adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD002171.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD002171.pub2.
11. *Powell H, Gibson PG.* Options for self-management education for adults with asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD004107. DOI: 10.1002/14651858.CD004107.
12. *Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Davis DA, Haynes RB, Freemantle N, Harvey EL.* Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1997, Issue 4. Art. No.: CD000409. DOI: 10.1002/14651858.CD000409.
13. *Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM.* Allergen immunotherapy for asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No.: CD001186. DOI: 10.1002/14651858.CD001186.
14. *Götzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML.* House dust mite control measures for asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD001187.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD001187.pub2.
15. *Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M.* Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD002989. DOI: 10.1002/14651858.CD002989.
16. *Singh M, Bara A, Gibson P.* Humidity control for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD003563. DOI: 10.1002/14651858.CD003563.
17. *Adams N, Bestall J, Jones P.* Inhaled budesonide at different doses for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2. Art. No.: CD003271. DOI: 10.1002/14651858.CD003271.
18. *Adams N, Bestall J, Jones PW.* Inhaled budesonide for chronic asthma in children and adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 4. Art. No.: CD003274. DOI: 10.1002/14651858.CD003274.
19. *Adams N, Bestall JM, Jones PW.* Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD003534. DOI: 10.1002/14651858.CD003534.
20. *Adams N, Bestall JM, Lasserson TJ, Jones PW.* Inhaled fluticasone versus inhaled beclomethasone or inhaled budesonide for chronic asthma in adults and children. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD002310.pub3. DOI: 10.1002/14651858.CD002310.pub3.
21. *Jayaram L, Pizzichini E, Lemiere C.* Steroid naive eosinophilic asthma: anti-inflammatory effects of fluticasone and montelukast. Thorax 2005; 60:100–5.
22. *EH Walters, Walters JAE, Gibson, MDP.* Long-acting beta agonists for stable chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD001385. DOI: 10.1002/14651858.CD001385.
23. *Powell H, Gibson PG.* High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No.: CD004109.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004109.pub2.
24. *Breekveldt-Postma NS, Gerrits CM, Lammers JW.* Persistence with inhaled corticosteroid therapy in daily practice. Respir Med 2004;98: 752–9.
25. *Diamant Z, van der Molen T.* Treating asthma: is there a place for leukotriene receptor antagonists? Respir Med 2005;99:655–62.
26. *Powell H, Gibson PG.* Initial starting dose of inhaled corticosteroids in adults with asthma: a systematic review. Thorax 2005;60:93–4.

27. *Ducharme F, Schwartz Z, Kakuma R.* Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD003133.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003133.pub2.
28. *Ram FSF, Cates CJ, Ducharme FM.* Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. No.: CD003137.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003137.pub2.
29. *Lipworth BJ, Fardon TC.* Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. J Allergy Clin Immunol 2004;113:78.
30. *Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R.* Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? Eur Respir J 2005;26:819–828
31. *Walters EH, Walters J, Gibson P, Jones PW.* Inhaled short acting beta2-agonist use in chronic asthma: regular versus as needed treatment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD001285. DOI: 10.1002/14651858.CD001285.
32. *Mash B, Bheekie A, Jones PW.* Inhaled versus oral steroids for adults with chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD002160. DOI: 10.1002/14651858.CD002160.
33. *Jones A, Fay JK, Burr M, Stone M, Hood K, Roberts G.* Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD003537. DOI: 10.1002/14651858.CD003537.
34. *Westby M, Benson M, Gibson P.* Anticholinergic agents for chronic asthma in adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD003269.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003269.pub2.
35. *Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA , Bota GW.* Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD000195. DOI: 10.1002/14651858.CD000195.
36. *Taramarcaz P, Gibson PG.* Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD003570. DOI: 10.1002/14651858.CD003570.
37. *Cruz A.* The »united airways« require an holistic approach to management. Allergy 2005;60:871–4.
38. *Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW.* Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD002178. DOI: 10.1002/14651858.CD002178.
39. *Edmonds ML, Camargo CA Jr, Pollack CV Jr, Rowe BH.* Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD002308. DOI: 10.1002/14651858.CD002308.
40. *Harrison TW, Oborne J, Newton S, Tattersfield AE.* Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. Lancet 2004;363:271–5.
41. *Edmonds ML, Camargo CA Jr, Brenner BE, Rowe BH.* Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 3. Art. No.: CD002316. DOI: 10.1002/14651858.CD002316.
42. *Camargo CA Jr, Spooner CH, Rowe BH.* Continuous versus intermittent beta-agonists for acute asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No.: CD001115. DOI: 10.1002/14651858.CD001115.
43. *Cates CJ, Bara A, Crilly JA, Rowe BH.* Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD000052. DOI: 10.1002/14651858.CD000052.
44. *Triche EW, Saftlas AF, Belanger K.* Association of asthma diagnosis, severity, symptoms, and treatment with risk of preeclampsia. Obstet Gynecol 2004;104:585–93.
45. *Gluck JC.* The change of asthma course during pregnancy. Clin Rev Allergy Immunol 2004;26:171–80.
46. *Kwon HL.* Effect of pregnancy and stage of pregnancy on asthma severity: a systematic review. Am J Obstet Gynecol 2004;190:1201–10.
47. *Schatz M, Dombrowski MP, Wise R.* Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. J Allergy Clin Immunol 2003;112:283–8.
48. *Beckmann CA.* The effects of asthma on pregnancy and perinatal outcomes. J Asthma 2003;40:171–80.
49. *Blaiss MS.* Managing asthma during pregnancy. The whys and hows of aggressive control. Postgrad Med 2004;115:55–8.
50. *NAEPP Expert Panel Report.* Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacological treatment – update 2004. J Allergy Clin Immunol 2005;115:34–46.
51. *Namazy JA, Schatz M, Long L.* Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth. J Allergy Clin Immunol 2004;113:427–32.
52. *Namazy JA.* Update in the treatment of asthma during pregnancy. Clin Rev Allergy Immunol 2004;26:139–48.
53. *Norjavaara E, Gerhardsson de Verdier M.* Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnant women exposed to budesonide. J Allergy Clin Immunol 2003;111:736–42.
54. *Schatz M, Dombrowski MP, Wise R.* The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. J Allergy Clin Immunol 2004;113: 1040–5.
55. *Bracken MB, Triche EW, Belanger K.* Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. Obstet Gynecol 2003;102:739–52.
56. *Dombrowski MP, Schatz M, Wise R.* Asthma during pregnancy. Obstet Gynecol 2004;103:5–12.
57. *Dombrowski MP, Schatz M, Wise R.* Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2004;190:737–44.
58. *The AGREE Collaboration.* Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. Qual Saf Health Care 2003;12:18–23.
59. *Balogh Z, Caldwell E, Heetveld M, D'Amours S, Schlaphoff G, Harris I i sur.* Institutional practice guidelines on Managment of pelvic fracture-related hemodynamic instability: do they make a difference? J Trauma 2005;58:778–82.
60. *Rawlins M.* In pursuit of quality. The National Institute for Clinical Excellence. Lancet 1999;353:1079–82.
61. *Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H.* Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice. Br Med J 1998;317:858–61.
62. *Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale l i sur.* Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. Health Technol Assess 2004;8.

SPOSOBNOST OSOBA S MENTALNIM POREMEĆAJEM ZA DAVANJE INFORMIRANOG PRISTANKA U BIOMEDICINSKIM ISTRAŽIVANJIMA

CAPACITY TO CONSENT TO RESEARCH IN PATIENTS WITH MENTAL ILLNESS

MAJA BAJS, ŠPIRO JANOVIĆ, NEVEN HENIGSBERG, VELJKO ĐORĐEVIĆ*

Deskriptori: Mentalni poremećaji – psihologija; Informiran pristanak; Mentalna sposobnost; Biomedicinska istraživanja – etika; Ljudska prava

Sažetak. Informirani pristanak mehanizam je zaštite osoba u biomedicinskim istraživanjima. Davanje valjanog informiranog pristanka osim informiranosti o medicinskom postupku, odnosno istraživanju, uključuje i dobrovoljnost osobe i sposobnost za pristanak. Sposobnost za davanje pristanka ovisi o više čimbenika, a procjenjuje se klinički, jer još ne postoje standardni instrumenti procjene. Osobe s mentalnim poremećajima većinom su sposobne za pristanak. Neka istraživanja pokazuju da jedan broj osoba s mentalnim poremećajima može biti nesposoban za pristanak, djelomično ili potpuno te privremeno ili trajno. Etičke dileme koje se odnose na uključivanje osoba u biomedicinska istraživanja odnose se i na procjenu dobrobiti i rizika za ispitanike. Iznalaženje objektivnijih metoda procjene i metoda za poboljšanje sposobnosti za pristanak na medicinske intervencije omogućit će primjereniju selekciju ispitanika u istraživanjima. Važnost relevantnih hrvatskih zakona i međunarodnih konvencija nalazimo u nizu mehanizama za zaštitu osoba s mentalnim poremećajima u biomedicinskim istraživanjima.

Descriptors: Mental disorders – psychology; Informed consent; Mental competency; Biomedical research – ethics; Human rights

Summary. Informed consent is a legal procedure when including a person in the treatment, diagnostics or research which includes information, voluntarism and capacity to consent of the participant. Capacity to consent is related to decision-making process and could be influenced by various factors. Assessment of capacity to consent is still clinical, because there are no widely accepted standards and assessment instruments. Persons with mental disorders could have some deficits in capacity for decision-making that could be temporary or permanent. Ethical considerations in the research with participants not able to consent are related to benefit vs. non-benefit studies and risk assessment. Finding of the better methods for capacity assessment and capacity enhancement could improve selection of the research participants. Legal recommendations, including international declarations and conventions, as well as the related Croatian laws are important mechanisms for safeguards of the persons with mental illness in biomedical research.

Liječ Vjesn 2007;129:322–326

Poštivanje autonomije osobe u donošenju odluka o svom zdravlju i liječenju jedan je od najvažnijih etičkih principa u suvremenoj medicini. Informirani pristanak svake osobe koja se podvrgava medicinskim intervencijama zakonska je obveza u svakodnevnoj medicinskoj praksi i kliničkim, odnosno znanstvenim istraživanjima. Cilj informiranog pristanka zaštita je ljudskih prava i dostojanstva u medicinskim intervencijama i biomedicinskim istraživanjima s ljudima.[1,2] Osoba donosi odluku o dobrovoljnom pristanku na postupke dijagnosticiranja i liječenja poremećaja od kojeg boluje te također o sudjelovanju u istraživanju novih dijagnostičkih ili terapijskih metoda, ili u istraživanju uzroka obolijevanja. Informirani pristanak ne podrazumijeva samo pristanak osobe nakon jednostrane liječničke informacije o medicinskoj intervenciji. Danas se smatra da je davanje informiranog pristanka složen proces odlučivanja.[3–5] Appelbaum i Roth definiraju sljedeće elemente informiranog pristanka u medicinskim intervencijama:[3]

a) informaciju – koja obuhvaća činjenice o prirodi poremećaja, anticipirani rizik, prednosti i nedostatke predložene procedure i moguće druge postupke, uključujući i neintervenciju;
b) dobrovoljnost – sposobnost osobe da djeluje u skladu s osobnim stavom prema tome što je ispravno i dobro u određenoj situaciji, uz obavezno poštivanje slobodnog izbora;
c) sposobnost osobe za pristanak – razumijevanje informacije relevantne za donošenje odluke i razumna procjena potencijalne koristi i rizika, odnosno posljedica donošenja odluke.

Sposobnost osobe za pristanak

Jasna i općenito prihvaćena definicija sposobnosti osobe za davanje pristanka nije određena, ni pravno ni u praksi. Liječnik obično pretpostavlja da sposobnost za pristanak postoji, iako oboljele osobe često ne razumiju medicinski tret-

* **Klinika za psihijatriju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (Maja Bajs, dr. med.; mr. sc. Špiro Janović, dr. med.; prim. dr. sc. Veljko Đorđević, dr. med.), **Medicinski fakultet u Zagrebu, Hrvatski institut za istraživanje mozga** (doc. dr. sc. Neven Henigsberg, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Bajs, Klinika za psihijatriju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 25. listopada 2007.

man ili protokol istraživanja.[6] Procjena sposobnosti za pristanak najčešće se traži u nekim specifičnim poremećajima (poremećaji svijesti i ponašanja, mentalni poremećaji), složenim intervencijama (transplantacija) ili kad osoba samoinicijativno odbija predloženu medicinsku intervenciju, suprotno savjetu liječnika. Procjenu u tim situacijama obično obavlja psihijatar.[7]

Na sposobnost osobe za pristanak na medicinski tretman ili istraživanje mogu utjecati razni čimbenici, npr. dob, obrazovanje, specifičnosti bolesti i liječenja i drugo.[8] U procesu donošenja odluke važne su i kognitivne funkcije, a osobito funkcije izvršnog funkcioniranja, pamćenja i pažnje.[9,10] U procjeni je važna i složenost odlučivanja, npr. za jednostavnije odluke potrebne su jednostavnije funkcije odlučivanja. Sposobnost oboljele osobe za pristanak može se promijeniti tijekom vremena.[11] Neka akutna stanja također mogu utjecati na sposobnost za pristanak (koma, delirij, šok).

Prema Appelbaumu i Grissu, sposobnost osobe za pristanak na medicinske intervencije uključuje četiri dimenzije:[3,8]

1. razumijevanje (*understanding*) – znanje o bolesti, mogućnostima liječenja, odnosu rizika i koristi;
2. objašnjenje (*reasoning*) – racionalna usporedba i primjena informacije;
3. odlučivanje (*disclosure*) – stvaranje i prenošenje odluke;
4. shvaćanje bolesti (*appreciation*) – uključuje uvid u bolest.

Ti su kriteriji danas široko prihvaćeni i na njima se temelje sva relevantna istraživanja. Deficit u jednoj od navedenih dimenzija sposobnosti može, ali ne mora značiti i potpuni nedostatak sposobnosti za odlučivanje.

Sposobnost oboljele osobe za pristanak, odnosno donošenje odluke o medicinskom tretmanu i/ili biomedicinskom istraživanju specifična je za određenu odluku u određenom trenutku.[1,8]

Procjena sposobnosti za donošenje odluke, odnosno informirani pristanak je kategorička: sposobnost ili postoji ili ne postoji. *Zlatni standard*, odnosno standardizirane smjernice ili kriteriji, još nisu razvijeni. Stoga se procjena temelji na kliničkoj procjeni koja uključuje klinički intervju, klinički pregled i opservaciju. Uz kliničke parametre – dijagnozu i tijek poremećaja, aktualnu fazu poremećaja, rezultate dosadašnjih intervencija, uključuju se i ostali parametri – dob, spol, obrazovanje, obiteljski i radni status i funkcioniranje, postojanje ostalih bolesti, egzistencijalni uvjeti, a često i religijska i duhovna te osobna životna filozofija. Posebno je važna procjena odnosa oboljele osobe prema bolesti i liječenju, a relevantne su funkcije: razumijevanje bolesti i liječenja, racionalno razmišljanje, usporedba s prijašnjim iskustvima, procjena dobiti i rizika, donošenje odluke i prenošenje odluke, percepcija bolesti, uvid i ostalo.[9,11] Katkad je potrebna neovisna procjena, u čemu sudjeluju kliničari koji ne liječe tu osobu i/ili nisu istraživači u kliničkoj studiji. Kao dodatak kliničkoj procjeni rabi se i neuropsihologijsko testiranje, kojim se procjenjuju opće kognitivne funkcije.

Instrumenti (testovi, skale), specifični za procjenu sposobnosti za pristanak, u fazi su razvoja i nisu u široj primjeni. Dosad razvijeni instrumenti razlikuju se prema načinu i fokusu mjerenja, a još nema jasnih kriterija što mjeriti – koje su točno funkcije (kognitivne, voljne i ostale funkcije ličnosti) značajne u procesu pristanka, kako ih mjeriti te koji su razlikovni kriteriji.[12] Sljedeći je problem prilagođavanje instrumenta specifičnom protokolu istraživanja i ispitivanoj skupini. Educiranost i osjetljivost kliničara/istraživača za aspekt sposobnosti ispitanika za pristanak također utječu na proces davanja informiranog pristanka. Neovisna etička povjerenstva, u procesu revizije protokola biomedicinskih istraživanja, kao i kreatori protokola istraživanja, sve češće navode nužnost neovisne procjene sposobnosti ispitanika za pristanak.[13]

Sposobnost za davanje informiranog pristanka u osoba s mentalnim poremećajem

Mentalni poremećaj, sam za sebe, ne znači nesposobnost za donošenje odluke ili davanje informiranog pristanka. Većina osoba s mentalnim poremećajem sposobna je donijeti valjani informirani pristanak za liječenje ili sudjelovanje u istraživanju, a njihove se sposobnosti nužno ne moraju razlikovati od onih zdravih osoba.[14] No, katkad akutizacija poremećaja ili neki simptomi, npr. deluzije, halucinacije, poremećaj volje, nedostatak kritičnosti i uvida u stanje te izmjene relapsa i remisije, mogu privremeno ili trajno utjecati na sposobnost odlučivanja.[15]

Nedovoljno je poznato u kojoj mjeri mentalni poremećaj stvarno umanjuje sposobnost osobe da donese specifičnu odluku o medicinskom tretmanu. Na primjer, poremećaj kognitivnog funkcioniranja (u demenciji, shizofreniji i dr.) ne znači istodobno i poremećaj sposobnosti za pristanak jer se smatra da postoji više razina sposobnosti odlučivanja.[12] Isto tako, prisilno hospitalizirana osoba s mentalnim poremećajem ne smatra se *a priori* nesposobnom za informirani pristanak za liječenje ili istraživanje. Sposobnost za pristanak na medicinski postupak razlikuje se od poslovne i testatorske sposobnosti i kaznene odgovornosti.[1]

Mnoga se istraživanja bave procjenom sposobnosti odlučivanja u osoba s mentalnim poremećajima, razvojem instrumenata za procjenu i metodama poboljšavanja sposobnosti za pristanak u osoba s mentalnim poremećajima.

U velikom američkom istraživanju, »MacArthur Treatment Competence Study«, sposobnost za davanje pristanka u većine ispitanika hospitaliziranih zbog ozbiljnoga mentalnog poremećaja bila je slična onoj u osoba bez mentalnog poremećaja. U skupini shizofrenih ispitanika oštećeno je razumijevanje bolesti u odnosu na ostale hospitalizirane skupine i zdrave. Općenito, u gotovo polovice hospitaliziranih shizofrenih ispitanika potvrđen je neki poremećaj sposobnosti za pristanak.[10,11,16]

Dunn i Jeste smatraju da je smanjena sposobnost odlučivanja u shizofrenih ispitanika povezana s poremećajem kognitivnih funkcija, a manje s intenzitetom simptoma.[17] Kronični shizofreni ispitanici biraju značajno manje optimalnih odluka od zdravih kontrola, a potrebno im je i više vremena za donošenje odluka. Postoje razlike i unutar skupine shizofrenih ispitanika u razumijevanju važnih elemenata pristanka, koje se odnose i na nedostatan uvid u bolest.[18] Zaključno, u odnosu na druge bolesti, shizofrenija reducira sposobnost za pristanak u jednom broju osoba sa shizofrenijom.[19–22] Tek će svaki drugi shizofreni ispitanik zadovoljiti sve četiri komponente sposobnosti. To još ne znači da će biti potpuno nesposobni dati pristanak.

Vollman i suradnici uspoređivali su tri skupine ispitanika – s demencijom, shizofrenijom i depresijom. U dementnih ispitanika utvrđen je visok stupanj oštećenja različitih kategorija sposobnosti, a najviše razumijevanja (64%) i procjenjivanja (51%). Shizofreni ispitanici gotovo su jednako loši kao i dementni u kategoriji procjenjivanja (46%), ali su po ostalim parametrima adekvatnih sposobnosti. Depresivni ispitanici uglavnom su sposobni za pristanak u svim kategorijama.[23]

Studija Palmera i sur. utvrdila je razlike u sposobnosti za davanje informiranog pristanka između tri skupine starijih

osoba oboljelih od shizofrenije, Alzheimerove demencije i dijabetesa melitusa, koje su povezane s različitim kognitivnim sposobnostima. Najznačajniji je deficit upravo u području razumijevanja informacije, a najizraženiji je u osoba s demencijom, zatim u shizofrenih osoba.[24]

U manjem broju depresivnih osoba pokazala su se mala odstupanja sposobnosti odlučivanja, a nema korelacije između intenziteta depresivnih simptoma i sposobnosti odlučivanja.[25,26]

U osoba oboljelih od demencije općenito postoji poremećaj sposobnosti odlučivanja, no, mnogi mogu biti sposobni donijeti pristanak za medicinski tretman i sudjelovanje u istraživanju.[27] U Alzheimerovoj demenciji poremećaj pamćenja i izvršnog funkcioniranja prediktivni su za nesposobnost odlučivanja.[28,29] U osoba s demencijom ili kognitivnim poremećajem postoji veći stupanj poremećaja sposobnosti odlučivanja nego u njihovih zdravih vršnjaka ili mlađih shizofrenih.[30] Štićenici domova za osobe starije dobi, bez obzira na dijagnozu, također imaju veći postotak poremećaja u funkcijama odlučivanja.[31] Sama tjelesna bolest, čak i povezana sa stresom hospitalizacije, vrlo rijetko utječe na sposobnost donošenja pristanka.[18]

Zbog navedenih specifičnosti mentalnih poremećaja i potencijalne, povremene ili trajne nesposobnosti za pristanak u jednom dijelu te skupine, preporučuje se kontinuirana ili višekratna reevaluacija sposobnosti za pristanak, pogotovo tijekom dugotrajnog liječenja ili istraživanja.[12,13]

Metode poboljšavanja sposobnosti za informirani pristanak

S obzirom na veliku potrebu za istraživanjima na području mentalnih poremećaja te udio jednog broja osoba s mentalnim poremećajima koji istodobno imaju i neki stupanj poremećaja sposobnosti za pristanak, preporučuje se probir, odnosno otkrivanje osoba s rizikom za nesposobnost donošenja pristanka.[12,30,32] Takvim se osobama može pružiti adekvatna pomoć u procesu informiranog pristanka, kao npr. primijenjena informacija, dodatna pojašnjenja ili neki oblik edukacije. Demonstrirano je da razvijeniji modeli pristupa u procesu informiranog pristanka, koji su usmjereni na ciljanu edukaciju i ponavljanje informacije dovode do pojačanog razumijevanja i duljeg zadržavanja informacije.[33,34] Intervencije se odnose na vrstu informacije, način prezentacije, potrebu postupnog izlaganja, edukaciju, ponavljanje, metode poboljšanja zapamćivanja (*memory aid* – zabilješke). U shizofrenih osoba i ranim fazama demencije takve intervencije mogu poboljšati razumijevanje i sposobnost odlučivanja.[12,28] Jednako je važna i edukacija kliničara, odnosno istraživača, za prilagođeni postupak informiranog pristanka. Informirani pristanak, kao dokument, koji je loše i neadekvatno prezentiran, napisan ili dizajniran, također može pridonijeti slabijem razumijevanju. Treba naglasiti važnost procjene koliko potencijalni ispitanik stvarno razumije sve specifičnosti protokola i procjenjuje odnos dobrobiti i rizika.

Etičke implikacije sudjelovanja osoba s mentalnim poremećajem u biomedicinskim istraživanjima

Općenito se smatra da osobe koje nisu sposobne dati informirani pristanak treba zaštititi od potencijalne zlorabe u biomedicinskim istraživanjima.[13,35] S obzirom na to da mentalni poremećaj može kompromitirati sposobnost osobe za pristanak, treba procijeniti opravdanost sudjelovanja osoba s mentalnim poremećajima u određenom znanstvenom i/ili kliničkom istraživanju.[36] No, istraživanja u psihijatriji nužna su radi stjecanja znanja o uzrocima, dijagnostici i liječenju mentalnih poremećaja koji su često velik teret za oboljelu osobu, obitelj i zajednicu. Prema današnjim studijama, osobe s mentalnim poremećajem spremno prihvaćaju sudjelovanje u istraživanjima.[37]

Međunarodne deklaracije i konvencije, između ostaloga Helsinška deklaracija Svjetske liječničke udruge *(World Medical Association)*[38] i Konvencija o ljudskim pravima i biomedicini Vijeća Europe[39,40] donose neke smjernice koje se odnose na uključivanje osoba s mentalnim poremećajima i, posebno, osoba nesposobnih za pristanak, u biomedicinska istraživanja. Ako se istraživanje može obaviti s osobama sposobnim za davanje pristanka, preporučuje se ne uključivati osobe nesposobne za pristanak u istraživanja radi sprječavanja potencijalne zlorabe.

Ako se u istraživanje uključuje osoba nesposobna za pristanak, smatra se da su etički opravdana istraživanja koja donose dobrobit za ispitanika u istraživanju i bave se isključivo poremećajem od kojega osoba pati, a ne mogu se obaviti na drugom uzorku ispitanika (npr. ispitivanja delirantnih i komatoznih stanja i sl.). Termin »dobrobiti« za ispitanika, odnosno osobu u istraživanju, nije jasno definiran. Dobrobit za ispitanika najčešće uključuje promptno terapijsko djelovanje (u terapijskim istraživanjima), ali i šire - spašavanje života, popravljanje zdravlja ili smanjenje patnje. Prema današnjim etičkim smjernicama, u istraživanja koja za ispitanike donose izravnu dobrobit mogu se uključiti osobe sposobne za pristanak, kao i osobe nesposobne za pristanak. Za osobe nesposobne za pristanak u tom se slučaju obavezno moraju zadovoljiti dodatni uvjeti – opravdanost uključivanja s obzirom na dijagnozu, pristanak skrbnika i ispitanika bez obzira na sposobnost, neovisna procjena sposobnosti za pristanak, pozitivna revizija neovisnog etičkog povjerenstva, neovisno monitoriranje studije, opravdanost rizika.[35,41] Biomedicinska se istraživanja procjenjuju i s obzirom na stupanj rizika za ispitanika, npr. rizik intervencije ili zahvata, uporaba i tajnost podataka i slično. Preporučuje se da osobe nesposobne za pristanak sudjeluju samo u istraživanjima s minimalnim rizikom, opterećenjima i neugodnostima.[39–41]

No, uključivanje oboljelih osoba, nesposobnih za pristanak, u biomedicinska istraživanja koja nemaju dobrobit za ispitanika, predmet je diskusije i različitih zakonskih rješenja u svijetu. U nekim zemljama takva istraživanja nisu dopuštena (Njemačka), ili su dopuštena samo pod određenim uvjetima (Velika Britanija, Italija, Nizozemska).[41] Nacionalna bioetička savjetodavna komisija u SAD-u preporučuje da istraživači prilikom prijave protokola istraživanja s osobama s mentalnim poremećajima koja uključuju veći rizik od minimalnog obavezno navedu tko je osoba koja će procjenjivati sposobnost ispitanika da sudjeluju u istraživanju. Kako bi se izbjegao mogući sukob interesa, preporučuje se da tu procjenu obavljaju neovisni stručnjaci koji ne sudjeluju u istraživanju.[42]

Hrvatski Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama (ZZODS) navodi slične kriterije za uključivanje osoba nesposobnih za pristanak u biomedicinska istraživanja, što je zakonski mehanizam zaštite te vulnerabilne populacije od potencijalne zlorabe zbog nemogućnosti osobe da iskaže svoju volju.[43] U članku 8. st. 3. ZZODS-a navodi se da: »Osoba s duševnim smetnjama koja nije sposobna dati pristanak, bilo zbog toga što u određenom trenutku ne može razumjeti prirodu, posljedice ili opasnost predloženoga li-

ječničkog postupka ili zbog toga što u tom trenutku ne može donijeti odluku ili izraziti svoju slobodnu volju može se podvrgnuti samo onom liječničkom postupku koji je u njenom najboljem interesu.« Članak 16. st. 1. ZZODS-a navodi uvjete za poduzimanje biomedicinskih istraživanja nad osobama s duševnim smetnjama koji uključuju sljedeće pretpostavke:

(a) ako nema druge prikladne mogućnosti istraživanja nad ljudima;
(b) ako opasnost od istraživanja za osobu s duševnim smetnjama nije nerazmjerna koristi od istraživanja;
(c) ako je istraživački projekt odobrilo Državno povjerenstvo nakon nezavisnog preispitivanja znanstvenog značenja, važnosti cilja i etičnosti samog istraživanja;
(d) ako su osobe koje sudjeluju u istraživanju obaviještene o svojim pravima i pravnoj zaštiti koju uživaju;
(e) ako su osobe koje sudjeluju u istraživanju dale svoj pisani pristanak koji mogu povući u svakom trenutku.

Također ZZODS u članku 16. st. 2. određuje uvjete za biomedicinska istraživanja nad osobom s duševnim smetnjama koja nije u stanju dati svoj pristanak koji se može poduzeti samo ako su uz pretpostavke iz stavka 1. točke a–d ovoga članka ispunjene još i ove dodatne pretpostavke:

(a) ako se očekuje da će rezultati istraživanja biti od stvarne ili izravne koristi za zdravlje te osobe i
(b) uz suglasnost etičkog povjerenstva za zaštitu osoba s duševnim smetnjama pri psihijatrijskoj ustanovi za svaki pojedini slučaj ako istraživanje ima cilj pridonijeti povećanjem zdravstvenog razumijevanja određene bolesti ili stanja, stvaranju koristi za samu osobu koja sudjeluje u istraživanju ili osobe iste dobi ili s istom dobi ili s poremećajem ako istraživanje predstavlja najmanju moguću opasnost i opterećenje za tu osobu.

Etički osjetljiva područja istraživanja u psihijatriji odnose se na neke placebne studije, rane faze ispitivanja novih lijekova (IIa faza), kratkotrajne studije, studije invazivne terapije/dijagnostike i prodromalnih stanja, genetiku i epidemiologiju.[13,41,44] No, provođenje takvih studija s osobama koje boluju od mentalnih poremećaja važno je za razvoj novih metoda liječenja i dijagnostike u psihijatriji te skupljanje novih saznanja, što je u interesu osoba s mentalnim poremećajima.

Sve veća složenost provođenja istraživanja (protokola) i potencijalni rizici za ispitanike te nužnost uključivanja ispitanika starije dobi (koji imaju veći rizik nesposobnosti za pristanak) naglašava potrebu za pronalaženjem boljih mehanizama zaštite ispitanika, poglavito ispitanika nesposobnih za pristanak, od zlorabe.

Biomedicinska istraživanja s osobama nesposobnim za pristanak etički su problem bez jednostavnih rješenja. Između etički prihvatljivih istraživanja s izravnom dobrobiti i istraživanja bez dobrobiti za ispitanika postoji siva zona istraživanja koje treba prihvatiti uz uvjete da postoji razumno opravdanje za istraživanje (npr. specifičnost poremećaja za tu skupinu) te specifični mehanizmi zaštite ispitanika (neovisna etička povjerenstva, neovisna procjena sposobnosti, pristanak ispitanika i skrbnika, poznata prijašnja odluka ispitanika o pristanku na istraživanja i ostalo).[41] Neki stručnjaci misle da bi neuključivanje osoba nesposobnih za pristanak u biomedicinska istraživanja, osim nemogućnosti istraživanja nekih poremećaja, odnosno poremećaja koji dovode do nesposobnosti za odlučivanje, značilo i osporavanje prava toj skupini oboljelih osoba da sudjeluju u biomedicinskim istraživanjima iz osobnih altruističkih razloga.[45]

Zaključak

Garancija autonomije i izražavanje slobodne volje oboljele osobe u odabiru medicinskih intervencija jedna je od najvažnijih suvremenih etičkih smjernica u medicini i biomedicinskim istraživanjima, predstavljena mehanizmom obveznog informiranog pristanka u svakodnevnoj kliničkoj praksi i znanstvenim istraživanjima. Osim informacije o predloženom medicinskom postupku i dobrovoljnosti, za valjanost informiranog pristanka značajna je i sposobnost osobe za davanje pristanka. Sposobnost za pristanak specifična je za određenu situaciju, a procjenu donosi kliničar/istraživač na temelju kliničkog pregleda, opservacije i dodatnih podataka. Danas se razvijaju instrumenti za procjenu sposobnosti. Osobe s mentalnim poremećajima većinom su sposobne za pristanak na medicinsku intervenciju. Ipak, neka istraživanja pokazuju da jedan broj osoba s mentalnim poremećajima može biti nesposoban za pristanak, djelomično ili potpuno te privremeno ili trajno, što može ovisiti o više čimbenika (npr. kognitivni simptomi poremećaja). Stoga se razvijaju metode premoštenja ili popravljanja deficita, koje daju dobre rezultate. Prema suvremenim etičkim smjernicama, opravdano je sudjelovanje osoba, nesposobnih za pristanak, u biomedicinskim istraživanjima koja nose određenu dobrobit (bolji lijek ili metodu liječenja). Istraživanja s osobama nesposobnim za pristanak koja ne nude dobrobit za ispitanika, ostaju područje diskusije i etičkih dilema, jer uključuju opasnost od povrede ljudskih prava. Iznalaženje objektivnijih metoda procjene i metoda za poboljšanje sposobnosti za pristanak na medicinske intervencije omogućit će primjereniju selekciju ispitanika u istraživanjima. Važnost relevantnih hrvatskih zakona i međunarodnih konvencija nalazimo u nizu mehanizama za zaštitu osoba s mentalnim poremećajima od zlorabe u medicinskim istraživanjima.

LITERATURA

1. *Weistraub DN.* Roles in Clinical and Research Ethics. U: Weistraub DN, ur. Research on Human Subjects. Ethics, Law and Social Policy. Oxford: Elsevier Science; 1998, str. 56–73.
2. *Lieberman JA, Aghajanian GK.* Caveat emptor: Researcher beware. Neuropsychopharmacology 1999;21:471–3.
3. *Appelbaum PS, Roth LH.* Competency to consent to research: A psychiatric overview. Arch Gen Psychiat 1982;39:951–8.
4. *Weiss Roberts L.* Informed consent and the capacity for voluntarism. Am J Psychiatry 2002;159:705–12.
5. *Wirshing DA, Wirshing WC, Marder SR, Liberman RP, Mintz J.* Informed consent: assessment of comprehension. Am J Psychiatry 1998; 155:1508–11.
6. *Edwards SJF, Lilford RJ, Thornton J, Hewison J.* Informed consent for clinical trials: In search of the best method. Soc Sci Med 1998;11: 1825–40
7. *Medved V, Batinica S.* Etika i transplantacija organa. Liječ Vjesn 2004; 126:86–9.
8. *Appelbaum PS, Grisso T.* Assessing patients' capacities to consent to treatment. N Engl J Med 1988;22 319(25):1635–8.
9. *Grisso T, Apelbaum PS.* Comparison of standards for assessing patients' capacities to make treatment decisions. Am J Psychiatry 1995; 152:1033–7.
10. *Grisso T, Appelbaum PS.* The MacArthur Treatment Competence Study III: abilities of patients to consent to psychiatric and medical treatment. Law Hum Beh 1995;19:149–74.
11. *Grisso T, Appelbaum PS, Mulvey E, Fletcher K.* The MacArthur Treatment Competence Study: II. Measures of abilities related to competence to consent to treatment. Law Hum Beh 1995;19:127–48.
12. *Dunn LB, Nowrangi MA, Palmer BW, Jeste DV, Saks ER.* Assessing decisional capacity for clinical research or treatment: a review of instruments. Am J Psychiatry 2006;163(8):1323–34.
13. *Rosenstein DL, Miller FG.* Ethical considerations in psychopharmacological research involving decisionally impaired subjects. Psychopharmacology 2003;171(1):92–7.

14. *Grisso T, Appelbaum PS.* Mentally ill and nonmentally ill patients' abilities to understand informed consent disclosures for medication. Law Hum Beh 1991;15:377–88.
15. *Jelačić P, Bajs Bjegović M, Folnegović Šmalc V, Ostojić D.* Assessment of competence to give a valid informed consent in schizophrenic patients. Neurol Croat 1999;48Suppl 1:24.
16. *Appelbaum PS, Grisso T.* The MacArthur Treatment Competence Study: I. Mental illness and competence to consent to treatment. Law and Human Behaviour 1995;19:195–226.
17. *Dunn LB, Jeste DV.* Enhancing informed consent for research and treatment. Neuropsychopharmacology 2001;24(6):595–607.
18. *Carpenter T Jr, Gold JM, Lahti AC i sur.* Decisional capacity for informed consent in schizophrenia research. Arch Gen Psychiatry 2000; 57(6):533–8.
19. *Hutton SB, Murphy FC, Joyce EM i sur.* Decision making deficits in patients with first-episode and chronic schizophrenia. Schizophrenia Res 2002;1 55(3):249–57.
20. *Moser DJ, Reese RL, Schultz SK i sur.* Informed consent in medication-free schizophrenia research. Am J Psychiatry 2005;162(6):1209–11.
21. *Koren D, Poyurovsky M, Seidman LJ, Goldsmith M, Wenger S, Klein EM.* The neuropsychological basis of competence to consent in first-episode schizophrenia: a pilot metacognitive study. Biol Psychiatry 2005; 15 57(6):609–16.
22. *Palmer BW, Dunn LB, Appelbaum PS, Jeste DV.* Correlates of treatment-related decision-making capacity among middle-aged and older patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2004;61(3):230–6.
23. *Vollman J, Bauer A, Danker-Hopfe H, Helmchen H.* Competence of mentally ill patients: A comparative empirical study. Psychol Med 2003;33:1463–71.
24. *Palmer BW, Dunn LB, Appelbaum PS i sur.* Assessment of capacity to consent to research among older persons with schizophrenia, Alzheimer disease, or diabetes mellitus: comparison of a 3-item questionnaire with a comprehensive standardized capacity instrument. Arch Gen Psychiatry 2005;62 (7):726–33.
25. *Cohen BJ, McGarvey EL, Pinkerton RC, Kryzhanivska L.* Willingness and competence of depressed and schizophrenic inpatients to consent to research. J Am Acad Psychiatry Law 2004;32(2):134–43.
26. *Appelbaum PS, Grisso T, Frank E, O'Donnell S, Kupfer DJ.* Competence of depressed patients for consent for research. Am J Psychiatry 1999;156:1380–4.
27. *Helmchen H.* Standards of competence in demented people. Ital J Neurol Sci 1997;Suppl 5:21–4.
28. *Kim SYH, Cox C, Caine ED.* Impaired decision-making ability in subjects with Alzheimer's disease and willingness to participate in research. Am J Psychiatry 2002;159:797–802.
29. *Kim SYH, Caine ED, Currier GW, Leibovici A, Ryan JM.* Assessing the competence of persons with Alzheimer's disease in providing informed consent for participation in research. Am J Psychiatry 2001;158:712–7.
30. *Kim SYH, Karlawish, JHT, Caine ED.* Current state of research on decision-making competence of cognitively impaired elderly persons. Am J Geriatr Psychiatry 2002;10 2:151–63.
31. *Raymont V, Bingley W, Buchanan A i sur.* Prevalence of mental incapacity in medical inpatients and associated risk factors: cross-sectional study. Lancet 2004;16 22;364 (9443):1421–7.
32. *Janović Š, Bajs M.* Cognitive functions in the involuntary hospitalized schizophrenic patients. Psychiatr Danub 2005;17:1–2:30–5.
33. *Moser DJ, Reese RL, Hey CT i sur.* Using a brief intervention to improve decisional capacity in schizophrenia research. Schizophr Bull 2006;32(1):116–20.
34. *Dunn LB, Lindamer LA, Palmer BW, Schneiderman LJ, Jeste DV.* Enhancing comprehension of consent for research in older patients with psychosis: a randomized study of a novel consent procedure. Am J Psychiatry 2001;158:1911–3.
35. *Helmchen H.* Biomedical research with adults not able to consent. U: Taupitz J, ur. The convention on human rights and biomedicine of the Council of Europe – a suitable model for worldwide regulation? Berlin-Heidelberg-New York: Springer; 2002, str. 83–117.
36. *Carpenter WT, Conley RR.* Sense and nonsense: an essay on schizophrenia research ethics. Schizophr Res 1999;35:219–25.
37. *Dunn LB, Candilis PJ, Roberts LW.* Emerging empirical evidence on the ethics of schizophrenia research. Schizophr Bull 2006;3(1):26–9.
38. *World Medical Association.* Declaration of Helsinki. Hong Kong: World Medical Assembly; 1989.
39. *Council of Europe.* Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine. Convention on human rights and biomedicine Oviedo, 1997.
40. *Council of Europe.* Additional protocol to the convention on human rights and biomedicine, concerning biomedical research. Strasbourg, 2005.
41. *Helmchen H.* Ethics in Psychiatric Research with Incompetent Patients. U: Weistraub DN, ur. Research on human subjects. Ethics, Law and Social Policy. Elsevier Science 1998;451–66.
42. *Beauchamp TL, Childress JF.* Principles of biomedical ethics, 4. izd. New York: Oxford University Press; 1994.
43. Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama. NN 111/97, NN 27/78, NN128/99.
44. *Shore D.* Ethical issues in schizophrenia research: a commentary on some current concerns. Schizophr Bull 2006;32(1):26–9.
45. *Appelbaum PS.* Missing the boat: competence and consent in psychiatric research. Am J Psychiatry 1998;155:1486–8.

* * *

Vijesti
News

HRVATSKO DRUŠTVO ZA DEBLJINU
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

organizira

3. HRVATSKI KONGRES O DEBLJINI

u Opatiji od 4. do 6. travnja 2008.
u hotelu »4 opatijska cvijeta«

Kotizacija: – za specijaliste 400,00 kn
– za specijalizante 200,00 kn

Kontakt osoba za informacije: mr. sc. Jozo Jelčić
Tel. i fax: +385 1 242 18 67

Organizator kongresa: Top tours
telefon: +385 1 4847 604, telefax +385 1 4847 606,
e-mail: top-tours@zg.t-com.hr, www.toptours-croatia.com

PRIJELOMI ZBOG ZAMORA REBARA U VESLAČA: PRIKAZ TRIJU SLUČAJEVA I PREGLED LITERATURE

RIB STRESS FRACTURES IN ROWERS: THREE CASE REPORTS AND REVIEW OF LITERATURE

TOMISLAV SMOLJANOVIĆ, IVAN BOJANIĆ, ISKRA TROHA, MARKO PEĆINA*

Deskriptori: Prijelomi zbog zamora – etiologija, dijagnoza, liječenje; Prijelomi rebara – etiologija, dijagnoza, liječenje; Športske ozljede – etiologija, dijagnoza, liječenje; Sindromi prenaprezanja – komplikacije, patofiziologija

Sažetak. Prijelomi zbog zamora rebara s učestalošću između 2 i 12% svih sindroma prenaprezanja među veslačima uzrokuju najviše izbivanja s treninga i natjecanja na vodi. Budući da su prijelomi zbog zamora vrlo rijetki u općoj populaciji, od najveće je važnosti upravo pomisliti na tu mogućnost u slučaju pojave boli bez očite traume u području rebara u sportaša. Stoga u ovom članku prikazujemo svoja tri slučaja u kojih smo postavili kliničku sumnju na prijelom zbog zamora rebra. Prikazan je pregled literature vezan uz prijelome zbog zamora rebara u veslača, kao i najnovije spoznaje o etiologiji, kliničkoj slici, dijagnostici, diferencijalnoj dijagnozi te liječenju prijeloma zbog zamora.

Descriptors: Fractures, stress – etiology, diagnosis, therapy; Rib fractures – etiology, diagnosis, therapy; Athletic injuries – etiology, diagnosis, therapy; Cumulative trauma disorders – complications, physiopathology

Summary. Rib stress fractures with an occurrence rate of between 2 and 12% of all other overuse injuries of rowers are the cause of the most time lost from on-water training and competition. As the rib stress fractures are very infrequent in the general population, of otmost importance is to think about such possibility in case of rib cage pain in athlete without a history of trauma. That is why we present our three cases of rowers in whom we suspected the existence of rib stress fractures. The review of the literature related to rib stress fractures in rowers with the newest knowledge of etiology, clinical picture, diagnostics, differential diagnosis and treatment of stress fractures is reported.

Liječ Vjesn 2007;129:327–332

Prijelomi zbog zamora čest su problem među sportašima te čine između 1,1 do 3,7% svih ozljeda u sportaša.[1–3] Riječ je o sindromu prenaprezanja kosti koji nastaje kao rezultat ponavljanog djelovanja sila manje jakosti od sila koje slome kost jednokratnim djelovanjem. Očituje se kao djelomični ili potpuni prijelom kosti.[4] Uočeno je da lokalizacija i učestalost prijeloma zbog zamora u sportaša umnogome ovisi o njihovoj sportskoj aktivnosti. Tako se opisuju lokalizacije koje su specifične za pojedine sportove, npr. prijelom zbog zamora kljunastog nastavka lopatice (*processus coracoideus*) u strijelaca glinenih golubova, olekranona kod bejzbolaša, lisne kosti kod trkača, rebara kod veslača itd.[5,6]

U diferencijalnoj dijagnostici prijeloma zbog zamora ponajprije dolaze u obzir tumori, osobito u djece i adolescenata. U jednom od prikazana tri bolesnika/sportaša/veslača upravo je na temelju prijeloma zbog zamora otkriven tumor.

Slučaj 1.

Dvadesetsedmogodišnji veslač javio se na pregled zbog tegoba u području lijeve strane prsnog koša koje su se pojavile nekoliko dana ranije. U to je vrijeme bio u intenzivnim pripremama za glavno veslačko natjecanje te sezone. Veslao je u disciplini s jednim veslom koje je bilo na njegovoj lijevoj strani, tzv. rimen disciplina.

Isprva su tegobe bile u smislu nejasne boli umjerena intenziteta, da bi ubrzo prerasle u intenzivnu bol koja ne samo da je onemogućavala veslanje i svaki pokušaj rada u teretani, nego se javljala i prilikom spavanja na lijevoj strani. Bol je bila locirana u anterolateralnom dijelu prsnog koša te se širila prema leđima. Nije bilo podataka o jasnoj traumi. Noć uoči dolaska na pregled osjećao je pleuralne boli čak i kod normalnog disanja. Do tada nije ima sličnih tegoba. Imao je dobre prehrambene navike i nije uzimao nikakve hormonske ili prehrambene nadomjeske. Anamnestički se saznalo da je nekoliko dana prije pojave prvih simptoma počeo mijenjati tehniku jednog dijela veslačkog zaveslaja, tj. zahvat.

Kliničkim se pregledom našao dobro građen muškarac s odličnom osteomuskularnom razvijenošću. Postojala je očita nelagoda na palpaciju u cijelom području prednjega lijevog hemitoraksa. Nije bilo znakova osjetnih i motoričkih ispada. Elektrokardiogram (EKG) nije upućivao na kardiovaskularne abnormalnosti. Radiološkom obradom nisu uočene nikakve promjene na rebrima, a zbog sumnje na mogući prijelom zbog zamora učinjena je troetapna scintigrafija tehnecijem 99m koja je pokazala dobro definirano žarište povećanog nakupljanja izotopa u anterolateralnom dijelu 6. rebra.

Nakon postavljanja dijagnoze bolesnik je prekinuo s veslanjem na tri tjedna, a tijekom tog razdoblja kardiovasku-

* **Katedra za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (Tomislav Smoljanović, dr. med.; prof. dr. sc. Marko Pećina, dr. med.); **Klinika za ortopediju, KBC Zagreb** (prim. mr. sc. Ivan Bojanić, dr. med.); **Županijska bolnica Bihać** (Iskra Troha, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. T. Smoljanović, Katedra za ortopediju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 7, 10 000 Zagreb, e-mail: drsmoljanovic@yahoo.com

Primljeno 5. ožujka 2007., prihvaćeno 26. rujna 2007.

larnu i mišićnu utreniranost održavao je radom na donjem dijelu tijela u teretani. Nakon tri tjedna poštede od veslanja nije više osjećao bol niti kod forsiranog disanja niti na palpaciju anterolateralnog dijela 6. rebra te je počeo postupni povratak veslanju uz povratak na staru tehniku zaveslaja. Četiri tjedna nakon postavljanja dijagnoze bio je u punom treningu. Tijekom desetogodišnjeg praćenja nije došlo do recidiva.

Slučaj 2.

Devetnaestogodišnji veslač javio se zbog pojave boli u području desne strane prsnog koša koja je počela devet dana prije njegova posjeta Klinici. Redovito je trenirao veslanje, a veslao je u čamcima na pariće (dva vesla), tzv. skul. Upravo je završio intenzivne pripreme za prve veslačke utrke na vodi te sezone.

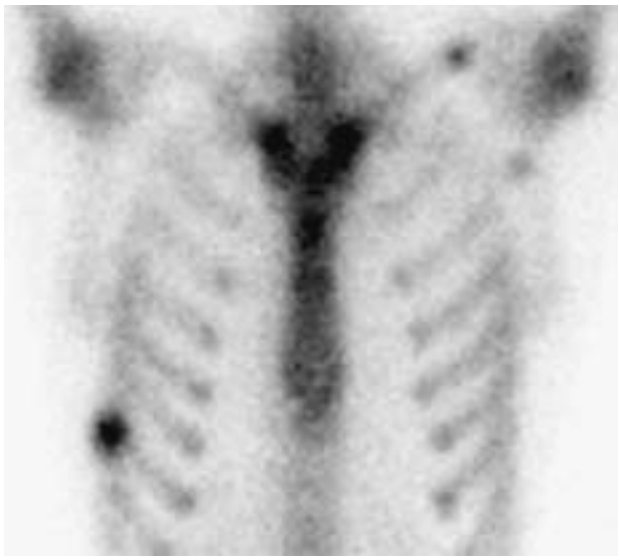
Tjedan dana prije početka tegoba počeo je raditi na promjeni tehnike zahvata, odnosno pokušavao je što prije uhvatiti otpor nakon ulaska vesala u vodu. Bol je isprva bila umjerena intenziteta, no kako se iz dana u dan pojačavala, samoinicijativno je treći dan uzeo dan bez treninga, a vratio se i na stari, mekši način hvatanja otpora u zahvatu. No, peti dan od početka simptoma bila je veslačka utrka na kojoj je i nastupio te je na polovici utrke osjetio da mu je nešto »puklo« uz intenzivnu bol u desnome donjem hemitoraksu. Do tada nije imao sličnih tegoba, a traumu je negirao. Imao je dobre prehrambene navike i nije uzimao nikakve hormonske ili prehrambene nadomjeske.

Bolesnik je prvo bio pregledan u drugoj ustanovi, gdje ga je specijalist interne medicine nakon kliničkog pregleda koji je upotpunio i radiološkom obradom prsnog koša i EKG-om gdje se nije našlo znakova kardiopulmonalnih abnormalnosti, uputio na pregled u našu Kliniku pod sumnjom na istegnuće interkostalne muskulature. Kliničkim pregledom utvrđeno je da je riječ o dobro građenom mladiću sa solidnom osteomuskularnom razvijenošću. Prilikom pregleda nađena je palpacijska bolnost koja je bila najizrazitija u anterolateralnom dijelu 9. rebra desno. S obzirom na anamnezu i klinički nalaz posumnjalo se na prijelom zbog zamora rebra te se učinila troetapna scintigrafija tehnecijem 99m koja je pokazala dobro definirano žarište povećanog nakupljanja izotopa u anterolateralnom dijelu 9. rebra potvrđujući time našu sumnju na prijelom zbog zamora u tom području (slika 1.).

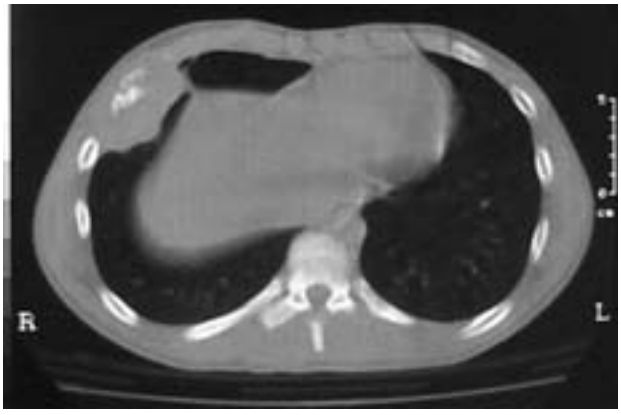
Nakon postavljanja dijagnoze bolesnik je prekinuo s veslanjem četiri tjedna, a tijekom tog razdoblja kardiovaskularnu i mišićnu utreniranost održavao je radom na donjem dijelu tijela u teretani. Nakon prestanka tegoba, kao i kod prvog slučaja, postupno se vratio veslanju te je pet tjedana nakon postavljanja dijagnoze bio u punom treningu. Tijekom dvogodišnjeg praćenja nije došlo do recidiva.

Slučaj 3.

Trinaestogodišnji veslač javio se na pregled s tegobama u području desne strane prsnog koša. Tegobe su započele sedam mjeseci prije dolaska u Kliniku, s tim da su se pojačale posljednjih mjesec dana. Posljednji tjedan zbog njih nije mogao dobro spavati te je otežano disao. Veslanje je počeo trenirati pet mjeseci prije pregleda u Klinici i tijekom tog razdoblja trenirao je tri puta na tjedan na veslačkom simulatoru, tzv. veslačkom ergometru, a samo jednom je veslao u čamcu. Tegobe je opisao kao nejasnu bol umjerena intenziteta koja se tek neznatno pojačavala tijekom treninga. Bolnost je bila najjača tijekom noći i bila je locirana u desnom



Slika 1. *Žarišno nakupljanje radioizotopa u 9. rebru desno u kasnoj fazi troetapne scintigrafije tehnecijem 99 MDP (anteroposteriorna snimka)*
Figure 1. *The late phase of 99m-Tc-MDP bone scan (anteroposterior view) demonstrated focal uptake on the right 9th rib*



Slika 2. *Kompjuterizirana tomografija prsnog koša*
Figure 2. *Computed tomography scan of the chest*

anterolateralnom dijelu prsnog koša. Do tada nije imao sličnih tegoba, a negirao je i traumu. Imao je uredne prehrambene navike i nije uzimao nikakve hormonske ili prehrambene nadomjeske. Kliničkim se pregledom utvrdilo da se radi o dječaku s urednim psihomotornim razvojem za dob. Palpacijski se našlo zadebljanje 6. rebra u medioklavikularnoj liniji.

Radiološka obrada je pokazala nepravilno zadebljanje 6. rebra s mjestimičnim osteolitičkim područjima i mjestimičnim zgusnućima kosti uz opsežnu periostalnu reakciju Budući da je nalaz diferencijalnodijagnostički upućivao na osteogeni sarkom ili Ewingov sarkom, bolesnika smo uputili na daljnju obradu. Kompjutorizirana tomografija je pokazala destrukciju prednjeg okrajka 6. rebra u prednjoj aksilarnoj liniji uz napuknuće te okolnu reakciju pleure (slika 2.). Mekotkivni infiltrat zajedno s napuknućem kosti bio je ukupnih protežnosti 35×50 mm. S obzirom na izgled i okolnu reakciju pleure nalaz je najvjerojatnije upućivao na primarni koštani tumor rebra. Scintigrafijom kosti nađeno je žarišno nakupljanje radioizotopa u anterolateralnom dijelu šestog



Slika 3. *Dijelovi veslačkog zaveslaja: A) Zahvat – trenutak u kojem veslo ulazi u vodu. Ruke su ispružene, tijelo nagnuto naprijed i noge potpuno skupljene. B) Provlak – razdoblje za vrijeme kojeg je veslo u vodi i veslač opterećujući veslo, pokreće čamac. Ispružanje nogu prati otvaranje (ispružanje) trupa i pri kraju privlačenje ruku. C) Kraj – trenutak u kojem veslo napušta vodu. Ruke su privučene k tijelu, trup nagnut natrag i noge potpuno ispružene. D) Odmor – povratak položaja tijela iz kraja k zahvatu. Veslo je iznad vode i bez opterećenja. Ispružanje ruku prati pregibanje trupa i na kraju skupljanje nogu. (Fotografije ustupljene ljubaznošću hrvatskog olimpijca veslača Nikše Skelina; osvajač srebrne olimpijske medalje na Olimpijskim igrama u Ateni 2004. i brončane olimpijske medalje u Sydneyu 2000.)*

Figure 3. *Phases of the rowing stroke: A) Catch – point at which the blade enters the water. The arms are outstretched, trunk angled forward and legs fully flexed. B) Drive – period during which the blade is in the water and the rower loads the oar to propel the boat. Load limb extension is followed by trunk extension and finally drawing-in of the arms. C) Finish – point at which the blades exit the water. The arms are drawn inwards, trunk angled backwards and legs fully extended. D) Recovery – return of body position from that at finish to that at catch. The oar is out of the water and unloaded. The upper limbs are pushed outwards followed by trunk flexion and finally lower limb flexion. (Photographs yielded by the kindness of Croatian Olympic rower Nikša Skelin; the winner of silver Olympic medal from Olympic games Athens 2004 and bronze Olympic medal from Sydney 2000.)*

rebra u ranim i kasnim etapama snimanja bez znakova nakupljanja radioizotopa drugdje u tijelu.

U drugoj ustanovi, kamo je bolesnik upućen na resekciju promijenjenog dijela 6. rebra, torakalni je kirurg tijekom operacije našao manje izbočenje s vanjske strane prsnog koša, a veće s unutrašnje gdje je tumor infiltrirao pleuru. Na jednom je mjestu postojalo i sraštenje distalnog segmenta gornjeg lobulusa pluća za pleuru, odnosno tumor. Patohistološki nalaz reseciranog rebra uklapa se u sliku tumora malih stanica, a diferencijalnodijagnostički ponajprije dolazi u obzir Ewingov sarkom. Dječak je dalje upućen na kemoterapiju i liječenje je još u tijeku.

Rasprava

Prijelomi zbog zamora rebara najčešće se pojavljuju na prvom te od četvrtog do devetog rebra. Prijelomi zbog zamora do sada su opisani u veslača,[7–17] plesača, košarkaša, golfera, tenisača, gimnastičara, bejzbolaša, jedriličara na dasci, kanuista, igrača skvoša, trkača, odbojkaša, plivača, nogometaša i osoba koje treniraju aerobiku.[5,6] Prijelomi zbog zamora rebara opisani su i kod osoba koje nisu bile tada sportski aktivne, primjerice nakon dugotrajnog kašlja i tijekom trudnoće.[5,6] No ipak, među sportašima kod kojih su opisani prijelomi zbog zamora donjih rebara, izuzimajući pritom prvo rebro, najviše je veslača. Učestalost prijeloma zbog zamora rebara u odnosu na sve druge sindrome prenaprezanja kreće se od približno 2% kod veslača do 7,8% kod veslačica,[11] i čak do 12% među veslačima koji se natječu na internacionalnoj razini.[9] Prijelomi zbog zamora rebara u veslača uzrokuju najviše izbivanja s treninga veslanja na vodi i natjecanja[18] te su uzrok značajnih frustracija, kako samog veslača tako i ostatka njegove posade.

Veslanje je nekontaktan ciklički sport u kojem je rizik od ozljeda i oštećenja vrlo nizak. Akutne su ozljede u veslanju 2,5 puta rjeđe od kroničnih oštećenja i najčešće se događaju izvan specifičnoga veslačkog treninga.[11] Ozljede i oštećenja koji se ipak pojavljuju kod veslača uglavnom su kroničnog karaktera, tj. sindromi prenaprezanja. To je i razumljivo kad se zna da je osnova nastanka svih sindroma prenaprezanja lokomotornog sustava ponavljana trauma koja nadvladava sposobnost reparacije tkiva[6] te kad se ima uvid u prosječan veslački trening izdržljivosti, pri kojem veslač uobičajeno prevesla do 20 km i pritom učini oko 2 000 zaveslaja. Tako primjerice vrhunski veslač u Hrvatskoj godišnje prevesla oko 4 000 km na vodi, uz oko 1 000 km na ergometru i u veslaonici, što u konačnici dovodi do 500.000 zaveslaja na godinu. Specifične veslačke treninge veslači povremeno nadopunjuju i treninzima aerobnog tipa (trčanje, biciklizam, skijaško trčanje te plivanje), i to obično tijekom pripremnog razdoblja kao način izbjegavanja zasićenja od neprekidnih sati u čamcu ili na ergometru. Osim toga, veslači prosječno tri puta na tjedan vježbaju u teretani, gdje u prvom redu rade na povećanju mišićne snage i kardiotreningu.[19]

S obzirom na specifičnost veslačkog zaveslaja (slika 3.) jasno je da su križa, prsni koš, podlaktice i koljena mjesta najvećeg opterećenja pri veslanju i sukladno tomu to su lokalizacije najučestalijih sindroma prenaprezanja. Tako su Hickey i sur. u svom istraživanju našli da je kod veslača najčešća lokalizacija prsni koš (25,9%), a potom slijede podlaktica, križa te koljeno, dok su u veslačica to križa (29,6%) pa podlaktica, koljeno i prsni koš.[11]

Derbes i Harran su još 1954. godine u svome detaljnom preglednom članku spomenuli da su prijelomi zbog zamora rebara učestali među veslačima, no svoje tvrdnje nisu ničim

Tablica 1. *Radovi o prijelomima zbog zamora rebara kod veslača poredani po godinama objavljivanja*
Table 1. *The papers on rib stress fractures in rowers sorted by the year of publishing*

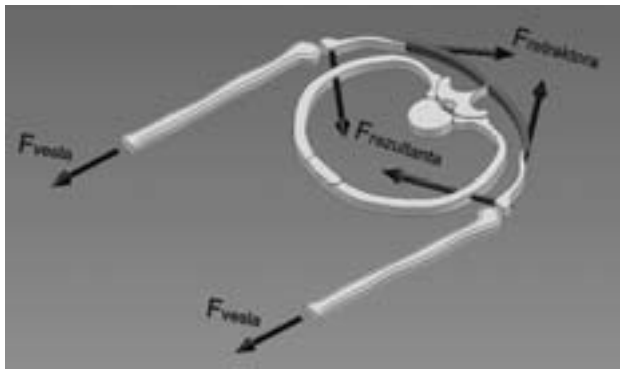
Prvi autor i godina First author and year	Broj veslača/ Broj prijeloma zbog zamora / Number of rowers/ number of stress fractures	Veslačica/ Veslač / Female/ Male	Dob (godine) Age (years)	Parići/ Rimen/ Oboje / Scull/ Sweep/ Both	Rebro / The Rib									Lokalizacija / Localization						Strana prsnog koša / The side of rib cage		
					2	4	5	6	7	8	9	10	?	A	AL	L	PL	P	?	D/R	L/L	?
Holden[12] 1985	4/6	4/0	24–31	4/0/0	0	1	2	2	1	1	0	0	0	0	0	1	4	1	0	3	3	0
McKenzie[15] 1989	1/1	0/1	25	0/1/0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
Brukner[8] 1996	1/2	1/0	20	1/0/0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0
Christiansen[9] 1997	6/6	2/4	20–26	2/4/0	0	0	1	3	2	0	0	0	0	0	0	4	1	1	0	1	5	0
Palierne[16] 1997	12/12	6/6	?	5/7/0	1	1	2	3	3	0	0	2	0	1	7	0	0	4	0	4	8	0
Hickey[11] 1997	14/17	12/2	≈ 21	?	1	ostali/the others						0	0	0	7	3	2	0	0	10	7	0
Karlson[14] 1998	10/14	7/3	?	3/3/4	0	0	6	2	3	1	2	0	0	0	5	3	5	1	0	7	7	0
Bojanić[7] 1998	1/1	0/1	27	0/1/0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Wajswelner[17] 2000	22/22	13/9	?	12/10/0	0	3	6	6	2	1	0	0	7	2	0	0	0	0	7	9	6	7
Galilee-Belfer[10] 2000	1/1	1/0	20	0/1/0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Iwamoto[13] 2003	? /15	?	?	?	0	0	0	0	0	0	0	0	15	0	0	0	0	0	0	0	0	15

Lokalizacija prijeloma zbog zamora rebara kod veslača/Localization of rib stress fractures in rowers::
A = anteriorno/anterior; AL = anterolateralno/anterolateral; L = lateralno/lateral; PL = posterolateralno/posterolateral; P = posteriorno/posterior: ? = nije prezentirano/not presented; D = desno/right; L = lijevo/left; ≈ = približno/approximately

potkrijepili.[20] Prvi rad o prijelomima zbog zamora rebara kod veslač(ic)a objavili su Holden i Douglas 1985. godine,[12] a na tablici 1. dali smo prikaz do sada objavljenih radova o prijelomima zbog zamora rebara u veslača.

Dvije su teorije koje objašnjavaju nastanak prijeloma zbog zamora kod sportaša. Prema jednoj ponavljana opterećenja dovode do zamora mišića koji na taj način gube sposobnost apsorpcije i pravilne raspodjele sila stresa koje djeluju na kost tako da dolazi do nenormalno snažnih sila stresa na pojedinim područjima kosti i razvoja prijeloma zbog zamora,[21] dok po drugoj sama sila mišića djeluje na kost tako da dovodi do pojave prijeloma zbog zamora.[22] Osim toga, za nastanak prijeloma zbog zamora rebara u veslača valja istaknuti i tri obilježja opterećenja koje dovodi do mikrooštećenja; to su jačina, učestalost[23] i broj ciklusa[24] opterećenja, a svi čimbenici koji uzrokuju povećanje ovih obilježja pridonose njihovu razvoju. Zato su mogući uzročni čimbenici prijeloma zbog zamora rebara u veslača podijeljeni u dvije kategorije, tj. na čimbenike koji djeluju na opterećenje rebara i na čimbenike koji djeluju kao odgovor rebara na opterećenje.

Osnova za razumijevanje nastanka prijeloma zbog zamora rebara u veslača je spoznaja da svako rebro tvori dio kruga koji je sprijeda potpuno zatvoren prsnom kosti, a straga prsnom kralježnicom (slika 4.). Zbog mehaničke povezanosti rebrenih prstenova rebra nisu opterećena samostalno, već je opterećen cijeli »rebreni kavez« (*engl. rib cage*) na koji djeluju mnogi čimbenici u različitu opsegu. Kako su rebra statički neopterećene kosti, glavnim etiološkim čimbenikom su se smatrali mišići, tj. da njihova ponavljana sila dovodi do prijeloma zbog zamora. Iako je *m. serratus anterior* bio najčešće uzročno povezivan s prijelomima zbog zamora rebara,[7–12,14–16,25–29] malo je eksperimentalnih dokaza za to. Elektromiografska ispitivanja prilikom zaveslaja pokazala su da *m. serratus anterior* ne stvara dostatnu silu koja bi pridonijela razvoju prijeloma zbog zamora rebara (slika 5.).[17] Za vrijeme zaveslaja m. *serratus anterior* je uglavnom aktivan prilikom odmora, pogotovo prilikom ulaza po novi zaveslaj. Zato se smatra da *m.* serratus anterior ne stvara dovoljno opterećenja koje bi pridonosilo nastanku prijeloma zbog zamora. Dapače, danas mu se pri-



Slika 4. *Shematski prikaz kompresije prsnog koša uzrokovane kombiniranim djelovanjem retraktora i vesala za vrijeme ranog provlaka. F_{Vesla} predstavlja vektor sile stvorene povlačenjem vesla rukom. Ona je rezultat ispružanja nogu i uzrokuje moment protrakcije lopatice. $F_{Retraktora}$ predstavlja vektor sile stvorene povlačenjem retraktora lopatica. $F_{Rezultanta}$ je rezultat djelovanja sila F_{Veslo} i $F_{Retraktori}$, određena korištenjem paralelogramske metode. $F_{Rezultanta}$ vrši kompresiju na obje strane prsnog koša. (Prema Warden SJ, Gutschlag FR, Wajswelner H, Crossley KM. Aetiology of rib stress fractures in rowers. Sports Med 2002;32(13):819–36, ljubaznošću Marka Ruševa, dipl. ing. stroj., trostrukog svjetskog prvaka u veslanju)*

Figure 4. *Schematic of rib-cage compression generated by the combined pull of the retractors and oars early drive. F_{Oar} is the postulated force vector generated by the pull of the oar on the upper limb. It results from leg extension and generates a scapula protraction moment. $F_{Retractors}$ isthe postulated force vector generated by the pull of the retractors on the scapula. $F_{Resultant}$ is the resultant force of F_{Oar} and $F_{Retractors}$, as resolved using the parallelogram method. $F_{Resultant}$ generates a compression moment on both sides of the rib cage (According to Warden SJ, Gutschlag FR, Wajswelner H, Crossley KM. Aetiology of rib stress fractures in rowers. Sports Med 2002;32(13):819–36, by the kindness of Marko Ruševv, B. Sc. Mech., triple world champion in rowing)*

daje i potencijalno protektivna uloga prilikom opterećenja rebara, tj. smatra se da uzrokuje prijelome zbog zamora, ali ne pretjeranom jačinom sila, već mišićnom slabosti, koja uzrokuje nedovoljno smanjivanje opterećenja rebara od strane abdominalnih mišića na »kraju« zaveslaja (slika 4.). Potpora tomu je i kliničko iskustvo u liječenju prijeloma zbog zamora rebara kad se primjenom potpornih ljepljivih traka duž

oštećenog rebra i pripadajućeg hvatišta m. serratus anteriora dobije simptomatsko smanjenje tegoba.[11,30,31] Druga skupina mišića koja je povezivana s nastankom prijeloma zbog zamora rebara jesu abdominalni mišići,[10,11,14–17] čija kontrakcija rezultira opterećenjem prsnog koša. U zaveslaju su abdominalni mišići aktivni na »kraju« zaveslaja kad ekscentričnom kontrakcijom sprječavaju pretjeranu ekstenziju trupa (slika 5.).[17] Aktivni su i za vrijeme »odmora« kad koncentričnom kontrakcijom flektiraju trup. Dodatno su uključeni kod mnogih veslača koji oblikuju svoje disanje tako da izdišu zrak za vrijeme »provlaka« i »kraja« zaveslaja.[32] Potpora uzročnoj ulozi abdominalnih mišića pri prijelomu zbog zamora rebara je i dokazana najveća kompresija prsnog koša na »kraju« zaveslaja,[17] kao i pojava najizrazitije boli kod veslača s radiološki potvrđenim prijelomima zbog zamora rebara pri »kraju« zaveslaja.[14] No, kako postoje podaci koji upućuju na pojavu najizrazitijih boli na »početku« zaveslaja kad abdominalni mišići nisu aktivni, u veslača s prijelomima zbog zamora rebara,[17,33] što je i bio slučaj u naših veslača br. 1 i 2, ni potpuna etiološka uloga abdominalnih mišića još nije sasvim razjašnjena.

Doprinos tehnike veslanja nastanku prijeloma zbog zamora rebara promatrao se u dva glavna oblika veslačke tehnike, rimen i na pariće, tzv. skul. Rimen se koristi samo jednim veslom, što rezultira torakalnom rotacijom prema strani na kojoj se nalazi veslo u zahvatu i kontrarotacijom na kraju zaveslaja zbog većeg opsega kretnji vanjske ruke. Rimen veslanje uzrokuje i lateralno naginjanje prema strani na kojoj se nalazi veslo. Skul se koristi dvama veslima, što rezultira većinom kretnji prsne kralježnice u sagitalnoj ravnini uz neznatnu lateralnu fleksiju i rotaciju. Unatoč navedenim mehaničkim razlikama nijedna se tehnika nije pokazala rizičnijom za nastanak prijeloma zbog zamora rebara, već su razlike uočene samo u lokalizaciji. Tako su primjerice kod »skulera« prijelomi zbog zamora rebara otkriveni podjednako i u anterolateralno/lateralnom dijelu (56%) i u posterolateralno/posteriornom dijelu rebara (46%), dok se kod »rimenaša« više pojavljuju u anterolateralno/lateralnom dijelu (81%) nego u posterolateralno/posteriornom dijelu rebara (19%).[34]

Nekoliko radova naglašava i doprinos opreme kao etiološkog čimbenika za razvoj prijeloma zbog zamora rebara u veslača.[9,14,28] Najosumnjičeniji dio opreme je promjena oblika vesla. Devedesetih godina prošlog stoljeća pala vesla se promijenila iz uske i izdužene do šire, kraće i uglastije. Ove su promjene omogućile lakše rukovanje veslom, dale su veću stabilnost u vodi i prevenirale nepotreban gubitak pri prijenosu sile na vodu.[9] Promijenio se i držak vesla, iz drvenog u karbonski, što je učinilo veslo čvršćim, omogućavajući djelotvorniji prijenos sile od veslača na vodu. Ove su promjene dovele do efikasnijeg zaveslaja, a ujedno i do stvaranja veće sile na dršku vesla pri jednakom opterećenju, što povećava razinu opterećenja i izlaže rebra većem riziku od nastanka prijeloma zbog zamora. I uvođenje veslačkog ergometra u sastavni dio veslačkih treninga čime se produžava sezona veslanja, kao i pojačani rad na povećanju mišićne snage u teretani, pogotovo veslačkog privlaka, sumnjiče se za porast pojave prijeloma zbog zamora rebara posljednjih desetljeća među veslačima.[14,16,31,35]

Ovisno o osobinama opterećenja, za vrijeme veslanja može nastati mikrooštećenje kosti. Mikrooštećenje potiče remodeliranje kosti, koštanu resorpciju, a zatim i koštanu formaciju. Remodeliranje osigurava homeostazu između mikrooštećenja i njihovih popravaka. Mikrooštećenja se uklanjaju brzinom kojom nastaju. Ipak, to je vremenski ovisan proces i ako se ne da dovoljno vremena za prilagođavanje promjenama, dodatna se mikrooštećenja mogu pojaviti. Promjene treninga, uključujući bilo koje promjene koje povećavaju veličinu ili učestalost naprezanja kosti, mogu poremetiti tu homeostazu. Ovo uključuje promjene intenziteta treninga na vodi i u teretani (rezultira povećanim stvaranjem sila), opreme (povećano stvaranje sila), ili tehnike (preusmjeravanje naprezanja k manje uobičajenim mjestima), što je slučaj s našim veslačima br. 1 i 2. Naime, obojica su u treningu uveli nagle promjene tehnike zaveslaja u smislu bržeg hvatanja otpora u zahvatu. Vraćanjem tehnike na stari način tegobe se više nisu javljale. Također, promjene u smislu produživanja trajanja ili povećanja broja treninga mogu pridonijeti razvoju prijeloma zbog zamora.

Dvije trećine opisanih slučajeva prijeloma zbog zamora rebara u veslanju (67%) pojavljuju se kod ženskog spola upućujući na doprinos spolnih razlika opterećenju rebara.[10–12,14] Ova očita spolna predispozicija nastanku prijeloma zbog zamora u veslanju u skladu je s općom većom incidencijom prijeloma zbog zamora kod žena na svim lokalizacijama skeleta.[5,36] Sportski aktivne žene u usporedbi s općom ženskom populacijom imaju veću prevalenciju menstrualnih poremećaja.[37] Dobro je poznato da je menstrualni poremećaj rizični čimbenik za nastanak prijeloma zbog zamora, i to s relativnim rizikom od prijeloma zbog zamora kod amenoreičnih žena sportaša većim između dva i četiri puta nego kod njihovih eumenoreičnih kolegica.[37] Ovo je posebno istaknuto kod veslačica zbog njihovih intenzivnih sezonskih treninga povezanih sa sportom i obveznim smanjenjem mase kod lakih veslačica koje smiju imati najviše 59 kg.[38,39]

Bol je vodeći simptom prijeloma zbog zamora rebara, a njezin je nastanak vezan uz aktivnost. Razvoj simptoma koji su u početku karakterizirani nejasnom nelagodom u području prsnog koša traje od nekoliko dana do nekoliko tjedana. Bol se pojavljuje u toku sportske aktivnosti, i to ispočetka pri samom kraju, a nestaje tijekom odmora. Kasnije se bol pojavljuje sve ranije uz pojačanje intenziteta, tako da nakon nekog vremena sportaš mora prekinuti svoju aktivnost, tj. bol je tolika da onemogućuje bavljenje sportom. Katkad je bol stalno prisutna, čak i tijekom odmora. Lokalizacija boli ovisi o lokalizaciji rebra, kao i o dijelu rebra koje je zahvaćeno prijelomom zbog zamora. Bol može i iradirati od mjesta prijeloma duž područja međurebrenog živca zahvaćenog rebra,[40] a katkad se i širi prema vratu i/ili ruci. Kretnje koje oponašaju pokrete u veslanju mogu uzrokovati pojačanje boli, a i duboko disanje može katkad pojačati bol kod prijeloma zbog zamora rebara.[15]

Fizikalni pregled često otkriva lokalnu bolnu osjetljivost zahvaćenog rebra te u manjem broju slučajeva oteklinu. Rendgenske snimke, uključujući i kose projekcije, često potvrđuju dijagnozu.[12] Od pojave boli do promjena vidljivih na rendgenskoj slici treba proći, ovisno o lokalizaciji, od dva tjedna pa čak do tri mjeseca. Ako se na rendgenskoj snimci ne vide promjene, što se događa u 30 do 50% slučajeva, a klinički postoji sumnja na mogući prijelom zbog zamora rebra, obavezno treba učiniti troetapnu scintigrafiju kosti tehnecijem. Scintigrafija kosti metoda je izbora pri ranoj dijagnostici prijeloma zbog zamora jer je pozitivna već 6 do 72 sata od pojave prvih simptoma.[5,6]

Za postavljanje dijagnoze prijeloma zbog zamora rebara, kao i kod svih drugih sindroma prenaprezanja, najvažnije je posumnjati na mogućnost njegova postojanja. Često je potrebno puno vremena za postavljanje dijagnoze, kako zbog zanemarivanja simptoma od strane samog sportaša tako i

zbog mogućeg manjka budnosti liječnika na mogućnost postojanja prijeloma zbog zamora rebara te moguće zamjene s istegnućima međurebrenih mišića. U djece i adolescenata najvažnije je razlučiti prijelom zbog zamora od osteogenih sarkoma i Ewingova sarkoma. S tim je razlogom i prikazan treći slučaj da se svaka bol rebara kod veslača ne shvati olako kao prijelom zbog zamora. U tom je slučaju uz pažljivo uzetu anamnezu i temeljit fizikalni pregled u slučaju dvojbe od najveće pomoći ponovljena radiološka pretraga.[5,6]

Prijelomi zbog zamora rebara liječe se neoperativno. Sportaš treba izbjegavati provokativne aktivnosti tijekom četiri do šest tjedana, a za to se vrijeme provode modificirani lakši treninzi radi održavanja funkcionalnih sposobnosti. Nakon nestanka boli pri forsiranom disanju i kod palpacije mjesta prijeloma zbog zamora rebra, sportaš se postupno uvodi u program treninga. Većina veslača je u programu treninga punog opterećenja te natjecanja osam tjedana nakon početka liječenja.[7,12,15,25,40]

Za prevenciju prijeloma zbog zamora, kao i za prevenciju drugih sindroma prenaprezanja, od najveće je važnosti dobra suradnja između sportaša, trenera i liječnika. Sportsku aktivnost valja prilagoditi dobi i sposobnostima sportaša, tj. treba ih postupno dovoditi do etape maksimalnog opterećenja pri čemu se trebaju izmjenjivati etape odmora i opterećenja. Osobitu pozornost valja obratiti i na tehniku veslanja pa čak i naizgled male promjene veslačkog zaveslaja treba postupno uvoditi.

LITERATURA

1. *Belkin SC.* Stress fractures in athletes. Orthop Clin North Am 1980; 11:735–42.
2. *Hulkko A, Orava S.* Stress fractures in athletes. Int J Sports Med 1987;8:221–6.
3. *Matheson GO, Clement DB, McKenzie DC, Taunton JE, Lloyd-Smith DR, MacIntyre JG.* Stress fractures in athletes: A study of 320 cases. Am J Sports Med 1987;15:46–58.
4. *Martin AD, McCulloch RG.* Bone dynamics: stress, strain and fracture. J Sports Sci 1987;5:155–63.
5. *Brukner P, Bennell K, Matheson G.* Stress fractures. Carlton: Blackwell Science Asia Pty Ltd; 1999;15–41.
6. *Pećina M, Bojanić I.* Overuse injuries of the musculoskeletal system, 2. izd. Boca Raton FL: CRC Press; 2003, str. 315–49.
7. *Bojanić I, Desnica N.* Stress fracture of the sixth rib in an elite athlete. Croat Med J 1998;39(4):458–60.
8. *Brukner P, Khan K.* Stress fracture of the neck of the seventh and eighth ribs: a case report. Clin J Sport Med 1996;6(3):204–6.
9. *Christiansen E, Kanstrup IL.* Increased risk of stress fractures of the ribs in elite rowers. Scand J Med Sci Sports 1997;7:49–52.
10. *Galilee-Belfer A, Guskiewicz KM.* Stress fracture of the eighth rib in a female collegiate rower: a case report. J Athlet Train 2000;35:445–9.
11. *Hickey GJ, Fricker PA, McDonald WA.* Injuries to elite rowers over a 10-yr period. Med Sci Sports Exerc 1997;29:1567–72.
12. *Holden Dl, Jackson DW.* Stress fracture of the ribs in female rowers. Am J Sports Med 1985;13:342–7.
13. *Iwamoto J, Takeda T.* Stress fractures in athletes: review of 196 cases. J Orthop Sci 2003;8:273–8.
14. *Karlson KA.* Rib stress fractures in elite rowers. A case series and proposed mechanism. Am J Sports Med 1998;26(4):516–9.
15. *McKenzie DC.* Stress fracture of the rib in an elite oarsman. Int J Sports Med 1989;10(3):220–2.
16. *Palierne C, Lacoste A, Souveton D.* Aviron de haut niveau et fractures de fatigue de côtes: a propos de 12 cas. J Traumatol Sport 1997;14: 227–34.
17. *Wajswelner H, Bennell K, Story I i sur.* Muscle action and stress on the ribs in rowing. Phys Ther Sport 2000;1(3):75–84.
18. *Coburn P, Wajswelner H.* A survey of 54 consecutive rowing injuries. U: Conference Proceedings, National Annual Scientific Conference in Sport Medicine. Melbourne: Australian Sports Medicine Federation; 1993;85.
19. *Smoljanović T, Bergovec M, Pećina M.* Sindromi prenaprezanja sustava za kretanje u veslača. Hrvat Športskomed Vjesn 2003;18:26–50.
20. *Derbes VJ, Harran T.* Rib fracture from muscular effort with particular reference to cough. Surgery 1954;35:294–321.
21. *Clement DB.* Tibial stress syndrome in athletes. J Sports Med 1974;2: 81–5.
22. *Stanitski CL, McMaster JH, Scranton PE.* On the nature of stress fractures. Am J Sports Med 1978;6:391–6.
23. *Milgrom C.* The role of strain and strain rates in stress fractures. U: Burr DB, Milgrom C, ur. Musculoskeletal fatigue and stress fractures. Bota Raton (FL): CRC Press; 2001;119–29.
24. *Yerby SA, Carter DR.* Bone fatigue and stress fractures. U: Burr DB, Milgrom C, ur. Musculoskeletal fatigue and stress fractures. Bota Raton (FL): CRC Press; 2001;85–103.
25. *Boland AL, Hosea TM.* Injuries in rowing. U: Renström PAFH, ur. Enclycopaedia of sports medicine. V: clinical practice of sports injury prevention and care. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1994, str. 624–32.
26. *Boland AL, Hosea TM.* Rowing and sculling and the older athlete. Clin Sports Med 1991;10(2):245–56.
27. *Gaffney KM.* Avulsion injury of the serratus anterior: a case history. Clin J Sport Med 1997;7(2):134–6.
28. *Karlson KA.* Rowing injuries: identifying and trening musculoskeletal and nonmusculoskeletal conditions. Phys Sportsmed 2000;28:40–50.
29. *Strayer III LM.* The myth of the intercostal muscle pull. Am Rowing 1990;22:42–4.
30. *Edgar M.* Rowing injury: a physiotherapist's perspective. Sport Care 1995;2:32–5.
31. *Wajswelner H.* Management of rowers with rib stress fractures. Aust J Physiother 1996;42:157–61.
32. *Manning TS, Plowman SA, Drake G, Looney MA, Ball TE.* Intra-abdominal pressure and rowing: the effects of inspiring versus expiring during the drive. J Sports Med Phys Fitness 2000;40(3):223–32.
33. *Rodriguez RJ, Rogriguez RP, Cook SD, Sandborn PM.* Electromyographic analysis of rowing stroke biomechanics. J Sports Med Phys Fitness 1990;30:103–8.
34. *Warden SJ, Gutschlag FR, Wajswelner H, Crossley KM.* Aetiology of rib stress fractures in rowers. Sports Med 2002;32(13):819–36.
35. *Redgrave A.* Rowing injuries: an overview. Sportcare J 1995;2:28–31.
36. *Ivković A, Bojanić I, Ivković M.* The female athlete triad. Liječ Vjesn 2001;123(7–8):200–6.
37. *Bennell K, Grimston S.* Factors associated with the development of stress fractures in women. U: Burr DB, Milgrom C, ur. Musculoskeletal fatigue and stress fractures. Bota Raton: CRC Press; 2001, str. 35–54.
38. *Morris FL, Payne WR, Wark JD.* Prospective decrease in progesterone concentrations in female lightweight rowers during the competition season compared with the off season: a controlled study examining weight loss and intensive exercise. Br J Sports Med 1999;33:417–22.
39. *Morris FL, Payne WR, Wark JD.* The impact of intense training on endogenous estrogen and progesterone concentrations and bone mineral acquisiton in adolescent rowers. Osteoporos Int 1999;10:361–8.
40. *Lin HC, Chou CS, Hsu TC.* Stress fractures of the ribs in amateur golf players. Chung Hua I Hsueh Tsa Chih 1994;54(1):33–7.

CISTA STRAŽNJEG ROGA MEDIJALNOG MENISKUSA

POSTERIOR HORN CYST OF THE MEDIAL MENISCUS

TOMISLAV CRNKOVIĆ, BORIS MATIJAŠEVIĆ, NIKOLA GOTOVAC, ROBERT KOLUNDŽIĆ, DAMIR MATOKOVIĆ*

Deskriptori: Meniskus – ozljede, kirurgija; Ciste – kirurgija; Artroskopija

Sažetak. Prikazujemo rijedak slučaj velike simptomatske ciste medijalnog meniskusa udružene s horizontalnom rupturom stražnjeg roga meniskusa. Nakon kliničkog, rendgenskog i ultrazvučnog ispitivanja, dijagnoza je potvrđena MR pretragom koljena. Literatura podupire kirurško terapiju koja uključuje potpunu artroskopsku tehniku, meniscektomiju i dekompresiju ciste. U našem slučaju pokazalo se da su artroskopska parcijalna meniscektomija i otvorena cistektomija učinkovit tretman u liječenju.

Descriptors: Menisci, tibial – injuries, surgery; Cysts – surgery; Arthroscopy

Summary. We will present a rare case of a large symptomatic cyst of the medial meniscus, conjoined with a horizontal tear of a posterior meniscal horn. After clinical, radiological and ultrasound examination, a diagnosis was confirmed with MRI examination of the knee. Literature supports surgical therapy, which includes complete arthroscopic technique, meniscectomy and decompression of the cyst. In our case, it showed that arthroscopic partial meniscectomy and opened cystectomy were the efficient way of treatment.

Liječ Vjesn 2007;129:333–335

Cistu meniskusa koljena prvi je opisao Nicaise l883. godine.[4] Medijalni meniskus zahvaćen je 3 do 10 puta rjeđe od lateralnog meniskusa.[1,3,4] U 85 do 100% slučajeva ciste su udružene s lezijom meniskusa.[10,11]

Cjelovita etiologija ove pojave još je nejasna. Većina autora smatra da prilikom kretnji u koljenu dolazi do prolaska sinovijalne tekućine iz zgloba kroz rupturu pa nastaje cista meniskusa.[2,5,7] U prilog tomu Barrie ističe da primarna patologija meniskusa utječe na stvaranje cistične formacije te da ona sadržava tekućinu koja histokemijski odgovara sinovijalnoj tekućini.[1,11] Druge teorije koje se mogu naći u ortopedskoj literaturi navode traumu, kroničnu infekciju, degenerativne te razvojne faktore.[2,11,12]

Liječenje ciste medijalnog meniskusa u prošlosti je uključivalo artrotomiju i parcijalnu ili totalnu meniscektomiju, izoliranu eksciziju ciste ili kombinaciju ovih dvaju postupaka. Razvoj artroskopske tehnike otvara nove mogućnosti u tretmanu ciste meniskusa.[11]

U ovom radu želimo prikazati rijedak slučaj ciste medijalnog meniskusa u 54-godišnjeg muškarca.

Naš pacijent daje suglasnost za objavljivanje medicinskih podataka vezanih za ovaj slučaj.

Prikaz slučaja

Muškarac, životne dobi 54 godine, po zanimanju poljoprivrednik, dolazi u ortopedsku ambulantu u studenome 2005. godine zbog tumorske tvorbe i boli s medijalne strane desnog koljena koju je primijetio prije devet mjeseci nakon neznatne traume koljena.

Pri prvom pregledu klinički se nađe bolna palpabilna masa u visini stražnjeg dijela zglobne linije s medijalne strane desnog koljena, fiksirana za podlogu (slika 1). Fleksija je bezbolna te je izvodi do 130 stupnjeva, dok je ekstenzija u zadnjih 20–30 stupnjeva otežana, bolna, uz jasno izražen preskok s medijalne strane koljena. U koljenu se ne nalazi izljeva, klinički testovi za ozljedu medijalnog meniskusa su pozitivni, bez ligamentarne nestabilnosti. Ne uočava se neuroloških ni cirkulatornih poremećaja u donjem dijelu desnog ekstremiteta. Na rendgenskoj snimci desnog koljena uočene su početne degenerativne promjene. Ultrazvučni pregled medijalne strane koljena upućuje na cističnu šupljinu (slika 2).

MR T2*-snimke s potiskivanjem signala masti u području stražnjeg roga medijalnog meniskusa pokazuju horizontalno položenu liniju visokog signala koja odgovara rupturi te perimeniscealno medijalno i straga inkapsuliranu kolekciju tekućeg sadržaja, koja odgovara cisti (slika 3). Bolesniku se preporučuje artroskopija koljena uz eventualnu otvorenu cistektomiju.

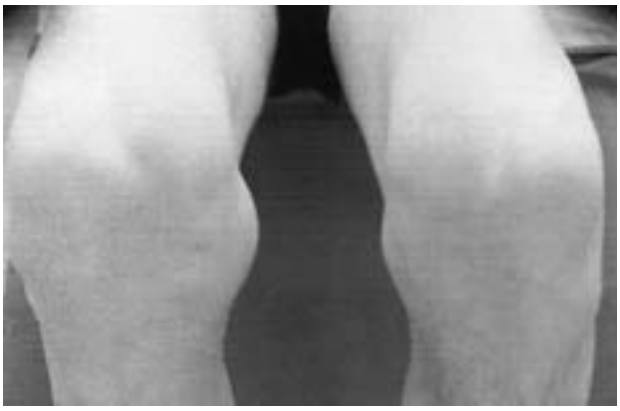
Kirurški zahvat učinjen je u veljači 2006. u spinalnoj anesteziji i blijedoj stazi ekstremiteta. Artroskopom se uđe u koljeno te se uoči horizontalna ruptura stražnjeg roga medijalnog meniskusa. Instrumentom se pokuša proći kroz rupturu u cistu, ali zbog otežanog pristupa ne uspije se učiniti artroskopska dekompresija ciste. Nakon parcijalne meniscektomije stražnjeg roga medijalnog meniskusa, s vanjske strane zgloba posteromedijalnim pristupom učini se otvorena cistektomija. Prikaže se cista iza medijalnoga kolateralnog ligamenta, čvrsto prirasla uz zglobnu kapsulu te medijalni kolateralni ligament. U položaju 20–30 stupnjeva fleksije koljena, cista je postavljena ispred musculus gracilisa, a pri ekstenziji se tetiva mišića premješta preko ciste na prednju stranu uz preskok. Cista se pažljivo odstrani uz rekonstrukciju zglobne kapsule. Histološki nalaz odstranjene ciste pokazuje fibrokartilaginozno tkivo. Slijedi fizikalna terapija u obliku individualnih vježbi, vježbi pokretljivosti i vježbe jačanja muskulature.

Šest tjedana nakon operacije bolesnik se vraća na posao bez boli i preskoka u koljenu, uz fleksiju koljena od 0 do 130 stupnjeva te je zadovoljan operacijom. Nakon 12 mjeseci

* **Opća županijska bolnica Požega** (Tomislav Crnković, dr. med.; dr. sc. Boris Matijašević, dr. med.; Nikola Gotovac, dr. med.; mr. sc. Damir Matoković, dr. med.), **Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (dr. sc. Robert Kolundžić, dr.med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. Tomislav Crnković, Opća županijska bolnica Požega, Odjel ortopedije, Osječka 107, 34 000 Požega, Hrvatska, e-mail: tomislav_crnkovic@inet.hr

Primljeno 12. lipnja 2007., prihvaćeno 25. listopada 2007.



Slika 1. *Vidljiva je jasna razlika u izgledu medijalnog dijela desnog i lijevog koljena. Cista medijalnog meniskusa desnog koljena jasno je izbočena.*
Figure 1. *Clear difference between medial parts of the right and the left knee. Meniscal cyst on the right knee is clearly visible.*



Slika 2. *Ultrazvučna snimka desnog koljena u koronalnoj ravnini (Hitachi EUB-505 uređaj s linearnom 5–10 MHz sondom) prikazuje cistu slabog odjeka koja sadržava hiperehogenu strukturu, vjerojatno dio rupturiranog meniska.*
Figure 2. *Ultrasound coronal section (Hitachi EUB-505 ultrasound scanner and linear 5–10 MHz probe) of the right knee showing hypoechogenic cyst containing more echogenic structure consisted from part of ruptured meniscus.*

praćenja bolesnika nisu nađeni znakovi recidiva ciste medijalnog meniskusa.

Rasprava

Cista meniskusa nastaje unutar tkiva meniskusa ili kao proširenje meniskusa.[1] U većini slučajeva udružena je s horizontalnom rupturom meniskusa koja nastaje traumom ili degenerativnim promjenama meniskusa.[1,3–7,10,11,13]

Cista medijalnog meniskusa obično se pojavljuje kao jednostrana solitarna lezija, iako su Lippe i Suprock,[1] Kanamiya i sur.[2] i Akahane i sur.[5] opisali i slučajeve bilateralne ciste medijalnog meniskusa. Simptom ciste je bol u medijalnoj zglobnoj liniji koljena koja se javlja uz palpabilnu tvorbu ili bez nje,[1,7,10,11] a uz to mogu biti prisutni i klinički znakovi lezije medijalnog meniskusa. Kod našeg bolesnika uz navedene simptome nalazimo i preskok uzrokovan preskakanjem muskulus gracilisa preko ciste medijalnog meniskusa.

Rendgenski nalaz koljena obično je normalan, međutim u rijetkim slučajevima Mason i sur.[7] opisali su eroziju medijalnoga femoralnog kondila, a Peris i sur.[12] eroziju medijalnoga tibijalnog kondila uzrokovanu cistom medijalnog meniskusa. Ultrazvuk koljena kao dodatni postupak može zna-



Slika 3. *Koronalna T2* MR snimka desnog koljena s potiskivanjem signala masti (Hitachi Airis-II 0.3T uređaj otvorenog tipa s kvadraturnom zavojnicom širine 200 mm) prikazuje horizontalnu rupturu stražnjeg roga medijalnog meniskusa (strelica) koja komunicira s cistom medijalnog meniskusa.*
Figure 3. *Coronal T2* weighted MR image with fat suppression (Hitachi Airis-II 0.3T open-field scanner using 200 mm dedicated knee quadrature coil) of the right knee showing a horizontal tear in the posterior horn of the medial meniscus (arrow) that communicates with a medial meniscal cyst.*

Tablica 1. *Diferencijalna dijagnoza tumorske tvorbe medijalne strane koljena*[7]
Table 1. *Differential diagnosis of the tumorous masses on the medial side of the knee*[7]

- Poplitealna cista / Popliteal cysts
- Ganglion zglobne kapsule / Ganglion cyst of the joint capsule
- Cista medijalnog meniskusa / Medial meniscal cysts
- Burzitis medijalnog kolateralnog ligamenta ili m. semimembranozusa / Inflammed bursa beneath medial collateral ligament or adjacent to semimembranosis tendon
- Osteofiti / Arthritic spurs
- Ruptura meniskusa s otokom / Menisceal tear with swelling
- Osteohondrom / Osteochondroma
- Slobodna zglobna tijela / Loose bodies
- Dobroćudni tumori mekog tkiva: pigmentirani vilonodularni sinovitis, ksantom, hemangiom, lipom, glomus tumor, sinoviom, neurofibrom, aterom / Benign soft tissue tumors: pigmented villonodular synovitis, xanthoma, hemangioma, lipoma, glomus tumor, synovioma, neurofibroma, sebaceous cysts
- Hondroblastom / Chondroblastoma
- Tuberkuloza / Tuberculosis

čajno pridonijeti dijagnozi. Svi autori obavili su MR pretragu za određivanje položaja i veličine ciste, patologije meniskusa, te druge postojeće patologije koljena.

Dosadašnje spoznaje govore da konzervativni tretman aspiracijom i aplikacijom glukokortikoida u cistu privremeno oslobađa od simptoma.[1,3,7,10] U liječenju se danas pak preferira kirurška terapija koja uključuje potpunu artroskopsku tehniku, meniscektomiju i dekompresiju ciste kako medijalnog tako i lateralnog meniskusa.[2,3,5,6,9–11] Međutim, u slučajevima velikih cista koje se nalaze iza medijalnoga kolateralnog ligamenta i koje zahvaćaju medijalni kolateralni ligament, kao što je i u našem slučaju, artroskopska parcijalna meniscektomija i otvorena cistektomija učinkovit su tretman u liječenju.[1,4,10] Odstranjenje ciste bez uklanjanja patologije meniskusa nije dovoljno jer su mogući recidivi.[1,11]

U diferencijalnoj dijagnostici boli i/ili tumorske tvorbe medijalne strane koljena treba obratiti pažnju na cistu medijalnog meniskusa kao rijedak no mogući uzrok (tablica 1).

LITERATURA

1. *Lippe CN, Suprock MD.* Bilateral medial meniscal cysts in a 15-year-old girl. Am J Orthop 2005;34:195–7.
2. *Kanamiya T, Naito M, Hara M, Cho K, Fujiwara A, Morishita Y.* Bilateral meniscal cysts of medial menisci occurring in a career soldier. Arthroscopy 2004;20(Suppl 2):13–15.
3. *Erginer R, Yucel I, Ogut T, Kesmezacar H, Babacan M.* Medial meniscus anterior horn cyst: arthroscopic decompression. Arthroscopy 2004; 20(Suppl 2):9–12.
4. *Kurian J, Schindler OS, Hussain A.* Medial meniscal cyst of the knee-an unusual presentation: a case report. J Orthop Surg 2003;11:234–6.
5. *Akahane T, Isobe K, Shimizu T.* Bilateral solid parameniscal masses in the knees. Arthroscopy 2003;19:151–5.
6. *Lu KH.* An unusual case of meniscal hematoma mimicking a medial meniscal cyst. Arthroscopy 2002;18:1–3.
7. *Mason RJ, Friedman SJ, Frassica FJ.* Medial meniscal cyst of the knee simulating a solitary bone lesion. A case report and review of the literature. Clin Orthop Relat Res 1994;304:190–4.
8. *Kimura M, Hagiwara A, Hasegawa A.* Cyst of the medial meniscus after arthroscopic meniscal repair. Am J Sports Med 1993;21:755–7.
9. *Passler JM, Hofer HP, Peicha G, Wildburger R.* Arthroscopic treatment of meniscal cysts. J Bone Joint Surg 1993;75:303–4.
10. *Mills CA, Henderson IJ.* Cysts of the medial meniscus. Arthroscopic diagnosis and management. J Bone Joint Surg 1993;75:293–8.
11. *Ryu RK, Ting AJ.* Arthroscopic treatment of meniscal cysts. Arthroscopy 1993;9:591–5.
12. *Peris P, Llena J, Moya F, Vilalta C, Macule F, Munoz-Gomez J.* Medial meniscal cyst as a cause of bone erosion. Acta Orthop Belg 1992; 58:471–3.
13. *Ruszkowski I.* Ciste medijalnog meniska. Acta Chir Iugosl 1958;5:90–5.

* * *

Vijesti
News

HRVATSKA PROLJETNA PEDIJATRIJSKA ŠKOLA

organizira



24. seminar
za liječnike i medicinske sestre

Split, 14.—18. travnja 2008.

Na programu ovogodišnjeg seminara su sljedeće teme:

1. RAST I RAZVOJ
2. POREMEĆAJI HRANJENJA
3. NEFROLOGIJA

Organizatori: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko pedijatrijsko društvo, Hrvatsko društvo za školsku i sveučilišnu medicinu, Hrvatska udruga medicinskih sestara – Pedijatrijsko društvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split

Informacije: Prof. dr. sc. Vjekoslav Krželj,
Klinika za dječje bolesti, Klinička bolnica Split, Spinčićeva 1, 21 000 Split
Tel. 021/556-303; faks: 021/556-590
E-mail: krzelj@kbsplit.hr; www.kbsplit.hr/hpps.htm

Kotizacija: 700 kuna

MAGNETNOREZONANTNA KOLANGIOPANKREATOGRAFIJA (MRCP)

MAGNETIC RESONANCE CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY

DAMIR MILETIĆ, DAVOR ŠTIMAC, MILJENKO URAVIĆ, DAVOR PETRANOVIĆ, MARZENA MAZUR-GRBAC, PETRA VALKOVIĆ, ARTUR FRANKO*

Deskriptori: Magnetska rezonantna kolangiopankreatografija – metode; Bolesti bilijarnog sustava – dijagnoza; Bolesti pankreasa – dijagnoza

Sažetak. Magnetnorezonantna kolangiopankreatografija (MRCP) neinvazivna je metoda slikovnog prikaza bilijarnopankreatičnog sustava izvrsne osjetljivosti i specifičnosti u otkrivanju postojanja i nivoa bilijarne opstrukcije. Za postizanje MRCP-a rabe se posebne sekvencije na uređaju za magnetnu rezonanciju koje ističu svijetli signal stagnantnih tekućina kao što su žuč i pankreatični sekret u odnosu na susjedne solidne organe i cirkulirajuću krv koji se prikažu kao tamna pozadina slike i to bez potrebe za primjenom bilo kakvog kontrastnog sredstva. Nemogućnost istodobne terapijske intervencije glavni je nedostatak MRCP-a u odnosu na direktne metode kolangiopankreatografije. Prikaz biliopankreatičnog sustava ovom metodom postiže se u koronalnoj ravnini, tako da slika podsjeća na direktnu biligrafiju. Zbog svoje visoke negativne prediktivne vrijednosti, MRCP može zamijeniti invazivnu dijagnostiku rezervirajući je za bolesnike koji trebaju terapijsku intervenciju. MRCP je vrijedna metoda u procjeni resektabilnosti malignih neoplazmi, primjerice hilarnih kolangiokarcinoma kod kojih ERCP može biti neuspješan i distalnih opstrukcija u kojih je direktna kolangiografija ograničena.

Descriptors: Cholangiopancreatography, magnetic resonance – methods; Biliary tract diseases, diagnosis; Pancreatic diseases – diagnosis

Summary. Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) is a noninvasive imaging test with excellent overall sensitivity and specificity for demonstrating the level and presence of biliary obstruction. Selected MRCP sequences allow relatively stagnant fluids, such as bile and pancreatic juice, to have a high-signal intensity compared with the dark signal of adjacent solid organs and circulating blood, without the use of a contrast agent. Its inability to offer therapeutic interventions is a major weakness of MRCP. MR cholangiopancreatography demonstrates biliopancreatic system at the coronal planes similar to direct cholangiography. Due to very high negative predictive value, MRC has a potential to substitute invasive diagnostics in all patients with suspected choledocholithiasis reserving it for the patients that require therapeutic intervention. MR cholangiography may be useful in establishing the resectability of a malignant neoplasm such as hilar cholangiocarcinoma by helping determine the proximal extent of disease where ERCP may not be successful and in distal obstructions in which percutaneous cholangiography may be of limited value.

Liječ Vjesn 2007;129:336–343

Prikaz žučnih vodova i pankreatičnog duktusa omogućuju posebne sekvence uređaja za magnetnu rezonanciju koje se temelje na produženom vremenu očitavanja signala, odnosno isticanju T2-svojstva relaksacije. Budući da stacionarne tekućine imaju najduže T2-vrijeme relaksacije, odnosno da najkasnije gube transverzalnu magnetizaciju od svih tkiva i struktura u ljudskom tijelu, sekvence s produženim vremenom očitavanja signala omogućit će da sva solidna tkiva i tekućine brzog protoka (primjerice cirkulirajuća krv) izgube transverzalnu magnetizaciju i postanu tamna podloga na slici koja ističe sporo pokretne tekućine (žuč, pankreatični sekret, gastroduodenalni i intestinalni sekret). Tako ćemo na skenu kroz jetru i gušteraču dobiti prikaz žuči u bilijarnom traktu i pankreatičnog sekreta u pankreatičnom duktusu kao svijetlih struktura na tamnoj podlozi bez uporabe kontrastnog sredstva (slika 1).

Gastroduodenalni sekret će se također prikazati, a njegov signal možemo eliminirati posebnim negativnim kontrastnim sredstvima za peroralnu primjenu. Mišljenja o potrebi eliminacije signala gastroduodenalnog sekreta ipak su podijeljena, tako da mi preferiramo gladovanje bez uzimanja tekućine najmanje 4 sata prije pretrage da bismo omogućili adekvatno punjenje žučnog mjehura i smanjili količinu gastroduodenalnog sekreta. Manja količina sekreta u silaznom duodenumu koja se često prikaže nakon takve pripreme ne ometa prikaz bilijarnopankreatičnih vodova, a omogućuje prikaz papile Vateri i ampularne regije. Problem može biti slobodna tekućina u peritonealnoj šupljini, posebice ako se radi o većoj količini. Katkad se upravo zahvaljujući slobodnoj tekućini prikažu peritonealni metastatski depoziti (slika 2). Kod procjene bilijarne opstrukcije u trudnica prikaže se

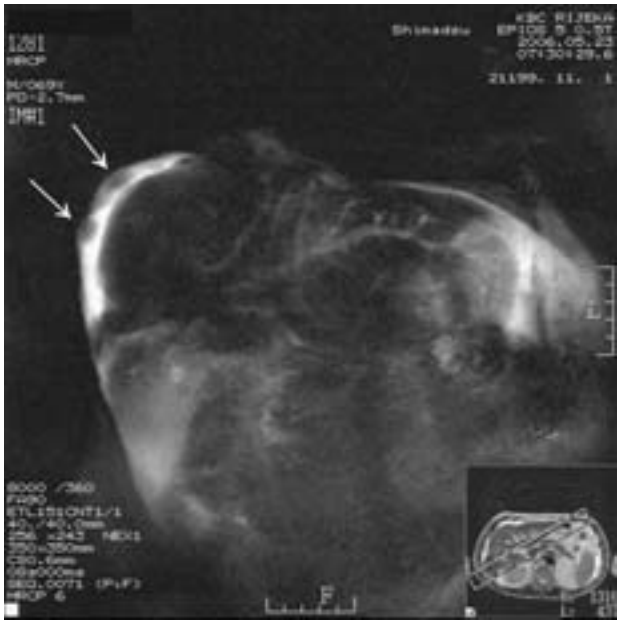
* **Klinički zavod za radiologiju, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Damir Miletić, dr. med.; mr. sc. Davor Petranović, dr. med.; mr. sc. Marzena Mazur-Grbac, dr. med.; mr. sc. Petra Valković, dr. med.; Artur Franko, dr. med.), **Klinika za internu medicinu, Zavod za gastroenterologiju, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.), **Klinika za kirurgiju, Odjel digestivne kirurgije, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Miljenko Uravić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Miletić, Klinički zavod za radiologiju, KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51 000 Rijeka, e-mail: dmiletic@medri.hr

Primljeno 21. prosinca 2006., prihvaćeno 25. listopada 2007.



Slika 1. *MRCP prikaz žučnih vodova (glava strjelice) i pankreatičnog voda (zvjezdica) u bolesnika s benignom ampularnom stenozom (strjelica)*
Figure 1. *Thick-section MRCP delineates biliary tree (arrowhead) and pancreatic duct (asterisk) in patient with benign ampulary stenosis (arrow)*

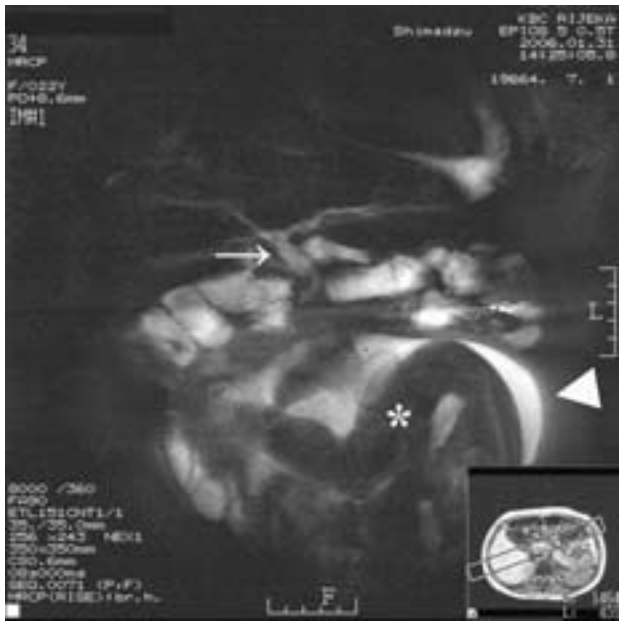


Slika 2. *MRCP prikazuje žučne vodove i slobodnu tekućinu u oba supfrenija. U desnom supfreniju vidljivi su nodularni defekti punjenja koji odgovaraju metastatskim depozitima na parijetalnom peritoneumu (strjelice)*
Figure 2. *MRCP shows biliary tree and free fluid in both subphrenic recesses. On the right side note nodular filling defects representing metastatic deposits on the parietal peritoneum (arrows)*

amnionska tekućina uz obrise ploda (slika 3) koja ne ometa prikaz bilijarnog trakta majke.

Tehničke pretpostavke

Prikaz bilijarnopankreatičnog sustava može se ostvariti primjenom »fast spin echo« tehnika ili »single-shot« tehnika



Slika 3. *MRCP pokazuje amnionsku tekućinu (glava strjelice), plod (zvjezdica) i bilijarni trakt u trudnice (strjelica)*
Figure 3. *MRCP reveals amniotic fluid (arrowhead), fetus (asterisk) and biliary tract in pregnant woman (arrow)*

(RARE i HASTE). Kod tehnika s jednom ekscitacijom (»single shot«) vrijeme ponavljanja je beskonačno, dok je efektivno vrijeme očitavanja signala (TE) dulje od 300 milisekundi. Obično se rabi deblji MRCP presjek, primjerice 40 mm kroz bilijarno stablo kako bi se u jednoj projekciji prikazalo što više glavnih grana. Takva slika podsjeća na klasični radiološki prikaz žučnih vodova izravnom intraluminalnom aplikacijom kontrasta. Višeslojne i 3D tehnike omogućuju postizanje željene projekcije naknadnom obradom podataka (MIP, MPR), dok kod tehnika s jednom ekscitacijom moramo učiniti nekoliko projekcija ako želimo prikazati sve segmente žučnih vodova unutar i izvan jetre.

Apsolutne kontraindikacije za magnetnorezonantnu kolangiopankreatografiju (MRCP) odnose se na opasnosti od djelovanja magnetnog polja u bolesnika s ugrađenim srčanim stimulatorom (»pace-maker«) te u bolesnika s intrakranijalnim neurokirurškim arterijskim kopčama (»clips«) od feromagnetnog materijala. Kopče izrađene od titanija su sigurne i mogu se uvesti u magnetno polje, uz preporuku da se MRI ipak izbjegava unutar 6 mjeseci od njihova postavljanja. Intrakranijalne kopče od titanija moraju imati certifikat koji bolesnik treba predočiti prilikom dolaska na pregled. Metalna strana tijela u oku, odnosno peribulbarnim mekim tkivima te kohlearni implantati također su apsolutna kontraindikacija za magnetnu rezonanciju. Općenito, kada nismo sigurni o kakvom se metalu radi, MRI treba odgoditi ili otkazati.

Vaskularne kopče drugdje u tijelu, endoproteze i alenteze čvrsto urastu u okolne tkivne strukture i ne mogu se pomaknuti djelovanjem vanjskoga magnetnog polja te nisu apsolutna kontraindikacija za MRI pretragu. Međutim, stvarat će artefakte na slici kod čega treba procijeniti nalaze li se u području pregleda, odnosno hoće li artefakti ometati analizu regija od dijagnostičkog interesa (primjerice, osteosinteza u potkoljenici neće stvarati artefakte na MRI pregledu mozga ili kralježnice). Klaustrofobija je relativna kontraindikacija, budući da se nakon razgovora i pojašnjenja većina bolesnika ipak može podvrgnuti MR pretrazi.

Indikacije za MRCP

Magnetnorezonantna kolangiopankreatografija omogućuje neinvazivni prikaz anomalija bilijarnog sustava, procjenu kalibra žučnih vodova, prikaz suženja, proširenja, defekata punjenja i ekstraduktalnih tekućih kolekcija. Također se rabi za prikaz kirurške biliodigestivne anastomoze jer endoskopsku retrogradnu kolangiopankreatografiju (ERCP) katkad nije moguće izvršiti zbog anatomskih razloga. MRCP može prikazati kongenitalne anomalije i traumatsku rupturu pankreatičnog duktusa. Također se rabi za dokazivanje bilijarne etiologije akutnog pankreatitisa, prikaz morfoloških promjena i komplikacija akutnoga kroničnog pankreatitisa te dijagnostiku cističnih tumora gušterače.

Ljudska jetra dnevno secernira 600–1200 ml žuči (koja je supstrat MRCP slike) u duodenum. Anatomske varijacije žučnih vodova su česte, a njihova predoperacijska detekcija može pomoći u planiranju kirurškog zahvata. U više od 95% populacije desni i lijevi hepatični duktus se udružuju izvan jetre, neposredno ispod porte hepatis, čineći zajednički hepatični vod.[1] Duktus cistikus se uspješno prikaže s pomoću MRCP-a u više od 70% ispitanika.[1] Dužina duktusa cistikusa vrlo je varijabilna, od 0,5 do 8 cm, kao i mjesto utoka u koledohus. Prikaz niskog pripoja duktusa cistikusa važna je informacija za kirurga koji pristupa laparoskopskoj kolecistektomiji, a nađe se u oko 10% populacije.[1] Paralelan tok duktusa cistikusa i zajedničkoga hepatičnog voda, koji također može stvarati dijagnostičke nedoumice, nađe se u oko četvrtine ispitanika.[1] Duktus koledohus može se podijeliti u nekoliko segmenata: supraduodenalni, retroduodenalni, pankreatični (u udubini stražnje površine tkiva gušterače ili potpuno okružen pankreatičnim tkivom) i intraduodenalni (intramuralni) segment. Lumen koledohusa obično se spaja s lumenom pankreatikusa u ampuli Vateri, no u oko 30% populacije drenaža je zasebna ili je ampula vrlo kratka. Desni hepatični duktus je aberantan u oko 10% bolesnika,[1] što treba imati na umu kod procjene proširenosti hilarnog karcinoma. Kongenitalna cista koledohusa najčešće se prezentira kao prošireni zajednički pankreatično-bilijarni duktus, što može uzrokovati akutnu upalu gušterače, no povezana je i s cirozom jetre u djetinjstvu te nastankom intraduktalnog karcinoma.

Pancreas divisum, kongenitalna anomalija pankreatičnih vodova, može se detektirati kao slučajan nalaz u asimptomatskih bolesnika, no češće se dijagnosticira u bolesnika s idiopatskim akutnim pankreatitisom.[2] Traumatske lezije pankreatičnog duktusa mogu biti posljedica tupe ili penetrantne ozljede trbuha, odnosno komplikacija splenektomije, a MRCP je pouzdana metoda u njihovoj detekciji.[3]

Kalkuloza i upalne bolesti pankreatičnobilijarnog trakta

Kalkuloza bilijarnog trakta čest je klinički problem. Ultrazvuk je prva dijagnostička tehnika kod sumnje na akutnu bilijarnu patologiju. To je metoda izbora u procjeni kalkuloze žučnog mjehura. Međutim, osjetljivost konvencionalne sonografije u otkrivanju konkremenata u žučnim vodovima ovisi o vještini i iskustvu liječnika koji provodi pretragu i kreće se u široku rasponu od 20% do 80%.[4] Ultrazvuk je vrlo osjetljiv u detekciji proširenja žučnih vodova, no manje je pouzdan u dijagnostici mjesta i uzroka opstrukcije. Endoskopska sonografija (EUS) minimalno je invazivna tehnika visoke dijagnostičke točnosti u procjeni koledoholitijaze, usporediva s endoskopskom retrogradnom kolangiopankreatografijom (ERCP),[5,6] no zahtijeva vještinu operatera i odgovarajuću opremu. S obzirom na tehničku zahtjevnost s posljedičnom stopom neuspjeha[7] i pratećih komplikacija[8] ERCP bi trebalo rezervirati samo za bolesnike kod kojih se neinvazivnim tehnikama ne može isključiti koledoholitijaza. U eri laparoskopske kirurgije osobito je važna točna predoperacijska detekcija konkremenata u žučnim vodovima kako bi se izbjegao morbiditet povezan s rezidualnim kamencima. U kliničkoj praksi javlja se problem selekcije bolesnika sa simptomatskom kolelitijazom i kliničkom sumnjom na kalkulozu žučnih vodova za ERCP koji je terapijska metoda izbora. Karakteristična anamneza, klinička slika i rezultati biokemijskih testova imaju visoku osjetljivost, ali vrlo slabu specifičnost u dijagnostici kalkuloze žučnih vodova. Rezultat toga je prevelik udio negativnih ERCP nalaza (40%–70%)[9,10] s obzirom na invazivnost postupka. Zbog vrlo visoke negativne prediktivne vrijednosti MRCP-a u detekciji kalkuloze žučnih vodova, dokazane i u našem ispitivanju,[11] ova neinvazivna tehnika se rabi za odabir bolesnika sa sumnjom na koledoholitijazu u kojih se ERCP može izbjeći.



Slika 4. *MRCP prikaz proširenih žučnih vodova s brojnim defektima punjenja u koledohusu koji odgovaraju konkrementima (strjelica)*
Figure 4. *Thick-section MRCP shows biliary ectasia with numerous filling defects in the common bile duct representing stones (arrow)*

MRCP prikazuje konkremente žučnih putova kao tamne okrugle ili fasetirane defekte punjenja unutar svijetlog signala žuči (slika 4). Sitni konkrementi mogu biti prekriveni signalom tekućine i sakriveni na slici. Kvalitetniji MR uređaji s mogućnošću skeniranja vrlo tankih slojeva te projekcije bilijarnog stabla u različitim kutovima presjeka djelomično rješavaju taj problem. Minimalni promjer konkrementa koji se može prikazati MRCP-om nije moguće točno odrediti.[12,13] Ograničenje predstavlja veličina voksela te količina žuči koja okružuje konkrement[12–14] (slika 5). U kliničkoj praksi prolazna žutica sa spontanom eliminacijom konkremenata manjih od 3 mm kroz duodenalnu papilu pojavljuje se relativno često,[15–17] što bi moglo značiti da kod konkremenata koji nisu detektibilni MRCP-om nije nužno odmah primijeniti invazivnu dijagnostiku i sfinkterotomiju. Prema našem iskustvu, moguća je spontana eliminacija i



Slika 5. *MRCP pokazuje distalnu bilijarnu opstrukciju manjim konkrementom (glava strjelice). Brojni sitni defekti punjenja (konkrementi) u lumenu žučnog mjehura (strjelica)*

Figure 5. *Thick-section MRCP delineates distal biliary obstruction due to terminal CBD stone (arrowhead). Numerous small filling defects (stones) in the gallbladder (arrow)*

većih konkremenata (u jedne naše ispitanice 6 mm) budući da smo u nekoliko bolesnika dokazali bilijarnu opstrukciju te uredan kontrolni MRCP nakon povratka biokemijskih parametara bilijarne opstrukcije u normalne granice. Algoritam pretraga u bolesnika sa simptomatskom kolelitijazom ostaje i dalje predmetom brojnih rasprava. Jedni zagovaraju ERCP u svih bolesnika s umjerenim i visokim rizikom koledoholitijaze temeljem kliničkih i biokemijskih kriterija.[18] Drugi se priklanjaju intraoperacijskoj kolangiografiji i koledohoskopiji argumetirajući svoj stav smanjenjem intraoperacijskog rizika od ozljede žučnih vodova kod laparoskopske kolecistektomije.[19,20] Budući da ovakav pristup uključuje stalnu raspoloživost dijaskopije (C-luka) abdominalnoj kirurgiji i uvježban tim, čini se da za većinu klinika koje se bave (vrlo čestom) problematikom bilijarne kalkuloze takav algoritam nije prihvatljiv. Stoga najčešći algoritam obuhvaća ultrazvučnu dijagnostiku kalkuloze žučnog mjehura koju u simptomatskih bolesnika slijedi laparoskopska kolecistektomija. Kliničku sumnju na koledoholitijazu možemo riješiti MRCP-om zahvaljujući izvrsnoj negativnoj prediktivnoj vrijednosti, a samo u bolesnika s dokazanom ili suspektnom koledoholitijazom postoji potreba za ERCP-om i papilotomijom. Ako se radi samo MRCP (koji je sasvim dovoljan kod procjene bilijarne kalkuloze), duljina pretrage nije ograničavajući čimbenik, budući da čitav postupak na suvremenijim uređajima zahtijeva manje od 15 minuta, uključujući pripremu bolesnika.

Prema našem iskustvu, neinvazivna je dijagnostika dobar izbor u bolesnika s akutnom upalom gušterače i sumnjom na bilijarnu etiologiju, kada MRCP treba dopuniti MR pregledom abdominalnih organa, uključujući gušteraču.[21] Osim evaluacije bilijarnog trakta i pankreatičnog voda, MRCP-om možemo izvrsno prikazati peripankreatične kolekcije, pseudociste gušterače, pleuralni izljev, čak i pankreatičnopleuralnu fistulu kao ozbiljnu komplikaciju akutne upale gušterače.[22] MRCP je osjetljiviji od ERCP-a u detekciji pankreatičnih pseudocista jer manje od 50% pseudocista ima komunikaciju s pankreatičnim duktusom.[23]

Primarni sklerozirajući kolangitis (PSC) kronična je kolestatska bolest jetre nepoznate etiologije karakterizirana periduktalnom fibroznom upalom s nastankom deformiteta intrahepatalnih i ekstrahepatalnih žučnih vodova, često praćena ulceracijskim kolitisom. Karakteristične su brojne segmentalne strikture bez prestenotične dilatacije.[24] MRCP je manje osjetljiv na rane promjene perifernih žučnih vodova zbog slabije rezolucije u odnosu na ERCP i pregleda žučnih vodova u fiziološkom statusu, bez arteficijalne distenzije.[25] ERCP ima nešto bolju rezoluciju, no injekcija kontrasta kod visokog stupnja stenoze nosi veći rizik od komplikacija kao što su kolangitis zbog bilijarne staze te perforacije zbog vrećastih proširenja i povećane rigidnosti žučnih vodova.[26,27]

Maligna bilijarna opstrukcija

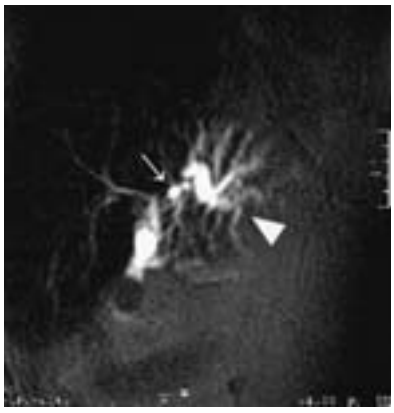
Magnetnorezonantna kolangiopankreatografija također je korisna u otkrivanju, karakterizaciji i procjeni proširenosti, odnosno resektabilnosti tumora koji dovode do bilijarne opstrukcije. Metoda je posebno vrijedna u hilarnog kolangiokarcinoma jer može odrediti proksimalnu proširenost bolesti bolje od drugih tehnika.[28] Stenoza žučnih vodova se kod MRCP prikazuje kao segmentalno suženje ili prekid kontrastnog stupca uz proksimalno proširenje. Iako se ovom metodom može precizno odrediti prisutnost, položaj i duljina stenoze, uzrok suženja u smislu maligne ili benigne lezije je teže definirati.[29] Stoga, osim MRCP-a u bolesnika sa sumnjom na neoplastični uzrok bilijarne opstrukcije obvezatno pretragu treba upotpuniti transverzalnim (aksijalnim) i koronalnim T1 i T2-presjecima kroz hepatobilijarnopankreatični sustav. Lokalizacija bilijarne opstrukcije izuzetno je važna u odabiru načina liječenja. Visoka bilijarna opstrukcija obuhvaća intrahepatalni segment i područje hilusa. Opstrukcija može također zahvatiti retroduodenalni segment ekstrahepatalnih vodova (slika 6) ili pankreatični segment uključujući ampularnu regiju.

Tipični znakovi intrahepatičnog kolangiokarcinoma su lobarna ili segmentalna dilatacija žučnih vodova (slika 7) s polipoidnom tvorbom ili solidnom formacijom na mjestu opstrukcije ili bez njih. To je drugi najčešći primarni jetreni

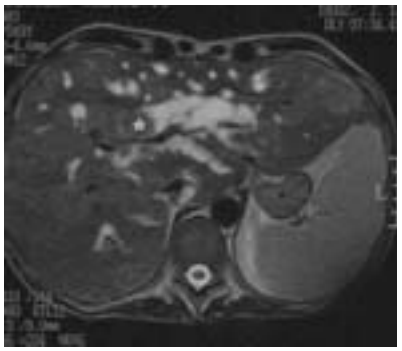


Slika 6. *MRCP pokazuje stenozu u području zajedničkoga hepatičnog duktusa s naglim prijelazom i malignim karakteristikama (strjelica)*

Figure 6. *MRCP shows abrupt malignant biliary stricture of the common hepatic duct (arrow)*



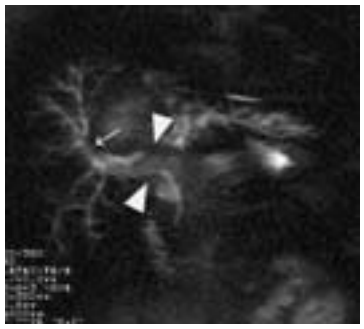
Slika 7. *MRCP pokazuje lobarnu dilataciju intrahepatalnih žučnih vodova lijevog režnja (glava strjelice) sa stenozom u području lijevog hepatikusa (strjelica)*
Figure 7. *MRCP shows lobar intrahepatic biliary dilatation (arrowhead) with stenosis of the left hepatic duct (arrow)*



Slika 8. *T2-presjek kroz jetru pokazuje mekotkivnu intraluminalnu formaciju (zvjezdica) s proširenjem lijevoga hepatičnog žučnog voda*
Figure 8. *T2WI scan delineates intraluminal soft-tissue mass (asterisk) with dilatation of the left hepatic duct*



Slika 9. *MRCP pokazuje malignu stenozu tipa Bismuth I (strjelica)*
Figure 9. *MRCP reveals malignant stricture, type Bismuth I (arrow)*



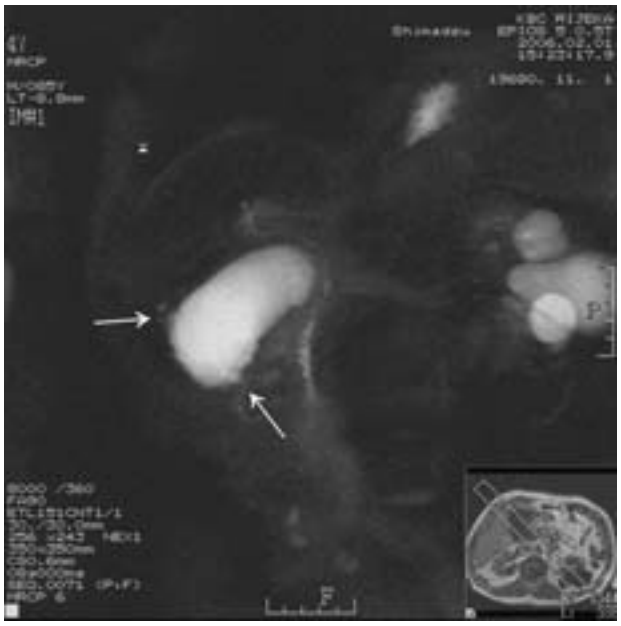
Slika 10. *MRCP pokazuje multiple stenoze intrahepatalnih žučnih vodova (strjelica) i bifurkacije tipa Bismuth IV (glave strjelica)*
Figure 10. *MRCP shows multiple malignant intrahepatic biliary stenoses (arrow) including bifurcation, type Bismuth IV (arrowheads)*

malignom, nakon hepatocelularnog karcinoma (HCC). Tri su tipične makroskopske slike intrahepatičnog kolangiokarcinoma: solidna formacija, periduktalna infiltrativna i intraduktalna forma (intraduktalni papilarni adenokarcinom) koja ima najbolju prognozu, nakon kirurške resekcije.[30] Intraduktalni tip dovodi do izrazite dilatacije žučnih vodova, jer potiče hiperprodukciju mucina, a solidna se lezija jasno razlikuje od visokog signala žuči na T2 mjerenoj MR slici (slika 8). Većina se kolangiokarcinoma u trenutku detekcije nažalost prezentira kao ekspanzivno-infiltrativna lezija s invazijom okolnoga jetrenog parenhima. U prilog HCC-u idu radiološki znakovi kronične difuzne bolesti jetre i povišena razina α-fetoproteina u krvi.

Budući da je hilarni malignom u trenutku dijagnoze najčešće neresektabilna bolest, a terapijski izbor su perkutane ili endoskopske drenažne tehnike, presudna je točna lokalizacija i procjena ekstenzivnosti strikture, posebice u odnosu na utok desnog i lijevoga hepatičnog duktusa u zajednički hepatični duktus. Neinvazivna dijagnostika omogućuje selekciju bolesnika koji će imati koristi od drenaže te izbjegavanje invazivne dijagnostike u bolesnika s kompleksnim uznapredovalim strikturama koji nisu kandidati za bilijarnu drenažu. Manje od polovice bolesnika s hilarnim kolangiokarcinomom bit će podvrgnuto kirurškom zahvatu s intencijom kurativne resekcije.[31–33] Većina bolesnika s metastatskom bolešću, invazivnim karcinomom žučnog mjehura, odnosno HCC-om koji zahvate područje porte hepatis nisu kandidati za radikalni kirurški zahvat. Kao rjeđi uzrok visoke bilijarne opstrukcije može se pojaviti i limfom.

Radiološka procjena proširenosti hilarnog malignoma bazira se na klasifikaciji po Bismuthu.[34] Tip I koji je jedini potencijalno kirurški resektabilan odnosi se na strikturu distalno od pripoja desnog i lijevoga hepatičnog duktusa (slika 9), tip II zahvaća primarni pripoj, ali ne i sekundarne pripoje, tip III uključuje primarni pripoj i sekundarne pripoje na desnoj (III A) ili lijevoj (III B) strani. Konačno, tip IV zahvaća primarni i oba sekundarna pripoja (slika 10). U bolesnika s visokim stupnjem stenoze injekcija kontrasta kod ERCP ili perkutane transhepatične kolangiografije (PTC) koju ne slijedi uspješna drenaža rezultira nastankom kolangitisa i sepse koja vitalno ugrožava bolesnika. Stoga bi uloga neinvazivne dijagnostike bila također sprječavanje potencijalnih komplikacija invazivnih tehnika u bolesnika u kojih se procijeni da nema mogućnosti za bilo kakvu terapijsku intervenciju (Bismuth IV).

Karcinom žučnog mjehura karakterizira vrlo brza diseminacija zbog čega se obično manifestira u uznapredovalom stadiju, dok se rani stadiji tipično pronađu kao slučajan pato-



Slika 11. *MRCP pokazuje vrećasta izbočenja lumena žučnog mjehura koji upućuju na adenomiomatozu (strjelica)*
Figure 11. *Thick-section MRCP reveals multiple saccular outpouchings of the gallbladder characteristic for adenomyomatosis (arrow)*

histološki nalaz nakon kolecistektomije učinjene zbog kalkuloze. Mirizzijev sindrom i bilijarna papilomatoza također su u vezi s karcinomom žučnog mjehura.[35] Žutica je loš prognostički znak. Simptomatski karcinom je u pravilu inkurabilna bolest. Adenomiomatozu žučnog mjehura karakteriziraju Rokitansky-Aschoffovi sinusi u stijenci koji su ispunjeni tekućim sadržajem i na MRCP-u se često slučajno otkriju kao vrećasta izbočenja konture (slika 11).

Patologija ampularne regije i cistični tumori gušterače

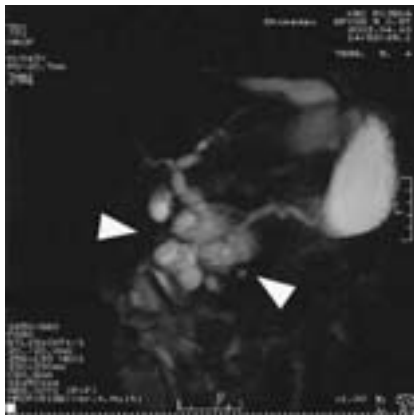
Bolesnici s proširenjem čitavoga bilijarnog stabla i opstrukcijom u ampularnoj regiji čine heterogenu skupinu s mogućim benignim ili malignim uzrokom. Od benignih uzroka češći su upalna ampularna stenoza (primjerice kronični pankreatitis), disfunkcija Oddijeva sfinktera ili impaktirani konkrement. Impaktirani konkrement u intramuralnom segmentu koledohusa koji nije okružen žučju vrlo je teško detektirati s pomoću MRCP-a. Prominentna duodenalna papila na MRCP-u pak može imitirati impaktirani konkrement ili tumor.[14] Osim toga, proširenje žučovoda nakon kolecistektomije može biti uzrokovano nedavnom spontanom eliminacijom konkrementa koji je svojim prolaskom doveo do upalnog podražaja i ampularnog edema. Direktna kolangiografija (PTC, ERCP, intraoperacijska kolangiografija) zbog svoje visoke rezolucije i iatrogene distenzije vodova uzrokovane aplikacijom kontrasta pod tlakom sigurnija je u procjeni uzroka stenoze,[36] a također pruža informaciju o elastičnosti stenoziranog segmenta. Periampularnim tumorima smatraju se neoplazme koje nastanu unutar 2 cm od hepatopankreatične ampule, odnosno duodenalne papile. Tu spadaju karcinom glave gušterače, karcinom distalnog koledohusa, ampularni tumor i periampularni duodenalni karcinom. Iako se tumori periampularne regije slično klinički prezentiraju, njihov je ishod vrlo različit, ovisno o podrijetlu.[37,38] Tipični ampularni tumori su rijetki. Benigni su pravi rariteti i obuhvaćaju vilozni adenom, leiomiom, lipom,



Slika 12. *T2-presjek kroz gušteraču pokazuje proširenje pankreatičnog duktusa i postraničnih grana (strjelica)*
Figure 12. *T2WI shows dilatation of the pancreatic duct and side branches (arrow)*



Slika 13. *MRCP pokazuje terminalnu bilijarnu opstrukciju naglog prijelaza (strjelice) što odgovara karcinomu glave gušterače*
Figure 13. *MRCP shows abrupt stricture of the pancreatic segment of CBD (arrows) due to pancreatic cancer*



Slika 14. *MRCP pokazuje proširenje bilijarnog i pankreatičnog sustava uzrokovano cističnim tumorom (serozni cistadenom) glave pankreasa (glave strjelica)*
Figure 14. *Thick-section MRCP delineates cystic neoplasm (serous cystadenoma) of the pancreatic head with consequent biliary and pancreatic dilatation (arrowheads)*

hemangiom, limfangiom i neurogene tumore. Maligni su adenokarcinomi koji proizlaze iz mukoze ampule Vateri. Rano se dijagnosticiraju zbog žutice, manjeg su malignog

potencijala i bolje prognoze od ostalih tumora bilijarnopankreatičnog sustava uz uvjet da ne infiltriraju tkivo pankreasa.[39] Stoga je cilj slikovne dijagnostike adekvatno prikazati normalne anatomske strukture u toj regiji, procijeniti proširenost tumora i eventualno razlučiti o kojem se tumoru ove grupe radi. Ampularni se karcinomi prikažu kao mali čvorovi, periduktalno zadebljanje ili izbočenje duodenalne papile. Proširenje postraničnih grana pankreatičnog voda tipično je za pankreatični karcinom (slika 12), ali se ne javlja u ostalih tipova pariampularnih karcinoma. Karcinom glave gušterače je najčešći od tumora ampularne regije s nepovoljnom prognozom (slika 13). Razlučivanje između benigne i maligne bilijarne opstrukcije jedan je od izazova MRCP-a. Posebice je problematična diferencijacija između pankreatičnog karcinoma, kroničnog pankreatitisa i benigne ampularne stenoze. Tehnika dinamičke magnetno-rezonantne kolangiopankreatografije nakon farmakološke stimulacije sekretinom pokazuje obećavajuće rezultate u procjeni uzroka ampularne opstrukcije.[40]

MRCP je izvrstan u detekciji cističnih formacija pankreasa. Većina cističnih lezija gušterače su pseudociste, dok cistične neoplazme (slika 14) čine 10–15% tih lezija.[41] Cistične se neoplazme radiološki prikažu kao mikrocistične i makrocistične, kod čega su ciste obično manje od 2 cm u seroznih cistadenoma.[42] Serozne, odnosno mikrocistične neoplazme gušterače nemaju maligni potencijal, dok mucinozne (češće se prezentiraju kao makrocistične) mogu biti benigne ili maligne.[43] Čak i maligna varijanta mucinoznog cistadenokarcinoma ima značajno bolju prognozu od solidnoga duktalnog adenokarcinoma. Magnetna rezonancija je izvrsna metoda u razlučivanju intercističnih septa i solidnih segmenata. Intraduktalni papilarni mucinozni tumor relativno je noviji entitet koji izdvajamo od ostalih cističnih neoplazmi pankreasa.[44] Smatra se da potječe od epitela Wirsungova duktusa i njegovih kolateralnih ogranaka.[45]

Kada nismo sigurni postoji li ampularna opstrukcija, možemo primijeniti tehniku sekvencionalnog MRCP skeniranja nakon farmakološke stimulacije sekretinom koja se pokazala vrlo učinkovitom.[40] U slučaju opstrukcije dolazi do prolongirane izrazite dilatacije pankreatičnog voda proksimalno od mjesta opstrukcije.[40]

Zaključak

Magnetnorezonantna kolangiopankreatografija (MRCP) suvremena je neinvazivna radiološka tehnika slikovnog prikaza bilijarnog sustava i izvodnog kanala gušterače. Radi se o T2 mjerenoj slici s produženim vremenom očitavanja signala koja omogućuje uočavanje svijetlog signala stacionarnih tekućina u odnosu na tamnu podlogu koju čine solidna tkiva i tekućine u brzom kretanju. Pretraga traje svega 15-ak minuta ako nije nadopunjena MR pregledom abdomena, a to je potrebno kod sumnje na neoplastični uzrok bilijarne opstrukcije. Općenito, MRCP je od najvećeg kliničkog interesa kada je u pitanju prikaz intrahepatilnih i ekstrahepatalnih žučnih vodova te pankreatičnog duktusa. Analiza žučnog mjehura i dalje ostaje u domeni ultrazvuka. MRCP je pouzdan u procjeni kongenitalnih anomalija bilijarnopankreatičnog sustava koje mogu biti uzrokom opstrukcije i/ili upale, a također je važan u procjeni proširenosti tumora te regije te kod planiranja kirurškog zahvata. Izrazito visoka negativna prediktivna vrijednost u dijagnostici kalkuloze žučnih vodova čini ovu metodu izvrsnom u selekciji bolesnika kod kojih će biti potrebna invazivna dijagnostika i terapija. Metoda je vrlo pouzdana u procjeni prisutnosti, položaja i duljine eventualne stenoze, dok je za karakterizaciju lezije potrebno rabiti dopunske sekvence. MRCP je vrlo vrijedna metoda slikovne dijagnostike u procjeni bilijarnopankreatičnog sustava kod akutne i kronične upale gušterače, tumora ampularne regije i cističnih tumora gušterače.

LITERATURA

1. *Taourel P, Bret PM, Reinhold C, Barkun AN, Atri M.* Anatomic variants of the biliary tree: diagnosis with MR cholangio-pancreatography. Radiology 1996;199:521–7.
2. *Bernard JP, Sahel J, Giovanni M, Sarles H.* Pancreas divisum is a probable cause of acute pancreatitis: a report of 137 cases. Pancreas 1990; 5:248–54.
3. *Fulcher AS, Turner MA, Capps GW, Zfass AM, Baker KM.* Half-Fourier RARE MRCP in 300 subjects. Radiology 1998;207:21–32.
4. *Varghese JC, Liddell RP, Farrell MA, Murray FE, Osborne DH, Lee MJ.* Diagnostic accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography and ultrasound compared with direct cholangiography in the detection of choledocholithiasis. Clin Radiol 2000;55:25–35.
5. *Prat F, Amouyal G, Amouyal P i sur.* Prospective controlled study of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiography in patients with suspected common-bileduct lithiasis. Lancet 1996; 347:75–9.
6. *Palazzo L, Girollet PP, Salmeron M i sur.* Value of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of common bile duct stones: comparison with surgical exploration and ERCP. Gastrointest Endosc 1995;42: 225–31.
7. *Rieger R, Wayand W.* Yield of prospective, noninvasive evaluation of the common bile duct combined with selective ERCP/sphincterotomy in 1390 consecutive laparoscopic cholecystectomy patients. Gastrointest Endosc 1995;42:6–12.
8. *Baillie J.* Complications of endoscopy. Endoscopy 1994;26:185–3.
9. *Craney B, Logan H.* Exploration of the common bile duct – the relevance of clinical picture and importance of preoperative cholangiography. Br J Surg 1989;67:869–72.
10. *Phillips EH.* Controversies in the management of common duct calculi. Surg Clin North Am 1994;74:931–48.
11. *Miletic D, Uravic M, Mazur-Grbac M, Stimac D, Petranovic D, Sestan B.* Role of magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of bile duct lithiasis. World J Surg 2006;30:1705–12.
12. *Materne R, Van Beers BE, Gigot JF i sur.* Extrahepatic biliary obstruction: magnetic resonance imaging compared with endoscopic ultrasonography. Endoscopy 2000;32:3–9.
13. *de Ledinghen V, Lecesne R, Raymond JM i sur.* Diagnosis of choledocholithiasis: EUS or magnetic resonance cholangiography? – a prospective controlled study. Gastrointest Endosc 1999;49:26–31.
14. *Irie H, Honda H, Kuroiwa T i sur.* Pitfalls in MR cholangiopancreatographic interpretation. Radiographics 2001;21:23–37.
15. *Kim JH, Kim MJ, Park SI i sur.* MR cholangiography in symptomatic gallstones: diagnostic accuracy according to clinical risk group. Radiology 2002;224:410–16.
16. *Liu TH, Consorti ET, Kawashima A i sur.* The efficacy of magnetic resonance cholangiography for the evaluation of patients with suspected choledocholithiasis before laparoscopic cholecystectomy. Am J Surg 1999;178:480–4.
17. *Park AE, Mastrangelo MJ Jr.* Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of choledocholithiasis. Surg Endosc 2000;14:219–26.
18. *Demartines N, Eisner L, Schnabel K, Fried R, Zuber M, Harder F.* Evaluation of magnetic resonance cholangiography in the management of bile duct stones. Arch Surg 2000;135:148–52.
19. *Flum DR, Dellinger EP, Cheadle A, Chan L, Koepsell T.* Intraoperative cholangiography and risk of common bile duct injury during cholecystectomy. JAMA 2003;289:1639–44.
20. *Vezakis A, Davides D, Ammori BJ, Martin IG, Larvin M, McMahon MJ.* Intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 2000;14:1118–22.
21. *Štimac D, Miletić D, Radić M i sur.* The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2007;102:1–8.
22. *Štimac D, Nikšić M, Sinčić Mijandrušić B i sur.* Mediastinal necrosis in acute pancreatitis – case report. Zentralbl Chir 2007;132(2):155–7.
23. *Nealon WH, Townsend CM Jr, Thompson JC.* Preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in patients with pancreatic pseudocyst associated with resolving acute and chronic pancreatitis. Ann Surg 1989;209:532–8.
24. *Soto JA, Barish MA, Ferrucci JT.* Magnetic resonance imaging of the bile ducts. Semin Roentgenol 1997; 32(3):188–201.
25. *Vitellas KM, Keogan MT, Freed KS i sur.* Radiologic manifestations of sclerosing cholangitis with emphasis on MR cholangiopancreatography. Radiographics 2000;20:959–75.

26. *Cotton PB, Nickl N.* Endoscopic and radiologic approaches to therapy in primary sclerosing cholangitis. Semin Liver Dis 1991;11:40–8.
27. *Bauers U, Spengler U, Sackmann M, Paumgartner G, Sauerbruch T.* Deterioration of cholestasis after endoscopic retrograde cholangiography in advanced primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 1992;15: 140–3.
28. *Fulcher AS, Turner MA.* HASTE MR cholangiography in the evaluation of hilar cholangiocarcinoma. Am. J. Roentgenol 1997;169:1501–5.
29. *Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN.* Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. Ann Intern Med 2003;139: 547–57.
30. *Sano T, Kamiya J, Nagino M i sur.* Macroscopic classification and preoperative diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Surg 1999;6:101–7.
31. *England RE, Martin DF.* Endoscopic and percutaneous intervention in malignant obstructive jaundice. Cardiovasc Intervent Radiol 1996;19: 381–7.
32. *Stain SC, Baer HU, Dennison AR, Blumgart LH.* Current management of hilar cholangiocarcinoma. Surg Gynecol Obstet 1992;175:579–88.
33. *Brink JA, Borello JA.* MR imaging of the biliary system. Magn Reson Imaging Clin N Am 1995;3:143–60.
34. *Bismuth H, Corlette MB.* Intrahepatic cholangio-enteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. Surg Gynecol Obstetr 1975;140: 170–8.
35. *Redaelli CA, Buckler MW, Schilling MK i sur.* High coincidence of Mirizzi syndrome and gallbladder carcinoma. Surgery 1997;121:58–63.
36. *Mehta SN, Reinhold C, Barkun AN.* Magnetic resonance cholangiopancreatography. Gastrointest Endosc Clin N Am 1997;7:247–70.
37. *Sarmiento JM, Nagorney DM, Sarr MG, Farnell MB.* Periampullary cancers: are there differences? Surg Clin North Am 2001;81:543–55.
38. *Jones BA, Langer B, Taylor BR, Girotti M.* Periampullary tumors: which ones should be resected? Am J Surg 1985;149:46–52.
39. *Beger HG, Treitschke F, Gansauge F, Harada N, Hiki N, Mattfeldt T.* Tumor of the ampulla of Vater: experience with local or radical resection in 171 consecutively treated patients. Arch Surg 1999;134:526–32.
40. *Matos C, Metens T, Deviere J i sur.* Pancreatic duct: morphologic and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation. Radiology 1997;203:435.
41. *Freeny PC, Weinstein CJ, Taft DA, Allen FH.* Cystic neoplasms of the pancreas: new angiographic and ultrasonographic findings. Am J Radiol 1978;131:795–802.
42. *Procacci C, Graziani R, Bicego E i sur.* Serous cystadenoma of the pancreas: report of 30 cases with emphasis on the imaging findings. J Comput Assist Tomogr 1997;21:373–82.
43. *Compagno J, Oertel JE.* Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma): a clinicopathologic study of 41 cases. Am J Clin Pathol 1978; 69:573–80.
44. *Loftus EV, Olivares-Pakzad BA, Batts KP i sur.* Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: clinicopathologic features, outcome, and nomenclature. Gastroenterology 1996;110:1909–18.
45. *Yamada M, Kozuka S, Yamao K, Nakazawa S, Naitoh Y, Tsukamoto Y.* Mucin-producing tumor of the pancreas. Cancer 1991;68:159–68.

* * *

Vijesti
News

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
Klinika za psihološku medicinu
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Institut za psihosomatsku medicinu Zagreb

organiziraju

PRVI HRVATSKI PSIHOTERAPIJSKI KONGRES
Izazovi psihoterapije u stoljeću uma

Zadar, Falkensteiner, Club Borik
22.—25. svibnja 2008.

Okvirne teme: Biološke osnove psihoterapije • edukacija u psihoterapiji • istraživanje u psihoterapiji • psihosomatika i liaison psihoterapija • psihoterapijski pristup djeci i adolescentima • dugotrajna psihoterapija • psihoterapija i farmakoterapija • psihoterapija kod različitih psihičkih poremećaja • psihoterapija žalovanja i kriznih stanja • uloga psihoterapije u obiteljskoj medicini • etički i pravni aspekti psihoterapije • psihoterapija i umjetnost • psihoterapija i mediji • zavist u psihoterapiji.

Rok za prijavu sažetaka: 1. ožujka 2008.

Tehnički organizator: Danijela Ćurčić, Penta d.o.o., A. Hebranga 20/I, 10 000 Zagreb
tel. 01/4553 290, fax. 01/4553 284, mob. 091 4553 290,
e-mail: danijela@penta-zagreb.hr, web: www.penta-zagreb.hr

Kontakt: Prof. Barbara Kalenić, Klinika za psihološku medicinu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
tel. 01/2388 752, fax. 01/2335 818,
e-mail: bkalenic@kbc-zagreb.hr, web: www.ipsm.hr

TERAPIJSKI PRISTUP NEUTROPENIČNOM BOLESNIKU S VRUĆICOM

THERAPEUTIC APPROACH TO A PATIENT WITH FEBRILE NEUTROPENIA

NADIRA DURAKOVIĆ, DAMIR NEMET*

Deskriptori: Neutropenija – kemijski izazvana, komplikacije, farmakoterapija; Vrućica – kemijski izazvana, farmakoterapija; Protutumorski lijekovi – štetno djelovanje; Infekcija – mikrobiologija, farmakoterapija; Protubakterijski lijekovi – terapijska upotreba; Protugljivični lijekovi – terapijska upotreba

Sažetak. U liječenju zloćudnih bolesti danas se provodi intenzivna kemoterapija, a standardan pristup liječenju je i terapija visokim dozama citostatika s transplantacijom autolognih ili alogenih matičnih hematopoetskih stanica. Takvo liječenje u pravilu prati razvoj neutropenije, a infekcija u neutropeničnog bolesnika potencijalno je smrtonosna komplikacija. Tijekom posljednjih godina bolje su definirani faktori rizika od razvoja infekcija u neutropeničnih bolesnika te se smatra da postoje bolesnici s manjim i većim rizikom. Bolesnici s manjim rizikom od razvoja infekcija mogu biti liječeni peroralnom terapijom u izvanbolničkim uvjetima. Bolesnici s većim rizikom trebaju biti liječeni u bolničkim uvjetima antibiotikom širokog spektra samim ili kombinacijom s aminoglikozidom. Vankomicin treba dodati ako postoji sumnja na infekciju mekog tkiva ili intravenskog katetera te ako je izoliran gram-pozitivan uzročnik. Pristup neutropeničnom bolesniku s vrućicom treba biti individualiziran, prilagođen karakteristikama pojedinačnog bolesnika, organizaciji zdravstvene službe u određenoj sredini i specifičnim mikrobiološkim uvjetima bolnice.

Descriptors: Neutropenia – chemically induced, complications, drug therapy; Fever – chemically induced, drug therapy; Antineoplastic agents – adverse effects; Infection – microbiology, drug therapy; Anti-bacterial agents – therapeutic use; Antifungal agents – therapeutic use

Summary. In modern therapy of malignant diseases intensive chemotherapy is widely used, and the standard approach is also high-dose chemotherapy with autologus and allogeneic stem cell transplantation. Such treatment is usually followed by development of neutropenia, while infection occurrence in a neutropenic patient is a potentially lethal complication of therapy. During last several years risk factors for developing infection in neutropenic patients have been defined; patients can be categorized as high or low risk. Low risk patients can be treated with oral antibiotics in outpatient conditions. High risk patients should receive wide spectrum antibiotics, possibly in combination with aminoglycoside. Vancomycin should be given if soft tissue or catether infection is suspected, or if gram-positive agent has been isolated. The approach to a neutropenic patient with fever should be individualized, adjusted to specific patient characteristics, health care organization and specific microbiology environment in the treating hospital.

Liječ Vjesn 2007;129:344–350

Tijekom proteklih nekoliko desetljeća postignut je velik napredak u terapiji malignih bolesti. Napor istraživačâ bio je usmjeren na otkrivanje novih terapijskih pristupa, a intenzivna kemoterapija visokim dozama citostatika postala je rutinski pristup liječenju. Transplantacija alogenih matičnih stanica standardno je liječenje aplastične anemije i leukemija, dok se kemoterapija visokim dozama citostatika s transplantacijom autolognih matičnih stanica danas rabi ne samo u terapiji hematoloških malignih bolesti, već i u terapiji nekih solidnih tumora, osobito dječje dobi. Neutropenija je redovita pojava nakon primjene intenzivne kemoterapije. Infekcija u neutropeničnog bolesnika s malignom bolešću ozbiljna je, potencijalno smrtonosna komplikacija. Iako se u prošlosti smatralo da sve takve bolesnike treba odmah hospitalizirati i započeti intravensku antibiotsku terapiju,[1] u posljednje vrijeme definirani su faktori rizika i identificirani bolesnici s manjim i većim rizikom od nastanka ozbiljnih komplikacija. Svrha ovoga preglednog rada je upozoriti na najnovije stavove u terapiji neutropeničnih bolesnika s vrućicom koji se temelje na procjeni rizika od ozbiljnih komplikacija i smrti te prepoznavanju bolesnika koji ne zahtijevaju nužno hospitalizaciju i intravensku antibiotsku terapiju. Ovaj se pregledni rad uvelike temelji na smjernicama za upotrebu antimikrobne terapije u neutropeničnih bolesnika s malignom bolešću koje je 2002. godine izdalo Američko društvo za infektivne bolesti (Infectious Disease Society of America, IDSA).[2] Svakako se mora napomenuti da sve smjernice, pa tako i ove, valja smjestiti u okvire vlastitih mogućnosti i uvjeta. Danas se bolesnici nastoje što rjeđe i kraće hospitalizirati, čime se, naravno, smanjuju i troškovi liječenja, no takav se pristup može zauzeti samo ako je bolesnik kritičan prema svom stanju, ako postoji dobra suradnja između liječnika i bolesnika te ako je osiguran transport u bolničku ustanovu koja je u stanju zbrinuti bolesnika, što nažalost kod nas nije uvijek slučaj.

* **Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Nadira Duraković, dr. med; prof. dr. sc. Damir Nemet, dr. med)

Adresa za dopisivanje: Dr. N. Duraković, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb, e-mail: nadira@mef.hr

Primljeno 23. ožujka 2007., prihvaćeno 18. rujna 2007.

Klinička slika i dijagnostički postupak kod neutropeničnog bolesnika s vrućicom

Ako je broj neutrofila $<1,0\times10^9$/l, smatra se da bolesnik ima povećan rizik od nastanka infekcije, a učestalost i težina infekcije obrnuto su proporcionalne broju neutrofila.[3] Definicija febrilnog stanja u neutropeničnog bolesnika koja zahtijeva brzu dijagnostiku i terapijsku intervenciju jest jednokratno izmjerena temperatura >38,3°C, odnosno temperatura ≥38,0°C u trajanju od najmanje 1 sat.

Treba imati na umu da kod neutropeničnih bolesnika često nedostaju »klasični« znakovi infekcije (crvenilo, otok i nakupljanje gnoja). Iako postoje drugi mogući razlozi za povišenu tjelesnu temperaturu (resorptivna vrućica, vrućica nakon transfuzije krvnih produkata, primjene lijekova i sl.), između 48% i 60% neutropeničnih bolesnika s vrućicom ima okultnu infekciju.[3] Svakoga takvog bolesnika treba temeljito pregledati, a posebnu pažnju posvetiti pregledu ždrijela i usne šupljine, kože i kožnih pregiba, anusa i spolovila, mjestu insercije trajnog intravaskularnog katetera te mjestu punkcije ili biopsije kosti.

Kod svakog porasta temperature valja uzeti krv za hemokulture. Ako bolesnik ima postavljen trajni intravaskularni kateter prema smjernicama IDSA, poželjno je uzeti više od jedne hemokulture iz katetera i iz periferne vene.[4] Valja učiniti mikrobiološku pretragu urina, osobito ako postoje simptomi urinarne infekcije, ako je nativna pretraga urina pokazala patološki rezultat ili bolesnik ima postavljen urinarni kateter. Ako postoje simptomi infekcije probavnog trakta, preporučljivo je učiniti mikrobiološki pregled stolice. Rutinski obrisci nazofarinksa i usne šupljine u nedostatku simptoma nisu nužni, ali mogu upozoriti na kolonizaciju rezistentnim uzročnicima. Naravno, potrebno je učiniti obrisak svakoga sumnjivog mjesta. Ako su prisutne kožne promjene, preporučljivo je učiniti biopsiju te patohistološki pregled, ali i mikrobiološku kulturu bioptata kožnih promjena. Rutinska lumbalna punkcija nije nužna, preporučuje se pri postojanju kliničkih znakova afekcije središnjega živčanog sustava (SŽS) pod uvjetom da je trombocitopenija kontrolirana. Rendgenski pregled pluća potrebno je učiniti ako postoje simptomi respiratorne infekcije, no još je nejasno treba li ga činiti ako simptomi izostanu. Iako mnogi tvrde da inicijalna rendgenska snimka u bolesnika u kojih će se potencijalno razviti plućni infiltrati može biti korisna, takav se pristup u rutinskoj praksi nije pokazao financijski isplativim. Istaknuti moramo rezultate studije koja je pokazala kako je CT pregled otkrio pneumonijske infiltrate u više od polovice febrilnih bolesnika koji su imali normalan nalaz rendgenske snimke pluća.[5] Smatramo da se može preporučiti da se svakom febrilnom bolesniku učini inicijalna rendgenska snimka pluća, a u slučaju razvoja simptoma respiratorne infekcije možemo ponoviti snimanje ili učiniti CT toraksa. Također je potrebno odrediti kompletnu krvnu sliku (procjena stanja neutropenije) te kreatinin, ureju i jetrene enzime kako bismo procijenili funkciju tih organa, planirali potrebnu potpornu terapiju te po potrebi reducirali dozu antibiotika. Potrebne su redovite kontrole laboratorijskih nalaza, osobito ako primjenjujemo toksične lijekove (amfotericin B).

Najčešće izolirani uzročnici

Potrebno je naglasiti da uzročnici infekcija u neutropeniji mogu biti sve poznate bakterije i gljive, često i one koje čine uobičajenu floru, dok uzročnici niske virulencije mogu postati izrazito patogeni (kao što je slučaj sa *S. viridans*). Povijesno su kao uzročnici infekcija u neutropeničnih bolesnika prevladavali gram-negativni štapići podrijetlom iz probavnog sustava (*E. coli*, *Klebsiella sp.*, *P. aeruginosa*); pojavom β-laktamskih antibiotika proširenog spektra smanjio se udio gram negativnih štapića i povećao udio gram-pozitivnih koka kao uzročnika infekcija.[6] Bilo bi pogrešno, međutim, usmjeriti pozornost samo na bakteriemije. Nedavno objavljeno istraživanje pokazalo je da najučestalije infekcije nisu bakteriemije, već tkivne infekcije (pneumonija, urinarna infekcija i infekcije mekih tkiva) te da su pretežni uzročnici tih infekcija i dalje gram-negativni štapići.[7] Kao razlog porasta gram-pozitivnih infekcija identificirano je nekoliko faktora: upotreba centralnih venskih katetera, profilaksa infekcija fluorokinolonima, liječenje visokim dozama citarabina te upotreba inhibitora protonske pumpe.[8,9] Rastući problem je porast incidencije višestruko rezistentnih sojeva gram-negativnih štapića (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter species*, *E. coli* itd.), što je rezultat primjene antibiotika širokog spektra, osobito β-laktamskih antibiotika. Sve su češće infekcije meticilin-rezistentnim sojevima *Staphylococcus aureus* (MRSA) i *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), što dovodi do sve šire upotrebe vankomicina, zbog čega je došlo do selekcije vankomicin-rezistentnih sojeva. Smjernice IDSA posebnu pažnju posvećuju racionalnoj upotrebi vankomicina, poglavito zbog toga što je na američkom kontinentu problem rezistencije na vankomicin još jače izražen. Ulogu u prevenciji selekcije rezistentnih sojeva imaju i brojni intrahospitalni programi koji su usmjereni na racionalizaciju antibiotske terapije.

Široka upotreba antibiotika sa slabom antistreptokoknom aktivnošću (ceftazidim, kinoloni) pridonijela je pojavi rezistentnih sojeva *Streptococcus viridansa*, koji može izazvati fulminantnu sepsu povezanu sa zatajenjem bubrega, akutnim respiratornim distres sindromom i brzim smrtnim ishodom.[10]

Bolesnici koji se liječe zbog malignih bolesti imaju povećan rizik i od gljivičnih infekcija, koje su zadnjih desetljeća u dramatičnom porastu. Faktori rizika od razvoja gljivičnih infekcija su prolongirana neutropenija, transplantacija alogene koštane srži uz razvoj bolesti davatelja protiv primatelja, profilaksa antibioticima širokog spektra, dugotrajna antibiotska terapija i terapija kortikosteroidima. Najčešći uzročnici su sojevi *Candide* i *Aspergillusa*, no primjetan je i porast incidencije dosada neuobičajenih oportunističkih gljivičnih bolesti (npr. *Fusarium species*, *Acremonium species*, *Trichosporon species* i druge). Uglavnom je do sada najčešći uzročnik gljivičnih infekcija bila *Candida albicans*, no zbog povećane upotrebe flukonazola u profilaksi sve je češća pojava sojeva rezistentnih na azole kao što su *Candida crusei* ili *Candida glabrata*.

Evaluacija bolesnika i procjena rizika od nastanka teške infekcije

Budući da je vrućica u neutropeničnog bolesnika potencijalno smrtonosno stanje koje zahtijeva primjenu empirijske antibiotske terapije širokog spektra, standardan postupak s takvim bolesnikom bila je hospitalizacija i primjena intravenske antibiotske terapije uz obilnu potpornu terapiju. Ovakav je postupak, uz razvoj novijih antibiotika, doveo do značajnog smanjenja smrtnosti. U posljednje vrijeme, međutim, postalo je jasno da bolesnici koji postanu febrilni tijekom neutropenije izazvane liječenjem primarne bolesti nisu homogena skupina te da se može izdvojiti populacija bolesnika malog rizika koji ne zahtijevaju nužno hospitalizaciju,

Tablica 1. *Procjena rizika komplikacija*[a]
Table 1. *Assessment of risk of complications*

Karakteristike Characteristics	Broj bodova Score
Opseg bolesti[b]/Extent of disease	
Bez simptoma/No symptoms	5
Blagi simptomi/Mild symptoms	5
Umjereni simptomi/Moderate symptoms	3
Bez hipotenzije/no hypotension	5
Odsutnost kronične opstruktivne plućne bolesti /No chronic obstructive lung disease	4
Solidni tumor ili nepostojanje gljivične infekcije Solid tumor or absence of fungal infection	4
Bez dehidratacije/No dehydration	3
Pojava vrućice u izvanbolničkim uvjetima /Occurrence of fever in out of hospital setting	3
Dob <60 godina[c]/Age <60 years	2

[a] Indeks rizika od više ili jednako 21 indikativan je za bolesnika koji ima manji rizik od komplikacija i morbiditeta. Sustav bodovanja preuzet je iz studije Klastersky i sur.,[13]/Risk index of 21 or more indicates a patient with lower risk of complications and morbidity. Scoring system is from the study by Klastersky et al.[13]
[b] Odaberite jedan odgovor/Choose one answer
[c] Ne odnosi se na bolesnike mlađe od 16 godina /Does not apply to patients below 16 years of age

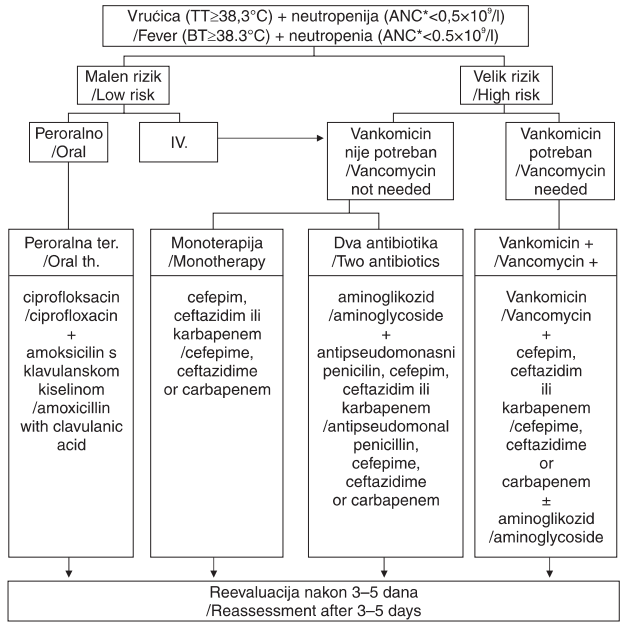
već je dovoljno izvanbolničko liječenje peroralno primjenjenim antibiotikom.[11,12] Multinacionalna skupina za potpornu terapiju oboljelih od malignih bolesti (Study Section on Infections of Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC) provela je kliničko istraživanje koje je identificiralo faktore povezane sa smanjenim rizikom od komplikacija i većim postotkom povoljnog ishoda. To su dob ispod 60 godina (dječja dob isključena), maligna bolest u kompletnoj ili parcijalnoj remisiji, odsutnost simptoma, odnosno blagi do umjereni znakovi bolesti, početak infektivne bolesti u izvanbolničkim uvjetima, temperatura <39,0°C, normalan nalaz rendgenograma pluća, nepostojanje hipotenzije, broj respiracija ≤24/min, nepostojanje kronične plućne bolesti, šećerne bolesti, smetenosti i drugih znakova promijenjenog stanja svijesti, gubitka krvi, dehidracije, bez anamneze gljivičnih infekcija i bez potrebe za primjenom antifungalne terapije unatrag 6 mjeseci.[13] Prema navedenim rezultatima stvorena je tablica za procjenu rizika kojom se identificiraju bolesnici koji imaju vjerojatnost razvoja komplikacija manju od 5% te ne zahtijevaju nužno hospitalizaciju (tablica 1). Za liječenje takvih bolesnika postoje dvije mogućnosti. Jedna je mogućnost bolesnike malog rizika liječiti peroralnim pripravcima širokog spektra izvan bolnice. Druga je mogućnost inicijalno hospitalizirati bolesnike, započeti intravensku antibiotsku terapiju te nakon 24 do 48 sati, tijekom kojih se uklonila mogućnost razvoja sepse te možda identificirao uzročnik, bolesnika otpustiti na kućnu njegu uz peroralnu terapiju. Odluka da li će bolesnik biti zadržan tijekom prvih 48 sati ili otpušten kući ovisi i o socijalnim uvjetima i o samom bolesniku. Ako liječnik procijeni da će bolesnik poštivati upute i odmah se nakon pogoršanja stanja javiti u nadležnu hitnu službu te ako bolesnik živi relativno blizu centra koji ga može zbrinuti i u svako doba ima osiguran prijevoz u taj centar, moguće je bolesnika otpustiti na kućnu njegu. U našim je uvjetima možda racionalnije primijeniti kratku hospitalizaciju radi stabilizacije stanja te eventualno ranije otpustiti bolesnika uz peroralnu antibiotsku terapiju. Mnoge su prednosti kraćeg trajanja hospitalizacije u ovakvih bolesnika: izbjegavanje postavljanja venskog puta, poboljšana kvaliteta života, manji rizik od bolničke superinfekcije uzrokovane rezistentnim sojem te smanjenje troškova liječenja. Najveća realna opasnost od ranog otpusta iz bolnice je razvoj septičkog šoka u izvanbolničkim uvjetima. Hospitalizacija s ranim otpustom i prelaskom na peroralnu terapiju na neki je način kompromis kod takvih bolesnika.

Inicijalna antibiotska terapija

Bolesnici malog rizika

Ako se odlučimo za peroralnu terapiju, potrebno je odabrati kombinaciju antibiotika koja osigurava djelotvornost protiv širokoga kruga potencijalnih uzročnika. U ovoj skupini pacijenata najboljim se izborom pokazala kombinacija fluorokinolona i amoksicilina s klavulanskom kiselinom, naravno ako fluorokinoloni nisu upotrijebljeni u profilaksi (slika 1).

Slika 1. *Inicijalna empirijska terapija*
Figure 1. *Initial empirical therapy*



* ANC – apsolutni broj neutrofila/absolute neutrophil count
Prilagođeno iz/Adjusted from: *Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP i sur.* 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730–51.

Intravenska antibiotska terapija

Tri su mogućnosti kod početnog izbora antibiotske terapije: monoterapija, kombinirana terapija s dva antibiotika te terapija vankomicinom uz jedan ili dva druga antibiotika. Kod donošenja odluke o početnoj terapiji moramo svakom bolesniku pristupiti individualno, procijeniti faktore rizika od razvoja pojedine vrste infekcije te uzeti u obzir mikrobiološke karakteristike njegove okoline.

Brojna klinička istraživanja pokazala su da nema značajnije razlike u odgovoru na terapiju i ishodu liječenja između monoterapije i kombinirane antibiotske terapije.[14–17] U monoterapiji pokazali su se uspješnima lijekovi treće ili četvrte generacije cefalosporina (ceftazidim ili cefepim), karbapenemi te kombinacija piperacilina s tazobaktamom, koji svi imaju dobru antipseudomonasnu aktivnost, što je presudno uzimajući u obzir da je to jedan od najčešćih uzročnika

teških, potencijalno smrtonosnih infekcija. Postoje studije koje pokazuju nešto bolju učinkovitost karbapenema u odnosu na ceftazidim,[18,19] a valja imati na umu da je pojava bakterija koje imaju β-laktamaze proširenog spektra, kao i β-laktamaze tipa 1 uvelike umanjila korisnost ceftazidima, osobito u monoterapiji. Ciprofloksacin u monoterapiji nije dobar izbor, osobito stoga što se u posljednje vrijeme pojačano rabi kao profilaksa. Smatra se da je monoterapija aminoglikozidima suboptimalna zbog brzog razvoja rezistencije, čak iako je izoliran uzročnik osjetljiv na aminoglikozide.

Najčešće se kliničari ipak odlučuju započeti liječenje kombinacijom dvaju lijekova, od kojih je jedan obično antipseudomonasni lijek, a drugi aminoglikozid. Ni jedna kombinacija se do sada nije pokazala superiornom. Prihvatljiva je i kombinacija kinolona i β-laktamskih antibiotika, ako kinoloni nisu bili upotrebljavani u profilaksi. Prednosti koje se ističu u prilog kombiniranoj terapiji jesu potencijalni sinergistički učinak protiv nekih gram-negativnih sojeva te smanjenje mogućnosti za pojavu rezistencije tijekom terapije, dok se kao negativna strana ističu nefrotoksičnost, ototoksičnost te hipokalemija moguća kod primjene aminoglikozida.

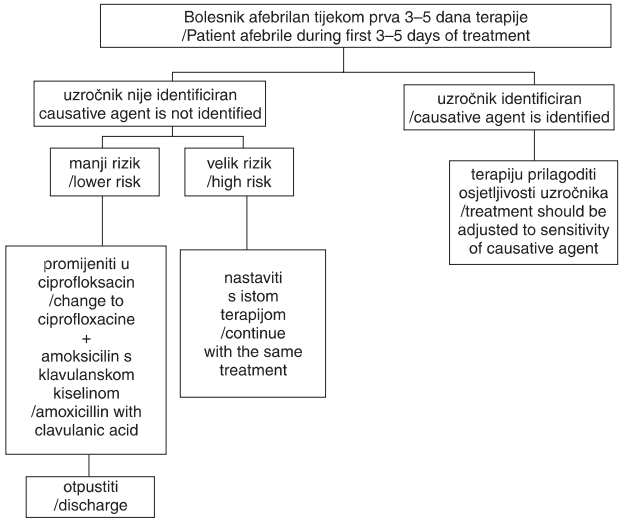
Vankomicin u inicijalnoj terapiji

U posljednje vrijeme sve je veća pojava bolničkih sojeva bakterija rezistentnih na vankomicin, što je rezultat njegove nekritične primjene. Od 1989. primjetan je brz porast incidencije infekcija i kolonizacija vankomicin-rezistentnim enterokokima (VRE), osobito na američkom kontinentu. Te su infekcije izuzetno opasne i teško ih je kontrolirati, budući da su ti sojevi rezistentni na lijekove do sada upotrebljavane u njihovoj terapiji (aminoglikozidi, ampicilin). Danas je na raspolaganju i linezolid, ali već je opisana pojava sojeva rezistentnih i na taj antibiotik. Uz problem rezistencije, ni kliničke studije nisu pokazale korist od davanja vankomicina u prvoj liniji, kao ni od empirijskog dodavanja vankomicina u terapiju nakon 48 h perzistentnog febriliteta.[20,21] Zbog toga se vankomicin preporučuje dodati samo ako postoji osnovana sumnja da se radi o gram-pozitivnome rezistentnom uzročniku npr. kod sumnje na infekciju povezanu s intravaskularnim kateterom, kolonizacije pneumokokom rezistentnim na penicilin ili sojem *S. aureusa* rezistentnim na meticilin, kod nalaza gram-pozitivnih koka u hemokulturi prije nego je antibiogram dostupan te ako postoji hipotenzija i drugi znakovi septičnog šoka. Ako je u određenoj sredini zapažena česta pojava infekcija sojevima *Streptococcus viridansa* rezistentnim na penicilin, moguće je vankomicin uključiti u inicijalnu terapiju, a ako se ne dokaže infekcija njime, treba prekinuti terapiju 24 do 48 h. U nekim centrima praksa je uključivanje vankomicina u inicijalnu terapiju ako je bolesnik prethodno primio intenzivnu kemoterapiju koja uzrokuje teško oštećenje sluznice (npr. visoke doze citarabina), ili je ciprofloksacin korišten u profilaksi. Treba naglasiti da nagla pojava vrućice iznad 40°C može upućivati na viridansnu sepsu te se tada preporučuje uključiti vankomicin inicijalno.

Procjena učinka terapije i odluka o promjeni terapije

Iako je u kliničkoj praksi donekle uobičajeno antibiotike prve linije zamijeniti nakon 48 h ako ne dođe do kliničkog poboljšanja, preporuka je da se inicijalna terapija ne mijenja u prva 3 do 5 dana, čak i kad je bolesnik i dalje febrilan, ali klinički stabilan. Ova se preporuka temelji na istraživanju koje je pokazalo da je u skupini hospitaliziranih bolesnika medijan vremena potrebnog do postizanja kliničkog odgovora bio čak 5 do 7 dana, dok je u pacijenata s malim rizikom to vrijeme bilo kraće, do 2 dana.[22] Naravno, valja pratiti razvoj kliničke slike, i ako se stanje bolesnika pogoršava, promijeniti terapiju. Također, ne treba posebno naglašavati da u slučaju identifikacije uzročnika valja terapiju prilagoditi osjetljivosti (slika 2).

Slika 2. *Procjena odgovora na terapiju*
Figure 2. *Assessment of response to treatment*



Prilagođeno iz/Adjusted from: *Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP i sur.* 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730–51.

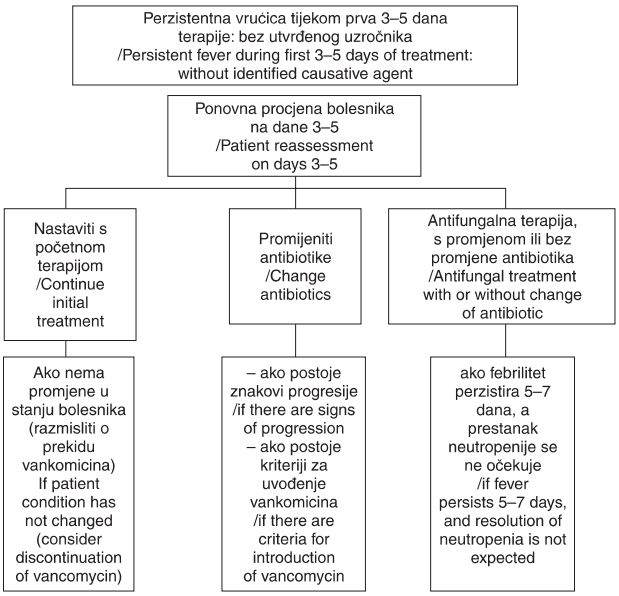
Trajanje antibiotske terapije u slučaju povoljnoga kliničkog odgovora

Ako postoje jasni mikrobiološki ili klinički dokazi infekcije (npr. radiološki dokazana pneumonija), terapiju valja nastaviti do potpunog nestanka znakova infekcije. Smatra se da je ukidanje terapije 4 dana nakon nestanka znakova infekcije, uz minimum od 7 dana ukupne terapije razumno, bez obzira na perzistentnu neutropeniju ako je stanje bolesnika stabilno. Često se u neutropeničnih pacijenata ne identificira uzročnik i ne nađe sijelo infekcije. Dosta kliničara smatra da antibiotsku terapiju treba nastaviti do oporavka broja neutrofila bez obzira na prestanak vrućice. U bolesnika koji su klinički stabilni, nemaju mukozitis, u kojih se ne planiraju daljnji invazivni zahvati i kemoterapija, može se ukinuti antibiotska terapija 5 do 7 dana nakon prestanka vrućice.

Trajno prisutna vrućica duže od 5 do 7 dana

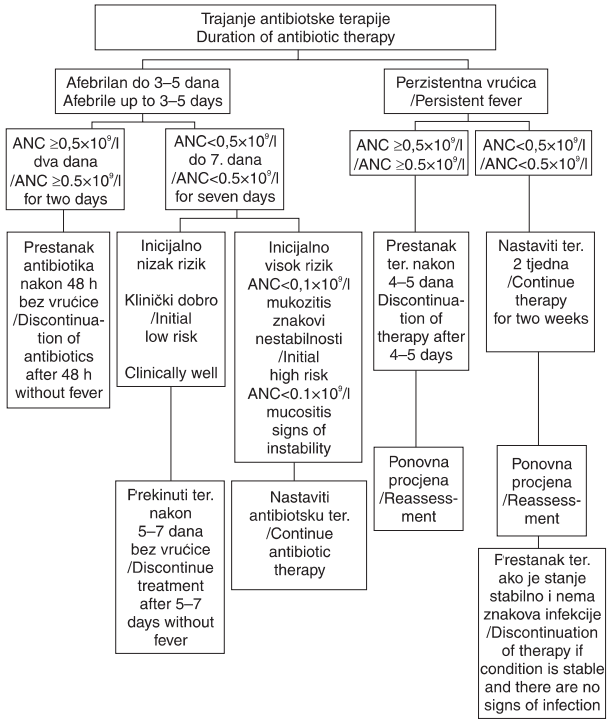
Ima više uzroka perzistentne vrućice u neutropeničnog bolesnika. Prvi je naravno rezistentna bakterijska infekcija ili bakterijska infekcija povezana s nekrozom tkiva (mukozitisom). Može se raditi i o bakteriji bez stanične stijenke, bez mogućnosti izolacije ili o nebakterijskoj infekciji (virus, parazit), resorptivnoj vrućici, gljivičnoj superinfekciji te o vrućici vezanoj uz primjenu lijeka ili transfuzije. Ako vrućica perzistira nakon 3 do 5 dana liječenja, treba ponovno procijeniti bolesnika, temeljito ga pregledati, tražeći mjesto infekcije. Korisno je ponoviti rendgenogram pluća. Uzimajući u obzir rezultate studije koja je pokazala da je u

Slika 3. *Terapijske opcije kod perzistentne vrućice 3–5 dana*
Figure 3. *Treatment options in persistent fever 3–5 days*



Prilagođeno iz/Adjusted from: *Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP i sur.* 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730–51.

Slika 4. *Prestanak antibiotske terapije*
Figure 4. *Discontinuation of antibiotic therapy*



ANC – apsolutni broj neutrofila/absolute neutrophil count
Prilagođeno iz/Adjusted from: *Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP i sur.* 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730–51.

40–69% neutropeničnih bolesnika s produženom vrućicom na autopsiji dokazana invazivna gljivična infekcija,[23] preporučljivo je učiniti CT toraksa i abdomena u potrazi za dokazima duboke gljivične infekcije. Treba pregledati mjesto insercije katetera, ponovno uzeti hemokulture i urinokulture, te eventualno obriske sa sumnjivih mjesta.

Ako vrućica perzistira, postoji nekoliko mogućnosti: a) nastaviti s istom antibiotskom terapijom; b) promijeniti antibiotike ili dodati nove; c) dodati antifungalne lijekove (slika 3). Nikada se ne preporučuje prekidanje antibiotske terapije u neutropeničnih pacijenata u svrhu lakše identifikacije uzročnika budući da je pokazano da prekidanje antibiotske terapije u neutropeničnih pacijenata s perzistentnom vrućicom može biti izuzetno opasno.[24] Nastavak dosadašnje empirijske terapije preporučuje se u stabilnih pacijenata u kojih se očekuje skori porast broja neutrofila. Ako se pogorša stanje bolesnika ili razviju komplikacije kao što su pojava abdominalne boli, plućnog infiltrata i sl., treba dodati nove antibiotike ili zamjeniti postojeću kombinaciju. Vankomicin treba uključiti ako postoje znakovi da bi se moglo raditi o gram-pozitivnoj infekciji. Empirijsko dodavanje vankomicina u terapiju nije se pokazalo korisnim.[21]

Treća mogućnost je uključenje antifungalnog lijeka. IDSA preporučuje započinjanje empirijske antifungalne terapije u bolesnika koji su febrilni 5 dana i kod kojih se ne očekuje skori oporavak neutropenije. Neki autori smatraju da s empirijskom antifungalnom terapijom treba započeti i ranije jer odgađanje terapije sustavnih gljivičnih infekcija izrazito smanjuje izglede za povoljan ishod liječenja. Odluka o trenutku uvođenja antifungalne terapije može biti individualizirana, ovisno o bolesniku, prisutnim faktorima rizika, vremenu očekivanog trajanja neutropenije te prethodnim dokazanim gljivičnim infekcijama. Uobičajeni izbor za empirijsku antifungalnu terapiju je amfotericin B. Iako je u posljednje vrijeme na tržištu postalo dostupno mnogo jednako učinkovitih a manje toksičnih lijekova, amfotericin B je zbog svoje niske cijene prvi izbor u empirijskoj terapiji (tablica 2). Ako se pojave znakovi toksičnosti terapije, konvencionalni amfotericin se može zamijeniti liposomskim pripravkom, kaspofunginom, itrakonazolom ili vorikonazolom.[25] Flukonazol je dobar izbor za empirijsku terapiju, no njegova je upotreba ograničena ako postoje znakovi sinusne infekcije, radiološki verificirani plućni infiltrati ili drugi razlozi za sumnju da se radi o infekciji aspergilusom ili sojevima *Candide* rezistentnim na flukonazol (*C. crusei* ili *C. glabrata*).

Najvažnija odrednica za ukidanje antimikrobne terapije u neutropeničnog bolesnika je perzistiranje neutropenije. Ako je bolesnik postao afebrilan i više nije neutropeničan, preporučuje se nastaviti s antimikrobnom terapijom barem 5 dana nakon što je broj neutrofila stabilan iznad $0,5\times10^9$/l. Manje su jasni stavovi ako je bolesnik trajno neutropeničan. Neki autori smatraju da je potrebno nastaviti s terapijom sve dok traje neutropenija. Takav pristup nosi manje rizika od razvoja teške infekcije, ali i više rizika od razvoja gljivične superinfekcije, toksičnosti lijeka itd. Ako je bolesnik afebrilan, a ne postoje faktori rizika kao što je teški mukozitis te ne postoje klinički znakovi infekcije, smatra se da se antibiotska terapija može ukinuti, ali se bolesnik mora intenzivno pratiti. Ako je bolesnik teško neutropeničan ($<0,1\times10^9$/l), ima oštećenje mukozne membrane i nestabilne vitalne znakove, valja svakako nastaviti antimikrobnu terapiju. U slučaju kad je bolesnik klinički dobro premda uz perzistentnu vrućicu i neutropeniju, individualno se može razmišljati o prekidu terapije nakon 2 tjedna (slika 4).

Ne postoji jedinstveno mišljenje o potrebnom trajanju antifungalne terapije. Smatra se da je moguće ukinuti empirijsku primjenu amfotericina B kada bolesnik više nije neutropeničan, klinički je stabilan, i ne postoje dokazi sistemske

gljivične infekcije. Neki autori smatraju da nije potrebno provoditi empirijsku terapiju duže od 2 tjedna čak i uz trajnu neutropeniju ako je bolesnik klinički dobro i ne postoje dokazi sistemske gljivične infekcije. Terapija dokazanih gljivičnih infekcija neće biti komentirana ovdje, budući da prelazi okvire ovog pregleda.

Antivirusna terapija

Virusne bolesti su česte, osobito u bolesnika liječenih transplantacijom koštane srži, te su velik dijagnostički problem. Najučestalija je reaktivacija herpes simpleks infekcije (HSV), koja se može atipično prezentirati i nalikovati na mukozitis induciran terapijom. Preporučuje se kod teškog mukozitisa a u slučaju sumnje na reaktivaciju HSV-a započeti terapiju aciklovirom radi sprečavanja i bržeg cijeljenja lezija sluznica, mjesta ulaska patogenih bakterija. Što se tiče infekcije citomegalovirusom (CMV), CMV-negativni krvni produkti te oni iz kojih su odstranjeni leukociti dobar su način zaštite CMV-seronegativnih pacijenata, dok se za seropozitivne bolesnike preporučuje preemptivna terapija ganciklovirom u slučaju pozitivnog testa za rani antigen CMV-a. Preemptivna terapija označava početak terapije kod prve sumnje da bi se moglo raditi o infekciji nekim uzročnikom. Profilaktička upotreba antivirusnih lijekova se u većine neutropeničnih bolesnika izbjegava zbog njihove povećane toksičnosti;[26] svakako treba naglasiti da većina centara provodi profilaktičku terapiju aciklovirom kod pacijenata koji su podvrgnuti transplantaciji alogenih matičnih stanica, od trenutka kada postanu neutropenični pa sve i do godinu dana nakon transplantacije, budući da je u tom periodu najčešća reaktivacija HSV-a i varicella-zoster virusa (VZV).

Profilaktička upotreba antimikrobnih lijekova

Pitanje potrebe antibiotske profilakse u neutropeničnih pacijenata još je uvijek neriješeno. IDSA ne preporučuje primjenu profilaktičke antibiotske terapije za vrijeme neutropenije, s iznimkom profilakse trimetoprim-sulfametoksazolom u bolesnika koji imaju rizik od razvoja infekcije *P. carinii.*[2] Razlozi za tu preporuku su strah od razvoja rezistencije te tvrdnja da studije nisu konzistentno dokazale smanjenje mortaliteta uz upotrebu profilakse. Najnovija metaanaliza radova koji su testirali profilaksu kinolonima u neutropeničnih pacijenata i njihov utjecaj na razvoj rezistencije pokazala je porast kolonizacije organizmima rezistentnim na kinolone koji međutim nije bio statistički značajan. Nije bilo razlike u broju bolesnika u kojih su se razvile infekcije uzrokovane rezistentnim patogenima.[27] Već je prije pokazano da antibiotska profilaksa smanjuje rizik od smrtnog ishoda, a profilaksa fluorokinolonima smanjuje rizik od svih uzroka mortaliteta, kao i od mortaliteta uzrokovanog infekcijom, vrućice, klinički i mikrobiološki dokazanih infekcija.[28] Čini se da je u neutropeničnih pacijenata korist od profilakse veća od potencijalne štete, osobito kada se očekuju duži periodi neutropenije (npr. terapija akutne leukemije, transplantacija matičnih stanica) te je tada opravdano primijeniti profilaksu kinolonima.[29]

Za profilaksu antifungalnim lijekovima pokazana je učinkovitost u smanjenju korištenja empirijske antifungalne terapije, kolonizacije, dokazanih invazivnih gljivičnih infekcija te smanjenju ukupne smrtnosti i smrtnosti povezane s invazivnim gljivičnim infekcijama.[30] Preporučuje se antifungalnu profilaksu primijeniti u pacijenata koji primaju indukcijsku terapiju za akutnu leukemiju, kao kod transplantacije autolognih i alogenih matičnih stanica, i to od početka terapije pa do oporavka neutrofila.[31] Uobičajena je profilaktička terapija flukonazolom, no zbog porasta incidencije gljivičnih infekcija sojevima rezistentnim na flukonazol, danas se sve češće u svrhu profilakse rabe novije generacije antifungalnih lijekova kao što je npr. vorikonazol. Njegov peroralni pripravak ima dobru oralnu raspoloživost, a učinkovit je protiv svih sojeva *Candida spp.* kao i *Aspergillus spp*.

Zaključak

Kod promišljanja o antibiotskoj terapiji kod neutropeničnog bolesnika s vrućicom moramo procijeniti faktore rizika od razvoja teške infekcije. Pacijenti malog rizika mogu biti liječeni peroralnom terapijom u izvanbolničkim uvjetima. Kod pacijenta velikog rizika valja započeti antibiotsku terapiju antipseudomonasnim antibiotikom, ili kombinacijom s aminoglikozidom. Vankomicin je indicirano dodati ako postoji sumnja da je riječ o infekciji mekog tkiva ili kateterskoj infekciji, ili su iz hemokultura izolirani gram-pozitivni koki. Ako vrućica traje duže od 5 dana, valja razmisliti o promjeni antibiotske terapije i uvođenju antifungalne terapije. Vrijeme trajanja terapije ovisi o brzini oporavka broja neutrofila, trajanju vrućice te općem stanju bolesnika. U zaključku treba naglasiti da pristup neutropeničnom bolesniku s vrućicom treba individualizirati i prilagoditi kako karakteristikama pojedinačnog bolesnika tako i razini organizacije zdravstvene službe u određenoj sredini, a u bolničkim uvjetima također specifičnim mikrobiološkim uvjetima.

LITERATURA

1. *Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP i sur.* 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 1997;25:551–73.
2. *Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP i sur.* 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730–51.
3. *Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ.* Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Am Intern Med 1966; 64:328–40.
4. *Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ i sur.* Guidelines for the management of intravascular catheter-related infection. Clin Infect Dis 2001;32: 1249–72.).
5. *Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE i sur.* Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem cell transplant recipients: use of high resolution computed tomography. J Clin Oncol 1999; 17:796–805.
6. *Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB.* Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. Clin Infect Dis 2003;36:1103–10.
7. *Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Rolston K.* Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. Clin Infect Dis 2003;37: 1144–5.
8. *Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G i sur.* Epidemiology and risk factors for Gram-positive coccal infections in neutropenia: Toward a more targeted antibiotic strategy. Clin Infect Dis 2003;36:149–58.
9. *Kern W, Kurrle E, Schmeiser T.* Streptococcal bacteremia in adult patients with leukemia undergoing aggressive chemotherapy: a review of 55 cases. Infection 1990; 18:138–45.
10. *Elting LS, Bodey GP, Keefe BH.* Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. Clin Infect Dis 1992;14:1201–7.
11. *Kern WV, Cometta A, de Bock R i sur.* Oral versus intravenous empirical therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. N Engl J Med 1999;341:312–8.
12. *Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T i sur.* A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. N Engl J Med 1999;341:305–11.

13. *Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB i sur.* The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: a multinational scoring system for identify low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000;18: 3038–51.
14. *Rubinstein E, Lode H, Grassi C.* Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired gram-negative infections. Antibiotic Study Group. Clin Infect Dis 1995; 20:1217–28.
15. *Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J i sur.* A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. N Engl J Med 1986; 315:552–8.
16. *Behre G, Link H, Maschmeyer G i sur.* Meropenem monotherapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic patients. Ann Hematol 1998; 76:73–80.
17. *Del Favero A, Menichetti F, Martino P i sur.* A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2001; 33:1295–301.
18. *Rolston KV, Berkey P, Bodey GP i sur.* A comparison of imipenem to cephtazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. Arch Intern Med 1992;152:283–91.
19. *Feld R, DePauw B, Berman S i sur.* Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. J Clin Oncol 2000;18:3690–8.
20. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group, National Cancer Institute of Canada–Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. J Infect Dis 1991; 163:951–8.
21. *Cometta A, Kern WV, De Bock R i sur.* Vankomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacilin-tazobactam monotherapy. Clin Infect Dis 2003;37:382–9.
22. *Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K i sur.* Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. J Clin Oncol 2000;18:3699–706.
23. *Bodey GP, Bueltmann B, Duguid W i sur.* Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:99 –109.
24. *Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG.* Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Med 1982;72:101–11.
25. *Flückiger U, Marchetti O, Bille J i sur.* Treatment options of invasive fungal infections in adults. Swiss Med Wkly 2006;136:447–63.
26. *Wade JC.* Viral Infections in patients with hematological malignancies. American Society of Haematology Education Book 2006.
27. *Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L.* Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2007;59: 5–22.
28. *Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L.* Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Ann Intern Med 2005;142:979–95.
29. *Leibovici L, Paul M, Cullen M, Bucaneve G i sur.* Antibiotic Prophylaxis in Neutropenic Patients. Cancer 2006; 107: 1743–51.
30. *Glasmacher A, Prentice AG.* Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies. J Antimicrob Chemother 2005;56 Suppl 1:i23–i32.
31. *Bow EJ.* Of Yeasts and Hyphae: A hematologist's approach to antifungal therapy. American Society of Haematology Education Book 2006).

ULOGA OMEGA-3 MASNIH KISELINA IZ RIBA U PREVENCIJI KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

THE ROLE OF OMEGA-3 FATTY ACIDS FROM FISH IN PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

ŽELJKO REINER, EUGENIA TEDESCHI-REINER, GORDANA ŠTAJMINGER*

Deskriptori: Omega-3 masne kiseline – farmakologija, terapijska upotreba, doziranje; Kardiovaskularne bolesti – prevencija; Infarkt miokarda – prevencija, smrtnost; Aritmija – etiologija, prevencija; Iznenadna srčana smrt – prevencija

Sažetak. Riba, odnosno riblje ulje, izvor je omega-3 masnih kiselina – višestruko nezasićenih esencijalnih masnih kiselina. One u dozi od 1 g na dan u bolesnika s preboljelim infarktom miokarda značajno smanjuju ukupnu smrtnost i rizik od iznenadne smrti zbog aritmija. U posljednje je vrijeme u žarištu zanimanja upravo mehanizam antiaritmijskog djelovanja omega-3 kiselina kojim se ti korisni učinci dobrim dijelom objašnjavaju. Naime, one utječu na ionske kanale u membranama stanica srca, povećavaju prag za fibrilaciju klijetki i povećavaju varijabilnost ritma srca. Iako podaci o učincima tih kiselina u primarnoj prevenciji nisu tako nedvojbeni kao oni u sekundarnoj, čini se da je opravdana uporaba omega-3 kiselina i u primarnoj prevenciji. U višim se dozama (2 do 4 g na dan) daju za liječenje hipertrigliceridemije. Mogući mehanizmi kojima omega-3 masne kiseline smanjuju rizik od kardiovaskularnih bolesti uključuju, osim spomenutih, antitrombotičke (smanjuju agregaciju i reaktivnost trombocita, smanjuju viskoznost plazme, potiču fibrinolizu) i protuupalne učinke (smanjuju IL-6, MCP-1, TNF), poboljšanje funkcije endotelnih stanica krvnih žila (primjerice potiču lučenje dušičnog oksida), smanjenje očitovanja adhezijskih molekula na endotelu, kočenje migracije i proliferacije glatkih mišićnih stanica te sniženje arterijskog tlaka. Na temelju opsežnih kliničkih istraživanja danas se smatra da bi se omega-3 masne kiseline trebale u najmanju ruku davati u sekundarnoj prevenciji bolesnicima s preboljelim infarktom miokarda. Pokazano je također da je u sekundarnoj prevenciji davanje bolesnicima s preboljelim infarktom miokarda visoko pročišćenih i koncentriranih omega-3 masnih kiselina uz uobičajeno liječenje financijski isplativo u usporedbi sa samo uobičajenim liječenjem. Potrebno je naglasiti da nema značajnih interakcija lijekova s omega-3 masnim kiselinama.

* **Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (akademik Željko Reiner, dr. med.); **Klinika za očne bolesti KB Sestre milosrdnice** (doc. dr. sc. Eugenia Tedeschi-Reiner, dr. med.), **Poliklinika dr. Gordana Štajminger, Zagreb** (Gordana Štajminger, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Akademik Ž. Reiner, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 18. lipnja 2007., prihvaćeno 25. listopada 2007.

Descriptors: Fatty acids, omega-3 – pharmacology, therapeutic use, administration and dosage; Cardiovascular diseases – prevention and control; Myocardial infarction – prevention and control, mortality; Arrhythmia – etiology, prevention and control; Death, sudden, cardiac – prevention and control

Summary. Fish and fish oil are rich sources of omega-3 fatty acids – essential polyunsaturated fatty acids. These acids in doses of 1 g per day have been shown to significantly reduce the all-cause mortality in post myocardial infarction (MI) patients and the risk for sudden death caused by cardiac arrhythmias. One of the recently most studied mechanisms that may contribute to this benefits of omega-3 fatty acids is their anti-arrhythmic effect. Namely, these acids influence membrane ion channels, increase ventricular fibrillation threshold and increase heart rate variability. Although the data concerning primary prevention is less straightforward than the data relating secondary prevention, it seems that the use of omega-3 fatty acids in primary prevention might be justified as well. In higher doses (2 to 4 g per day) they are used to treat hypertriglyceridemia. Potential mechanisms by which omega-3 fatty acids may reduce risk for cardiovascular disease include also antithrombotic (they decrease platelet aggregation/reactivity, reduce plasma viscosity, enhance fibrinolysis) and anti-inflammatory effects (e.g. they decrease IL-6, MCP-1, TNF), improving vascular endothelial cell function (e.g. they increase availability of nitric oxide), reducing expression of endothelial cells adhesion molecules, inhibiting smooth muscle cells migration and proliferation, and reducing blood pressure. Based upon clinical studies the use of omega-3 fatty acids should be considered today at least as a part of comprehensive secondary prevention strategy in post-MI patients. It has been also shown that adding highly concentrated omega-3 fatty acids to standard treatment in the secondary prevention of MI is cost effective versus standard treatment alone. Particularly important is that there are no significant drug interactions with omega-3 fatty acids.

Liječ Vjesn 2007;129:350–355

Povijesni pregled

Zanimanje za povezanost između konzumiranja riba te kasnije uzimanja uljnih pripravaka iz tkiva (fileta) riba i prevencije kardiovaskularnih bolesti potječe još iz 1927. godine. Tada je, naime, opisano da Eskimi s Grenlanda koji jedu mnogo ribe imaju vrlo rijetko koronarnu bolest i infarkt miokarda. Početkom 1970-ih godina danski su istraživači Bang i suradnici opazili da ti Eskimi sa sjeverozapadnog Grenlanda iz područja Umanaq, oko 500 km sjevernije od polarne obratnice, koji ne samo da jedu velike količine ribe već i mesa tuljana i morževa, iako te namirnice sadržavaju mnogo masnoća, imaju niske koncentracije kolesterola i triglicerida u krvi.[1]

Kada su koncentracije masnoća u krvi Eskima usporedili s onima u Danaca, ustanovili su da je u Eskima kolesterol bio 21% niži, a trigliceridi čak 53% niži. LDL-kolesterol bio je u Eskima 12% niži, a zaštitni HDL-kolesterol čak 50% viši.[1] To je opažanje bilo važno jer su kardiovaskularne bolesti, posebice ishemijska bolest srca u Eskima deset puta rjeđe nego u Danaca usprkos tomu što im prehrana sadržava mnogo masti, odnosno oko 40% unosa kalorija u njihovoj prehrani potječe iz masnoća.[2] Rezultatima tih ispitivanja nalikovali su rezultati ispitivanja domorodaca s Aljaske, koji se hrane slično kao Eskimi i u kojih je smrtnost od kardiovaskularnih bolesti bila samo oko 10% za razliku od one u ostatku SAD-a koja je bila oko 50%. Japanski istraživači su pak uočili da japanski ribari koji jedu mnogo ribe imaju manju koronarnu smrtnost od japanskih poljoprivrednika.[3] Poznato nizozemsko Zutphensko ispitivanje pokazalo je na temelju analize 20-godišnjih podataka da je učestalost koronarne bolesti i koronarna smrtnost osoba koje jedu prosječno 30 g ili više ribe na dan upola manja nego ona u osoba koje uopće ne jedu ribu.[4] Slično su pokazala i ostala ispitivanja povezanosti između konzumiranja ribe i pobola odnosno smrtnosti zbog kardiovaskularnih bolesti u drugim dijelovima svijeta.[5–7]

Još su rezultati prvih šest velikih ispitivanja eskimskog stanovništva sjeverozapadne obale Grenlanda (oko 2400 ljudi) provedenih između 1970. i 1982. godine pokazali da se za srce i krvne žile korisni učinci konzumiranja riba mogu poglavito pripisati unošenju u organizam omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina, kojih ima mnogo u ribama, posebno onima hladnih mora (haringa, losos i sl.).

Što su omega-3 masne kiseline iz riba?

To su esencijalne višestruko nezasićene masne kiseline dugih lanaca – dakle ne nastaju sintezom u ljudskom organizmu, već se moraju unijeti hranom ili u obliku pripravaka. Stvara ih samo fitoplankton, pa kako se njime hrane ribe, jasno je zašto ih u njihovu mesu ima tako mnogo. Najvažnije omega-3 masne kiseline iz riba su eikozapentaenska, C20:5n-3 (EPA) i dokozaheksaenska, C22:5n-3 (DHA). Njih nema u kopnenim životinjama i biljkama ili ih one sadržavaju tek u neznatnim količinama. Treba naglasiti da se u skupinu omega-3 masnih kiselina ubraja i α-linolenska kiselina, C18:3n-3 (ima 18 C-atoma i 3 dvostruke sveze), no ona se nalazi samo u biljkama i, za razliku od EPA i DHA, spada u skupinu masnih kiselina kratkih lanaca. Budući da ona ima i niz drugih obilježja različitih od omega-3 kiselina iz riba, o njoj u nastavku neće biti govora. Treba, ipak, napomenuti da iz nje u tijelu sisavaca, pa tako i čovjeka mogu nastati male količine EPA i DHA, no te su količine nedovoljne za fiziološke potrebe organizma sisavaca.

Podaci o kliničkim ispitivanjima

Pripravci omega-3 kiselina iz riba davani su ljudima u više velikih istraživanja kojima se željela potvrditi njihova učinkovitost u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Rezultati nekoliko takvih istraživanja objavljeni su posljednjih petnaestak godina i oni jasno upućuju na korist tih pripravaka. U prvom od njih nazvanom Diet and Reinfarction Trial (DART) pokazano je na 2033 bolesnika koji su preživjeli infarkt miokarda da oni koji jedu dva obroka od po 200–400 g ribe na tjedan ili uzimaju odgovarajuću količinu pripravaka omega-3 masnih kiselina imaju već nakon 4 mjeseca (ispitivanje je trajalo 2 godine) za 29% manju smrtnost od onih koji se pridržavaju dijete sa samo 10% masnoća, ali ne jedu ribu ili ne uzimaju te pripravke.[8] Ipak, uzimanjem omega-3 masnih kiselina u tom istraživanju nije se smanjila učestalost infarkta miokarda.

U drugom je pak, do danas najvećem istraživanju – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) – Prevenzione, provedenom na 11.324 bolesnika koji su u prethodna 3 mjeseca preživjeli infarkt miokarda, pokazano da uzimanje 1 g na dan visoko pročišćenih etilnih estera omega-3 masnih kiselina iz riba tije-

kom 3,5 godina smanjuje smrtnost tih bolesnika za 20% te da smanjuje kardiovaskularnu smrtnost za 30%, a rizik od iznenadne smrti za čak 45%.[9] Budući da su svi ti bolesnici uzimali i uobičajenu terapiju – aspirin, beta-blokatore, ACE-inhibitore i statine koji smanjuju rizik od smrti za 20–40%, dodatno smanjenje za 30% neovisno o sniženju kolesterola u krvi uputilo je na veliku važnost omega-3 kiselina u sekundarnoj prevenciji. Tim se istraživanjem, međutim, uspio dokazati učinak omega-3 masnih kiselina na smanjenje moždanog udara.

U jednom je ispitivanju provedenom na 360 osoba u kojih se posumnjalo na infarkt miokarda, a koje su dobivale 1 g EPA iz riba na dan ili placebo uočeno da je u onih koji su uzimali omega-3 kiseline nakon jedne godine manja kardiovaskularna smrtnost, uključujući i učestalost iznenadne smrti (11,2 prema 22,0%, $p<0,05$).[10]

Analizom podataka iz poznate Physician's Health Study vidjelo se da oni koji imaju veću količinu omega-3 masnih kiselina iz riba u krvi imaju manji rizik od iznenadne smrti, tj. da se učincima omega-3 kiselina može pripisati čak 72% odnosno 81% smanjenja relativnog rizika.[11]

U zadnjem objavljenom velikom istraživanju nazvanom Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) pokazano je da davanje EPA uz statin bolesnicima s hiperkolesterolemijom koji nemaju znakova kardiovaskularnih bolesti značajno smanjuje pojavu koronarnih zbivanja.[12] Dakle, tim je ispitivanjem dokazana korist omega-3 kiselina i u primarnoj prevenciji.

Antilipemički učinci

Provedena su brojna ispitivanja kojima je bio cilj otkriti kojim to mehanizmima omega-3 masne kiseline postižu protuaterosklerotske, odnosno kardioprotektivne učinke. Jedan od važnih mehanizama je nedvojbeno djelovanje omega-3 masnih kiselina na serumske lipide i lipoproteine.[13] Dokazano je, naime, da one u dozama od 2 do 4 g na dan ponajprije smanjuju količinu triglicerida u krvi za 25–30%.[14] Do toga dolazi zato što smanjuju sintezu u jetri VLDL, čestica koje su glavni prenosioci triglicerida krvlju, ali i povećavaju katabolizam VLDL u LDL-čestice.[15] Naime uočeno je da se VLDL-čestice za koje su omega-3 kiseline pričvršćene pojačano vežu za lipoproteinsku lipazu koja hidrolizira triglyceride iz tih čestica.

U nekih bolesnika s jako povišenim trigliceridima u krvi, omega-3 masne kiseline u visokim dozama (5 grama na dan) smanjuju trigliceride za čak 60–80%. Ukupni se kolesterol u krvi pritom ne mijenja, dok se LDL-kolesterol u osoba s normalnim lipoproteinima poveća za oko 3%, a u bolesnika s hiperlipidemijom za 7–10%, no nakon nekog vremena se vrati na normalnu razinu.[16,17] Na HDL-kolesterol omega-3 masne kiseline uglavnom nemaju učinka ili ga tek neznatno povećavaju, tj. za 1–3%.[18] Činjenica da omega-3 masne kiseline smanjuju aterogeni apoprotein B u LDL-česticama pridonosi objašnjenju njihova povoljnog učinka na koronarnu bolest. Izgleda da one snižavaju i aterogeni lipoprotein(a) u krvi.[19]

U jednom randomiziranom ispitivanju kontroliranom placebom koje smo proveli prije desetak godina ustanovili smo da u bolesnika s hiperlipoproteinemijama tipa II i IV po Fredricksonu omega-3 masne kiseline nakon 3 mjeseca značajno smanjuju trigliceride ($p<0,05$), sistolički tlak ($p<0,001$) i dijastolički tlak ($p<0,01$) u odnosu na placebo, dok se povećavaju ukupni kolesterol ($p<0,01$) i LDL-kolesterol ($p<0,01$), ali i zaštitni HDL-kolesterol ($p<0,05$).[20] Kada smo pak omega-3 masne kiseline davali bolesnicima s hiperlipoproteinemijom tipa V, u njih je došlo do značajnog smanjenja triglicerida, ali i ukupnog te LDL-kolesterola, dok na HDL-kolesterol omega-3 masne kiseline nisu imale značajnijeg učinka.[21] U randomiziranom ispitivanju u kojem je bolesnicima s hipertrigliceridemijom davan simvastatin 10–40 mg na dan uz 4 g pripravka visoko pročišćenih estera omega-3 masnih kiselina ili uz placebo, dodatak omega-3 masnih kiselina je uzrokovao dodatno smanjenje triglicerida za 20–30%, a VLDL-kolesterola za 30–40%.[22]

Sukladno svemu navedenom, danas se smatra da su omega-3 masne kiseline iz riba u dozama od 2 do 4 grama na dan korisno i općeprihvaćeno sredstvo za smanjenje povišenih triglicerida u krvi.[23]

Učinci na arterijski tlak

Omega-3 masne kiseline u bolesnika s arterijskom hipertenzijom umjereno snižavaju krvni tlak ovisno o dozi. Naime, već je u prvoj metaanalizi antihipertenzivnih učinaka omega-3 kiselina koja je obuhvatila 31 kontrolirano ispitivanje, odnosno 1.356 bolesnika, pokazano da one snižavaju za 0,66 mmHg sistolički, a za 0,35 mmHg dijastolički tlak po svakom gramu kiselina.[24] Dakle, sniženje tlaka ovisno je o dozi. Prosječno se s 5,6 g ribljeg ulja na dan uspio sniziti sistolički tlak za 3,4, a dijastolički za 2,0 mmHg. I druga je istodobno objavljena metaanaliza pokazala da davanje najmanje 3 g omega-3 kiselina iz riba na dan snizuje sistolički tlak za 5,5, a dijastolički za 3,5 mmHg.[25]

Ostali antiaterogeni učinci

Osim učinaka na serumske lipoproteine, omega-3 masne kiseline imaju niz drugih učinaka koji zacijelo pridonose njihovu djelovanju u smislu prevencije kardiovaskularnih bolesti izazvanih aterosklerozom. Tako one, a posebno DHA, poboljšavaju funkciju endotela, između ostaloga potičući sintezu i lučenje dušičnog oksida (NO).[26,27] Naime, NO je tvar koja osim što izaziva vazodilataciju, sprječava aktivaciju endotela i povoljno djeluje na niz početnih zbivanja u procesu aterogeneze jer smanjuje adheriranje monocita i trombocita uz endotel te agregaciju trombocita, a smanjuje također migraciju i proliferaciju glatkih mišićnih stanica. Omega-3 masne kiseline i izravno sprječavaju agregaciju trombocita smanjujući nastanak tromboksana A2,[28] a time, kao i smanjenjem viskoznosti krvi te smanjenjem inhibitora aktivacije plazminogena 1 (PAI-1) i fibrinogena i povećanjem tkivnog aktivatora plazminogena djeluju antitrombogeno odnosno trombolitički.[29] One imaju i protuupalne učinke, što je također važno za njihovo povoljno djelovanje u smislu usporavanja ateroskleroze.[30,31] Tako primjerice smanjuju sintezu i lučenje citokina (IL-1, IL-2) te TNF i tkivnog čimbenika iz neutrofila i monocita, a smanjuju i lučenje čimbenika rasta, primjerice čimbenika rasta iz trombocita (PDGF).[32,33] Omega-3 kiseline koče i proliferaciju glatkih mišićnih stanica *in vitro*,[34] smanjuju kemotaksiju leukocita, smanjuju ulazak makrofaga u stijenku žile, ali i očitovanje adhezijskih molekula, primjerice E-selektina i VCAM-1 na endotelu[35] te sekundarne citokine (IL-6, IL-8, MCP-1, M-CSF), što sve pridonosi njihovu antiaterogenom djelovanju.

U randomiziranom ispitivanju načinjenom na 188 bolesnika kojima su prije karotidne endarterektomije davana tijekom 7–189 dana (medijan je bio 42 dana) 1,4 g omega-3 masnih kiselina iz riba na dan ili linolenska kiselina, dokazano je da se omega-3 kiseline ugrađuju u aterosklerotske nakupine i povećavaju njihovu stabilnost.[36]

Sve to objašnjava zašto su u jednom ispitivanju u kojem su bolesnici s angiografski dokazanom koronarnom bolešću dobivali ili 1,5 g omega-3 masnih kiselina ili placebo, oni koji su dobivali omega-3 kiseline imali nakon 2 godine manju progresiju aterosklerotskih promjena,[37] dok je u drugom nakon dvije godine uzimanja visoko pročišćenih omega-3 kiselina u bolesnika s dijabetesom tipa 2 uočeno poboljšanje debljine intima-medija na karotidama, važnog biljega početne ateroskleroze.[38]

Već je prilično davno u više istraživanja također pokazano da uzimanje omega-3 kiselina smanjuje učestalost restenoza nakon perkutane transluminalne koronarne angioplastike.[39,40]

Učinci na zatajivanje srca

U već spomenutom ispitivanju GISSI povoljni učinci etilnih estera omega-3 kiselina iz riba na opću smrtnost i na iznenadnu smrt u bolesnika nakon infarkta miokarda bili su osobito izraženi u onih s ejekcijskom frakcijom manjom od 50%, odnosno onih sa sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke. Jedno je novije epidemiološko ispitivanje na 4.738 osoba jasno pokazalo da omega-3 kiseline dovode do manje incidencije kongestivnog zatajivanja srca.[41] To se može tumačiti povoljnim djelovanjem tih kiselina na funkciju endotela i sniženje arterijskog tlaka pa time i na poboljšanje subendokardne koronarne perfuzije. Pokazano je također da omega-3 kiseline poboljšavaju metabolizam srca u ishemiji, da smanjuju naknadno opterećenje (»afterload«) i hipertrofiju lijeve klijetke, da mogu prevenirati dilataciju lijeve klijetke i vjerojatno smanjiti intersticijsku fibrozu miokarda, što bi sve moglo pridonijeti objašnjenju njihova povoljnog djelovanja na zatajivanje srca.[41]

Antiaritmijski učinci

Još je prije tri desetljeća uočeno da omega-3 kiseline iz riba djeluju antiaritmijski.[42] Kasnije su i brojna klinička ispitivanja potvrdila da omega-3 kiseline djeluju tako što smanjuju rizik od pojave aritmija i iznenadne smrti, odnosno fibrilacije klijetki.[43,44] To se objašnjava činjenicom da se one vežu za bjelančevine natrijskih kanala u fosfolipidnom dvosloju membrana stanica srčanog mišića na položaju SN2, i to ili uz ionske kanale ili za hidrofobna područja bjelančevina unutar ionskih kanala jer se negativni naboj karboksilne skupine omega-3 kiselina veže uz pozitivne alfa-podjedinice. Tako preveniraju aktivaciju tih kanala pri čemu se veličina električnog poticaja potrebnog da depolarizira stanice poveća za 50%, a refraktorna faza akcijskog potencijala se produži pa se povećava električna stabilnost stanica i smanji vjerojatnost aritmija. Omega-3 masne kiseline vežu se i za kalcijeve kanale L-tipa stanica srca i koče ih pa time štite te stanice od pretrpavanja kalcijem u ishemiji, odnosno sprječavaju aritmogena izbijanja uzrokovana prevelikom količinom kalcija u citosolu tih stanica.[45–47] Pritom zbog smanjenog ulaska kalcija nisu opaženi nikakvi nepovoljni učinci na kontraktilnost odnosno funkciju miokarda. Omega-3 kiseline djeluju i na kalijeve kanale, što također može imati učinke na prevenciju aritmija u ishemiji.[48]

Dakle, danas je prilično jasno da omega-3 masne kiseline djelovanjem na ionske kanale sprječavaju aritmije i iznenadnu smrt.[49] Tomu nedvojbeno pridonosi i činjenica da one povećavaju varijabilnost srčanog ritma, a zna se da je smanjenje varijabilnosti srčanog ritma do kojeg često dolazi u bolesnika nakon infarkta miokarda, snažni pretkazatelj aritmija i iznenadne smrti.[50] Naknadnom analizom već spomenutog istraživanja GISSI pokazano je da do boljeg preživljenja bolesnika koji su nakon infarkta miokarda uzimali etilne estere omega-3 masnih kiselina ponajprije dolazi upravo zbog smanjenja rizika od iznenadne smrti koje postaje statistički signifikantno već nakon 4 mjeseca.[51]

Omega-3 kiseline smanjuju i rizik od nastanka fibrilacije pretklijetki.[52,53] Takvo je djelovanje omega-3 kiselina dokazano i u randomiziranom ispitivanju provedenom na 160 bolesnika koji su najmanje zadnjih 5 dana prije ugradnje aortokoronarne premosnice i nakon operacije dobivali 2 g etilnih estera omega-3 kiselina iz riba na dan ili samo uobičajenu terapiju. Bolesnici koji su dobivali omega-3 kiseline imali su postoperativno značajno rjeđe fibrilaciju pretklijetki (čak za 54,4%), a i vrijeme hospitalizacije bilo im je kraće.[54] To je opažanje osobito važno jer je fibrilacija atrija česta komplikacija nakon ugradnje aortokoronarnih premosnica.

Da omega-3 masne kiseline iz riba imaju važan utjecaj na elektrofiziologiju srca, potvrđuje i to što one smanjuju frekvenciju srca neovisno o dozi, osobito u osoba s povećanom frekvencijom, a povećana se frekvencija smatra čimbenikom kardiovaskularnog rizika.[55]

Nuspojave i interakcije

Ranije se smatralo da omega-3 masne kiseline mogu imati neželjene nuspojave u smislu pogoršanja ravnoteže glukoze u osoba s nepodnošenjem glukoze i bolesnika s dijabetesom tipa 2.[56] Još je prije nekoliko godina, međutim, dokazano da doze do 3 grama omega-3 masnih kiselina na dan ne utječu negativno na metabolizam glukoze u dijabetičara,[57,58] odnosno ne povećavaju niti koncentraciju glukoze u krvi niti glikozilirani hemoglobin.[59,60] Dapače, rezultati novijih istraživanja upućuju na to da omega-3 masne kiseline poboljšavaju metabolizam glukoze i povoljno utječu na metabolički sindrom.[61] Mogućnosti takvih učinaka podupiru i nedavne spoznaje o djelovanju tih kiselina na peroksisomske receptore aktivirane proliferatorom (PPAR).[62,63]

Budući da omega-3 masne kiseline imaju antiagregacijske učinke, postojale su sumnje da davanje tih pripravaka u višim dozama, odnosno istodobno s antiagregacijskim i antikoagulacijskim lijekovima, može povećati rizik od krvarenja. Međutim, takve sumnje nisu do danas potkrijepljene podatcima koji bi na to upućivali. U nekim je ispitivanjima pokazano da čak ni doza od 6 g omega-3 kiselina na dan uz 300 mg aspirina ili varfarin ne uzrokuje promjene u vremenu krvarenja odnosno INR.[64]

Bez obzira na to što ribe iz raznih mora sadržavaju dosta štetnih spojeva, primjerice žive, pripravci omega-3 masnih kiselina ih u pravilu ne sadržavaju, a osobito ih ne sadržavaju oni koji su visoko pročišćeni i čija je proizvodnja dobro nadzirana.

Zaključak

Slijedom svega navedenoga može se zaključiti da pripravci omega-3 masnih kiselina iz riba, osobito oni visoko pročišćeni, u dozama od 1 do 3 grama na dan imaju mjesto u prevenciji kardiovaskularnih bolesti, to više što, izgleda, nemaju značajnijih interakcija s drugim lijekovima, poglavito antilipemicima i antihipertenzivima koji se također rabe u prevenciji koronarne bolesti. Rezultati kliničkih ispitivanja, osobito oni u svezi sa sprječavanjem nagle smrti nakon infarkta miokarda, očito su bili razlog da i American Heart Association i Europsko kardiološko društvo u svojim smjernicama preporuče uzimanje 1 grama visoko pročišćenih omega-3 masnih kiselina na dan bolesnicima s koronarnom

bolešću, odnosno onima koji su preživjeli infarkt miokarda, dakle u sklopu sekundarne prevencije.[65,66] Nekoliko je nedavno objavljenih istraživanja jasno pokazalo da je davanje pripravka visoko pročišćenih omega-3 kiselina iz riba uz ostalu terapiju i financijski isplativo u usporedbi s uobičajenim liječenjem bolesnika koji su preživjeli infarkt miokarda.[67,68]

Potrebno je naglasiti da su takvi pripravci omega-3 masnih kiselina, u mnogim zemljama već odavno registrirani kao lijek, pa bi njihova percepcija i u nas trebala biti odgovarajuća, što u ovom trenutku nije. Naime, zahvaljujući činjenici da su brojni pripravci omega-3 masnih kiselina u nas godinama stavljani u promet kao dodatak hrani i često netočno reklamirani kao »sredstvo za snižavanje kolesterola u krvi«, a većina ih sadržava i premalene količine EPA i DHA, njihova je percepcija u očima medicinske i laičke javnosti potpuno kriva.[69] Stoga je i jedan od ciljeva ovog članka da se to promijeni.

Rad je proizašao iz znanstvenog projekta provođenog uz potporu Ministarstva zdravstva, obrazovanja i športa Republike Hrvatske (Percepcija i prevencija čimbenika rizika za aterosklerozu u Hrvatskoj 108-1080134-0121) i tvrtke Solvay Pharma.

LITERATURA

1. *Bang HO, Dyeberg J.* Plasma lipids and lipoproteins in Greenland westcoast Eskimos. Acta Med Scand 1972;192:85–94.
2. *Kromann N, Green A.* Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Acta Med Scand 1980;208:401–6.
3. *Hirai A, Terano T, Tamura Y, Yoshida S.* Eicosapentaenoic acid and adult diseases in Japan: epidemiological and clinical aspects. J Intern Med Suppl 1989;225:69–75.
4. *Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne-Coulander C.* The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. N Engl J Med 1985;312–1205–9.
5. *Daviglus ML, Stamler J, Orencia AJ i sur.* Fish consumption and the 30-year risk od fatal myocardial infarction. N Engl J Med 1997;336: 1046–53.
6. *Zhang J, Sasaki S, Amano K i sur.* Fish consumption and mortality from all causes, ischemic heart disease, and stroke: an ecological study. Prev Med 1999;28:520–9.
7. *Hu FB, Bronner L, Willett WC i sur.* Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. JAMA 2002;287:1815–21.
8. *Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF.* Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). Lancet 1989;2:757:61.
9. *GISSI-Prevenzione Investigators.* Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione Trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Lancet 1999;354:447–55.
10. *Singh RB, Niaz MA, Sharma JP i sur.* Randomized double-blind, placebo-controlled trial od fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival. Cardiovasc Drugs Ther 1997;11:485–91.
11. *Albert CM, Campos H, Stampfer MJ i sur.* Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. N Engl J Med 2002;346: 1113–8.
12. *Yokoyama M.* Effects of eicosapentaenoic acid (EPA) on major cardiovascular events in hypercholesterolemic patients: the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS), Circulation 2005;112:3362–3.
13. *Reiner-Tedeschi E, Reiner Ž.* Omega-3 masne kiseline u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Medix 2002;43:29–30.
14. *Weber P, Raederstorff D.* Triglyceride-lowering effect of omega-3 LC-polyunsaturated fatty acids – a review. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2000;10:28–37.
15. *Lu G, Windsor SL, Harris WS.* Omega-3 fatty acids alter lipoprotein subfraction distributions and the in vitro conversion of very low density lipoproteins to low density lipoproteins. J Nutr Biochem 1999;10: 151–8.
16. *Haris WS.* n-3 fatty acids and the prevention of coronary atherosclerosis. Am J Clin Nutr 2000;71(1 Suppl.):224S-227S.
17. *Balk EM; Lichtenstein AH, Chang M, Kupelnich B, Chew P, Lan J.* Effects of omega-3 fatty acids on serum marker of cardiovascular disease risk: a systematic review. Atherosclerosis 2006;189:19–30.
18. *Harris WS.* N-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. Am J Clin Nutr 1997;65:16455–545.
19. *Marcovina SM, Kennedy H, Bittolo Bon G, Cazzlato G, Valli C, Casiglia E.* Fish intake, independent of apo(a) size, accounts for lower plasma lipoprotein(a) levels in Bantu fishermen of Tanzania: The Lugalawa Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:1250–6.
20. *Reiner Ž, Salzer B.* The effects of omega-3 fatty acids on serum lipoproteins and apoproteins in patients with hyperlipoproteinaemia. Period Biol 1993;95:484.
21. *Salzer B, Reiner Ž, Stavljenić A.* A hypolipemic effect of omega-3-fatty acids in type V hyperlipoproteinemia. IX European Congress of Clinical Chemistry. Cracow 1991;137.
22. *Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI i sur.* An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. Heart 2001;85:544–8.
23. *McKenny JM, Sica D.* Role of prescription omega-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia. Pharmacotherapy 2007;27:715–28.
24. *Morris MC, Sacks F, Rosner B.* Does fish oil lower blood pressure; A meta-analysis of controlled trials. Circulation 1993;88–523–33.
25. *Appel LJ, Miller ER 3d, Seidler AJ, Whelton PK.* Does supplementation od diet with »fish oil« reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. Arch Intern Med 1993;153:1429–38.
26. *Lopez D, Orta X.* Upregulation of endothelial nitric oxide synthese in rat aorta after ingestion of fish oil-rich diet. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;287:H567–72.
27. *Das UN.* Long-chain polyunsaturated fatty acids interact with nitric oxide, superoxide anion, and transforming growth factor-beta to prevent human essential hypertension. Eur J Clin Nutr 2004;58:195–203.
28. *Wensing AG, Mensaink RP, Hornstra G.* Effects of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids from plant and marine origin on platelet aggregation in healthy elderly subjects. Br J Nutr 1999;82:183–191.
29. *Mehta J, Laxson D, Saldeen T.* Reduction in plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) with omega-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) intake. Am Heart J 1998;116:1201–6.
30. *Calder PC.* Dietary modification of inflammation by lipids. Proc Nutr Soc 2002;61:345–58.
31. *Mori TA, Beilin LJ.* Omega-3 fatty acids and inflammation. Curr Atheroscler Rep 2004;6:461–7.
32. *Wallace JMW, Turley E, Gilmore WS, Strain JJ.* Dietary fish oil supplementation alters leukocyte function and cytokine production in healthy women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:185–9.
33. *Bauman KH, Hessel F, Larass I i sur.* Dietary ω-3, ω-6, and ω-9 unsaturated fatty acids and growth factor nad cytokine gene expression in unstimulated and stimulated monocytes. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:59–66.
34. *Pakala R, Benedict C.* Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid selectively attenuate U46619-induced smooth muscle cell proliferation. Lipids 1999;34:915–20.
35. *Johansen O, Seljeflot I, Hostmark AT, Arnesen H.* The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:1681–6.
36. *Thies F, Garry JMC, Yaqoob P i sur.* Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomized controlled trial. Lancet 2003;361:477–85.
37. *Von Schachy C, Angerer P, Kothny W.* The effect od dietary omega-3-fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1999;130:554–62.
38. *Mita T, Watada H, Ogihara T i sur.* Eicosapentaenoic acid reduces the progression of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. Atherosclerosis 2007;191:162–7.
39. *Leaf A, Jorgensen MB, Jacobs AK i sur.* Do fish oils prevent restenosis after coronary angioplasty? Circulation 1994;90:2248–57.
40. *Cairns JA, Gill J, Morton B i sur.* Fish oils and low-molecular-weight heparin for the reduction of restenosis after percutaneous transluminar coronary angioplasty. The EMPAR Study. Circulation 1996;90:1553–60.
41. *Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN, Burke GL, Siscovick DS.* Fish intake and risk of heart failure. J Am Coll Cardiol 2005;45:2015–21.
42. *Gudbjarnason S, Hallgrimsson J.* The role of myocardial membrane lipids in the development of cardiac necrosis. Acta Med Scand 1976; 587:17–26.
43. *Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billmann G.* Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. Circulation 2003;107:2646–52.
44. *Matthau NR, Jordan H, Chung M, Lichtenstein AH, Lathrop DA, Lan J.* A systematic review and meta-analysis of the impact of omega-3 fatty acids on selected arrhythmia outcomes in animal models. Metabolism 2005;54:1557–65.
45. *Xiao Y-F, Gomez AM, Morgan JP i sur.* Suppression of voltage-gated L-type Ca2+ currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat cardiac myocytes. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:4182–7.

46. *Albert CM, Hennkens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC.* Fish consumption and risk of sudden cardiac death. JAMA 1998; 279:23–8.
47. *Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billmann GE, Voskuyl RA.* Experimental studies on antiarrhythmic and antiseizure effects of polyunsaturated fatty acids in excitable tissues. J Nutr Biochem 1999;10:440–8.
48. *Honore´ E, Barhanin J, Attali B i sur.* External blocade of the major cardiac delyed-rectifier K+ channel (Kv1.5) by polyunsaturated fatty acids. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:1937–44.
49. *Boriani G, Valzania C, Diemberger I.* Potential of non-antiarrhythmic drugs to provide an innovative upstream approach to the pharmacological prevention of sudden cardiac death. Expert Opin Invest Drug 2007; 16:605–23.
50. *Christiansen JH, Gustenhoff P, Koruo E i sur.* Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomised controlled trial. Br Med J 1996:312:677–8.
51. *Marchioli R, Barzi F, Bomba E i sur.* Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analyses of the results of the Gruppo italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) – Prevenzione. Circulation 2002;105:1897–903.
52. *Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB i sur.* Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. Circulation 2004;110:368–73.
53. *Da Chunha DNQ, Hamlin RL, Billman GE, Carnes CA.* N-3 (omega-3) polyunsaturated fatty acids prevent acute atrial electrophysiological remodelling. Br J Pharmacol 2007;150:281–5.
54. *Calo L, Bianconi L, Colivicchi F i sur.* N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. J Am Coll Cardiol 2005;45:1723–8.
55. *Mozaffarian D, Geelen A, Brouwer IA, Geleijuse JM, Zock PL, Kafan MR.* Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analyses of randomized controlled trials. Circulation 2005;112:1945–52.
56. *Tofl I, Bonaa KH, Ingebretsen OC, Nordoy A, Jensen T.* Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on glucose homeostasis and blood pressure in essential hypertension. Ann Intern Med 1995;123:911–8.
57. *Friedberg CE, Heine RJ, Jansen MJFM, Grobbee DE.* Fish oil and glycemic control in diabetes – a meta-analysis. Diabetes Care 1998; 21:494–500.
58. *Woodman RJ, Mori TA, Burke V, Puddley IB, Watts GF, Beilin LJ.* Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. Am J Clin Nutr 2002;76:1007–15.
59. *Connor WE, Prince MJ, Ullmann D i sur.* The hypotriglyceridemic effect of fish oil in adult-onset diabetes without adverse glucose control. Ann NY Acad Sci 1993;683:337–40.
60. *Farmer A, Montori V, Dinneen S, Clar C.* Fish oil in people with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2004;(1):CD003205.
61. *Ebbeson SO, Risica PM, Ebbeson LO, Kemish JM, Tejero ME.* Omega-3 fatty acids improve glucose tolerance and components of the metabolic syndrome in Alaskan Eskimos: the Alaska Siberria project. Int J Curcumpolar Health 2005;64:396–408.
62. *Diep QN, Touyz RM, Schiffrin EL.* Docosahexaenoic acid, a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha ligand, induces apoptosis in vascular smooth muscle cells by stimulation od p38 mitogen-activated protein kinase. Hypertension 2000;36:851–5.
63. *Chambrier C, Bastard JP.* Eicosapentaenoic acid induces mRNA expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. Obes Res 2002;10:518–25.
64. *Eritsland J, Arnesen H, Gronseth K, Fjeld NB, Abdelnoor M.* Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. Am J Cardiol 1996;77:31–6.
65. *Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ.* for the Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular Disease. Circulation 2002;106:2747–57.
66. *Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A i sur.* Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2003;24:28–66.
67. *Lamotte M, Annemans L, Kawalec P, Zoellner Y.* A multi-country health economic evaluation of highly concentrated n-3 polyunsaturated fatty acids in secondary prevention after myocardial infarction. Pharmacoeconomics 2006;24:783–95.
68. *Quilici S, McGuire M, Zoellner Y.* A cost-effectiveness analysis of n-3 PUFA (Omacor) treatment in post-MI patients. Int J Clin Pract 2006;60: 922–32.
69. *Brunton S, Collins N.* Differentiating prescription omega-3-acid ethyl esters (P-OM3) from dietary-supplement omega-3 fatty acids. Curr Med Res Opin 2007;23:1139–45.

IZVANBOLNIČKI METICILIN-REZISTENTNI *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* – MOLEKULARNA EVOLUCIJA, KARAKTERISTIKE I ZNAČENJE

COMMUNITY-ASSOCIATED METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* – MOLECULAR EVOLUTION, CHARACTERISTICS AND SIGNIFICANCE

ANA BUDIMIR, SMILJA KALENIĆ*

Deskriptori: Staphylococcus aureus – genetika, učinci lijeka, izolacija; Izvanbolničke infekcije – mikrobiologija, dijagnoza, epidemiologija; Stafilokokne infekcije – mikrobiologija, dijagnoza, epidemiologija; Rezistencija na meticilin – genetika; Bakterijski kromosomi – genetika; Molekularna evolucija

Sažetak. Meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) važan je medicinski problem s kojim se bolnice suočavaju već desetljećima; njegova pojava u izvanbolničkoj sredini 90-ih godina prošlog stoljeća otvara, međutim, novo poglavlje i u izvanbolničkim infekcijama. Izvanbolnički MRSA razlikuje se od bolničkoga po genotipskim i fenotipskim osobinama. Tipično je za izvanbolničke MRSA da su osjetljivi na većinu nebetalaktamskih antibiotika. Uzrokuju infekcije u mlađih, prethodno zdravih ljudi, a najčešće su uzročnici teških infekcija kože i mekih tkiva, kao i teških, nekrotizirajućih pneumonija. Kromosomska kaseta, koja sadržava gen *mec*A odgovoran za rezistenciju na betalaktamske antibiotike (SCC*mec*), u

*** Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju, KBC Zagreb** (dr. sc. Ana Budimir, dr. med.; prof. dr. sc. Smilja Kalenić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. A. Budimir, Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju, KBC Zagreb, Šalata 2, Zagreb, e-mail: abudimir@kbc-zagreb.hr

Primljeno 23. siječnja 2007., prihvaćeno 20. lipnja 2007.

izvanbolničkh izolata je tipa IV ili V i manja je od SCC*mec* tipičnih za bolničke izolate (SCC*mec* I, II i III). Tipično je za veliki dio izvanbolničkih MRSA posjedovanje gena za Panton-Valentinov leukocidin (PVL). U dijagnostici izvanbolničkih MRSA rabe se standardne laboratorijske metode, a u ugroženoj populaciji moguće je primijeniti brze molekularne metode za ciljano liječenje i sprečavanje širenja izvanbolničkih MRSA.

Descriptors: Staphylococcus aureus – genetics, drug effects, isolation and purification; Community-acquired infections – microbiology, diagnosis, epidemiology; Staphylococcus infections – microbiology, diagnosis, epidemiology; Methicilin resistance – genetics; Chromosomes, bacterial – genetics; Evolution, molecular

Summary. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) presents a significant problem for hospitals worldwide for decades now. Appearance of MRSA strains in the community is becoming a serious public health problem. Community-associated MRSA (CA MRSA) differs from hospital-acquired MRSA (HA MRSA) genotypically and phenotypically. CA MRSA are susceptible to almost all non-beta-lactam antibiotics and they cause severe skin and soft tissue infections, life-threatening necrotizing pneumonia, in previously healthy, younger people. Staphylococcal chromosome cassette mec (SCC*mec*) that contains *mecA* gene responsible for resistance to beta-lactam antibiotics is type IV and V in CA MRSA, and significantly smaller than SCC*mec* types I, II and III, typically present in HA MRSA. Presence of Panton Valentine leucocidin (PVL) is typical for signifficant proportion of CA MRSA. Standard laboratory procedures are used for detection of CA MRSA, as well as rapid molecular methods in high-risk populations. Rapid methods are essential for prevention of CA-MRSA spreading in hospitals.

Liječ Vjesn 2007;129:355–363

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) jedan je od najvažnijih i najprilagodljivijih ljudskih patogena. Kolonizira nosni vestibulum u oko 30% zdravih ljudi, do 50% nekih skupina bolesnika (npr. bolesnici na kroničnoj hemodijalizi), a najčešće izaziva infekcije kože, potkožnog tkiva, ali i bakteriemiju, pneumoniju, endokarditis, infekcije kosti i zglobova, infekcije središnjega živčanog sustava i druge infekcije. *S. aureus* postao je rezistentan na sve antibiotike koji su se rabili u liječenju stafilokoknih infekcija. Sredinom pedesetih godina prošlog stoljeća ubrzano se povećao udio izolata rezistentnih na penicilin[1] mehanizmom izlučivanja beta-laktamaze. Penicilin se terapijski primjenjuje od 40-ih godina, a danas je praktički napušten kao lijek izbora za empirijsku terapiju. Kod izolata s poznatim antibiogramom penicilin je još uvijek najbolji izbor za sojeve osjetljive na penicilin.

Rezistencija na makrolide, linkozamide i streptogramin B razvila se putem klasičnih mehanizama: ribosomskom modifikacijom, posredovanom *erm*-genom, i aktivnim efluksom makrolida, posredovanim genima *msr*A.[2]

Rezistencija na kinolone temelji se na postojanju efluksne pumpe NorA i strukturnim mutacijama na ciljnome mjestu djelovanja kinolona, topoizomerazi IV i DNA girazi.[3]

Godine 1997. opisani su i izolati koji pokazuju smanjenu osjetljivost,[4] a 2002. godine i rezistenciju na vankomicin, posredovanu *van*A-genom.[5] Do danas su opisana četiri sporadična izolata vankomicin-rezistentnog *S. aureusa* (VRSA). Djelotvornost izoksazolilpenicilina (penicilini otporni na djelovanje stafilokokne beta-laktamaze) ugrozio je razvoj meticilinske rezistencije koja uvjetuje rezistenciju *S. aureusa* rezistentnih na sve betalaktamske antibiotike.[6]

Meticilin-rezistentni *S. aureus* (MRSA)

Stafilokokna kromosomska mec*-regija*

Gensku podlogu meticilinske rezistencije čini prisutnost *mecA*-gena[7] koji se nalazi na mobilnom genskom elementu na kromosomu (engl. staphylococcal chromosomal cassette *mec*, SCC*mec*).[7]

*mec*A-gen kodira protein koji veže penicilin (engl. penicillin binding protein, PBP) 2a, veličine 78 kDa, koji je strukturno promijenjen u odnosu na PBP 2 u meticilin-osjetljivih sojeva, zbog čega se na njega ne vežu betalaktamski antibiotici, a posljedica toga je neprekinuta sinteza bakterijske stijenke i rezistencija na betalaktamske antibiotike. Postojanje *mecA*-gena na kromosomu *S. aureusa* poznato je već od 1975. godine,[8] a kasnije su određene i sekvencije regulatornih gena *mecI* i *mecR1,* kao i ostatka SCC*mec*-elementa. SCC*mec* se nalazi na fiksnome mjestu na kromosomu unutar *orf*X, nepoznate funkcije, ali u neposrednoj blizini područja na kojem prepisivanje počinje, što objašnjava njegovu brzu ekspresiju, vrlo kratko vrijeme nakon prepisivanja.[9]

Prepisivanje *mec*A-gena regulirano je djelovanjem represora, MecI i transmembranske signalne molekule, MecRI.[10]

Gen *mecA*, kao i regulatorni geni *mecI* i *mecRI* nalaze se na mobilnome genskom elementu koji nazivamo stafilokokna kromosomska kaseta *mec* (SCC*mec*) veličine 2,1 kb. SCC*mec* u sebi nosi gene za antibiotsku rezistenciju i nema, koliko je poznato, gena za čimbenike virulencije.[11] Do sada je poznato pet SCC*mec*-tipova veličine od 20,9 do 66,9 kb i nekoliko podtipova.[11,12] SCC*mec*-tip definiraju različite kombinacije *mec*A-kompleksa i gena *ccr* (Cassette Chromosome Recombinase).

SCC*mec* tip I, (34,3 kb), IV (20,9 do 24,3 kb) i V (28 kb) nose u sebi isključivo gene za kodiranje rezistencije na betalaktamske antibiotike, iako su MRSA-izolati SCC*mec* tipa I gotovo uvijek multirezistentni. Pretpostavlja se da su geni rezistencije na druge antibiotike smješteni drugdje na kromosomu. SCC*mec*-tipovi II i III (53,0 kb i 66,9 kb) kodiraju i gene rezistencije na druge antibiotike, koji se nalaze na integriranim plazmidima (pUB110, pl258 i pT181) i transpozonu (Tn554).

Plazmid pUB110 ima gen *ant(4')* koji kodira rezistenciju na kanamicin, tobramicin i bleomicin, na pl258 se nalaze geni koji kodiraju beta-laktamaze i rezistenciju na teške metale. Plazmid pT181 kodira tetraciklinsku rezistenciju, dok transpozon Tn554 sadržava *ermA*-gen zbog kojeg nastaje inducibilna rezistencija na makrolide, linkozamide i streptogramin (MLS).[9,11,12] SCC*mec* također sadržava u sebi insercijske sekvencije, kao što je IS*431*.[13]

U ekspresiji rezistencije na meticilin sudjeluju i geni *fem* (engl. factor essential for the expression of methicillin resistance) i *aux* (engl. auxilliary). Najvažnije mjesto među njima zauzima *fem AB* čija inaktivacija djeluje na smanjenje ekspresije *mec*A-gena.[14]

Osim MRSA-sojeva, koji su definirani prisutnošću *mec*A-gena, postoje izolati koji pokazuju smanjenu osjetlji-

vost na semisintetske penicilinske antibiotike zbog hiperprodukcije β-laktamaza.[15] Testom disk-difuzije ti se sojevi ne mogu razlikovati od MRSA. Minimalne inhibitorne koncentracije oksacilina za takve sojeve nikad nisu veće od 12,5 mg/L, stoga se nazivaju granično rezistentnima (engl. borderline oxacillin resistant *S. aureus*, skraćeno BORSA).[16]

Podrijetlo mec*A i SCC*mec*-gena*

Osim *S. aureusa*, i koagulaza-negativni[17] stafilokoki mogu sadržavati SCC*mec*. Spekulira se da je SCC*mec* dospio u *S. aureus* horizontalnim transferom iz koagulaza-negativnih stafilokoka.[18] Najveću homolognost s *mecA*-genom nalazimo u genskom elementu životinjske komenzalne bakterije *Staphylococcus sciuri*[19] koja posjeduje genski element što kodira PBP koji ima 87,8% homologije s PBP 2a. Izolati *S. sciuri* uglavnom su osjetljivi na meticilin, ali rastom u mediju u kojem se nalazi meticilin postaju rezistentni na meticilin, bilo da je riječ o povećanoj transkripciji *mecA*-homologa ili točkastoj mutaciji promotora.[20]

Postoje izvještaji koji govore u prilog *in vivo* transferu SCC*mec* kromosomskog dijela između izogenih MSSA i MRSA-izolata.[21]

Zabilježen je i *in vivo* transfer SCC*mec* u novorođenčeta u Nizozemskoj. Nakon izolacije MSSA u istog je djeteta nađen izogeni MRSA čiji je *mecA*-gen bio identičan *mecA*-genu iz *Staphylococcus epidermidis* izoliranog od istog bolesnika.[22]

Epidemiologija Staphylococcus aureusa *rezistentnih na meticilin (MRSA)*

Staphylococcus aureus rezistentan na meticilin prvi put se pojavio među bolničkim izolatima 1961. godine[23] kao izolat iz krvi. Prvi MRSA-izolat, podrijetlom iz 1961. godine iz Velike Britanije imao je SCC*mec* I i tipični je predstavnik arhaičnog klona koji se proširio svijetom u šezdesetim godinama. Meticilin, izvornog naziva celbenin, uveden je u terapiju u Europi 1959.–1960. godine. Iako se meticilin više ne upotrebljava u terapiji stafilokoknih infekcija, akronim MRSA je ostao, a odnosi se na *Staphylococcus aureus* koji je rezistentan na sve beta-laktamske antibiotike, uključujući cefalosporine i karbapeneme. Prva epidemija MRSA opisana je 1963. godine.[24]

Od šezdesetih godina MRSA-sojevi su se postupno proširili po većini bolnica diljem svijeta. Sedamdesetih godina zabilježena je pojava MRSA-izolata u SAD-u, kao i u Japanu i Australiji. Godine 1982. MRSA SCC*mec* tipa II otkriven je u Japanu. I njujorško/japanski klon, kojemu pripada, također se proširio, nakon čega slijedi izolacija MRSA-soja SCC*mec* tipa III na Novom Zelandu. Prvi MRSA-izolati SCC*mec* tipa IV pojavili su se u devedesetim godinama prošlog stoljeća u SAD-u. U Australiji je 2000. pronađen prvi izolat SCC*mec* tipa V.[25]

Danas je MRSA jedan od najčešćih uzročnika bakterijskih nozokomijalnih infekcija, uzrokujući 40–70% infekcija *Staphylococcus aureus* u jedinicama intenzivne njege.[26] U Hrvatskoj je prvo izvješće o značenju MRSA-sojeva objavljeno 1997. godine.[27]

Podaci o prevalenciji MRSA-izolata razlikuju se u raznim dijelovima svijeta, kao i među bolnicama i iznose od 0,6% u Norveškoj do 66,8% u Japanu, što je prikazano na tablici 1.

U Hrvatskoj je 2005. godine postotak MRSA među izolatima *S. aureusa* iznosio 19,98%.[28]

Tablica 1. *Prevalencija MRSA među stafilokoknim izolatima iz hemokultura*

Table 1. *Prevalence of MRSA in blood culture staphylococcal isolates*

Država Country	Norveška Norway	Hrvatska Croatia	Rumunjska Romania	SAD USA	Japan
% MRSA iz krvi	0,61	37,61	61,41	25,32	66,82

Legenda/Legend:
[1] podaci dobiveni iz EARSSS interaktivne baze na www.earss.com /data from EARSSS interactive base at www.earss.com
[2] podaci dobiveni iz SENTRY studije[26] /data from sentry study

Staphylococcus aureus rezistentan na meticilin već se dugi niz godina povezuje s boravkom u bolnici, domovima za starije i nemoćne i sličnim institucijama i tek se od 90-ih godina pojavljuje pojam »izvanbolnički MRSA«, s nizom osobina koje ga razlikuju od već otprije poznatih, bolničkih MRSA. Bolnički MRSA su uglavnom multirezistentni, pa je izbor antibiotika za liječenje infekcija izazvanih bolničkim MRSA sužen na vankomicin i linezolid, nadalje, bolnički MRSA uglavnom izazivaju teže infekcije u bolesnika koji su na neki način predisponirani: oslabljen imunosni sustav, dugotrajna hospitalizacija, dugotrajna primjena antimikrobnih lijekova, progresija osnovne bolesti i slično. Infekciji MRSA-sojevima u bolničkim uvjetima obično prethodi kolonizacija različita trajanja. Svega nekoliko epidemijskih MRSA-klonova odgovorno je za veliki postotak infekcija izazvanih ovim uzročnikom.[29]

Klonska distribucija MRSA

Većina svjetskih izolata *Staphylococcus aureusa*, osjetljivih i rezistentnih na meticilin može se svrstati u pet glavnih klonskih kompleksa (engl. Clonal complex ili skraćeno CC): CC5, CC8, CC22, CC36 i CC45.[29] Klonski kompleksi su se razvili kao epidemijske linije neovisno jedna o drugoj,[30] a zatim, također neovisno, prihvatili SCC*mec*-gen.

Klonski kompleksi predstavljaju izolate koji se višelokusnom sekvencijskom tipizacijom (engl. multilocus sequence typing, MLST) ne razlikuju u više od dva genska lokusa. Svih pet klonskih kompleksa potječe od po jednog izolata određenoga sekvencijskog tipa prema kojemu je kompleks dobio ime, u odnosu na koji se bilježe varijacije u lokusima.

Analiza MRSA-sojeva iz raznih dijelova svijeta pokazala je dominaciju nekoliko klonova: iberijski, arhaični, njujorško/japanski, brazilski, pedijatrijski, berlinski, za koje je usuglašena nova nomenklatura koja obuhvaća sekvencijski tip i tip SCC*mec*-kompleksa koji nalazimo kod tih izolata.

MLST-analiza pokazala je da je jedan od prvih *S. aureusa* intermedijarno osjetljivih na vankomicin (engl. vancomycin-intermediate *S. aureus*, VISA) nastao od ST5-MRSA-II, pandemijskog njujorko/japanskog klona.

U istraživanju na 147 zemljopisno udaljenih MRSA-izolata pokazano je da su MRSA-izolati nastali od MSSA koji su barem u 20 navrata prihvatili SCC*mec*-gen. Prihvaćanje SCC*mec*-gena od strane MSSA-izolata četiri je puta češće nego zamjena postojećeg SCC*mec* novim.[31]

Za SCC*mec* tip IV tipično je da se nalazi u dva puta više klonova nego ostali SCCmec-tipovi. Tomu je razlog vjerojatno manja veličina kasete u usporedbi s drugim SCC-tipovima, što olakšava transfer između stafilokoknih izolata.[32]

Izvanbolnički MRSA

Izvanbolnički MRSA se epidemiološki, fenotipski i genotipski razlikuju od bolničkih MRSA. Zajedničko svim izvješćima o infekcijama koje uzrokuje izvanbolnički MRSA

jest: nepovezanost s rizičnim faktorima koji su prisutni u bolesnika inficiranih MRSA-sojevima podrijetlom iz bolnice; nisu rezistentni na nebetalaktamske antibiotike;[33–35] često[36] se javljaju u nebjelačkoj populaciji (američki Indijanci, stanovnici Aljaske, australski Aboridžini), u beskućnika, siromašnih, zatvorenika i sportaša.[37] Osobito značenje tih sojeva je u tome što su virulentniji od bolničkih MRSA, brzina rasta im je veća i brže se šire među bolesnicima zbog brže prilagodbe na domaćina.[38]

Izvanbolnički MRSA javljaju se u značajno mlađoj dobnoj skupini nego bolnički (srednja dob je 23 godine prema Seyboldu i sur.,[39] odnosno 32 prema Aramburu i sur.[40] i pojavljuje se u relativno velikom postotku u pedijatrijskih bolesnika u SAD-u.[41,42] Infekcije koje izvanbolnički MRSA uzrokuju obično su teške kožne infekcije (celulitis, nekrotizirajući fasciitis) i nekrotizirajuće pneumonije.[33]

Izvanbolničke MRSA-izolate karakterizira posjedovanje SCC*mec* tipa IV i V[9,12] kod kojih su SCC*mec*-kasete manje nego kod bolničkih SCC*mec* tipova I, II i III. Manja količina genskog materijala, veća virulencija, brži rast u odnosu na bolničke MRSA,[43] kao i bolja prilagodljivost domaćinu, čine izvanbolničke MRSA iznimno važnima.

Opisani su i bolnički MRSA-sojevi SCC*mec* tipa IV, tako da taj podatak nije dovoljan da bi se soj smatrao izvanbolničkim MRSA-sojem. Stoga se različitim definicijama pokušalo jasno odijeliti izvanbolničke MRSA od bolničkih MRSA sojeva.[44]

Karakteristika koja se često veže uz izvanbolničke MRSA jest posjedovanje gena koji kodira Panton-Valentineov leukocidin (PVL), iako ima izvještaja o dokazanim izolatima izvanbolničkih MRSA koji su multirezistentni, imaju SCC*mec* IV i nemaju PVL.[45] PVL je toksin specifičan za *S. aureus*, kodiran je dvama genima, *lukF-PV* i *lukS-PV*. Važan je u infekcijama kože i mekih tkiva, kao i teškoj nekrotizirajućoj pneumoniji.[46,47] Vandenesch i suradnici su u svom istraživanju našli značajnu povezanost između tipa IV SCC*mec* i PVL u izvanbolničkih MRSA predloživši PVL kao genski marker za izvanbolnički MRSA. Slične su rezultate dobili i autori iz SAD-a,[48] ali grupa autora iz Australije nije našla povezanost izvanbolničkih MRSA SCC*mec* tipa IV s PVL.[49]

Sojevi *Staphylococcus aureusa* rezistentni na meticilin pojavili su se u izvanbolničkoj populaciji bolesnika u novije vrijeme u mnogim krajevima svijeta.

U početku, sve do 1980. godine slučajevi izvanbolničkih infekcija izazvanih MRSA-sojevima mogli su se povezati s nedavnom hospitalizacijom, kroničnom bolesti, čestim posjetima bolnici i bliskim kontaktom s hospitaliziranom osobom ili zdravstvenim radnikom; neki od takvih bolesnika boravili su određeno vrijeme u ustanovama za smještaj i njegu starijih i nemoćnih, okružju u kojem je također povećana mogućnost pojave bolničkih MRSA-sojeva. Međutim, nakon izvješća iz SAD-a, iz 1980. i 1981. godine o izvanbolničkim stafilokoknim infekcijama čiji su uzročnici rezistentni na meticilin[50,51] počinje se razmatrati mogućnost postojanja rezervoara MRSA i u izvanbolničkom okružju. Prvi slučajevi izvanbolničkih MRSA-infekcija odnosili su se na intravenske ovisnike o drogama koji su rabili istu iglu i na taj se način međusobno inficirali. Prvi izvanbolnički MRSA-izolat u Australiji opisan je 1993. godine.[52]

Godine 1998. u SAD-u je istraživana prisutnost izvanbolničkih MRSA-izolata u djece koja su se javljala liječniku u ambulante zbog drugih razloga, i nađena je incidencija od 3% u jednoj i 24% u drugoj dječjoj bolnici. Izolati su bili osjetljivi na nebetalaktamske antibiotike a više od 40% djece nije imalo direktne ili indirektne povezanosti s bolničkim ustanovama tijekom 2 godine prije istraživanja.[53] Također je primijećeno da se broj djece primljene u bolnicu s infekcijom uzrokovanom izvanbolničkim MRSA-sojem tijekom razdoblja od 1990. do 1997. godine povećao 25 puta.[42,54]

Godine 1999. četvero djece iz Minesote i sjeverne Dakote umrlo je nakon teških infekcija uzrokovanih izvanbolničkim MRSA.[55]

U Europi se prva izvješća o izvanbolničkim MRSA spominju 2001. godine.[44]

Analiza izvanbolničkih i bolničkih MRSA metodom elektroforeze u pulsirajućem polju (engl. pulsed-field gel electrophoresis, PFGE) pokazale su u početku da su MRSA-sojevi bili genetski slični,[56] dok su recentniji izvještaji pokazali značajne razlike među izvanbolničkim MRSA-izolatima.[34,35,57] MLST-analizom utvrđena je veća klonska raznolikost izvanbolničkih MRSA u odnosu na bolničke MRSA-izolate.[29,43]

Izvanbolnički MRSA koji su istraživani diljem svijeta različitih su MLST i PFGE-profila. Izvanbolnički MRSA MLST profili grupiraju se oko ST30 u Australiji i Južnoj Americi, ST80 u Europi, a ST1, 8 i 59 u izolatima iz SAD-a.[46,58] Prisutnost ST 80, SCC*mec* IV, PVL-pozitivnih izvanbolničkih MRSA-izolata opisana je i u Hrvatskoj.[59] Iako, tipično za izvanbolničke MRSA, imaju SCC*mec* IV, izolati s genskim značajkama ST80 uglavnom imaju SCC*mec* podtip IVc, a izolati ST1, SCC*mec* podtip IVa.[60]

Karakteristika je europskih izolata i posjedovanje gena *farl*, koji kodira rezistenciju na fucidinsku kiselinu.[60,61]

Izvanbolnički MRSA sa SCC*mec* tipom V nađeni su u Australiji, u ST5, 8, 45, 59, 573 i 577, na Tajvanu u ST59, u Finskoj u ST8 i 27, u Urugvaju u ST45, Singapuru u ST1, 7, 8, 45, 59, 88,188, 524 i 573, Francuskoj u ST377 i na Kosovu u ST152.

Osjetljivost na eritromicin varira od 10 do 100%,[62] osjetljivost na klindamicin iznosi od 80 do 90%, većina izvanbolničkih MRSA osjetljiva je na ciprofloksacin, 95% izolata osjetljivo je na sulfametoksazol-trimetoprim.[62]

Prilikom definiranja izvanbolničkih MRSA postoji nekoliko problema, bilo da se radi o epidemiološkoj definiciji ili genetskoj definiciji izvanbolničkih MRSA.

Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. Center for disease control and prevention, CDC) iz Atlante, SAD, definira izvanbolničke MRSA kao sojeve izolirane u bolesnika koji nisu hospitalizirani, ili u hospitaliziranih bolesnika unutar 48 sati od prijma u bolnicu. Nadalje, po definiciji se isključuju izolati u bolesnika koji su imali prethodno dokumentiranu MRSA-kolonizaciju, boravak u bolnici unatrag godinu dana, koji borave u ustanovi kroničnog tipa, dijaliziraju se ili su bili operirani unutar godine dana. Po definiciji se također ne uključuju izolati bolesnika koji imaju trajni kateter ili pomagalo koje narušava integritet kože.[63]

Ako se ne provede molekularna analiza sojeva, određen broj izvanbolničkih izolata može se proglasiti bolničkima i obrnuto, jer je moguće da, koristeći se epidemiološkim definicijama, bolesnik koji boravi u bolnici dulje od 48 sati, ako je koloniziran izvanbolničkim MRSA, dobije infekciju tim sojem i, obrnuto, bolesnik može biti inficiran bolničkim MRSA-sojem kojim ga je kolonizirao netko iz kućanstva, okoline, tko je bio hospitaliziran prije više godina i bio dugotrajno koloniziran bolničkim MRSA-sojem.

SCC*mec* tip IV u nekim zemljama[64,65] dominantan je tip bolničkih MRSA koji se nalazi i u izvanbolničkoj populaciji bez rizičnih faktora za bolničke MRSA tako da se smatra da

je smjer širenja bio iz zajednice u bolnice,[66] a ne obrnuto. SCC*mec* tip IV tipičan je bolnički izolat i u Velikoj Britaniji,[67] gdje je poznat pod nazivom EMRSA-15, a i kao pedijatrijski klon u bolnicama diljem svijeta.[68]

Raširenost izvanbolničkih MRSA

O raširenosti bolničkih MRSA-sojeva imamo mnoštvo podataka. Incidencija MRSA u bolnicama služi kao indikator uspješnosti provođenja programa kontrole bolničkih infekcija. Kao što je navedeno u uvodu, učestalost bolničkih MRSA značajno varira u svijetu. U zapadnoeuropskim zemljama koje imaju nisku incidenciju i prevalenciju MRSA uglavnom se primjenjuju stroge mjere kontrole širenja MRSA koje uključuju probir bolesnika na MRSA prilikom prijma u bolnicu, svih ili bolesnika za koje se procijeni da imaju rizične faktore (premještaj iz druge ustanove, boravak u inozemstvu), takozvana strategija »traži i uništi«.[69] Upravo iz zapadnoeuropskih zemalja dolaze prva izvješća o izvanbolničkim MRSA-sojevima u Europi gdje se, s obzirom na to da je prevalencija od 0,03 do 1,5%[69] i da se izvanbolnički MRSA uspješno širi u zajednici, ali i u bolničkim uvjetima, tek očekuju ozbiljniji problemi. Zbog komparativnih prednosti pred bolničkim MRSA, moguća je kroz neko vrijeme i potpuna dominacija izvanbolničkih MRSA u bolničkoj sredini. Dominacija izvanbolničkih MRSA i u bolničkoj sredini dovest će do određenih promjena u epidemiologiji: veći broj ljudi biti će podložan MRSA-infekcijama zbog osobine izvanbolničkih MRSA da izazvaju infekcije i u prethodno zdravih ljudi, povećanje prevalencije PVL-pozitivnh MRSA rezultirat će većom virulencijom bolničkih MRSA, a opstanak u sredini s velikim antibiotskim pritiskom dovest će do širenja izolata MRSA koji su podrijetlom izvanbolnički.[70]

U nekim, zemljama, npr. u Norveškoj, u bolnicama je najčešći MRSA SCC*mec* tipa IV čija je SCC*mec*-kaseta najmanja i horizontalnim transferom relativno brzo postaje dio genoma MSSA, ali i MRSA-izolata, a zbog svoga bržeg rasta i prilagodljivosti (engl. fitness) uspijeva se brzo širiti među bolesnicima. U SAD-u je u tijeku prava epidemija izvanbolničkih MRSA. 70% infekcija kože i mekih tkiva uzrokuje izvanbolnički MRSA, i to PFGE tip USA -300, odnosno ST tip 8 i USA -400, ST tipa 1. U Australiji se prevalencija izvanbolničkih MRSA povećala s 4,7% u 2000. na 7,3% u 2004. godini.[71]

U Hrvatskoj su opisani samo sporadični izvanbolnički PVL-pozitivni MRSA SCC*mec* IV izolati.[59]

Dva su zemljopisno odijeljena »klona« izvanbolničkih MRSA, jedan je pandemijski, rasprostranjen u svijetu (ST30), a ostali su specifični za određene kontinente (ST1, ST8 i ST80). Pandemijski tip posjeduje gen za sijaloproteinski koštani adhezin, *bbp*, koji se povezuje s osteomijelitisom, a i gen za kolagenski adhezin, *cna*, koji, za razliku od *bbp*, možemo naći i u nepandemijskim tipovima.[72]

Podrijetlo izvanbolničkih MRSA

Nije potpuno razjašnjeno je li SCC*mec*-element izvanbolničkih MRSA dospio horizontalnim transferom u MSSA izolate[21] ili su izvanbolnički MRSA nastali od bolničkih sojeva, te su, nakon što su dospjeli u izvanbolničku sredinu, u sredinu oslobođenu antibiotskog pritiska, izgubili ostale gene rezistencije.[73]

U novijoj literaturi objavljeno je da bolnički i izvanbolnički MRSA imaju slično podrijetlo. Dokazano je da se isti klon, penicilin-rezistentni fagotip 80/81, koji je harao svijetom 1950-ih, nastavio širiti u bolnicama i u izvanbolničkoj sredini, a nakon uvođenja semisintetskih penicilina bio je eradiciran. Ponovo se javlja kao ST30 MSSA i PVL je pozitivan. Ovaj klon se ponovno proširio u razdoblju do 1990. godine, prihvatio SCC*mec-kaset*u i dominantan je izvanbolnički MRSA u Australiji. ST30 je također prihvatio i SCC*mec* tip II i postupno, uz određene mutacije postao ST36-MRSA-II, pandemijski EMRSA-16.[74]

Nadalje, tri SCC*mec*-elementa koja sadržavaju gene koji kodiraju biosintetičke enzime za kapsularne polisaharide opisana su u MSSA, *S. epidermidis* i *S. hominis*. Ovi elementi imaju mnoge zajedničke karakteristike sa SCC*mec*, uključujući i regulatorne gene i insercijske sekvence, ali im nedostaje *mec*A gen. Zanimljivo je da su sekvence u L-C-regiji SCC*mec* tipa IV identične regiji pronađenoj kod *S. epidermidis*, što sve upućuje na ekstenzivan horizontalni transfer gena između stafilokoknih vrsta.[25]

Zanimljiva je činjenica da je SSC*mec* tip IV element bio dominantan u izolatima *Staphylococcus epidermidis* i 1970-ih godina, a da je rijetka pojava među *S. aureusom* prije 1990. godine.[25,75]

Jedan od pristupa istraživanju podrijetla MRSA je paralelna analiza genoma *S. aureusa* i ostalih stafilokoknih vrsta da bi se utvrdila sličnost gena rezistencije i otkrio mehanizam i smjer genskog transfera.[76] Nađena je dobra konzerviranost nukleotidnih sekvenci *ccr*AB-alela na istome zemljopisnom području a među različitim stafilokoknim vrstama, *S. warneri* i *S. epidermidis* zajedno sa *S. aureus.* Malo se zna o strukturi SCC*mec*-kompleksa u koagulaza-negativnih stafilokoka (KNS),[17] većina studija koncentrirana je na MRSA, ali postoje snažni argumenti koji govore o KNS kao izvoru gena rezistencije za *S. aureus,* a i druge gram-pozitivne mikroorganizme.[77–80] Nema jednoznačnih pokazatelja mehanizma i smjera, ni mikroorganizma koji bi bio odgovoran za *mec*A-transfer, ali neki autori sugeriraju da se transfer *mec*A odvio iz KNS u *S. aureus.*[81] Wielders i suradnici izvijestili su o mogućem horizontalnom *in vivo* transferu *mec*A u *S. aureus* uz prisutnost meticilin-rezistentnog izolata KNS za vrijeme antibiotske terapije, gdje je *de novo* nastao MRSA-soj.[22] Postojanje homologa SCC*mec*-genu kod komenzalne stafilokokne vrste potvrđuje tvrdnju o rezervoaru rezistentnih genskih dijelova kod drugih stafilokoknih vrsta.[18]

Smatra se da je horizontalnim transferom SCC*mec* tipa IV, koji se često može naći među zdravim pojedincima, došlo do konverzije kolonizirajućeg *S. aureusa* u MRSA.[82]

Vrijedno je spomenuti još jedan potencijalni rezervoar za izvanbolničke MRSA, radi se o prijenosu MRSA sa životinja,[83] bilo da je riječ o ljubimcu, psu,[84] konju, mački ili životinjama u gospodarstvu (svinja), a sumnja postoji na prijenos preko kravljeg mlijeka[85] ili kontaminiranoga pilećeg mesa.[86]

Algoritam detekcije izvanbolničkog MRSA

S obzirom na činjenicu da se u svijetu broj izvanbolničkih MRSA povećava, u dijagnostičkom i terapijskom pristupu izvanbolničkomu bolesniku sa sumnjom na stafilokoknu infekciju potrebno je uzeti u obzir mogućnost da se radi o MRSA-soju.

Sumnju na izvanbolnički MRSA-soj treba postaviti kad se radi o teško bolesnim mladim ljudima koji su prethodno imali simptome slične gripi, o oboljelima od pneumonije koji imaju simptome hemoptize, visoko su febrilni, leukopenični i hipotenzivni. Takvi simptomi signaliziraju infek-

ciju koja ugrožava život, nekrotizirajuću pneumoniju ili septički šok i mogući letalni ishod.

Značajan način prezentacije infekcija koje uzrokuje izvanbolnički MRSA jesu kožne infekcije, kod kojih se razvijaju apsces, furunkul, karbunkul, bez drenaže infekcije progrediraju u fasciitis, zatim duboke infekcije mekih tkiva, nakon kojih, ako dođe do izlječenja, ostaju deformacije tkiva.

Dobar odabir uzorka za mikrobiološko testiranje (obriska, aspirata rane, iskašljaja ili aspirata traheje u slučaju lokalizirane infekcije te krvi u slučaju sistemske infekcije i u slučaju pneumonije), brza detekcija MRSA u mikrobiološkom laboratoriju, kao i rezultati osjetljivosti na odgovarajuće nebetalaktamske antibiotike pridonijet će odgovarajućem liječanju infekcija i pravodobnom poduzimanju mjera kontrole infekcija s ciljem što manjeg širenja vrlo prilagodljivih izvanbolničkih MRSA-sojeva u ambulantama i bolničkoj sredini. Prilikom obrade bolesnika s infekcijom uzrokovanom izvanbolničkim MRSA potrebno je poduzeti mjere kontaktne izolacije, tj. spriječiti širenje takvih izolata i izbjegavati zajedničke predmete s drugim bolesnicima, kao i kod bolničkih MRSA. Smatra se da je relativno velik broj epidemijskih infekcija izvanbolničkim MRSA izazvan upravo prenošenjem patogena preko predmeta zajedničke uporabe (sapuni, ručnici, britvice).

Zabilježen je i prijenos izvanbolničkih MRSA na laboratorijske radnike,[87] a i na liječnika koji je resuscitirao dijete oboljelo od nekrotizirajuće pneumonije izazvane izvanbolničkim MRSA-sojem,[88] pa je, stoga, potrebno pažljivo postupati pri susretu s ovim prenosivim, sve češće opisivanim patogenom.

Identifikacija S. aureusa

Značajke korištene u testovima za identifikaciju su: prisutnost proteina A, vezana koagulaza, slobodna koagulaza ili termostabilna nukleaza. Dodatne, molekularne metode razvijene su u novije vrijeme.

Test slobodne koagulaze je standardni test za identifikaciju *S. aureusa* a rezultat je raspoloživ za 4 ili 24 sata (izolati koji su negativni nakon 4 sata). Neki drugi stafilokoki, npr. *Staphylococcus schleifferi* ili *Staphylococcus intermedius* također su pozitivni, no rijetko ih nalazimo u humanim uzorcima.[89]

Test vezane koagulaze, na predmetnom stakalcu je brz, ali 15% izolata *S. aureus* je negativno te takvi izolati trebaju potvrdu slobodne koagulaze.

Lateks-aglutinacijski testovi za identifikaciju *S. aureusa* najčešće su temeljeni na dokazu proteina A ili vezane koagulaze, pozitivan rezultat testa također pokazuju i izolati *S. lugdunensis* i *S. schleifferi.*

Ispitivanje deoksiribonukleaze (DNA-za) može se iskoristiti kao metoda probira, ali zbog određenog postotka DNA-za-pozitivnih KNS, pozitivni izolati trebaju potvrdu dodatnog testa.[89]

Postoji niz komercijalnih biokemijskih testova i automatiziranih sustava za identifikaciju *S. aureusa*, nedostatak im je visoka cijena i relativna sporost u odnosu na npr. testiranje vezane i slobodne koagulaze.

Molekularni testovi su precizni, nema potrebe za konfirmativnim metodama, većina ih u osnovi sadržava amplifikacijske tehnike. Ciljni geni su im: gen za nukleazu (*nuc*), koagulazu (*coa*), protein A (*spa*), *femA* i *femB*, *Sa442*, 16S rRNA i geni koji kodiraju proteine koji se vežu na fibrinogen.[90] Zbog visoke cijene molekularnih metoda, njihova se primjena preporučuje samo u određenim slučajevima, u kojima kovencionalne metode daju dvojbene rezultate te kod izražene sumnje na MRSA-infekciju.[89]

Ispitivanje osjetljivosti na meticilin (oksacilin)

Nakon identifikacije slijedi testiranje osjetljivosti izolata na oksacilin/cefoksitin.

Referentna metoda, »zlatni standard« u određivanju meticilinske rezistencije je prisutnost *mecA*-gena. Unatoč tomu, u većini rutinskih mikrobioloških laboratorija najčešće se rabe fenotipske metode, disk-difuzija i oksacilinska probirna ploča, a postoje i komercijalni i automatizirani sistemi za detekciju meticilinske rezistencije.[89]

Kod fenotipskih metoda postoji niz faktora koji utječu na rezultat, kao što su: vrsta antibiotika, temperatura, vrijeme inkubacije i koncentracija NaCl. Meticilin, koji se više ne proizvodi zamijenjen je oksacilinom i, u novije vrijeme, cefoksitinom kao predstavnikom betalaktamskih antibiotika. Cefoksitin, primijenjen u metodi disk-difuzije za detekciju meticilinske rezistencije pokazao je određenu prednost u nizu studija u odnosu na oksacilin.[91] Još uvijek se, međutim, u određivanju minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) upotrebljava oksacilin jer nema standardiziranih prijelomnih točaka za cefoksitin.[91] U izboru medija i podloga za testiranje osjetljivosti najkonzistentniji nalazi dobivaju se uz uporabu Mueller-Hintonova (MH) medija. Vrijeme inkubacije u metodi disk-difuzije, a i dilucijskim metodama (agarskoj diluciji i diluciji u bujonu), preporučeno za detekciju oksacilinske rezistencije je 24 sata, vrijeme za detekciju rezistencije primjenom cefoksitina je također 24 sata, iako neki autori sugeriraju da nema razlike u osjetljivosti i specifičnosti ako se inkubacija skrati na 18 sati.[92]

Primjenom E-testa (AB Biodisk, Solna, Švedska) oksacilina i cefoksitina dobivaju se vrijednosti minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) usporedive s MIK dobivenim drugim metodama i difuzijskim metodama, uz upotrebu MH agara s 2% NaCl, standardnim inokulumom kao i za disk-difuziju (0,5 McFarland do 1 McFarland) i vremenom inkubacije od 24 ili, za cefoksitin, 18 sati.[92] Prednost E-testa je jednostavnost primjene, a nedostatak relativno visoka cijena.

Upotreba probirne ploče sa 6 mg/L oksacilina i 4% NaCl također je metoda kojom se može utvrditi meticilinska rezistencija.

Izolati koji su *mecA*-pozitivni s izrazito heterogenom populacijom mogu biti zamijenjeni izolatima granično rezistentnima na oksacilin (BORSA). Tipično za izolate koji produciraju velike količine beta-laktamaze jest da u disk-difuziji imaju smanjenu zonu inhibicije, za razliku od »pravih« MRSA koji uopće ne pokazuju zonu inhibicije oko testiranog diska.[89]

Metoda kojom se značajno može skratiti vrijeme potrebno za dijagnosticiranje MRSA jest metoda lateks aglutinacije kojom se detektira PBP 2a (BioMerieux, Francuska). Metoda ne zahtijeva posebnu opremu i stručnost kadrova, ekstrakcija antigena je jednostavna, a rezultati pouzdani.[93] Dokaz PBP2a izvodi se na čistoj kulturi izoliranog stafilokoka i tako zahtijeva ukupno najmanje oko 24 sata od uzimanja uzorka, rutinski 48 sati, osim ako je riječ o primoizolatu u čistoj kulturi *S. aureusa* na krvnom agaru. Ako postoji mogućnost molekularne dijagnostike, izoliranom se soju može odrediti prisutnost *mecA*-gena, što je također definitivan dokaz MRSA.

Automatizirani sustavi (Vitek-BioMerieux, Microscan--Dade Behring) uglavnom su pouzdani u detekciji meticilinske rezistencije.[89]

Detekcija MRSA u probirnim (»screening«) uzorcima

Probir MRSA-izolata na krutim podlogama s prethodnim inkubiranjem u tekućem obogaćujućem mediju ili bez njega najčešće je opisan. U tu se svrhu rabe agar s manitolom i NaCl (engl. mannitol salt agar, MSA), oksacilinski probirni agar (engl. oxacillin resistance screening agar, ORSAB), Baird-Parker podloga s ciprofloksacinom (BPC), kao i više vrsta kromogenih agara (MRSA Select, Bio-Rad; CHROMagar MRSA-BioConnections; MRSA ID, BioMerieux).

Radi povećanja osjetljivosti probira često se za detekciju MRSA-uzoraka koji nisu primarno sterilni provede prekonoćna inkubacija u tekućem hranjivom mediju s antibioticima i nakon toga zasijava na krutu podlogu. U istoj epruveti inkubira se više probirnih uzoraka istodobno, što povećava vjerojatnost otkrivanja kliconoštva, a smanjuje cijenu pretrage. Najčešće korištene tekuće podloge su MH bujon, moždano-srčani bujon (engl. brain-heart infusion broth, BHI), triptonski sojin bujon, Robertsonov hranjivi bujon, a selektivne tvari su obično NaCl i oksacilin ili cefoksitin, a također su opisane tekuće podloge u kojima su inkorporirani indikatori rasta.[89]

Ne postoji medij u kojem bi bilo moguće otkriti svaki MRSA-soj, kombinacijom raspoloživih metoda poželjno bi bilo u svakom laboratoriju podići osjetljivost i brzinu detekcije MRSA iz probirnih uzoraka. Novije metode molekularne dijagnostike koje istodobno otkrivaju *mecA*-gen i dio genoma koji je specifičan za *S. aureus* predstavljaju značajan pomak u detekciji MRSA iz probirnih uzoraka.

Novije PCR-metode ne koriste amplifikaciju *mec*A kao dokaz MRSA, jer postoji mogućnost dobivanja lažno pozitivnih rezultata amplifikacijom *mec*A-gena koagulaza-negativnih stafilokoka koji mogu kontaminirati uzorak. IDI-MRSA (Infecto Diagnostic, Kanada – BD) i GenoType MRSA Direct (Hain Lifescience, Njemačka), detektiraju dio *orfX*-gena, koji je specifičan za *S. aureus* i susjedni dio SCC*mec* kromosomske regije. Na taj se način jednim PCR-om određuje vrsta i detektira meticilinska rezistencija u nesterilnim uzorcima. Rezultati se dobiju za 2–4 sata.

Mali broj rutinskih laboratorija u Hrvatskoj ima na raspolaganju molekularne metode, pa su one ograničene na velike i referentne centre.

Brza detekcija virulentnih izvanbolničkih MRSA-sojeva važna je i zbog primjene mjera sprečavanja prenošenja infekcija prilikom prijma u bolnicu[94] bolesnika s izvanbolničkom MRSA-infekcijom i boravka na odjelima s teškim bolesnicima za koje infekcija može imati fatalan učinak. Neki autori sugeriraju probir bolesnika u jedinicama intenzivne njege s ciljem poboljšanja ishoda liječenja.[95]

Liječenje infekcija izazvanih izvanbolničkim MRSA-sojevima

Pri izboru antibiotika za empirijsko liječenje infekcija koje u izvanbolničkih bolesnika uzrokuju stafilokoki potrebno je uzeti u obzir težinu infekcije, prisutnost rizičnih faktora za bolnički MRSA i lokalnu prevalenciju izvanbolničkih MRSA. Vankomicin se smatra lijekom izbora kod teških, za život opasnih infekcija u područjima s velikom prevalencijom izvanbolničkih MRSA, dok se linezolid smatra lijekom drugog izbora u takvim slučajevima.[96]

Nedavno su se pojavile pretpostavke[97] da bi u slučaju infekcija izazvanih izvanbolničkim MRSA koji proizvode PVL-toksin najefikasniji bili antibiotici koji djeluju na ribosomsku translaciju proteina kao što su linezolid i klindamicin, zbog redukcije produkcije toksina; no, prije nego što se primijeni ovaj način liječenja, potrebna je potvrda *in vivo*.

U empirijskoj terapiji lakših infekcija, pri sumnji na stafilokoknog uzročnika, razumno je i dalje primjenjivatii kloksacilin ili alternativni antibiotik u slučaju alergije ili intolerancije, ako je veliki broj stafilokoka ipak osjetljiv na betalaktamske antibiotike.

Nakon što se identificira MRSA kao uzročnik infekcije, terapija se mijenja prema antibiogramu. U slučaju izvanbolničkih MRSA na raspolaganju stoji obično nekoliko antistafilokoknih antibiotika, npr. klindamicin (osim u slučajevima inducibilne rezistencije), tetraciklin (doksiciklin) te sulfametoksazol-trimetoprim, koji se pokazao jednako vrijednim kao i vankomicin u liječenju teških MRSA-infekcija intravenskih ovisnika o drogama, a uspješnim se pokazao i u liječenju lakših izvanbolničkih MRSA-infekcija.[98]

LITERATURA

1. *Jessen O, Rosendal K, Bulow P, Faber V, Eriksen KR.* Changing staphylococci and staphylococcal infections. A ten-year study of bacteria and cases of bacteremia. N Engl J Med 1969;281:627–35.
2. *Leclercq R, Courvalin P.* Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:1267–72.
3. *Fournier B, Hooper DC.* Mutation in topoisomerase IV and DNA gyrase of Staphylococcus aureus: novel pleiotropic effects on quinolone and coumarin activity. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:1662–7.
4. *Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC.* Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother 1997;40:135–6.
5. *Center for Disease Control and Prevention.* Vancomycin resistant Staphylococcus aureus – Pennsylvania, 2002. JAMA 2002;288:2116.
6. *Lowy FD.* Antimicrobial resistance: the example of Staphylococcus aureus. J Clin Invest 2003;111:1265–73.
7. *Chambers HF.* Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microbiol Rev 1997;10:781–91.
8. *Sjostrom JE, Lofdahl S, Phillipson L.* Transformation reveals a chromosomal locus of the gene(s) for methicillin-resistance in Staphylococcus aureus. J Bacteriol 1975;123:905–15.
9. *Ito T, Okuma K, Ma XX, Yuzawa H, Hiramatsu K.* Insights on antibiotic resistance of Staphylococcus aureus from its whole genome: genomic island SCC. Drug Resist Updat 2003;6:41–52.
10. *Berger-Bachi B, Rohrer S.* Factors influencing methicillin resistance in staphylococci. Arch Microbiol 2002;178:165–71.
11. *Ito T, Katayama Y, Asada K i sur.* Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome mec integrated in the chromosome in methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1323–36.
12. *Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramatsu K.* Novel type V staphylococcal cassette chromosome mec driven by a novel cassette chromosome recombinase, ccrC. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:2637–51.
13. *Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K.* Genetic organization of the chromosome region surrounding mecA in clinical staphylococcal strains: role of IS431-mediated mecI deletion in expression of resistance in mecA-carrying, low-level methicillin-resistant Staphylococcus haemolyticus. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1955–63.
14. *Carbon C.* MRSA and MRSE: is there an answer? Clin Microbiol Infect 2000;6, Suppl 2:17–22.
15. *Massida O, Montanari MP, P.E.V.* Evidence for a methicillin-hidrolysing beta-lactamase in Staphylococcus aureus strains using polymerase chain reaction. FEMS Microbiol Lett 1992 223–7.
16. *Hiramatsu K, Kihara H, Yokota T.* Analysis of borderline-resistant strains of methicillin-resistant Staphylococcus aureus using polymerase chain reaction. Microbiol Immunol 1992;36:445–53.
17. *Ma XX, Galiana A, Pedreira W i sur.* Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Uruguay. Emerg Infect Dis 2005;11:973–6.
18. *Mongkolrattanothai K, Boyle S, Murphy TV, Daum RS.* Novel non-mecA-containing staphylococcal chromosomal cassette composite island containing pbp4 and tagF genes in a commensal staphylococcal species: a possible reservoir for antibiotic resistance islands in Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:1823–36.
19. *Couto I, Wu SW, Tomasz A, Lencastre HD i sur.* Development of methicillin-resistance in clinical isolates of Staphylococcus sciuri by

transcriptional activation of the mecA homologue native to the species. J Bacteriol 2003;185:645–53.
20. *Wu SW, de Lencastre H, Tomasz A.* Recruitment of the mecA gene homologue of Staphylococcus sciuri into a resistance determinant and expression of the resistant phenotype in Staphylococcus aureus. J Bacteriol 2001;183:2417–24.
21. *Mongkolrattanothai K, Boyle S, Kahana MD, Daum RS.* Severe Staphylococcus aureus infections caused by clonally related community-acquired methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates. Clin Infect Dis 2003;37:1050–8.
22. *Wielders CL, Vriens MR, Brisse S i sur.* In-vivo transfer of mecA DNA to Staphylococcus aureus [corrected]. Lancet 2001;357:1674–5.
23. *Jevons MP.* »Celbenin«-resistant staphylococci. Br Med J 1961;1:124–25.
24. *Stewart GT, Holt RJ.* Evolution of natural resistance to the newer penicillins. Br Med J 1963;1:308–11.
25. *Wisplinghoff H, Rosato AE, Enright MC, Noto M, Craig W, Archer GL.* Related clones containing SCCmec type IV predominate among clinically significant Staphylococcus epidermidis isolates. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3574–9.
26. *Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ i sur.* Survey of infections due to Staphylococcus species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. Clin Infect Dis 2001; 32(Suppl 2):S114–32.
27. *Tambić A.* Meticilin-rezistentni Staphylococcus aureus (MRSA), prediktor kraja antibiotske ere-dijagnoza, epidemiologija, terapija i sprečavanje širenja. Liječ Vjesn 1997;119:166–71.
28. *Tambić-Andrašević A, Tambić T, Kalenić S, Janković V, Payerl Pal M.* Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2005. godini. Hrvatska akademija medicinskih znanosti, Kolegij javnog zdravstva, Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj: Zagreb 2006.
29. *Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG.* The evolutionary history of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:7687–92.
30. *Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H.* Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of meticillin-resistant Staphylococcus aureus. Lancet Infect Dis 2002;2:180–9.
31. *Robinson DA, Enright MC.* Evolutionary models of the emergence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3926–34.
32. *Robinson DA, Enright MC.* Multilocus sequence typing and the evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Clin Microbiol Infect 2004;10:92–7.
33. *Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K i sur.* Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. JAMA 2003;290:2976–84.
34. *Groom AV, Wolsey DH, Naimi TS i sur.* Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a rural American Indian community. JAMA 2001;286:1201–5.
35. *Naimi TS, LeDell KH, Boxrud DJ i sur.* Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Minnesota, 1996–1998. Clin Infect Dis 2001;33:990–6.
36. *Udo EE, Al-Sweih N, Noronha B.* Characterisation of non-multiresistant methicillin-resistant Staphylococcus aureus (including EMRSA-15) in Kuwait Hospitals. Clin Microbiol Infect 2006;12:262–9.
37. *Muller-Premru M, Strommenger B, Alikadic N i sur.* New strains of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus with Panton-Valentine leukocidin causing an outbreak of severe soft tissue infection in a football team. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24:848–50.
38. *Etienne J.* Panton-Valentine leukocidin: a marker of severity for Staphylococcus aureus infection? Clin Infect Dis 2005;41:591–3.
39. *Seybold U, Kourbatova EV, Johnson JG i sur.* Emergence of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. Clin Infect Dis 2006;42:647–56.
40. *Aramburu C, Harbarth S, Liassine N i sur.* Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Switzerland: first surveillance report. Euro Surveill 2006;11:42–3.
41. *Center for Disease Control and Prevention.* Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection Among Healty Newborns-Chicago and Los Angeles County. Morb Mortal Wkly Rep 2004;55:329–32.
42. *Zaoutis TE, Toltzis P, Chu J i sur.* Clinical and molecular epidemiology of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections among children with risk factors for health care-associated infection: 2001–2003. Pediatr Infect Dis J 2006;25:343–8.
43. *Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD i sur.* Dissemination of new methicillin-resistant Staphylococcus aureus clones in the community. J Clin Microbiol 2002;40:4289–94.
44. *Salgado CD, Farr BM, Calfee DP.* Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a meta-analysis of prevalence and risk factors. Clin Infect Dis 2003;36:131–9.
45. *Mulvey MR, MacDougall L, Cholin B i sur.* Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Canada. Emerg Infect Dis 2005;11:844–50.
46. *Vandenesch F, Naimi T, Enright MC i sur.* Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. Emerg Infect Dis 2003; 9:978–84.
47. *Obed A, Schnitzbauer AA, Bein T, Lehn N, Linde HJ, Schlitt HJ.* Fatal pneumonia caused by Panton-Valentine Leucocidine-positive methicillin-resistant Staphylococcus aureus (PVL-MRSA) transmitted from a healthy donor in living-donor liver transplantation. Transplantation 2006;81:121–4.
48. *Shukla SK, Stemper ME, Ramaswamy SV i sur.* Molecular characteristics of nosocomial and Native American community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus clones from rural Wisconsin. J Clin Microbiol 2004;42:3752–7.
49. *O'Brien FG, Lim TT, Chong FN i sur.* Diversity among community isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Australia. J Clin Microbiol 2004;42:3185–90.
50. *Saravolatz LD, Pohlod DJ, Arking LM.* Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: a new source for nosocomial outbreaks. Ann Intern Med 1982;97:325–9.
51. *Levine DP, Cushing RD, Jui J, Brown WJ.* Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis in the Detroit Medical Center. Ann Intern Med 1982;97:330–8.
52. *Udo EE, Pearman JW, Grubb WB.* Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Western Australia. J Hosp Infect 1993;25:97–108.
53. *Suggs AH, Maranan MC, Boyle-Vavra S, Daum RS.* Methicillin-resistant and borderline methicillin-resistant asymptomatic Staphylococcus aureus colonization in children without identifiable risk factors. Pediatr Infect Dis J 1999;18:410–4.
54. *Purcell K, Fergie J.* Epidemic of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: a 14-year study at Driscoll Children´s Hospital. Arch Pediatr Adolesc Med 2005;159:980–5.
55. *Center for Disease Control and Prevention.* Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus-Minnesota and North Dakota, 1997–1999. JAMA 1999;282:1123–5.
56. *Johnson JG, Bhan A, Pawlak J i sur.* Changing epidemiology of community-onset methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:431–5.
57. *Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC i sur.* Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in children with no identified predisposing risk. JAMA 1998;279:593–8.
58. *Chambers HF.* Community-associated MRSA-resistance and virulence converge. N Engl J Med 2005;352:1485–7.
59. *Krzyston-Russjan J, Tambić-Andrašević A, Bukovski S, Sabat A, Hryniewicz W.* First community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) strains in Croatia. Clin Microbiol Infect 2006;12:697–8.
60. *Witte W, Braulke C, Cuny C i sur.* Emergence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus with Panton-Valentine leukocidin genes in central Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:1–5.
61. *Dufour P, Gillet Y, Bes M i sur.* Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. Clin Infect Dis 2002;35:819–24.
62. *Eady EA,Cove JH.* Staphylococcal resistance revised: community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus – an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. Curr Opin Infect Dis 2003;1.
63. Community-associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (CA-MRSA). 2005.
64. *Dancer SJ, Coyne M, Speekenbrink A, Samavedam S, Kennedy J, Wallace PG.* MRSA acquisition in an intensive care unit. Am J Infect Control 2006;34:10–7.
65. *Hanssen AM, Fossum A, Mikalsen J, Halvorsen DS, Bukholm G, Sollid JU.* Dissemination of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus clones in northern Norway: sequence types 8 and 80 predominate. J Clin Microbiol 2005;43:2118–24.
66. *Wannet WJ, Spalburg E, Heck ME, Pluister GN, Willems RJ, De Neeling AJ.* Widespread dissemination in The Netherlands of the epidemic berlin methicillin-resistant Staphylococcus aureus clone with low-level resistance to oxacillin. J Clin Microbiol 2004;42:3077–82.
67. *Daum RS, Ito T, Hiramatsu K i sur.* A novel methicillin-resistance cassette in community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates of diverse genetic backgrounds. J Infect Dis 2002;186: 1344–7.

68. *Sanches IS, De Sousa A, Cleto L, Beata de Campos M, de Lencastre H.* Tracing the origin of an outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in a Portugese hospital by molecular fingerprinting methods. Microb Drug Resist 1995;2:319–29.
69. *Tiemersma EW, Bronzwaer SL, Lyytikainen O i sur.* Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe, 1999–2002. Emerg Infect Dis 2004;10:1627–34.
70. *Otter JA, French GL.* Nosocomial transmission of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an emerging threat. http://infection.thelancet.com 2006;6:753–5.
71. *Nimmo GR, Coombs GW, Pearson JC i sur.* Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the Australian community: an evolving epidemic. Med J Aust 2006;17:374–5.
72. *Otsuka T, Saito K, Dohmae S i sur.* Key adhesin gene in community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Biochem Biophys Res Commun 2006;4:1234–44.
73. *Aires de Sousa M, de Lencastre H.* Evolution of sporadic isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in hospitals and their similarities to isolates of community-acquired MRSA. J Clin Microbiol 2003;41:3806–15.
74. *Robinson DA, Kearns AM, Holmes A i sur.* Re-emergence of early pandemic Staphylococcus aureus as a community-acquired meticillin-resistant clone. Lancet 2005;365:1256–8.
75. *Luong TT, S. O, Bush K, Lee CY.* Type 1 capsule genes of Staphylococcus aureus are carried in a staphylococcal cassette chromosome genetic element. J Bacteriol 2002;184:3623–29.
76. *Hanssen AM, Kjeldsen G, Sollid JU.* Local variants of Staphylococcal cassette chromosome mec in sporadic methicillin-resistant Staphylococcus aureus and methicillin-resistant coagulase-negative Staphylococci: evidence of horizontal gene transfer? Antimicrob Agents Chemother 2004;48:285–96.
77. *John JF, Grieshop LM, Atkins LM, Platt CG.* Widespread colonisation of personnel at a Veterans Affairs medical center by methicillin-resistant, coagulase-negative Staphylococus. Clin Infect Dis 1993;17: 380–8.
78. *Klingenberg C, Glad T, Olsvik O, Flaegstad T.* Rapid PCR detection of the methicillin-resistance gene, mecA, on the hands of medical and non-medical personnel and healthy children and on surfaces in a neonatal intensive care unit. Scand J Infect Dis 2001;33:494–7.
79. *McDonnel RW, Sweeney HM, Cohen SH.* Conjugational transfer of gentamicin resistance plasmids intra-and interspecifically in Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis. Antimicrob Agents Chemother 1983;23:151–60.
80. *Monsen T, Ronnemark M, Olofsson C, Wistrom J.* Antibiotic susceptibility of staphylococci isolated in blood cultures in relation to antibiotic consumption in hospital wards. Scand J Infect Dis 1999;31:399–404.
81. *Archer GL, Niemeyer DM, Thanassi JA, Pucci MJ.* Dissemination among staphylococci of DNA sequences associated with methicillin-resistance Antimicrob Agents Chemother 1994;38:447–54.
82. *Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T.* The emergence and evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Trends Microbiol 2001;9: 486–93.
83. *van Duijkeren E, Box AT, Heck ME, Wannet WJ, Fluit AC.* Methicillin-resistant staphylococci isolated from animals. Vet Microbiol 2004;103:91–7.
84. *van Duijkeren E, Wolfhagen MJ, Box AT, Heck ME, Wannet WJ, Fluit AC.* Human-to-dog transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Emerg Infect Dis 2004;10:2235–7.
85. *Kwon NH, Park KT, Moon JS i sur.* Staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) characterization and molecular analysis for methicillin-resistant Staphylococcus aureus and novel SCCmec subtype IVg isolated from bovine milk in Korea. J Antimicrob Chemother 2005;56:624–32.
86. *Kwon NH, Park KT, Jung WK i sur.* Characteristics of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolated from chicken meat and hospitalized dogs in Korea and their epidemiological relatedness. Vet Microbiol 2006;117:304–12.
87. *Wagenvoort JH, De Brauwer EI, Gronenschild JM, Toenbreker HM, Bonnemayers GP, Bilkert-Mooiman MA.* Laboratory-acquired meticillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in two microbiology laboratory technicians. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;25:470–2.
88. *Chalumneau M, Bidet P, Lina G i sur.* Transmission of panton-valentine leukocidin-producing Staphylococcus aureus to a physician during resuscitation of a Child. Clin Infect Dis 2005;41:29–30.
89. *Brown DF, Edwards DI, Hawkey PM i sur.* Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). J Antimicrob Chemother 2005;56:1000–18.
90. *Mason WJ, Blevins JS, Beenken K.* Multiplex PCR protocol for the diagnosis of staphylococcal infection. J Clin Microbiol 2001;39:3332–8.
91. Clinical and laboratory standards institute N, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. CLSI document M-100. izd. Vol. 26, No 3. 2006, Wayne, Pennsilvanya, USA. 182.
92. *Skov R, Smyth R, Larsen AR i sur.* Phenotypic detection of Methicillin resistance in Staphylococcus aureus by disk-diffusion testing and etest on Mueller-Hinton agar. J Clin Microbiol 2006;44:4395–9.
93. *Budimir A, Plečko V, Presečki Stanko A, Tripković V, Rebrović B, Kalenić S.* Brza identifikacija meticilin-rezistentnih sojeva Staphylococcus aureus (MRSA). Liječ Vjesn 2003;125:159–60.
94. *Becker K, Friedrich A, Lubritz G.* Prevalence of genes encoding pyrogenic toxin superantigens and exfoliative toxins among strains of Staphylococcus aureus isolated from blood and nasal specimens. J Clin Microbiol 2003;41:1434–9.
95. *Wilson AP, Hayman S, Cepeda JA, Singer M, Bellingan G.* Screening for MRSA and GISA in the intensive care unit. J Hosp Infect 2006; 64:85–6.
96. *Bradley SF.* Staphylococcus aureus pneumonia: emergence of MRSA in the community. Semin Respir Crit Care Med 2005;26:643–9.
97. *Micek ST, Dunne M, Kollef M.* Pleuropulmonary complications of panton-valentine leucocidin-positive community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: importance of treatment with antimicrobials inhibiting exotoxin production. Chest 2005;128:2732–8.
98. *Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD.* Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of Staphylococcus aureus infection. Ann Intern Med 1992;117:390–8.

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA I PREHRANA

ARTERIAL HYPERTENSION AND DIET

DRAGAN LJUTIĆ, JOSIPA DODIG, VEDRAN KOVAČIĆ*

Deskriptori: Hipertenzija – patofiziologija, dijetoterapija; Prehrana

Sažetak. U članku je riječ o vezi prehrambenih navika i arterijske hipertenzije. Prikazano je kako različiti čimbenici dijete utječu na razinu arterijskog tlaka: smanjenje tjelesne težine, smanjenje soli u prehrani, povećano uzimanje kalija, redukcija alkohola u onih koji piju te podupiranje zdrave prehrane (sugerirano i potvrđeno tzv. studijom DASH, ali u novo vrijeme i studijom OmniHeart).

Descriptors: Hypertension – pathophisiology, dietetic therapy; Diet

Summary. In this article the relationship between eating habits and arterial hypertension is described. The way how different factors affect blood pressure is presented: lowering of body weight, decreased salt intake, increased of potassium ingestion, reduction of alcohol consumption in alcohol drinkers, and using specific recommended diets (evidenced and suggested DASH diet, and a recent diet from OmniHeart investigation).

Liječ Vjesn 2007;129:364–366

Dobro je poznato da je arterijska hipertenzija danas važan javnozdravstveni problem i jedan od najvažnijih čimbenika rizika od koronarne bolesti srca, moždanog inzulta, srčane dekompenzacije i zatajenja funkcije bubrega. U Sjedinjenim Američkim Državama od arterijske hipertenzije (sistolički arterijski tlak >140 mmHg, dijastolički arterijski tlak >90 mmHg) boluje čak 27% odraslih, uz dodatnih 31% s »visoko normalnim« arterijskim tlakom (definiranim kao sistolički tlak iznad 130–139 mmHg ili dijastolički tlak 85–89 mmHg). Povišenje arterijskog tlaka rezultat je različitih čimbenika i njihova međudjelovanja. Od čimbenika okoliša dijeta ima jasnu i istaknutu ulogu u homeostazi arterijskog tlaka.[1]

Tako je pokazano da prehrambene navike imaju važan utjecaj na vrijednosti arterijskog tlaka, a osobito povoljan utjecaj imaju vegetarijanske dijete koje sadržavaju više dijetalnih vlakana, višestruko nezasićenih masnih kiselina, kalija, magnezija, uz manji sadržaj soli, ukupnih i zasićenih masnoća i kolesterola.[2–4]

Jasna je povezanost između količine soli u prehrani i arterijskog tlaka.[5,6] Naime, tijekom evolucije čovjekovi preci konzumirali su <1 gram soli na dan, a današnji čovjek genetski nije adaptiran na velike količine soli u hrani. Dodavanje soli u hranu počelo je tek prije približno 5 000–10 000 godina s razvojem poljodjelstva i uzgoja životinja: današnja prosječna dnevna količina konzumirane soli od oko 10 grama na dan u evolucijskom je smislu relativno nova.

Valja napomenuti da arterijske hipertenzije kod populacije koja konzumira <3 grama soli na dan nema, a da je učestalost arterijske hipertenzije u populaciji koja na dan konzumira >20 grama visoka. Najbolji primjer su Yanomamo Indijanci koji žive na granici Venezuele i Brazila: oni imaju prosječni dnevni unos soli <0,5 g/dan, i u 50. godini života vrijednost arterijskog tlaka u muškaraca je prosječno oko 100/64 mmHg.[7]

Nadalje, izravnu povezanost između prehrambenih navika i vrijednosti arterijskog tlaka u 30 681 zdravog muškarca pokazali su u prospektivnoj studiji Ascherio i sur.[8] Tijekom 4 godine praćenja u 1248 ispitanika razvila se arterijska hipertenzija, i to značajno više u skupini koja se hranila s manje od 12 g prehrambenih vlakana na dan. Slično je bilo i u skupini od 41 541 žene tijekom 4-godišnjeg praćenja, pa je tako u 2 526 žena s dijagnosticiranom arterijskom hipertenzijom nađena negativna povezanost sistoličkog i dijastoličkog tlaka s količinom vlakana, voća i povrća u prehrani.[9]

Patofiziološki aspekti

Čini se da na razini bubrega leži glavna poveznica između unosa soli i vrijednosti arterijskog tlaka. Tako je primjerice u normotenzivnih bliskih srodnika hipertenzivnih bolesnika opterećenje solju dovodilo do porasta vrijednosti arterijskog tlaka i manjeg izlučivanja soli bubrezima u odnosu na kontrolnu skupinu.[10,11] Sposobnost bubrega da izlučuje sol dodatno se smanjuje s godinama, pa i manja opterećenja solju dovode do porasta vrijednosti tlaka (de Wardenerova teorija).[12] Genska istraživanja na miševima pokazala su, nadalje, više od 30 gena čije su mutacije uključene u sklonost arterijskoj hipertenziji.[13] Većina tih gena ili je odgovorna za transport elektrolita kroz staničnu membranu, ili je uključena u hormonski ili parakrini bubrežni sustav koji je povezan s reapsorpcijom natrija. Slični mehanizmi dokazani su i u ljudi. Dakle, tubularni transport natrija i regulacija izvanstanične vode imaju ključnu ulogu u razvoju arterijskog tlaka u čovjeka.[14,15]

S druge strane, selektivna rezistencija na leptin jedan je od važnijih mehanizama koji povezuju debljinu i arterijsku

* **Klinika za unutarnje bolesti KB Split** (prof. dr. sc. Dragan Ljutić, dr. med.; Josipa Dodig, dr. med.; Vedran Kovačić. dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. D. Ljutić, Klinika za unutarnje bolesti KBC Split, Spinčićeva 2, 21 000 Split

Primljeno 15. siječnja 2007., prihvaćeno 18. rujna 2007.

hipertenziju. Naime, kod adipoznih pojedinaca postoji hiperleptinemija zbog lučenja leptina u adipocitima, ali ako postoji postreceptorska neuronska rezistencija, nema anoreksijskih i termogenetičkih učinaka leptina (te bolesnik ostaje debeo), ali nažalost zadržana je srčanožilna i simpatička aktivacijska uloga leptina kod tih hiperleptinemičnih pojedinaca.[16] U patogenezi arterijske hipertenzije pretilih uočeni su i drugi čimbenici kao što su renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, endoksini, hiperinzulinemija i simpatički sustav.[17]

Liječenje promjenom prehrambenih navika bolesnika s arterijskom hipertenzijom

Promjene životnog stila prva su i jasna preporuka u svih oblika povišenog arterijskog tlaka i tzv. prehipertenzije.[18] Tako se savjetuje smanjenje unosa soli, uvođenje tjelovježbe, smanjenje unosa alkohola, prehrana po tzv. DASH programu (engl. Dietary Approaches to Stop Hypertension) te gubitak tjelesne mase.[1] Takve mjere dovode do značajnog smanjenja vrijednosti arterijskog tlaka, iako još nije sasvim jasan njihov izravan učinak na smrtnost.[19,20]

Sol

Još je studija TONE (engl. Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly) pokazala smanjenje vrijednosti sistoličkog tlaka za 2,8 mmHg u skupini bolesnika koji su konzumirali manje soli.[21] Nadalje, prosječno smanjenje unosa soli za 76 mmol/L na dan dovodi do sniženja tlaka u prosjeku 1,9/1,1 mmHg u takozvanih prehipertenzivnih bolesnika.[22] Premda je mjere smanjenja soli u prehrani teško prihvatiti, pokazalo se da onaj dio populacije koji prihvati promjene životnog stila zadržava takve navike dugotrajno.[23]

Na osnovi prethodnih istraživanja trenutačno preporučena količina soli u prehrani jest manja od 5,8 g na dan (odnosno 2,3 g natrija/dan ili 100 mmol/dan) za sve bolesnike s arterijskom hipertenzijom i prehipertenzijom, premda bi adekvatna razina bila i niža, tj. 3,8 g soli (1,5 g natrija/dan ili 65 mmol/dan).[1,18]

DASH dijeta

Zadnja istraživanja govore u prilog takozvanom DASH planu prehrane. Navedena dijeta, koja se u originalnom istraživanju sastojala od prehrane bogate voćem i povrćem (više od 10 dnevnih obroka), puno mlijeka, malo masti, smanjenju crvenog mesa i šećera, dovela je u 8 tjedana do značajnog sniženja arterijskog tlaka za 5,5/3,0 mmHg u ispitanika s normalnim tlakom te sniženja tlaka za 11,4/5,5 mmHg u bolesnika s hipertenzijom.[24] Pad tlaka je zapažen već za 2 tjedna. Takva dijeta zapravo je vrlo bogata kalijem, magnezijem, kalcijem, proteinima i vlaknima.[25] Navedeni učinci DASH prehrane neovisni su o promjeni tjelesne mase, a pojačavaju se kod dodatnog smanjenja natrija u hrani na 2 300 mg na dan, čak i dodatno smanjenje natrija na 1500 mg još utječe na sniženje vrijednosti arterijskog tlaka.[26] Nažalost, sol u prehrani je zastupljena u puno većim količinama, tako prosječni Amerikanac pojede oko 4 200 mg natrija na dan, a Amerikanka oko 3 300 mg natrija na dan. Pri navedenom planu prehrane ispitanici s najvišim vrijednostima tlaka imali su najveće koristi, a dijeta je imala i povoljan učinak na vrijednosti LDL-kolesterola u krvi. DASH dijeta povoljno djeluje i na izoliranu sistoličku hipertenziju.[27]

Alkohol

Smanjenje konzumacije alkohola također je važna mjera u liječenju visokog arterijskog tlaka: pokazano je da smanjenje unosa alkoholnih pića za 76% dovodi do pada sistoličkog tlaka za 3,3 mmHg, dijastoličkog arterijskog tlaka za 2,0 mmHg.[1,28]

Životni stil

U studiji Premier[29] ispitivan je utjecaj životnog stila na vrijednosti arterijskog tlaka; pokazano je da smanjenje soli u prehrani, povećana tjelesna aktivnost, umjerenost u konzumaciji alkohola i smanjenje tjelesne mase značajno utječu na sniženje arterijskog tlaka. Pokazano je također da se povoljni utjecaji promjene životnih navika dodatno pojačavaju DASH dijetom. To je prva studija koja je pokazala povoljan utjecaj kombinacije svih do sada preporučenih promjena životnih navika na sniženje arterijskog tlaka.

Kalij

Manjak kalija dovodi do zadržavanja natrija, dok porast vrijednosti kalija dovodi do porasta izlučivanja natrija, forsirajući diurezu i natriurezu.[30] U osoba s esencijalnom arterijskom hipertenzijom dijeta siromašna kalijem dovodi do porasta vrijednosti arterijskog tlaka za 7 mmHg (zbog povećane retencije natrija).[31] Nadalje, u osoba s inicijalno visokim unosom natrija važnu ulogu imaju i nadomjesni preparati kalija.[21] Metaanalize randomiziranih studija koje su proučavale promjene arterijskog tlaka ovisno o unosu kalija i natrija pokazale su da povišeni unos kalija može imati važnu ulogu u prevenciji hipertenzije.[20] Povišeni unos kalija dovodi do pada vrijednosti sistoličkog tlaka za 2,42 mmHg i dijastoličkog za 1,57 mmHg.[32]

Gubitak tjelesne težine

Gubitak tjelesne težine također je važna mjera u snižavanju arterijskog tlaka. Smanjenje tjelesne težine za 5 kg dovodi do sniženja arterijskog tlaka i prevenira razvoj arterijske hipertenzije. Redukcija tjelesne težine za oko 9 kg dovodi do sniženja sistoličkog tlaka za 5 do 20 mmHg.[1] Sámo smanjenje težine u preuhranjenih bolesnika već za 4,5 kg smanjuje visoke vrijednosti arterijskog tlaka i vodi prevenciji nastanka arterijske hipertenzije.[33]

Nadalje, u metaanalizi 25 različitih randomiziranih, kontroliranih studija, gubitak težine od oko 1 kg vezan je uz snižavanje sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka za oko 1 mmHg u pojedinaca s prethipertenzijom.[34] Najveća studija uključena u ovu metaanalizu, Trials of Hypertension Prevention (TOHP),[35] pokazala je da gubitak tjelesne težine u prosjeku od oko 2 kg tijekom 6 mjeseci u pojedinaca s prehipertenzijom, dovodi do sniženja vrijednosti sistoličkog tlaka za 3,7 mmHg te dijastoličkoga za 2,7 mmHg. Ove su mjere za snižavanje tjelesne težine za 42% smanjile učestalost hipertenzivnih incidenata.[36]

Kalcij i magnezij

Novo područje od interesa je povezanost kalcija i povišenog arterijskog tlaka. Čini se da su osobe s niskim unosom kalcija pod povišenim rizikom od razvoja povišenog arterijskog tlaka. Za odrasle osobe preporučeni unos kalcija je 1000 mg na dan, a za starije od 50 godina preporučeni dnevni unos je oko 1200 mg na dan. Međutim čvrstih dokaza o učinkovitosti upotrebe kalcija, ali i magnezija (negativna povezanost), zapravo nema, te se i ne mogu čvrsto preporučiti kao mjere od značenja za razinu arterijskog tlaka.[1]

Drugi dijetni čimbenici koji utječu na arterijski tlak

Iako postoje indicije da vitamin C, omega-3 masne kiseline, koenzim Q10 i magnezij snižuju arterijski tlak, njihova djelotvornost u liječenju povišenog arterijskog tlaka nije dokazana – nema podataka dobro dizajniranih, randomiziranih i kontroliranih kliničkih studija.[1] Međutim, ima navoda da pojačan unos žitarica s visokim udjelom vlakana i β-glukana poboljšava dilataciju arterija ovisnu o endotelu.[37] Vlakna u prehrani također smanjuju postprandijalnu hiperglikemiju, hiperinzulinemiju, hipertrigliceridemiju.[38] Title i sur.[39] dokazali su pogoršanje protoka kroz arterije ovisno o endotelu kada se ispitanik optereti glukozom; a protok se poboljšava upotrebom antioksidansa. Askorbinska kiselina također smanjuje arterijski tlak.[40] Utjecaj vitamina C može se dijelom pripisati povoljnim utjecajima voća i povrća na sniženje arterijskog tlaka. Pokazan je također povoljan utjecaj antioksidansa na vazodilataciju ovisnu o endotelu u ispitanika s hiperkolesterolemijom.[41]

Zaključak

Očito je da različiti čimbenici dijete utječu na razinu arterijskog tlaka: promjene dijete koja vodi sniženju arterijskog tlaka podrazumijevaju smanjenje tjelesne težine, smanjenje soli u prehrani, povećano uzimanje kalija, redukciju alkohola kod onih koji piju i podupiranje zdrave prehrane (sugerirano i potvrđeno tzv. studijom DASH, ali u novo vrijeme i studijom OmniHeart).[1]

LITERATURA

1. *Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM.* Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension 2006;47: 296–308
2. *Sacks FM, Kass EH.* Low blood pressure in vegetarians: effects of specific foods and nutrients. Am J Clin Nutr 1988;48:795–800.
3. *Sacks FM, Rosner B, Kass EH.* Blood pressure in vegetarians. Am J Epidemiol 1974;100:390–8.
4. *Rouse IL, Beilin LJ, Armstrong BK, Vandongen R.* Blood-pressure-lowering effect of a vegetarian diet: controlled trial in normotensive subjects. Lancet 1983;1:5–10.
5. *INTERSALT Cooperative Research Group.* INTERSALT: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24-hour urinary sodium and potassium excretion. Br Med J 1988;297:319–28.
6. *Elliott P, Stamler J, Nichols R i sur.* INTERSALT revisited: further analyses of 24-hour sodium excretion and blood pressure variation within and across populations. Br Med J 1996;312:1249–53.
7. *Mancilha-Carvalho JJ, de Oliveira R, Esposito RJ.* Blood pressure and electrolyte excretion in the Yanomamo Indians, an isolated population. J Hum Hypertens 1989;309–14.
8. *Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL i sur.* A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men. Circulation 1992;86: 1475–84.
9. *Ascherio A, Hennekens C, Willett WC i sur.* Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. Hypertension 1996;27:1065–72.
10. *Grim CE, Luft FC, Miller JZ i sur.* An approach to the evaluation of genetic influences on factors that regulate arterial blood pressure in man. Hypertension 1980;2:I34–42.
11. *Widgren BR, Herlitz H, Hedner T i sur.* Blunted renal sodium excretion during acute saline loading in normotensive men with positive family histories of hypertension. Am J Hypertens 1991;4:570–78
12. *Luft FC, Weinberger MH, Fineberg NS i sur.* Effects of age on renal sodium homeostasis and its relevance to sodium sensitivity. Am J Med 1987;82:9–15.
13. *Meneton P, Warnock DG.* Involvement of renal apical Na transport systems in the control of blood pressure. Am J Kidney Dis 2001;37:39–47.
14. *Guyton AC.* Blood pressure control: special role of the kidneys and body fluids. Science 1991;252: 1813–16
15. *Ljutić D.* Natriuretski hormon. Med An 1988;14:97–103.
16. *Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H i sur.* Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. J Clin Invest 2000;105:1243–52.
17. *Ljutić D, Koršić M.* Arterial hypertension in the obese – aspects of etiopathogenesis. Liječ Vjesn 1993;115:119–23.
18. *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR i sur.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003;42:1206–52.
19. *Vollmer WM, Sacks FM, Ard J i sur.* Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. Ann Intern Med 2001;135:1019–28.
20. *Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E i sur.* A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. N Engl J Med 1997;336:1117–24.
21. *Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA i sur.* Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE) [published correction appears in JAMA 1998;279:1954]. JAMA 1998;279:839–46.
22. *Cutler JA, Follman D, Allender PS.* Randomized trials of sodium reduction: an overview. Am J Clin Nutr 1997;65:643–51.
23. *He J, Whelton PK, Appel LJ i sur.* Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. Hypertension 2000;35:544–9.
24. *Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E i sur.* A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med 1997;336:1117–24.
25. *National Heart, Lung, and Blood Institute.* The DASH eating plan. Bethesda, Md.: U.S. Department of Health and Human Services, 2003. http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/hbp/dash. Zadnji pristup u listopadu 2006.
26. *Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM i sur.* Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med 2001;344:3–10.
27. *Moore TJ, Conlin PR, Ard J, Svetkey LP.* DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet is effective treatment for stage 1 isolated systolic hypertension. Hypertension 2001;38:155–8.
28. *Xin X, He J, Frontini MG i sur.* Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2001;38:1112–7.
29. *Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW i sur.* Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. JAMA 2003;289:2083–93.
30. *Gallen IW, Rosa RM, Esparaz DY i sur.* On the mechanism of the effects of potassium restriction on blood pressure and renal sodium retention. Am J Kidney Dis 1998;31:19–27.
31. *Krishna GG, Kapoor SC.* Potassium depletion exacerbates essential hypertension. Ann Intern Med 1991;115:77–83.
32. *Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE.* Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomized trials. J Hum Hypertens 2003;17:471–80.
33. *He J, Whelton PK, Appel LJ i sur.* Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. Hypertension 2000;35:544–9.
34. *Neter JE, Stam BE, Kok FJ i sur.* Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2003;42:878–84.
35. *TOHP-1.* The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, phase I. J Am Med Assoc 1992;267:1213–20.
36. *Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR i sur.* Trials of Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. Ann Intern Med 2001;134:1–11.
37. *Katz DL, Nawaz H, Boukhalil J i sur.* Acute effects of oats and vitamin E on endothelial responses to ingested fat. Am J Prev Med 2001;20: 124–9.
38. *Guevin N, Jacques H, Nadeau A, Galibois I.* Postprandial glucose, insulin, and lipid responses to four meals containing unpurified dietary fiber in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), hypertriglyceridemic subjects. J Am Coll Nutr 1996;15:389–96.
39. *Title LM, Cummings PM, Giddens K, Nassar BA*. Oral glucose loading acutely attenuates endothelium-dependent vasodilation in healthy adults without diabetes: an effect prevented by vitamins C and E. J Am Coll Cardiol 2000;36:2185–91.
40. *Block G, Mangels AR, Norkus EP i sur.* Ascorbic acid status and subsequent diastolic and systolic blood pressure. Hypertension 2001;37: 261–7.
41. Ting HH, Timimi FK, Haley EA i sur. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans with hypercholesterolemia. Circulation 1997;95:2617–22.

IZMEĐU BRIJAČNICE I BOLNICE: ULOGA KIRURGA-RANARNIKA U OSIJEKU U RAZDOBLJU OD 1687. DO 1746. GODINE

BETWEEN BARBER'S AND HOSPITAL: THE ROLE OF BARBER-SURGEONS IN OSIJEK IN THE PERIOD FROM 1687 TO 1746

BRUNO ATALIĆ, STELLA FATOVIĆ-FERENČIĆ*

Deskriptori: Brijači-kirurzi – povijest; Kirurgija – povijest; Povijest 17. stoljeća; Povijest 18. stoljeća; Hrvatska

Sažetak. U radu smo prikazali pojavnost i ulogu medicinskih praktičara, osobito školovanih kirurga i brijača-Badera u Osijeku u razdoblju od kršćanskoga oslobođenja 1687. do proglašenja *Regulationen für Baderen* 1746. godine. Na temelju arhivskih izvora i građe prikazali smo njihov identitet, podrijetlo, broj i status te upozorili na određena odstupanja u njihovoj nadležnosti u odnosu na druge gradove Habsburške Monarhije. Prisutnost i širok raspon poslova, koje su kirurzi ovdje obnašali mogu se objasniti geostrateškim položajem Osijeka kao vojne utvrde u blizini granice s Osmanskim Carstvom i snažnim vojnim utjecajem na njegov razvoj te odsutnošću školovanih liječnika. Podatci prikazani u ovom radu upućuju na same početke djelovanja medicinskih praktičara u Osijeku i važni su za razumijevanje razvoja organizacije zdravstva na ovom području.

Descriptors: Barber surgeons – history; Surgery – history; History, 17th century; History, 18th century; Croatia

Summary. This paper presents emergence and role of medical practitioners especially surgeons and barbers in particular in Osijek in the period marked by the Christian liberation in 1687 to the pronouncement of *Regulationen für Baderen* in 1746. On the bases of archival sources we have revealed their identity, origin, number and reputation, and demonstrated differences in their duties in comparison to the other towns of the Habsburg Monarchy. We argued that their presence and activities can be explained by the position of Osijek as an important military fortification at the Othoman Empire's border, as well as with deficiency of physicians. The data presented in this paper demonstrate the very beginnings of medical practitioners in Osijek and are therefore important in understanding of the further development and the organization of health on this territory.

Liječ Vjesn 2007;129:367–370

Osijek i Slavonija su se do pred kraj 17. stoljeća nalazili pod turskom okupacijom. Pobjedom kršćanske koalicije nad Osmanskim Carstvom 1687. godine dolazi do vraćanja grada Osijeka i čitave Slavonije u domenu zapadnokršćanske uljudbe. Osobitu ulogu u ovome razdoblju odigrao je katolički red franjevaca, koji je u svojim samostanima razasutima diljem Slavonije ustrajao u održavanju specifičnoga zapadnokršćanskoga kulturnog identiteta. Na području zdravstva i medicine to se reflektiralo samostanskim obilježjima medicine toga razdoblja. Brojni dokumenti sa širega područja Slavonije svjedoče o ulozi različitih redova ponajviše u okviru ljekarničke, ali i ostalih aktivnosti. Iz dokumenata Državnog arhiva u Osijeku vidljivo je primjerice da su franjevci prakticirali medicinu prije, za vrijeme i poslije turske okupacije.[1] Tijekom 18. stoljeća u osječkome franjevačkom samostanu djelovala je ljekarna, a sačuvane su i zbirke recepata za liječenje u duhu samostanske i pučke medicine, koje su služile u nedostatku boljega načina liječenja. Iz osječkoga franjevačkoga samostana je primjerice poznata *Osječka ljekaruša –Zabilježenje od likova* iz druge polovice 18. stoljeća.[2] Premda je Katolička crkva već od 10. stoljeća svećenstvu branila izvoditi kirurške intervencije, to se nije svugdje podjednako provodilo, a posebice na onim područjima na kojima službenih liječnika ili aprobiranih kirurga nije bilo. Činjenica koja govori u prilog spomenutim tvrdnjama jest tekst sačuvan u *Franjevačkim ljetopisima,* datiran 4. svibnja 1753. godine, koji navodi brata-laika koji je radio kao kirurg i imao svoju praksu u samostanu.[3]

Bitan pomak u razvoju u svim segmentima života dogodio se nakon kršćanskoga oslobođenja Osijeka od turske vlasti i vraćanja grada u sferu zapadnokršćanske civilizacije. Uz navedeno, specifične okolnosti zemljopisnoga položaja grada Osijeka odredile su njegov povijesni razvoj općenito, ali i u zdravstvenome smislu kao pograničnoga grada-utvrde.[4] To je podrazumijevalo i specifične oblike organizacije i uređenja života u smislu osiguranja od ponovnoga turskog osvajanja. Strategija zaštite od neprijatelja, međutim, uključivala je i promišljanje mjera prevencije protiv širenja bolesti i njihova daljnjega širenja na Zapad. To će se osobito očitovati u okviru obrambenog bedema na granici s Osmanskim Carstvom, tzv. Vojne granice u sklopu koje su od osobite važnosti bili vješti kirurzi-ranarnici, koji su bili posebno

* **Katedra za obiteljsku medicinu, povijest medicine i medicinsku etiku, Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku** (Bruno Atalić, dr. med.); **Katedra za obiteljsku medicinu, povijest medicine i medicinsku etiku, Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku i Zavod za povijest i filozofiju znanosti, Odsjek za povijest medicinskih znanosti, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti** (prof. dr. sc. Stella Fatović-Ferenčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. S. Fatović-Ferenčić, Zavod za povijest i filozofiju znanosti, Odsjek za povijest medicinskih znanosti, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zagreb, Gundulićeva 24, stella@hazu.hr

Primljeno 29. siječnja 2007., prihvaćeno 24. svibnja 2007.



Slika 1. *Karta Kraljevine Slavonije i Slavonske krajine 1751. godine (ova je karta u javnoj domeni Wikipedije)*
Figure 1. *Map of The Kingdom of Slavonia and Slavonian Border in 1751 (map in Wikipedia public domain)*



Slika 2. *Zgrada nekadašnje vojne bolnice u Osijeku ((fotografiju je snimio Bruno Atalić)*
Figure 2. *Building of the former military hospital in Osijek (photography by Bruno Atalić)*

obučeni za zbrinjavanje ratnih ozljeda. Njihova uloga na ovome području bila je primarno usmjerena vojnim i protuepidemijskim ciljevima, a tek sekundarno i civilnim potrebama lokalnoga stanovništva.

Do sada je, međutim, pojavnost ovoga sloja medicinskih praktičara na području Osijeka ostala neistražena. Cilj ovoga rada bio je stoga, na temelju arhivskih izvora pohranjenih u Državnome arhivu u Osijeku ponajprije u okviru fonda: Komorska općina Unutarnji grad – Komorska općina Osijek Tvrđa – *Cammeral Stadt Esseg* za razdoblje 1696.–1786. godine[5] istražiti njihov identitet, podrijetlo, broj, ulogu i nadležnosti u Osijeku u razdoblju od 1687. do 1746. godine. Identifikacija ovih podataka upućuje na početke procesa profesionalizacije zdravstvene zaštite i važna je za razumijevanje daljnjih procesa razvoja organizacije zdravstva na području grada Osijeka.

Vojni utjecaj na razvoj zdravstva

U analiziranome razdoblju Osijek se nalazio na dalekoj periferiji Habsburške Monarhije i u neposrednoj blizini Vojne granice s Osmanskim Carstvom (slika 1.).[6] U njemu je bilo smješteno Generalno zapovjedništvo za cijelu Kraljevinu Slavoniju.[7] Zbog toga je u središnjem dijelu grada izgrađena vojna utvrda Tvrđa opasana bastionima i opkopima. U njoj su izgrađeni zgrada Generalnoga zapovjedništva, vojarne i skladišta za vojne potrebe, ali i zgrada Gradskoga magistrata, obiteljske kuće i trgovine za civilne potrebe. Vojni je utjecaj bio razvidan u svim aspektima života, uključujući organizaciju zdravstvene zaštite. Među najranije podatke o zdravstvenome osoblju ubrajaju se oni koji u popisu stanovništva iz 1697. godine spominju prvoga ljekarnika –*Her Appodecker* – Franza Ludwiga Pokornyja.[8] Već 1701. godine spominju se dvije ljekarne u registru Tvrđe: vojna – *castrensis* i javna – *civilis*. Znači da je samo desetljeće nakon oslobođenja od Turaka Osijek imao tri ljekarne i sve su tri bile smještene unutar zidina Tvrđe.[1]

U razdoblju od 1726. do 1730. godine u Osijeku je izgrađena vojna bolnica.[9] Sastojala se od dva krila: južnoga i zapadnoga (slika 2.). Sagrađena je na mjestu Kasim-pašine medrese u neposrednoj blizini isusovačke crkve svetoga Mihaela Arkanđela podignute na mjestu Kasim-pašine džamije. Crkva i bolnica su svojim smještajem istodobno bile i najveći simboli veličanstvene pobjede kršćanske civilizacije nad islamskom civilizacijom na ovome području.[9] Bolnica je bila namijenjena samo ranjenim vojnicima, pa su stanja liječena u njoj bile ponajprije vanjske ozljede, a ne unutarnje bolesti. To je razlog da se bolničko osoblje sastojalo samo od vojnih kirurga – *stabatalis chirurgus.* O prisutnosti vojnih kirurga u razdoblju od 1690. do 1700. godine (tablica 1) svjedoči spominjanje njihovih imena u fondu: Komorska općina Unutarnji grad – Komorska općina Osijek Tvrđa – *Cammeral Stadt Esseg* za razdoblje 1696.–1786. godine.[5]

Tablica 1. *Vojni kirurzi – stabatalis chyrurgus*
Table 1. *Military surgeons*

Razdoblje Period	Ime Name	Narodnost Nationality
1690.–1700.	Paul Weissenberger	Nijemac/German
1690.–1700.	Gerard Zester	Nijemac/German
1690.–1700.	Ferdinand Zach	Nijemac/German
1690.–1700.	Johann Purkhard	Nijemac/German
1690.–1700.	Martin Ziapuzzi	Talijan/Italian
1690.–1700.	Franz Krumplich	Nijemac/German
1690.–1700.	Servatius Ritter	Nijemac/German
1690.–1700.	Jakob Singer	Nijemac/German
1690.–1700.	Justus Sening	Nijemac/German
1690.–1700.	Engelbert Rumpf	Nijemac/German
1690.–1700.	Franz Reinhardt	Nijemac/German
1690.–1700.	Georg Nass	Nijemac/German
1690.–1700.	Franz Hueber	Nijemac/German

Paralelno se uz djelatnost vojnih kirurga u Osijeku razvija i djelatnost civilnih kirurga – *civis chyrurgus* – zaduženih za zbrinjavanje zdravstvenih potreba civilnoga stanovništva. Gradske su vlasti u pomanjkanju fizika nerijetko zanemarivale stroge propise u ograničenju rada kirurga. Budući da u Osijeku nisu još postojali školovani liječnici, a nemamo za taj period ni podatke o djelovanju zemaljskoga liječnika, djelokrug rada spomenutih civilnih kirurga bio je puno veći od onoga njihovih kolega u drugim dijelovima Habsburške Monarhije.[10] Primjerice, smjeli su propisivati recepte za sve vrste lijekova, liječiti vanjske ozljede, ali i unutarnje bolesti, što je usporedbe radi bilo nezamislivo u Beču toga vremena.[11] Njihova imena identificirali smo za razdoblje od 1700. do 1735. godine (tablica 2.).

Život vojnih i civilnih kirurga tekao je samo unutar zidina Tvrđe, koja je bila vojno-administrativno središte tadašnjega grada Osijeka i cijele Kraljevine Slavonije. Ondje su zajedno s vojnicima i ostalim doseljenicima tvorili njemačku

Tablica 2. *Civilni kirurzi – civis chyrurgus*
Table 2. *Civil surgeons*

Razdoblje Period	Ime Name	Narodnost Nationality
1700.–1735.	Ivan Gašpar Amon	Švicarac/Swiss
1700.–1735.	Heinrich Meyer	Nijemac/German
1700.–1735.	Ferdinand Rupert	Nijemac/German
1700.–1735.	Josef Auer	Nijemac/German
1700.–1735.	Giorgio Cavallar	Španjolac/Spanish
1700.–1735.	Franjo Simonović	Hrvat/Croatian
1700.–1735.	Antun Walter	Nijemac/German
1700.–1735.	Petar Walko	Nijemac/German
1700.–1735.	Franz Berner	Nijemac/German
1700.–1735.	Martin Dietz	Nijemac/German

govornu većinu nasuprot hrvatskoj govornoj većini okolnih naselja, koja će se postupno tijekom 18. stoljeća razviti u Gornji i Donji grad.[9] To je razvidno iz podatka sadržanog u Kapucinskim ljetopisima od 11. prosinca 1703. godine, koji se odnosi na zahtjev ljekarnika Franza Ludwiga Pokornyja, kraljevskoga vojnoga i garnizonskoga kirurga Franza Huebera i kraljevskoga štapskoga kirurga Georga Nassa da se postavi njemački kapucinski svećenik. Navedeni izrijekom izjavljuju da više ne žele slušati propovijedi i davati ispovijedi na hrvatskome jeziku.[12]

Nedvojbena je činjenica da su većina kirurga bili stranci, koji su s obzirom na nedostatak školovanijih liječnika uživali ugled i povjerenje građanstva. To je razvidno iz primjera *chyrurgusa* Ivana Gašpara Amona, koji je tri puta izabran za gradskoga suca u Tvrđi, i to u sljedećim razdobljima: 1705.–1709., 1713. i 1719.–1742.[13] Za svoj doprinos unaprjeđenju zdravstva i razvoju grada 1735. godine primio je austrijsko plemstvo. Doživio je 87 godina, što je u ono vrijeme bila duboka starost. Također postoje podatci da su kirurzi imali vlastitu svečanu misu u župnoj crkvi svetoga Mihaela Arkanđela u Tvrđi u deset sati za kvarte i svetkovinu svetih Kuzme i Damjana, zaštitnika liječničke profesije.[14]

Za razliku od nekih drugih gradova na našem području poput primjerice Dubrovnika (1452.), Zagreba (1466.) i Varaždina (1557.), koji su imali svoja udruženja, bratovštine i cehove, za Osijek ne postoje podatci o posebnim udruženjima kirurga-ranarnika niti raspolažemo podatcima o školovanju navedenih kirurga-ranarnika, koji rade u analiziranom razdoblju u Osijeku. Razlog tomu bila je malobrojnost kirurga-ranarnika, koji zbog toga nisu imali potrebu za organiziranjem u udruženja da bi se zaštitili od konkurencije. Ovu pretpostavku podupire i činjenica da lista poslova i zaduženja, koja je u to vrijeme u većim i razvijenim središtima poput Beča bila izdiferencirana,[10] kod osječkih kirurga-ranarnika nije bila strogo propisana, pa zato pretpostavljamo da su oni imali znatno šire nadležnosti.

To potvrđuje i činjenica da u promatranome razdoblju u Osijeku nije postojala razlika između *Badera* i školovanog kirurga. Termin *Bader* dolazi od njemačke riječi *baden* u značenju kupanje. Rabio se tijekom kasnoga srednjega vijeka i ranoga novoga vijeka za profesionalne djelatnike koji su radili u brijačnicama. Iako bi ispravan naziv za njih bio kupeljnici, u hrvatskome se jeziku uvriježio naziv brijači. Njihova primarna briga bila je tjelesna higijena, ali su također bili vješti u obavljanju jednostavnih kirurških zahvata. Oni su, također, redovito puštali krv svojim mušterijama da bi unaprijedili njihovo zdravlje u skladu s tada prevladavajućim humoralnim konceptom medicine. Iz ovog sloja postupno su se razvile odvojene profesije zubara i kirurga-ranarnika. U Habsburškoj Monarhiji članovi svih triju profesija bili su organizirani u cehove, polagali su posebne ispite



Slika 3. *Regulationen fur Baderen (fotografiju je snimio Bruno Atalić)*
Figure 3. *»Regulationen fur Baderen« (photography by Bruno Atalić)*

nakon naukovanja i morali su imati ispravne dozvole za prakticiranje svojih vještina.[11]

Iako je u Beču stroga podjela između navedenih profesija postojala od 1511. godine, ona očito u Osijeku nije bila od presudnoga značenja.[15] To možemo zaključiti na temelju dvaju ljetopisa, i to Franjevačkoga[3] te onoga Josipa Turkovića, župnika u Tvrđi.[14] Prvi datiran 13. travnja 1750. godine spominje sporazum između samostanskoga gvardijana i civilnoga kirurga-ranarnika Ivana Cammera o šišanju svih redovnika u samostanu u razdoblju od godinu dana za 13 forinti i 16 novčića. Drugi datiran 3. siječnja 1805. spominje župnikovo plaćanje 15 forinti civilnomu kirurgu-ranarniku Antunu Reinhardtu za godišnje usluge šišanja. Navedeno potvrđuje i sam sadržaj najstarijega poznatoga dokumenta o regulaciji medicinske prakse u Osijeku iz 1746. godine: *Regulationen für Baderen.*[5]

Ova pozicija osječkih kirurga-ranarnika, u kojoj su obnašali poslove koji su njihovim kolegama u ostalim dijelovima Habsburške Monarhije uskraćeni, promijenjena je nakon što je Magistratsko vijeće Tvrđe prihvatilo spomenute *Regulationen für Baderen* 12. rujna 1746. godine (slika 3.).[5] Neposredni povod za njihovo donošenje bila je tužba kirurga-Badera Lorenza Nichloscha podignuta pet dana ranije protiv pacijenta Melchiora Nickhla, trgovca iz Miterwaldta u Tirolu, koji nije platio račun za pružene medicinske usluge. U njoj se navodi da je optuženik boravio tri tjedna u njegovoj brijačnici-bolnici i da je za svoj trud od njega potraživao 24 forinte, a da je primio svega 6 forinti, pa mu optuženik duguje još 18 forinti, za koje se nada da će ih Magistratsko vijeće moći utjerati od optuženika. Eheweib Getraut, zastupnik optuženika, izjavio je da je njegov klijent prvo poslao po Egidiuma Schilla, gornjogradskoga kirurga-Badera, ali budući da on cijeli dan nije uspio doći, obratio se za pomoć Lorenzu Nichloschu. On ga je obilazio 12 ili najviše 13 dana i propisao mu je svega 3 recepta, na koje je lijekove sam kupio i platio u ljekarni, pa je zbog toga nekršćanski tražiti 24 forinte za tako malo djelatnosti. Nichlosch je na to replicirao da ga je svaki dan tri puta obilazio.[5]

Magistratsko vijeće u svojoj odluci navodi da su ga brojne tužbe građana protiv kirurga-Badera zbog njihove raznovrsne, precijenjene i za život opasne djelatnosti navele na donošenje službene regulacije njihove medicinske djelatnosti. Ono je zatražilo stručno mišljenje doktora medicine Georga Pfistera, carskoga i kraljevskoga vojnoga liječnika iz Osijeka, koji je izjavio da je u navedenome slučaju Lorenz Nichlosch djelovao bez formalnoga znanja i da mu optuženi

Tirolac ništa ne duguje. On navodi da je Njegova Ekscelencija grof Khevenhiller 6. lipnja 1737. godine u slavno sjećanje na careve i kraljeve Ferdinanda I., Rudolfa II., Ferdinanda III., Leopolda I. i Karla VI., a prije vladavine Marije Terezije (1740.–1780.) proglasio Odredbu utemeljenu na Ustavu i Statutu, kojom su regulirane ovlasti pojedinih medicinskih praktičara na području Habsburške Monarhije. Njome se brijačima-Baderima zabranjuje svako liječenje, a kirurzima-ranarnicima dopušta samo liječenje vanjskih ozljeda.[5]

Magistratsko vijeće na temelju te Odredbe donosi svoju Regulaciju:

1. kirurzi-*Baderi* smiju liječiti samo vanjske ozljede i zabranjeno im je liječenje unutarnjih bolesti
2. kirurzi-*Baderi* ne smiju pisati recepte za lijekove, a magistrima farmacije je zabranjeno izdavati lijekove na njihove recepte, već samo na recepte pravih doktora medicine
3. vrijednost prvoga liječničkoga pregleda iznosi 1 forintu, a svakoga sljedećega pregleda 30 krajcara, dok vrijednost kirurškoga pregleda iznosi svega 12 krajcara, a svi neovlašteni pregledi su besplatni.

Navedena *Regulacija* najstariji je poznati pravni dokument o regulaciji medicinske prakse u Osijeku.[5] Gradsko vijeće moglo ju je proglasiti tek nakon dolaska školovanih liječnika u Osijek, između koji se Johann Gottfried Hartwig prvi spominje u zapisu iz 1728. godine.[13] Unatoč tomu kirurzi su ostali važan dio gradske zdravstvene zaštite, što je do osobitoga izražaja dolazilo u razdobljima epidemija.[16]

Rasprava i zaključci

U ovome smo radu iznijeli do sada nepoznate podatke o službi vojnih i civilnih kirurga na području grada Osijeka u razdoblju od 1687. do 1746. godine. Pojavnost medicinskih praktičara i izgradnja vojne bolnice u Osijeku u razdoblju od 1726. do 1730. godine značili su pomak u liječenju pučanstva od prethodnih monastičkih pristupa prema početcima organizirane zdravstvene zaštite. Navedenomu su znakovito pridonijele i specifične okolnosti položaja samoga grada Osijeka te vojno-političke obrambene strategije na čitavome području Slavonije, koje su uključivale i organizaciju zdravstvene skrbi.

Nedostatak školovanih liječnika očitovao se na području grada Osijeka u prisutnosti kirurga, koji su ovdje imali dozvole za znatno širi djelokrug djelatnosti nego na ostalim područjima Habsburške Monarhije. Skala njihovih djelatnosti obuhvaćala je liječenje i vanjskih ozljeda i unutarnjih bolesti, no jednako tako i usluge brijanja i šišanja kao što je razvidno iz podastrijetih arhivskih dokumenata u ovome radu.

Iako ne postoje potpuni podatci o njihovu podrijetlu, proučavanjem njihovih imena možemo zaključiti da su uglavnom dolazili iz njemačkih govornih područja Habsburške Monarhije. Njihovo naseljavanje povezano je s općom repopulacijom Kraljevine Slavonije, koja je tijekom turskih osvajanja i povlačenja tijeku 16. i 17. stoljeća bila gotovo potpuno depopulirana. S druge strane, postojala je stalna potreba za kirurzima-ranarnicima zbog neposredne blizine Vojne granice, koja je bila vitalna za obranu novooslobođenih zemalja od Turaka. U to vrijeme nisu postojale obrazovne ustanove za kirurge u Kraljevini Slavoniji, a najbliža se nalazila u Beču.[10] Također tijekom proučavanoga razdoblja Kraljevina Slavonija bila je pod direktnom upravom Carske dvorske komore u Beču, pa zbog važnosti grada Osijeka kao njezina središta možemo slobodno zaključiti da su spomenuti kirurzi slani direktno iz metropole u provinciju. Pretpostavljamo stoga da je riječ o aprobiranim kirurzima, odnosno onima koji su završili propisanu edukaciju i položili standardizirani ispit.

Iz dokumenta prikazanih u ovome radu razvidno je da su kirurzi u Osijeku bili cijenjeni te da su uživali i svojevrsne privilegije. To, međutim, nije bila neuobičajena pojava niti specifikum osječkoga područja, već opća pojava od razine srednjovjekovlja nadalje. U literaturi se često navodi primjer kirurga i brijača Mihajla Daba, koji je godine 1430. dobio za svoje zasluge plemićku titulu od kralja Sigismunda, a grb mu je sadržavao tri srebrna zuba i ruku koja je držala zub.[17]

Sljedeći pomak prema organizaciji zdravstva na ovome području očituje se u dolasku prvoga školovanoga liječnika Johanna Gottfrieda Hartwiga, čije je djelovanje na području grada Osijeka zabilježeno 1728. godine. On nedvojbeno nije direktno utjecao na bolju regulaciju i smanjenje djelokruga rada kirurzima. Taj pomak dogodio se istom 1737. godine odredbom, kojom su regulirane ovlasti pojedinih medicinskih praktičara na području čitave Habsburške Monarhije. Međutim, ona je na području grada Osijeka zaživjela tek nakon prihvaćanja spomenutih *Regulationen für Baderen* 1746. godine.[5] U ovom radu upozorili smo na sadržaj i značenje ove odredbe te je datirali prema arhivskoj dokumentaciji, korigirajući dataciju Vladimira Utvića, koji ju smješta u 1762. godinu.[8]

Ovaj je rad rezultat istraživanja na projektu »Hrvatski medicinski identitet i njegov europski kontekst« broj 101-101-25-55-25-53, financiranom od Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske.

LITERATURA

1. *Živaković-Kerže Z.* Svaštice. Osijek: Hrvatski institut za povijest; 1997.
2. *Živaković-Kerže Z.* Svaštice iz Staroga Osijeka. Osijek: Hrvatski institut za povijest; 2001.
3. Diarium sive prothocollium venerabilis Conventus Sanctae Crucis inventae Essekini intra muros ab anno 1686 usque ad annum 1890. (Hrvatski prijevod) u Sršan S. Osječki ljetopisi 1686. – 1945. Osijek: Povijesni arhiv u Osijeku; 1993.
4. *Gaćina S, Ivanković GM.* Planovi i vedute Osijeka. Osijek: Muzej Slavonije Osijek; 1996.
5. *Državni arhiv u Osijeku;* Fond: Komorska općina Unutarnji grad – Komorska općina Osijek Tvrđa – Cammeral Stadt Esseg; Prothocolum der Stadt Rathaus die Esseg von 1696. bis 1786.; Uprava i javne službe do 1945.
6. *Vodopija J.* (ur.) Sanitarni kordon nekad i danas. Zagreb: Zbor liječnika Hrvatske i Zavod za zaštitu grada Zagreba; 1978.
7. *Mažuran I.* Osnivanje Vojne granice u Slavoniji 1702. godine. Osijek: Povijesni arhiv u Osijeku; 2005.
8. *Firinger K, Utvić V.* Povijest bolničkih ustanova u Osijeku od 1739. do 1930. Osijek: Opća bolnica Osijek; 1970.
9. *Plevnik B.* Stari Osijek. Osijek: Muzej Slavonije Osijek; 1987.
10. *Horn S.* Das Cosmas und Damiansfest der Wiener medizinischen Fakultät. Repräsentation und Identifikation. Wien: In: Thomas Aigner (ed.) Volksreligiosität in der Frühen Neuzeit; 2003.
11. *Endlicher S.* Die älteren Statuten der Wiener medizinischen Fakultät nebst einer systematischer Zusammenstellung der auf diese bezüglichen gesetzlichen Bestimmungen.Wien; 1847.
12. Historia domestica in qua memorata digna provinciae, pecculialiter vero Conventus huius Essegginensis compendiose referuntur, ad usum tunc existentium, accommodata ac Exarari incepta anno 1763. (Hrvatski prijevod) u Sršan S. Osječki ljetopisi 1686. – 1945. Osijek: Povijesni arhiv u Osijeku; 1993.
13. Mažuran I. Najstariji zapisnik Općine Osijek – Tvrđa od 1705. do 1746. godine. Osijek: Povijesni arhiv u Osijeku; 1965.
14. Diarium Parochialis ecclesiae Interioris civitatis Essek Sancto Michaeli Archangelo dictate domus parochialis casuumque rarius contigentium ab anno 1798; sub Antonio Josepho Turkovics in Superiore civitate Essek anno 1757 nato, parocho et vicearchidiacino loci. (Hrvatski prijevod) u Sršan S. Osječki ljetopisi 1686. – 1945. Osijek: Povijesni arhiv u Osijeku; 1993.
15. *Miedler-Leimer S.* Bader und Wundärzte in frühneuzeitliches Tal Wachau (1523.–1679.). Wien: Phil. Diss.; 1998.
16. *Sršan S.* Zapisnik općine Osijek – Tvrđa od 1745. do 1770. godine. Fond: Građa za povijest Osijeka i Slavonije; Osijek: Sveučilište u Osijeku, Povijesni arhiv u Osijeku, 1987.
17. *Kallay J.* Iz zgodovine stomatologije. Pro medico 1972;6:92–9.

Pisma uredniku
Letters to the Editor

TRANSLUMINALNA ENDOSKOPSKA KIRURGIJA KROZ PRIRODNE OTVORE

N. O. T. E. S. – NATURAL ORIFICE TRANSLUMINAL ENDOSCOPIC SURGERY

Poštovani gospodine glavni uredniče,

Unatrag petnaestak godina svjedoci smo razvoja i primjene minimalno invazivnih kirurških tehnika koje su umnogome zamijenile otvorene, tradicionalne kirurške zahvate. Tako primjenom endoskopske kirurgije kirurzi mogu izbjeći velike rezove trbušne stijenke, jer se u trbušnu šupljinu pristupa kroz svega nekoliko milimetara velike otvore. Međutim, danas se već izvode operacije pri kojima se izbjegavaju i ti mali rezovi trbušne stijenke.[1]

Dosad razvijene i korištene tehnike minimalno invazivne terapije, poput endoskopske kirurgije i fleksibilne endoskopije,[2–6] poslužile su kao osnova za razvoj nove revolucionarne metode – kirurških zahvata kroz prirodne, tjelesne otvore. Tako se savitljivi instrument (poboljšani fleksibilni endoskop) potreban za zahvat uvodi kroz usta odnosno želudac, čmar odnosno završno debelo crijevo, kroz mokraćnu cijev i mokraćni mjehur te rodnicu. Zatim se preko reza na stijenci želuca, debelog crijeva, mokraćnog mjehura ili rodnice pristupa u trbušnu šupljinu na mjesto gdje zahvat treba biti izveden. Kroz savitljivi instrument prolazi hladno svjetlo i kroz njegovu se optiku slika unutrašnjosti tijela prenosi na monitor. Kroz instrument prolaze i radni kanali kroz koje se uvlače drugi savitljivi instrumenti, kojima se izvode sami zahvati. Nakon završetka zahvata, instrument se izvlači iz trbušne šupljine, a otvor na stijenci organa zatvori.[7–10]

Vjeruje se da se tako još i više smanjuje ionako mala kirurška ozljeda koja nastaje pri izvođenju endoskopskih kirurških zahvata, kao i stres i bol za bolesnika. Dakako, tako bi se izbjegao i kirurški rez na trbuhu, kao i sve moguće komplikacije s ranama i kasniji ožiljci. Predviđa se da bi se ove operacije mogle izvoditi i bez opće anestezije, odnosno da bi bolesnici možda bili samo sedirani. Nakon obavljenog zahvata bolesnici bi ustajali, napuštali bolnicu i ponašali se potpuno jednako kao i prije operacije.

Tako se, na primjer, ovom metodom žučni mjehur ili crvuljak mogu odstraniti preko usta ili kroz rodnicu, kao što je već i činjeno, doduše svega kod nekoliko bolesnika. Zahvati na ljudima su još uvijek u fazi ispitivanja i za njihovo izvođenje treba posebna dozvola.[11,12]

Naravno, nove, napredne tehnologije i instrumenti potrebni za ovakve zahvate moraju udovoljiti vrlo specifičnim zahtjevima i razvijati se paralelno s kirurškom tehnikom. Budući da je kirurgija kroz prirodne otvore novi kirurški pristup, istraživanja su do sada većinom obavljana na životinjama, najviše svinjama. Tako je do sada na životinjama ovom tehnikom izvedeno odstranjivanje žučnog mjehura, crvuljka, jajovoda i jajnika te nadbubrežne žlijezde, biopsija jetre, zahvati na želucu i crijevima (gastrojejunalna anastomoza), odstranjivanje slezene i drugi zahvati.[13–19]

Iako kirurgija kroz prirodne otvore, bez vidljivih rezova i vanjskih ožiljaka još uvijek nije u širokoj primjeni, već i dosad izvedeni zahvati golem su napredak. Svakim izvedenim zahvatom ovaj revolucionarni kirurški pristup prolazi test liječnika i bolesnika, a buduća široka primjena ovisit će upravo o tim rezultatima.

I sama istraživanja na životinjama izvode se u svega nekoliko gradova u svijetu. I Split se, kao prvi grad u Hrvatskoj i ovom dijelu Europe, uključio u ovo istraživanje najnovije kirurške grane. Tako je u Laboratoriju za eksperimentalnu kirurgiju Medicinskog fakulteta 29. lipnja 2007. godine izvršen prvi eksperimentalni zahvat transluminalne endoskopske kirurgije kroz prirodne otvore. Na anesteziranoj svinji je s pomoću gastroskopa (GIF-160, Olympus, Tokio) izvršena gastrotomija te potom i eksploracija trbušne šupljine. Potom je urađena cistotomija, podvezivanje jajovoda i odstranjivanje jajovoda, kao simulacija endoskopske apendektomije. Naposljetku je i kroz rodnicu urađena biopsija jetre i kolecistektomija. Upravo su ovakve eksperimentalne operacije na svinjama važne kako za uvježbavanje operacijske tehnike i samog tima tako i za unaprjeđivanje opreme i instrumentarija.

Razvitak ove vrste kirurgije ovisit će prije svega o rezultatima kirurških zahvata. Naravno da postoje brojne dvojbe. Tako se još uvijek istražuje najbolji i najsigurniji način pristupa u trbušnu šupljinu. Rade se istraživanja i operacije s pristupom kroz želudac, rodnicu, završno crijevo. Svaki od navedenih organa treba odgovarajuće pripremiti antiseptičnim otopinama, uz vjerojatnu antibiotsku profilaksu. Također, većina autora se slaže da je otvor na stijenci organa potrebno i odgovarajuće zatvoriti nakon završenog zahvata. To se može činiti šavovima s pomoću posebnog instrumenta, izravnim šivanjem ili postavljanjem kvačica ili diska. [20–24] Nadalje, postoje problemi s nesavršenim instrumentima, koji su preuzeti iz dijagnostičko-intervencijske fleksibilne endoskopije. Kao takvi nisu sasvim pogodni za ove zahvate, a problemi postoje ne samo prilikom izvođenja zahvata neadekvatnim instrumentima u malome vidnom polju nego i u pristupu u trbušnu šupljinu, pozicioniranju i zadržavanju položaja u trbušnoj šupljini i slično. [25–28] Uz brojne nedostatke i nedoumice, ipak se ova kirurška tehnika svakim danom usavršava. Posljednje važno pitanje je tko bi ove operacije trebao izvoditi? [29] Danas se u timovima za eksperimente i same zahvate obično nalaze kirurg i interventni gastroenterolog. Ne zna se hoće li u budućnosti trebati educirati posebne stručnjake koji bi se bavili kako endoskopskom kirurgijom tako i interventnom gastroenterologijom, a naposljetku i transluminalnom endoskopskom kirurgijom kroz prirodne otvore. Tako bi se ti stručnjaci mogli zvati endoskopski gastroenterolozi, endoskopski gastroenterološki kirurzi ili nekako drugačije.[30–31] Bilo kako bilo, može se reći da je vrijeme endoskopske transluminalne krurgije kroz prirodne otvore već počelo. Odnedavna uzrečica za ovu vrstu zahvata »jednog dana« postalo je »danas«.

Zdravko Perko, Jasenka Kraljević
Odjel za digestivnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Klinička bolnica Split

LITERATURA

1. Natural Orifice Surgery Consortium for Assessment and Research (NOSCAR™) International Conference on Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery (NOTES™) http://www.noscar.org/conference06.html
2. *Rogers BHG, Cicurrel NJ, Seed RW.* Transgastric needle aspiration of infected and noninfected pancreatic pseudocysts. Gastrointest Endosc 1975;21:133–4.
3. *Vilmann P, Hancke S, Henriksen FW, Jacobsen GK.* Endosonographically-guided fine needle aspiration biopsy of malignant lesions in the upper gastrointestinal tract. Endoscopy 1993;25:523–7.
4. *Seifert H, Wehrmann T, Schmitt T, Zeuzem S, Caspary WF.* Retroperitoneal endoscopic debridement for infected peripancreatic necrosis. Lancet 2000;356:653–5.
5. *Ceppa FA, Gagne DJ, Papasavas PK, Caushaj PF.* Laparoscopic transgastric endoscopy after Roux-en-Y gastric bypass. Surg Obes Relat Dis 2007;3:21–4.
6. *Peters M, Papasavas PK, Caushaj PF, Kania RJ, Gagne DJ.* Laparoscopic transgastric endoscopic retrograde cholangiopancreatography for benign common bile duct stricture after Roux-en-Y gastric bypass. Surg Endosc 2002;16:1106.
7. ASGE/SAGES Working Group on Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery White Paper 2005. Gastrointest Endosc 2006;63: 199–203.
8. *Kalloo AN, Singh VK, Jagannath SB, Niiyama H, Hill SL, Vaughn CA.* Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. Gastrointest Endosc 2004;60:114–7.
9. *McGee MF, Rosen MJ, Marks J, Onders RP, Chak A, Faulx A.* A primer on natural orifice transluminal endoscopic surgery: building a new paradigm. Surg Innov 2006;13:86–93.
10. *Pearl JP, Ponsky JL.* Natural orifice transluminal endoscopic surgery: Past, present and future. J Min Access Surg 2007;3:43–6.
11. *Rao GV, Reddy DN.* Transgastric appendectomy in humans. Usmena komunikacija (prikazano kao usmeno priopćenje na Svjetskom kongresu gastroenterologa). Montreal, rujan 2006.
12. *Wagh MS, Thompson CC.* Surgery insight: natural orifice transluminal endoscopic surgery – an analysis of work to date. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2007 Jul;4(7):386–92. Review.
13. *Jagannath SB, Kantsevoy SV, Vaughn CA, Chung SS, Cotton PB, Gostout CJ.* Peroral transgastric endoscopic ligation of fallopian tubes with long-term survival in a porcine model. Gastrointest Endosc 2005; 61:449–53.
14. *Kantsevoy SV, Jagannath SB, Niiyama H, Chung SS, Cotton PB, Gostout CJ.* Endoscopic gastrojejunostomy with survival in a porcine model. Gastrointest Endosc 2005;62:287–92.
15. *Park PO, Bergstrom M, Ikeda K, Fritscher-Ravens A, Swain P.* Experimental studies of transgastric gallbladder surgery: cholecystectomy and cholecystogastric anastomosis. Gastrointest Endosc 2005;6:601–6.
16. *Wagh MS, Merrifield BF, Thompson CC.* Endoscopic transgastric abdominal exploration and organ resection: initial experience in a porcine model. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3: 892–6.
17. *Wagh MS, Merrifield BF, Thompson CC.* Survival studies after endoscopic transgastric oophorectomy and tubectomy in a porcine model. Gastrointest Endosc 2006;63:473–8.
18. *Merrifield BF, Wagh MS, Thompson CC.* Peroral transgastric organ resection: a feasibility study in pigs. Gastrointest Endosc 2006;63:693–7.
19. *Sumiyama K, Gostout CJ, Rajan E, Bakken TA, Deters JL, Knipschield MA.* Pilot study of the porcine uterine horn as an in vivo appendicitis model for development of endoscopic transgastric appendectomy. Gastrointest Endosc 2006;64:808–12.
20. *Raju GS, Ahmed I, Shibukawa G, Poussard A, Brining D.* Endoscopic clip closure of a circular full-thickness colon resection in a porcine model (with videos). Gastrointest Endosc 2007;65.
21. *Pham BV, Raju GS, Ahmed I, Brining D, Chung S, Cotton P.* Immediate endoscopic closure of colon perforation by using a prototype endoscopic suturing device: feasibility and outcome in a porcine model (with video). Gastrointest Endosc 2006;64:113–9.
22. *Raju GS, Pham B, Xiao SY, Brining D, Ahmed I.* A pilot study of endoscopic closure of colonic perforations with endoclips in a swine model. Gastrointest Endosc 2005;62:791–5.
23. *Raju GS, Ahmed I, Brining D, Xiao SY.* Endoluminal closure of large perforations of colon with clips in a porcine model (with video). Gastrointest Endosc 2006;64:640–6.
24. *Sclabas GM, Swain P, Swanstrom LL.* Endoluminal methods for gastrotomy closure in natural orifice transenteric surgery (NOTES). Surg Innov 2006;13:23–30.
25. *Pasricha P, Kozarek R, Swain P, Swanstrom L, Raju G, Gross S.* A next generation therapeutic endoscope: development of a novel endoluminal surgery system with »birds-eye« visualization and triangulating instruments (abstract). Gastrointest Endosc 2005;61:AB106
26. *Vosburgh KG, San Jose Estepar R.* Natural orifice transluminal endoscopic surgery (notes): An opportunity for augmented reality guidance. Stud Health Techn Inform 2007;15:485–90.
27. *Swanstrom LL.* Current technology development for natural orifice transluminal endoscopic surgery. Cir Esp 2006;80:283–8.
28. *Bardaro SJ, Swanstrom L.* Development of advanced endoscopes for Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES). Minim Invasive Ther Allied Technol 2006;15:378–83.
29. *Ponsky JL.* Gastroenterologists as surgeons: what they need to know (editorial). Gastrointest Endosc 2005;61:454.
30. *Rattner D, Kalloo A.* White Paper: ASGE/SAGES Working Group on Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery. Surg Endosc 2006; 20:329–33.
31. *Malik A, Mellinger JD, Hazey JW, Dunkin BJ, MacFadyen BV, Jr.* Endoluminal and transluminal surgery: current status and future possibilities. Surg Endosc 2006;20:1179–92.

BRZO PROGREDIRAJUĆA DISPNEJA: RAZMIŠLJAMO LI O TUMORIMA SRCA?

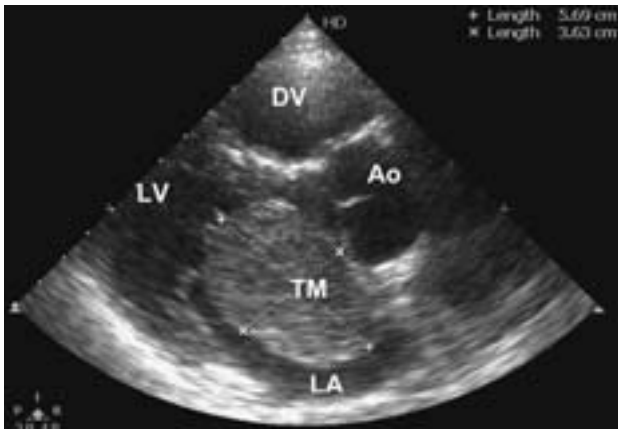
RAPID PROGRESSIVE DYSPNEA: DO WE CONSIDER CARDIAC TUMOURS?

Poštovani gospodine glavni uredniče,

Incidencija primarnih tumora srca iznosi od 0,002% do 0,33%, a 75–80% od tog broja čine miksomi.[1,2] Široka primjena ehokardiografije rezultirala je češćim pronalaženjem srčanih tumora u asimptomatskoj fazi, kao i značajnim skraćenjem vremena od pojave simptoma do postavljanja konačne dijagnoze, koje je s nekadašnjih 5–12 mjeseci tijekom posljednjih desetak godina smanjeno na oko 3 mjeseca.[1,2] Ipak, naša se iskustva razlikuju od prethodnog navoda.

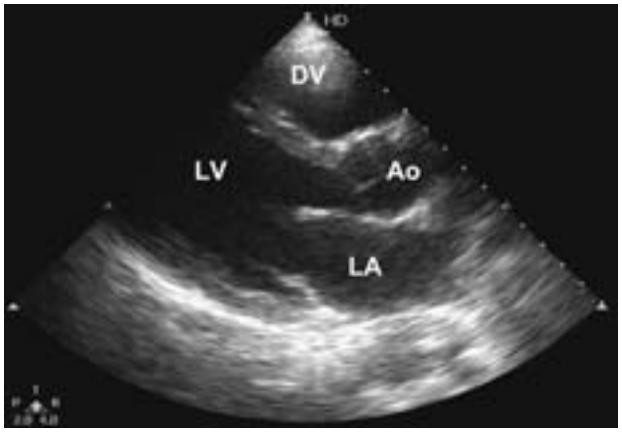
45-godišnji pomorac hospitaliziran je na kardiološkom odjelu radi prijeoperativne obrade, nakon što mu je ambulantnim ehokardiografskim pregledom dijagnosticiran tumor srca. Tijekom posljednjih 10-ak mjeseci bolesnik je primjećivao sve slabije podnošenje tjelesnih aktivnosti. U početku je nedostatak zraka osjećao samo prilikom hoda uz uspon, a tijekom 2–3 mjeseca prije hospitalizacije već prilikom bržeg hoda po ravnome. Posljednjih mjeseci spavao je s povišenim uzglavljem, no unatoč tomu se gotovo svake noći budio zbog kašlja praćenog sukrvavim iskašljajem. Od prvih simptoma do ehokardiografske dijagnoze izvršio je 3 liječnička pregleda, posljednji 30-ak dana prije hospitalizacije u inozemnoj klinici, u gradu u kojem se zatekao tijekom jedne od plovidba. Nakon normalnih nalaza elektrokardiograma, »rutinskih« hematoloških i biokemijskih parametara, rendgenograma torakalnih organa i bronhoskopije savjetovan mu je kardiološki pregled. Do navedenih tegoba bio je potpuno zdrav, bez standardnih čimbenika kardiovaskularnog rizika.

Prilikom pregleda bolesnik je bio orijentiran, normalne osteomuskularne građe i uhranjenosti, eupnoičan, afebrilan, normalno kolorirane kože, bez periferne limfadenopatije.



Slika 1. *Ehokardiogram u parasternalnoj dugoj osi: tumor na peteljci (TM) iz lijevog atrija (LA) u dijastoli protrudira kroz mitralno ušće u lijevi ventrikul (LV); površina mitralnog ušća procijenjena je na 0,8 cm^2. Ao – aorta, DV – desni ventrikul*

Figure 1. *Parasternal long-axis echocardiogram: a left atrial (LA) tumor (TM) with a stalk extend through the mitral valve into the left ventricle (LV) on diastole; mitral valve area was estimated on 0.8 cm^2. Ao – aorta; DV – right ventricle*



Slika 2. *Postoperativno, ehokardiogram u parasternalnoj dugoj osi prikazuje prazan lijevi atrij (LA) i normalnu morfologiju mitralnog ušća. LV – lijevi ventrikul; DV – desni ventrikul; Ao – aorta*

Figure 2. *Postoperative, parasternal long-axis echocardiogram shows the empty left atrium (LA) and normal mitral valve morfology. LV – left ventricle; DV – right ventricle; Ao – aorta*

Vene vrata bile su normalno punjene, a karotidne arterije očuvanih pulzacija bez stenotičnih šumova. Nad plućima je zabilježen normalan šum disanja. Akcija srca bila je pravilna, frekvencije oko 50/min, tonovi oslabljena intenziteta, a nad iktusom – napose u lijevome dekubitalnom položaju – bio je čujan fenomen tumorskog plopa te tihi (1–2/6) protosistolički šum. Vrijednosti arterijskog tlaka (120/70 mmHg), klinički status trbuha i udova bili su bez patoloških odstupanja. Elektrokardiografski je potvrđen sinusni ritam frekvencije 48/min, fiziološka električna os, inkompletan blok desne grane Hisova snopa. Hematološki i biokemijski parametri bili su u referentnim rasponima.

Transtorakalnom ehokardiografijom (TTE) u lijevom atriju prikazan je jasno ograničen, mobilan tumor dimenzija 57x36 mm, koji je peteljkom bio pričvršćen za interatrijski septum u području fose ovalis. Ehokardiografske karakteristike tumora su s velikom vjerojatnošću upućivale na miksom. Tumor je u sistoli gotovo u cijelosti ispunjavao lijevi atrij, a u dijastoli je prolabirao u lijevi ventrikul uzrokujući hemodinamski značajnu opstrukciju mitralnog ušća – area je procijenjena na 0,8 cm^2, što je ekvivalent kritične mitralne stenoze (sl. 1). Nije zabilježena pulmonalna i/ili trikuspidalna regurgitacija, niti skraćenje akceleracijskog vremena na pulmonalnoj valvuli, što je unatoč simptomima govorilo protiv značajnog povišenja tlakova u plućnom krvotoku. Ostali ehokardiografski pokazatelji bili su u referentnim rasponima. Isti je nalaz potvrđen i transezofagealnom ehokardiografijom (TEE). Kirurškim zahvatom tumor je odstranjen u cijelosti. Patohistološki je potvrđen miksom. Postoperativni oporavak protekao je bez komplikacija pa je bolesnik 10. postoperativnog dana otpušten s kardiokirurškog odjela. Mjesec dana nakon otpusta ehokardiografskim pregledom nisu zabilježena patološka odstupanja (sl. 2).

Gotovo 75% miksoma srca nalazi se u lijevom atriju pričvršćeno peteljkom za interatrijski septum u području fossae ovalis.[2,3] Ipak, miksomi se mogu naći i u drugim šupljinama srca (desni atrij 18%; desna klijetka 4%; lijeva klijetka 4%) ili na bilo kojem od zalistaka srca. U pravilu se otkrivaju u dobi od 30 do 60 godina, pretežno u žena, najčešće kao sporadični oblici, a u tek nešto manje od 10% slučajeva opažena je obiteljska pojavnost.[2] U trenutku postavljanja dijagnoze većina bolesnika s miksomom srca ima jedan ili nekoliko simptoma iz klasične trijade koju čine konstitucijski simptomi, sistemne ili plućne embolije i opstrukcija srčanih ušća. Nerijetko je prvi znak miksoma nagla smrt.[2]

Prosječna brzina rasta miksoma procjenjuje se na 0,24–1,6 cm na godinu.[2] Miksomi lijevog atrija uzrokuju simptome kad dosegnu veličinu od oko 7 cm, dok su simptomatski miksomi desnog atrija najčešće i do 2 puta veći. Na vrijeme pojave simptoma, napose na opstrukciju srčanih ušća, osim veličine značajno utječe duljina peteljke i konzistencija tumora. Dulja peteljka i mekša konzistencija omogućuju dublje prodiranje tumora kroz srčano ušće, stoga i raniju pojavu opstrukcije.[2,4]

Za postavljanje dijagnoze tumora srca najčešće je dostatna TTE. TEE, pak, omogućuje jasniji prikaz manjih tumora (1–3 mm u promjeru), točniji prikaz hvatišta peteljke tumora za stijenku srčane šupljine, precizniju karakterizaciju njihove veličine, oblika i odnosa s ostalim strukturama srca, kao i razlikovanje tumorskih od drugih intrakavitarnih tvorbi.[3,5,6] Prednost TEE je osobito izražena u bolesnika s lošijim TTE prikazom (primjerice u adipoznih bolesnika i/ili u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti).[3,5,6] Specifičan ehokardiografski nalaz (oblik, smještaj, mobilnost, hvatište peteljke tumora), uz karakteristične kliničke i laboratorijske pokazatelje, s visokom pouzdanošću upućuje na dijagnozu miksoma.[2] Unatoč navedenomu, nerijetko su moguće zabune zbog kojih se definitivna dijagnoza intrakavitarnih tvorbi postavlja tek na temelju rezultata patohistološke obrade.[5]

Jedino liječenje miksoma je kirurški zahvat kojim se prevenira opstrukcija srčanog ušća, uklanja mogućnost embolizacije u sistemni ili plućni krvotok, uspostavljaju normalni hemodinamski odnosi i postiže potpuno izlječenje.[1,2,4] Iz navedenih razloga od osobitog je značenja pravodobno postavljanje dijagnoze.

Unatoč dojmu da su simptomi tumora srca općepoznati, prikazani slučaj i naša ranija iskustva[5,6] upućuju na značajno vrijeme od početka simptoma do konačne dijagnoze. Osobito je indikativno da je bolesnik tijekom 10-mjesečnoga simptomatskog perioda izvršio nekoliko liječničkih pregleda pri kojima nije opažen auskultacijski nalaz tumorskog plopa te da je, unatoč tipičnim kardiološkim simptomima, najprije podvrgnut pulmološkoj obradi. Ovim prikazom že-

limo podsjetiti da je u diferencijalnoj dijagnostici brzo progredirajuće dispneje, napose u mlađih osoba bez čimbenika kardiovaskularnog rizika i anamnestičkih podataka koji bi upućivali na moguću valvularnu grešku (primjerice, preboljela reumatska vrućica), potrebno razmatrati i opstrukciju srčanih ušća intrakavitarnim tumorom.

Damir Fabijanić
Kardiološki odjel Firule, KBC Split, Split
Igor Rudež
Kardiokirurški odjel, KB Dubrava, Zagreb
Gradimir Čolić
Privatna internistička ordinacija, Metković

LITERATURA

1. *Shapiro LM.* Cardiac tumours: diagnosis and management. Heart 2001; 85:218–22.
2. *Reynen K.* Cardiac myxomas. N Engl J Med 1995;333:1610–17.
3. *Otto MC.* Cardiac masses and potential cardiac source of embolus. U: Otto CM, urednik. Textbook of clinical echocardiography, 3. izdanje. Philadelphia: Saunders; 2004, str. 407–29.
4. *Fabijanić D, Rudež I, Kardum D i sur.* Pulmonary embolism due to the right atrial myxoma. Coll Antropol 2006;30:933–6.
5. *Rudež I, Fabijanić D, Radić M i sur.* Massive subacute pulmonary embolism due to the right atrial thrombus initially diagnosed as myxoma. Circ J (u tisku).
6. *Fabijanić D, Giunio L, Vujičić M i sur.* Right atrial pacemaker lead thrombosis incidentally detected by transesophageal echocardiography. Coll Antropol 2005;29:161–3.

BIFOSFONATI U PREVENCIJI I LIJEČENJU BUBREŽNE OSTEODISTROFIJE

BISPHOSPHONATES IN PREVENTION AND TREATMENT OF RENAL OSTEODYSTROPHY

Poštovani gospodine glavni uredniče,

Posljednih desetljeća raste uporaba bifosfonata u bolesnika s različitim oblicima bubrežne bolesti. Rasprostranjeno je mišljenje da je primjena bifosfonata u bolesnika s bubrežnom bolešću, ili čak s bubrežnim zatajenjem, sigurna i da je zaštitno djelovanje bifosfonata na kost koje se s lakoćom može dokazati za bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom, moguće postići i u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB), kroničnim zatajenjem bubrega (KZB), kao i u bolesnika s transplantiranim bubregom.[1,2] Za sada su podaci vezani uz ovu temu ograničeni na svega nekoliko opservacijskih istraživanja, a vrlo je malo podataka dobivenih na temelju randomiziranih ili drugih kontroliranih studija. Klinička praksa ne obiluje iskustvom na ovom području. Mogućnost da liječnici prepoznaju osteodistrofiju kao ozbiljan problem kroničnih bubrežnih bolesnika uvelike ovisi o njihovu zanimanju za ovo područje medicine. Od posebnog interesa za nefrologe su bolesnici sa sistemskim upalnim bolestima koje zahvaćaju i bubrege te bolesnici s transplantiranim bubregom. Zajedničko ovim dvjema skupinama bolesnika je dugotrajno liječenje imunosupresivnim lijekovima.

Postoje dokazi da primjena bifosfonata može spriječiti ili barem usporiti gubitak kosti u bolesnika koji se liječe glukokortikoidima, a imaju normalnu funkciju bubrega.[3,4] U ovoj skupini bolesnika dokazana je značajno manja učestalost prijeloma kosti. Sistemske upalne bolesti koje zahtijevaju liječenje imunosupresivima često su povezane s oštećenjem bubrega, a svako daljnje smanjenje bubrežne funkcije negativno utječe na kvalitetu kosti. Mineralna gustoća kosti je obično niska, a učestalost prijeloma visoka. Kronična upala dovodi do lokalne i sistemske neravnoteže između stvaranja i gubitka kosti. Karakteristično je povišenje NF-liganda i sniženje osteoprotegerina, a uspješno liječenje upale može poboljšati stanje kostiju. Pojedini imunosupresivni lijekovi, osobito glukokortikoidi i kalcineurinski inhibitori pridonose gubitku kosti. Primjena antiresorptivnih lijekova kao što su bifosfonati je rasprostranjena, no unatoč pozitivnom učinku na mineralnu gustoću kostiju, nije siguran njihov učinak na učestalost prijeloma.[2] U tom su smislu najviše proučavani bolesnici s presatkom solidnog organa. Radi se o skupini bolesnika s iznimno brzim gubitkom koštane mase.[5,6] Kandidati za transplantaciju organa često u anamnezi imaju prijelome i/ili osteoporozu. Čimbenici koji dodatno pridonose lošem stanju koštanog sustava u bolesnika sa zatajenjem organa koje zahtijeva transplantaciju jesu visoka životna dob, loša ishranjenost, nepokretnost, hipogonadizam, kaheksija i neke životne navike (pušenje cigareta i alkohol). Učestalost prijeloma koji su česti već u bolesnika na hemodijalizi povećava se nakon transplantacije bubrega.[7] Reid i sur.[8] su prvi dokazali da je primjenom pamidronata u bolesnika s normalnom ili približno normalnom bubrežnom funkcijom moguće spriječiti glukokortikoidima posredovani gubitak kosti. U daljnjim istraživanjima rabljeni su etidronat, alendronat i risedronat.[9,10] U nekim od istraživanja kod bolesnika koji su liječeni bifosfonatom uz zaštitno djelovanje na mineralnu gustoću kosti (BMD) zabilježena je i smanjena učestalost prijeloma. Reid i sur. opisuju zaštitni učinak zoledronata na lokalni i sistemski gubitak kosti u TNF-posredovanom artritisu.[11] U bolesnika na kombiniranoj imunosupresivnoj terapiji glukokortikoidima i kalcineurinskim inhibitorima nakon transplantacije organa primjenom bifosfonata (pamidronat i ibandronat) postignuto je usporenje gubitka kosti.[2] Grotz i sur.[12] liječili su bolesnike ibandronatom i dokazali smanjenje učestalosti prijeloma kralježaka. Coco i sur.[13] napravili su jedno od malobrojnih kvalitetnih istraživanja u kojima su ispitani učinci bifosfonata nakon transplantacije, a koje je uključivalo i histološka ispitivanja. Bolesnici su kao dodatak terapiji primali vitamin D i kalcij, a na početku 12-mjesečnog perioda praćenja randomizirani su u dvije skupine: jedna skupina je dobivala pamidronat, a druga nije. Tijekom početnog razdoblja istraživanja u 50% bolesnika razvila se koštana bolest sa smanjenom dinamikom. Gubitak koštane mase bio je manji u bolesnika koji su dobivali pamidronat u usporedbi s bolesnicima iz kontrolne skupine. Nakon 6 mjeseci u svih bolesnika iz skupine koja je dobivala pamidronat razvila se adinamična koštana bolest, dok je u kontrolnoj skupini u 50% bolesnika nastavljen gubitak kosti. Iz ovih razmatranja proizlazi pitanje je li očuvanje BMD-a samo po sebi opravdan cilj, s obzirom na histološku

sliku adinamične kosti. Grotz i sur.[14] su u randomiziranu, kontroliranu, prospektivnu interventnu studiju uključili 80 primatelja bubrežnog presatka. 40 bolesnika primilo je neposredno prije transplantacije te nakon 3, 6 i 9 mjeseci injekciju ibandronata. Prvi mjerljivi rezultat bila je promjena mineralne gustoće kosti. Primjenom ibandronata spriječen je gubitak spužvaste i kortikalne kosti nakon transplantacije. U bolesnika koji su dobivali ibandronat razvio se manji broj deformiteta kralježnice. U svakoj skupini zabilježena su po dva prijeloma.[14]

Metaanaliza randomiziranih kliničkih studija pokazuje učinkovitost bifosfonata na prevenciju gubitka kosti tijekom prve godine nakon transplantacije bubrega. Izostanak dokaza koji govore u prilog smanjenju učestalosti prijeloma mogao bi biti posljedica nedostatne statističke vrijednosti provedenih studija.[15] U kasnijim tumačenjima rezultata istraživanja ističe se da se populacije bolesnika s KBB-om, KZB-om i transplantiranih bolesnika bitno razlikuju od opće populacije u kojoj su dokazi pozitivnih kliničkih učinka nedvojbeni. Treba naglasiti da je mineralna gustoća kosti samo jedna od odrednica čvrstoće kosti. Kvaliteta kosti obuhvaća čitav spektar parametara uključujući sastav kosti, mikroarhitekturu, dinamiku i geometriju. Vrlo je vjerojatno da nemjerljivost sastavnice čvrstoće utječe na nerazjašnjeno značenje gustoće kosti, budući da se u bolesnika s KZB-om nalazi iznimno širok raspon patološke dinamike i mikroarhitekture.[1,2]

Primjena bifosfonata u bolesnika s KZB-om povezuje se s dva moguća problema. Prvo, postoje dokazi o izravnom nefrotoksičnom djelovanju nekih bifosfonata, osobito kada se radi o visokim dozama koje se primjenjuju u onkoloških bolesnika. Međutim, nefrotoksičnost ovih lijekova, kada se primjenjuju u preporučenim dozama nije uobičajena i rijetko je klinički značajna. Drugi problem odnosi se na sam kostur. Bifosfonati se vežu za hidroksiapatit i snažno ošteću resorptivnu aktivnost te time smanjuju stupanj koštane dinamike. Upravo je ovaj učinak odgovoran za poboljšanje gustoće kostiju zabilježeno nakon primjene bifosfonata u populaciji bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. U populaciji bolesnika s KZB-om, a osobito u bolesnika na dijalizi s uznapredovalom koštanom bolešću dinamika kosti je različita, sa znatnim udjelom populacije u koje se bilježi iznimno niska dinamika. U bolesnika s adinamičnom koštanom bolešću poremećena je sposobnost puferiranja kalcija, imaju sklonost hiperkalcemiji, povećanu učestalost prijeloma i povećanu učestalost kalcifikacija mekih tkiva. Vrlo je vjerojatno da se navedeni poremećaji dodatno pogoršavaju nakon primjene bifosfonata ovoj skupini bolesnika i nelogično bi bilo misliti da bi smanjenje ionako abnormalno niske koštane dinamike moglo utjecati na poboljšanje čvrstoće kosti.[1,2]

U prospektivnome randomiziranom kliničkom istraživanju (PRIUS-CKD; **P**re-emptive **R**isedronate **I**ntervention for those **U**ndergoing **S**teroid therapy with **CKD**), Fuji i sur.[16] uspoređivali su učinkovitost i podnošljivost risedronata primijenjenog s aktivnim analogom vitamina D i bez njega i konvencionalnu primjenu aktivnog vitamina D u bolesnika s KZB koji su najmanje 6 mjeseci liječeni glukokortikoidima. Praćeno je ukupno 114 bolesnika od kojih je 88 primalo aktivni vitamin D te su randomizirani u dvije skupine; skupinu A su činili bolesnici koji su nastavili primati samo aktivni vitamin D, a skupinu B su činili bolesnici koji su uz aktivni vitamin D primali risedronat u dozi od 2,5 mg na dan. Preostalih 26 bolesnika je svrstano u skupinu C koja nije primala vitamin D nego samo risedronat. Nakon godinu dana analizirano je 100 bolesnika. Risedronat se pokazao djelotvornim za lumbalnu kralježnicu, no ne i za vrat bedrene kosti. BMD lumbalne kralježnice značajno se povećao za 2,8% u skupini B i 2,5% u skupini C, no smanjio se za 1,0% u skupini A. Serumski N-terminalni telopeptidi kolagena tip 1 (S-NTX) i koštana alkalna fosfataza (ALP) značajno su pali u skupinama B i C nakon 3 odnosno nakon 6 mjeseci, dok je u skupini A S-NTX ostao nepromijenjen, a koštana ALP se značajno povećala. Nije zabilježena značajna razlika između skupina B i C s obzirom na BMD i koštane markere. Fuji i sur.[16] zaključili su da risedronat djeluje učinkovito na povećanje BMD-a s aktivnim vitaminom D ili bez njega u bolesnika s KZB-om na dugotrajnoj terapiji glukokortikoidima.

Kikuchi i sur.[17] ispitali su imaju li bifosfonati ili vitamin D3 pozitivan učinak na BMD u bolesnika s glomerulopatijom i širokim spektrom vrijednosti bubrežne funkcije i stupnjem proteinurije liječenih visokim dozama kortikosteroida, uključujući i pulsnu terapiju. 38 bolesnika randomizirano je u tri skupine: skupina R dobivala je samo bifosfonat (risedronat 2,5 mg/dan, *n*=12), skupina A dobivala je samo vitamin D3 (alfa-kalcidiol 0,5 μg/dan, *n*=15), a skupina R+A dobivala je kombinaciju dvaju pripravaka (*n*=11). Nakon godinu dana praćenja je u skupini R+A zabilježeno značajno povećanje BMD-a (+2,0%), dok je u skupini A zabilježeno značajno smanjenje (–5,6%). U skupini R nije bilo značajne promjene BMD-a. U bolesnika na terapiji bolusima kortikosteroida zabilježeno je smanjenje BMD u skupinama R i A. U skupini R+A BMD je bio značajno povećan (+2,1%). Razine serumskog osteokalcina i alkalne fosfataze, pokazatelji stvaranja kosti, bili su značajno smanjeni u svim skupinama. Pokazatelj resorpcije kosti, križno vezani N-telopeptid kolagena tip 1 (NTx) u urinu bio je smanjen u skupinama R i R+A. U bolesnika sa smanjenim BMD-om razine NTx u urinu u startnom periodu bile su značajno više nego u bolesnika s povišenim BMD-om. Kikuchi i sur.[17] su na temelju opisanog istraživanja izveli zaključak da bifosfonati u usporedbi s vitaminom D3 djeluju pozitivno na prevenciju gubitka kosti induciranog steroidima u bolesnika s bolešću glomerula. Kombinirana terapija je učinkovitija, osobito u bolesnika liječenih visokim dozama kortikosteroida, uključujući i boluse. Visoke vrijednosti NTx u urinu prije početka liječenja kortikosteroidima mogle bi biti pretkazatelj smanjenja BMD-a.[17]

Istraživanja Fujija i sur.[16] i Kukichija i sur.[17] ne daju novi uvid u ovaj problem, ali potkrepljuju postojeće podatke koji se odnose na dobru podnošljivost i zaštitu mineralne gustoće kosti u bolesnika s glomerulopatijom i/ili blagim KZB-om. Zbog ograničene vrijednosti zaključaka koji se mogu izvesti na temelju opisanih istraživanja jasan je nedovoljan broj dokaza koji bi opravdali široku primjenu bifosfonata u bolesnika s KBB-om. Iako je činjenica da se profilaktičkom primjenom bifosfonata čuva gustoća kosti u bolesnika na terapiji glukokortikoidima i nakon transplantacije, malo je podataka koji bi govorili u prilog indikaciji ovakve primjene na temelju podataka o smanjenju učestalosti prijeloma u ove skupine bolesnika.

Nedovoljan broj dokaza je posljedica činjenice da su do sada objavljene studije s relativno malim brojem bolesnika, kao i činjenice da mnoge od studija ne obuhvaćaju dovoljan broj koštanih bolesti koje su u bolesnika s KZB-om zaista heterogene. Prema tome, studije koje nadolaze mogle bi biti mnogo informativnije ako bi bolesnici bili liječeni i praćeni sukladno postojećoj koštanoj bolesti. Patogeneza se temelji na odranije postojećoj koštanoj bolesti, koštanoj bolesti koja

je povezana sa stanjem koje zahtijeva liječenje i toksičnom djelovanju lijekova na kost. Boljom kontrolom osnovne upalne bolesti primjenom novijih lijekova mogla bi se izbjeći štetna djelovanja na kost. U mnogih bolesnika s pridruženim oštećenjem bubrežne funkcije vjerojatno će se razviti predvidivi poremećaji koštanog metabolizma, uključujući i hiperparatireoidizam. Stoga se praćenje stanja koštanog sustava u sklopu KBB-a smatra značajnim dijelom cjelokupnoga terapijskog pristupa ovakvim bolesnicima. Među često korištenim lijekovima, kortikosteroidi su najveći izvor koštanog morbiditeta, uz kalcineurinske inhibitore čiji je doprinos također značajan. Smanjenje izloženosti ovim lijekovima, osobito kortikosteroidima, uz uvođenje novih terapijskih metoda pridonijelo bi smanjenju toksičnog djelovanja na kost. U tom smislu, najperspektivniji od trenutačno raspoloživih lijekova je sintetski PTH, iako je njegova učinkovitost u slučaju sekundarne osteoporoze nejasna. Unatoč oskudnim dokazima o pozitivnom djelovanju, bifosfonati kao inhibitori resorpcije kosti su široko primjenjivani kao dodatak imunosupresivnoj terapiji nakon transplantacije. Primjenom bifosfonata nedvojbeno se usporava smanjenje BMD-a u većine bolesnika ugroženih ubrzanim gubitkom kosti. Ipak, povezanost primjene bifosfonata sa smanjenjem rizika od prijeloma nije sigurna, upitna je i kvaliteta kosti u dugoročnom smislu. Uzevši u obzir sve navedeno, zaključak je da bi se trebalo usmjeriti na razvoj lijekova koji djeluju na povećanje stvaranja kosti, budući da je to jedini logičan pristup za bolesnike s adinamičnom koštanom bolešću. Za ovu skupinu bolesnika malo je vjerojatno da će imati koristi od terapije bifosfonatima.

Petar Kes, Ružica Šmalcelj,
Nikolina Bašić Jukić, Ivana Jurić
Zavod za dijalizu, Klinički bolnički centar Zagreb

LITERATURA

1. *Cunningham J.* Bisphosphonates in the renal patient. Nephrol Dial Transplant 2007;22:1505–7.
2. *Cunningham J.* Pathogenesis and prevention of bone loss in patients who have kidney disease and receive long-term immunosuppression. J Am Soc Nephrol 2007;18:223–34.
3. *Lange U, Illgner U, Teichmann J, Schleenbecker H.* Skeletal benefit after one year of risedronate therapy in patients with rheumatoid arthritis and glucocorticoid-induced osteoporosis: a prospective study. Int J Clin Pharmacol Res 2004;24:33–8.
4. *Reid IR.* Glucocorticoid-induced osteoporosis. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2000;14:279–98.
5. *Maalouf NM, Shane E.* Osteoporosis after solid organ transplantation. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2456–65.
6. *Epstein S, Inzerillo AM, Caminis J, Zaidi M.* Disorders associated with acute rapid and severe bone loss. J Bone Miner Res 2003;18:2083–94.
7. *Cunningham J.* Posttransplantation bone disease. Transplantation 2005; 79:629–34.
8. *Reid IR, King AR, Alexander CJ, Ibbertson HK.* Prevention of steroid-induced osteoporosis with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD). Lancet 1988;1:143–6.
9. *Adachi J, Cranney A, Goldsmith CH i sur.* Intermittent cyclic therapy with etidronate in the prevention of corticosteroid induced bone loss. J Rheumatol 1994;21:1922–6.
10. *Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ i sur.* Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. N Engl J Med 1998; 339:292–9.
11. *Reid IR, Brown JP, Burckhardt P i sur.* Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2002;346:653–61.
12. *Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B.* Bone mineral density after kidney transplantation. A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. Transplantation 1995;59:982–6.
13. *Coco M, Glicklich D, Faugere MC i sur.* Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. J Am Soc Nephrol 2003;14:2669–76.
14. *Grotz W, Nagel C, Poeschel D i sur.* Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 2001;12:1530–7.
15. *Mitterbauer C, Schwarz C, Haas M, Oberbauer R.* Effects of bisphosphonates on bone loss in the first year after renal transplantation – a meta-analysis of randomized controlled trials. Nephrol Dial Transplant 2006;21:2275–81.
16. *Fujii N, Hamano T, Mikami S i sur.* Risedronate, an effective treatment for glucocorticoid-induced bone loss in CKD patients with or without concomitant active vitamin D (PRIUS-CKD). Nephrol Dial Transplant 2007;22:1601–7.
17. *Kikuchi Y, Imakiire T, Yamada M i sur.* Effect of risedronate on high-dose corticosteroid-induced bone loss in patients with glomerular disease. Nephrol Dial Transplant 2007;22:1593–600.

In memoriam
Obituaries

Prof. dr. sc. ALBIN BRNOBIĆ
(1916. – 2007.)



25. lipnja 2007. godine u Zagrebu napustio nas je prof. dr. sc. Albin Brnobić, predstojnik Klinike za kožne i spolne bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u. m.

Rođen je 10. kolovoza 1916. u Markovcu, Višnjan, Istra. Osnovnu školu završio je u rodnome mjestu, a realnu gimnaziju u Zagrebu. Maturirao je 1937. godine. Na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao se iste godine, a diplomirao 1943.godine. Od 1943. do 1945. radi kao liječnik vježbenik, a kasnije kao liječnik u Državnoj bolnici u Petrinji, Labinu i u Rijeci. Godine 1946. dolazi na rad u Dermatovenerološku kliniku MF u Zagrebu kao asistent. Godine 1950. nakon provedenoga specijalizantskog staža polaže ispit specijalnosti iz predmeta dermatovenerologija. Godine 1948. tadašnji predstojnik akademik Kogoj povjerava mu zadatak organizacije Alergološkog laboratorija i Ambulante za profesionalne kožne bolesti, koji do tada u Klinici nisu postojali. Taj zadatak izvršava uspješno i postaje šef tih odsjeka Klinike. Godine 1966. postaje šefom I. muškog odjela Klinike. Na temelju habilitacijskog rada »Indirektni test degranulacije bazofilnih granulocita u dijagnostici alergodermija« 1971. godine stječe naslov naslovnog docenta, a 1972. izabran je za docenta u Klinici za kožne i spolne bolesti MF u Zagrebu. Godine 1971. priznat mu je naslov primarijusa iz kožno-veneričnih bolesti. Od 1971. postaje vršilac dužnosti predstojnika, a od 1973. godine postaje predstojnik Dermatovenerološke klinike MF u Zagrebu. Zaslužan je i za izgradnju funkcionalnoga polikliničkog trakta Klinike. Od 1973. godine obavlja dužnost predsjednika Katedre za dermatovenerologiju, a potom je u dva mandatna razdoblja bio predsjednik Katedre za dermatovenerologiju iste klinike. Od 1974. godine član je Koordinacijskog vijeća nastavnika za postdiplomsku nastavu MF u Zagrebu i predstavnik Katedre za dermatovenerologiju u istom Vijeću. Od 1966. do 1971. godine je suispitivač, zatim ispitivač za predmet dermatovenerologija. Od šk. g. 1965/66. do šk. g. 1970/71. bio je suispitivač za studente Stomatološkog fakulteta u Zagrebu. Od 1971. održava redovita predavanja iz dermatovenerologije za studente MF. Od iste do 1979. godine rukovodi provođenjem specijalizantskog staža iz dermatovenerologije. Za izvanrednog profesora u istoj Klinici i na istom Fakultetu izabran je 1976. godine, a redovitim profesorom postaje 1980. godine. Doktorsku disertaciju pod naslovom »Test transformacije blastičkih leukocita u dijagnostici sifilisa« obranio je 27. listopada 1976. godine. Od 1979. godine je rukovoditelj II. muškog odjela Klinike te Alergološke stanice s Ambulantom za profesionalne kožne bolesti Klinike. Godine 1983. odlazi u zasluženu mirovinu. Ostaje u kontaktu s Klinikom i sa zanimanjem prati napredak dermatovenerologije. Iz bogatoga znanstvenog opusa proizlazi da je prof. Brnobić bio svestran dermatovenerolog, nastavnik i stručnjak iz alergologije i mnogih područja dermatovenerologije: u praktičnoj i teorijskoj nastavi iz dermatovenerologije na Medicinskom i Stomatološkom fakultetu, u poslijediplomskoj nastavi i edukaciji specijalizantskog kadra te na izobrazbi srednjomedicinskih kadrova u zdravstvu. Objavio je ukupno 106 stručnih, znanstvenih i nastavnih radova.

Bio je aktivan u Alergološkoj sekciji Zbora liječnika Hrvatske (ZLH), a i jedan od osnivača (1952. god.), obavljao je dužnost tajnika, kao i tajnika Udruženja alergologa Jugoslavije. Ostat će nezaobilazan u alergologiji u Hrvatskoj.

Bio je član Akademije ZLH-a i dobitnik nagrade ZLH »Pavao Ćulumović«, zatim član Instituta za klinička medicinska istraživanja MF-a i KBC-a Zagreb. Obnašao je brojne društvene funkcije. Bio je divan otac i djed. Nadasve je volio svoju unuku Karlu.

Bio je po prirodi izvanredno discipliniran, sistematičan, radin i precizan u radu te je kao rukovoditelj kvalitete tražio to i od drugih djelatnika Klinike. Hvala Vam, profesore Brnobiću, na svemu čemu ste me naučili!

Prof. dr. sc. Jasna Lipozenčić

Prim. mr. sc. dr. BRANKO POŽAR
(26. 1. 1931. – 24. 5. 2007.)



U ranim jutarnjim satima 24. svibnja 2007. godine podleglo je plemenito srce primarijusa Požara u neravnopravnoj borbi, shrvano teškom i neumoljivom bolešću. Pogreb je obavljen 26. svibnja na rimokatoličkom groblju Dubovac u Karlovcu, a komemoracija 29. svibnja u OB Karlovac. Riječi oproštaja uputili su: prim. dr. Rudolf Muhvić u ime Hrvatskoga liječničkog zbora (HLZ) – Podružnice Karlovac i Hrvatskog društva umirovljenih liječnika (HDUL) – Ogranka Karlovac, dr. Davorka Rosić u ime Službe za fizikalnu medicinu i medicinsku rehabilitaciju OB Karlovac i Hrvatskoga katoličkog liječničkog društva (HKLD) – Podružnice Karlovac te prim. mr. sc. dr. Gordana Pavan, ravnateljica OB Karlovac.

Evocirajući biranim riječima lik, život i djelo prim. Požara, govornici su podsjetili na prolaznost naših života i našega postojanja u jednom intervalu vremena, u nadi da ćemo kad za to dođe vrijeme, i mi naći vječni spokoj, ispunivši na najbolji način svoje životne zadaće.

Prim. Požar rođen je u Karlovcu 26. siječnja 1931. Osnovnu školu i gimnaziju pohađao je u Karlovcu gdje je i maturirao 1950. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1956. Nakon pripravničkog staža u OB Karlovac radi kao liječnik opće prakse u Ozlju, Prilišću i Pisarovini. Od 1962. do umirovljenja 1998. radi u Karlovcu. Specijalizaciju iz fizikalne medicine i medicinske rehabilitacije završio je u Zagrebu 1965., a poslijediplomski studij iz reumatologije 1979. Naslov primarijusa podijeljen mu je 1978. Magistarski rad »Ankilozantni spondilitis u žena« obranio je 1985. na Medicinskom fakultetu u Zagrebu.

Počeci fizikalne medicine, medicinske rehabilitacije i reumatologije datiraju u Karlovcu od kraja 19. stoljeća. Veća pozornost toj važnoj medicinskoj struci rezultirala je otvaranjem reumatološke ambulante u Karlovcu 1955. (treća po redu u Hrvatskoj), u kojoj rade liječnici iz Zagreba i karlovački internisti do 1963., kada ambulantu preuzima dr. Požar i kao specijalizant radi dva puta na tjedan, a nakon završene specijalizacije svakodnevno. Godine 1966. dr. Požar osniva Službu za fizikalnu medicinu i reumatologiju, koju vodi do 1974. Od 1976. do umirovljenja voditelj je Odsjeka za reumatologiju Službe, koja je 1975. promijenila naziv u Služba za fizikalnu medicinu i medicinsku rehabilitaciju. Od 1965. do 1973. honorarno vodi Reumatološki odjel Bolnice za medicinsku rehabilitaciju Topusko.

Suvremene stavove i principe struke te bogato znanje i iskustvo stečeno na specijalizaciji prim. Požar ambiciozno i sustavno primjenjuje, prenosi na suradnike, razvija i unapređuje struku, pa ga s punim pravom možemo smatrati utemeljiteljem moderne fizikalne medicine i reumatologije u našoj sredini. Stručno se usavršavao u Londonu. Zapaženim predavanjima sudjelovao je na osam domaćih kongresa i nazočio na međunarodnim reumatološkim kongresima u Pragu, Brightonu i Parizu. U povodu tridesete obljetnice osnivanja reumatološke ambulante organizirao je 1985. u Karlovcu sastanak Reumatološke sekcije Zbora liječnika Hrvatske. Publicirao je više stručnih i znanstvenih radova. Opisao je prve slučajeve palindromnog reumatizma (1963.) i reumatske polimialgije (1969.) u našoj medicinskoj literaturi. Od 1977. do 1981. predavao je anatomiju i fiziologiju na Medicinskoj školi u Karlovcu.

Prije 50 godina postao je članom HLZ-a Podružnice Karlovac, u kojoj djeluje vrlo aktivno tijekom cijeloga radnog vijeka.

Za dugogodišnje usavršavanje medicinske znanosti i struke, za unapređenje zdravlja naroda te za djelatnost u radu Zbora, izabran je za začasnog člana 1998. Iste godine primio je javno priznanje Karlovačke županije. U znak priznanja za aktivan rad u Reumatološkoj sekciji HLZ-a primio je 1978. Spomen-diplomu. Bio je jedan od osnivača HKLD-a – Podružnice Karlovac. Na Osnivačkoj skupštini HDUL-a – Ogranka Karlovac 2001. izabran je za tajnika, koju dužnost obavlja sve do prerane smrti. Dao je dragocjen doprinos radu Ogranka, naglašavajući pravne aspekte djelovanja. Začasnim članom HDUL-a proglašen je 2007. Sve dok mu je zdravstveno stanje dopuštalo, išao je na izlete Ogranka diljem Hrvatske i inozemstva, a s velikom radošću dolazio na redovite sastanke srijedom. I tijekom pogoršanja bolesti, kada smo shvatili da je svaka nada izgubljena i prisjećali se misli velikog Goethea: »Svi ljudi bivaju u svojim nadama razočarani, u svojim očekivanjima prevareni«, prim. Požar je pokazivao velik interes za rad Ogranka, iznoseći svoje mišljenje o pojedinim problemima. Svjestan težine bolesti, bolovao je strpljivo, mirno, tiho i dostojanstveno, kao što je i živio. Na naša uvjeravanja da će se stanje popraviti odgovarao bi: »Samo da se sve to što prije završi.«

Savjestan, pedantan, požrtvovan i iznad svega pošten, korektan prema kolegama i suradnicima. Čovjek široka medicinskog znanja, zavidnih moralnih i ljudskih kvaliteta, skroman, pomalo suzdržan, ali topao i smiren. Uzoran suprug, otac i brat

a nadasve pažljiv i brižan djed. Profesija i briga za najbliže bile su njegov životni kredo. Volio je svoju domovinu i grad, a privržen ostao svojemu Strmcu. Uživao je velik ugled među kolegama i građanima, a osobito među brojnim bolesnicima.

Ljubav najbližih, zahvalnost i brojnih bolesnika, poštovanje kolega, suradnika i prijatelja, a osobito članova HDUL-a – Ogranka Karlovac, neka budu trajna uspomena na prim. Branka Požara, velikog stručnjaka i jednostavnog čovjeka, koji nam je ostavio u trajni zalog uzor svoga životnog puta, upućujući na prave i neprolazne vrijednosti.

Počivao u miru!

Rudolf Muhvić
Davorka Rosić

Dr. ZVONIMIR CILIGA, spec. ftiziolog
(18. 8. 1924. – 2. 4. 2007.)



Dana 2. travnja 2007. godine tragično je preminuo dugogodišnji voditelj Plućnog odjela Opće bolnice »Dr. Josip Benčević«, Zvonimir Ciliga, dr. med. (od 1959. do 1989. godine, kada je umirovljen).

Zvonimir Ciliga Cigo kako su ga odmila zvali kolege i suradnici rođen je 18. kolovoza 1924. u Mostaru gdje završio osnovnu školu i gimnaziju. Iako je u vojsci bio u zrakoplovnoj jedinici, nije otišao u pilote, nego se već 1943. godine upisao na Medicinski fakultet u Zagrebu.

Unatoč ratnim zbivanjima (tek je 1945. mogao početi zapravo studirati), bio je vrijedan, tj. jako marljiv student koji brzo polaže ispite. Nakon što je 1950. godine diplomirao, stažirao je u Banjoj Luci, specijalistički ispit iz pneumoftiziologije položio je 1955. godine, a radio je na Odjelu za tuberkulozu do 1958. godine. Godinu dana je potom voditelj ATD-a u Bjelovaru, a u Slavonski Brod dolazi 1959. godine na mjesto voditelja Službe za pulmologiju te ostaje do umirovljenja 1989. godine.

Već sam izbor specijalizacije pneumoftiziologije u to vrijeme upućivao je na njegovu dobrotu, požrtvovnost i ljubav za ljude. Samo takva osoba mogla je izabrati tu specijalizaciju ako se zna da je u to vrijeme tuberkuloza pluća bila jako proširena i odnosila velik broj života jer nije bilo adekvatnih lijekova. Liječnik je bio izložen zarazi bez mogućnosti da se liječi te je mogao završiti kao velik broj njegovih pacijenata. Unatoč tomu, dr. Ciliga ih je prihvatio, liječio ih je i skrbio se o njima kao liječnik i kao prijatelj.

Radio je godinama rendgenskim aparatima bez prikladne zaštite, s jakim zračenjem i često je dijaskopirao zbog nedostatka filmova.

Imao je sreću da je poživio i doživio da izlječenje od tuberkuloze uz adekvatnu terapiju bude moguće bez arteficijalnih pneumotoraksa, uljnih plombi i pneumoperitoneuma koje je i sam ranije radio.

Svakoga od mladih liječnika prihvatio je na Odjelu kao kolega i kao otac. Ničim nikoga od njih nije sputavao i svakomu od njih je omogućio ravnopravni doprinos razvoju Službe, i to prema svojim ambicijama.

Odlaskom u mirovinu iza sebe je ostavio pet liječnika specijalista i Službu koja je po dijagnostici bila ravna dijagnostici u Zagrebu.

Četrdeset godina provedenih na Plućnom odjelu te u ATD-u Slavonskog Broda i na terenu potvrdilo je njegovu dobrotu, požrtvovnost i ljubav za ljude. Mlade kolege liječnike poticao je na usavršavanje, a oni danas kao i mi svi ostali, sjećamo ga se kao srdačnog, prirodnog i prilagodljivog – jednostavno rečeno – dobrog čovjeka!

Dr. Ciliga teško se mogao naljutiti, bio je dobronamjeran i pun životne radosti. Lijepo je plesao, bio veliki poklonik sporta i tjelovježbe, posebno tenisa i malog nogometa. Bavio se i lakom atletikom – trčanjem.

Rođeni Mostarac istarskog podrijetla, svaki dan je provodio na biciklu koji mu nitko nije mogao oduzeti. Uz svoj je bicikl i završio.

Djelatnici Pulmologije opraštajući se od dragog šefa, a i mi svi ostali, želimo mu još jedanput zahvaliti u ime svih djelatnika i svih pacijenata koje je liječio.

Zdenka Meter
Mirna Petanović