RANDOMIZIRANO, DVOSTRUKO SLIJEPO, PLACEBOM KONTROLIRANO ISPITIVANJE ANTILIPEMIČKE UČINKOVITOSTI I NEŠKODLJIVOSTI DIJETETSKE NAMIRNICE POLIKOZANOLA U BOLESNIKA S UMJERENOM HIPERLIPIDEMIJOM

A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE ANTILIPEMIC EFFICACY AND TOLERABILITY OF FOOD SUPPLEMENT POLICOSANOL IN PATIENTS WITH MODERATE HYPERCHOLESTEROLEMIA

EUGENIA TEDESCHI-REINER, ŽELJKO REINER, ŽELJKO ROMIĆ, DAVOR IVANKOVIĆ*

Deskriptori: Hiperkolesterolemija – farmakoterapija; Antikolesterolemici – terapijska upotreba, farmakologija; Masni alkoholi – terapijska upotreba, farmakologija; Prehrambeni dodatci; Dvostruko slijepo ispitivanje

Sažetak. Ovo randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano križano kliničko ispitivanje načinjeno je na 67 bolesnika obaju spolova s umjerenom hiperkolesterolemijom u dobi između 20 i 78 godina. Cilj je bio ispitati antilipemičku djelotvornost i neškodljivost dijetetske namirnice polikozanola – mješavine alifatskih alkohola iz riže *(Oryza sp.)*. Nakon razdoblja od 8 tjedana tijekom kojih su se bolesnici pridržavali promijenjenog načina života, poglavito dijete za snižavanje koncentracije kolesterola u krvi, randomizirani su da uzimaju kapsule sa 10 mg polikozanola ili placeba jedanput na dan uz večernji obrok tijekom 8 tjedana. Tijekom sljedećih 8 tjedana oni koji su prvih 8 tjedana uzimali polikozanol, uzimali su placebo i obrnuto, oni koji su prvih 8 tjedana dobivali placebo, uzimali su polikozanol. Prije početka uzimanja kapsula, nakon prvih 8 tjedana te nakon drugih 8 tjedana, odnosno na kraju ispitivanja, svima su određeni ukupni kolesterol (K), LDL-K, HDL-K, HDL2-K, HDL3-K, trigliceridi, oksidirani LDL, apoproteini A I i B te lipoprotein (a) kao i AST, ALT, GGT, CK, glukoza u krvi i bilirubin. Uzimanje polikozanola dovelo je do statistički značajnog sniženja ukupnog kolesterola i povišenja apoproteina A I, no nije došlo do značajnije promjene triglicerida, HDL-K, HDL2-K, HDL3-K, LDL-K, oksidiranog LDL, Lp(a) ni apoproteina B. Podnošljivost polikozanola bila je odlična i nije došlo ni do kakvih promjena pokazatelja kao što su serumske aminotransferaze, glukoza u krvi, bilirubin i CK niti bilo kakvih kliničkih znakova eventualnih nuspojava ovog pripravka.

Descriptors: Hypercholesterolemia – drug therapy; Anticholesteremic agents – therapeutic use, pharmacology; Fatty alcohols – therapeutic use, pharmacology; Dietary supplements; Double-blind method

Summary. This randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study was performed in 67 patients of both sexes aged 20 to 78 years with moderate hypercholesterolemia to investigate the antilipemic efficacy and tolerability of food supplement policosanol – a mixture of aliphatic primary alcohols from rice (Oryza sp.). After a 8-week run-in period in which patients were placed on therapeutic lifestyle changes, in particular cholesterol-lowering diet, they were randomly assigned to receive policosanol 10 mg capsules or placebo capsules once daily with the evening meal for 8 weeks. During next 8 weeks those receiving policosanol during the first 8 weeks, received placebo and those taking placebo during the first 8 weeks, received policosanol. Total cholesterol (C), LDL-C, HDL-C, HDL2-C, HDL3-C, triglycerides, oxidized LDL, apoproteins A I and B and lipoprotein (a) as well as AST, ALT, GGT, CK, blood glucose and bilirubin were determined before the treatment, after the first part of the study i.e. after the first 8 weeks and at the end of the study, i.e after the second 8 weeks. Policosanol significantly reduced plasma total cholesterol and increased apoprotein A I but did not change plasma triglycerides, HDL-C, HDL2-C, HDL3-C, LDL-C, oxidized LDL, Lp (a) and apoprotein B. It was well tolerated, with no drug-related effects on safety parameters such as serum aminotransferases, blood glucose, bilirubin, and CK, neither did it cause any clinical adverse reactions.

Liječ Vjesn 2005;127:273–279

Bolesti srca i krvnih žila najčešći su uzrok obolijevanja i smrti u razvijenom svijetu i u Hrvatskoj. U nas od tih bolesti umire praktički svaki drugi građanin. Pri tome, na žalost, smrtnost od tih bolesti već desetljećima kontinuirano raste.[1] Velika većina ovih bolesti, od kojih su najvažnije koronarna bolest srca, akutni infarkt miokarda i moždani udar, uzrokovana je aterosklerozom. Nizom je istraživanja dokazano da su glavni čimbenici rizika za aterosklerozu, pa stoga i spomenute pogibeljne posljedice ateroskleroze, hiperlipidemije, odnosno dislipidemije, arterijska hipertenzija, pušenje i

* **Klinika za unutrašnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Željko Reiner, dr. med.), **Klinika za očne bolesti Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (doc. dr. sc. Eugenia Tedeschi-Reiner, dr. med.), **Zavod za laboratorijsku dijagnostiku Kliničke bolnice Dubrava, Zagreb** (prof. dr. sc. Željko Romić, dr. med.), **Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar« Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Davor Ivanković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Željko Reiner, Klinika za unutrašnje bolesti KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 15. srpnja 2005., prihvaćeno 31. kolovoza 2005.

šećerna bolest.[2] Upravo je stoga liječenje hiperlipidemija odnosno dislipidemija ključno i u primarnoj i u sekundarnoj prevenciji ovih bolesti. Liječenjem dislipidemija ne smanjujemo samo kardiovaskularnu smrtnost i pobol od tih bolesti nego i ukupnu smrtnost.[3] Snižavanjem razine kolesterola u krvi za 10% smanjuje se smrtnost od kardiovaskularnih bolesti za 15 %, a ukupna smrtnost za 11%. Posebno je važno sniziti aterogeni LDL-kolesterol u krvi. Za snižavanje ukupnog i LDL-kolesterola postoji niz lijekova, od kojih su najpoznatiji i najviše se rabe inhibitori HMG-CoA reduktaze koji su poznatiji pod nazivom statini. I za snižavanje triglicerida postoje lijekovi – fibrati, koji se propisuju onima s izrazito povišenim trigliceridima u krvi.[4]

Međutim, mnogi bolesnici, a osobito oni kojima su ukupni i LDL-kolesterol u krvi tek umjereno povećani, ne žele uzimati lijekove, što je najčešće motivirano potpuno neopravdanim strahom od »brojnih nuspojava«, već su skloniji uzimanju »prirodnih« pripravaka. Za razliku od niza takvih »prirodnih« pripravaka koji tek neznatno smanjuju ukupni i LDL-kolesterol u krvi ili ih čak uopće ne smanjuju, više ozbiljnih istraživanja upućuje na to da bi prirodni dijetni pripravak polikozanol mogao djelotvorno snižavati lipide u krvi, pa tako možda i koristiti u primarnoj prevenciji ateroskleroze.

Polikozanol je mješavina alifatskih alkohola dugih lanaca izolirana iz šećerne trske (Saccharum officinarum L). Glavna komponenta te mješavine je oktakozanol, a znatno manje ima triakontanola i heksakozanola, dok se ostali alkoholi kao što su primjerice tetrakozanol, heptakozanol, nonakozanol, dotriakontanol i tetriakontanol nalaze tek u neznatnim količinama.

Antilipemičke učinke polikozanola prvi su uočili istraživači na Kubi koji su pokazali da taj dijetni pripravak iz šećerne trske značajno snižava ukupni kolesterol, LDL-kolesterol i donekle povisuje zaštitni HDL-kolesterol. U prvim su manjim randomiziranim ispitivanjima na bolesnicima s porodičnom hiperkolesterolemijom koja su trajala šest i osam tjedana pokazali da u dozi od 5 ili 10 mg na dan u dvije doze, polikozanol smanjuje ukupni kolesterol za 13,1% odnosno 16,2%, a LDL-kolesterol za 17,7% odnosno 21,5% ($p<0,05$).[5,6] I dugotrajnija ispitivanja na bolesnicima s hiperkolesterolemijom tipa II po Fredricksonu, tj. ona koja su trajala 52 i 104 tjedna, pokazala su da davanje 10 mg polikozanola na dan u dvije doze snižava ukupni kolesterol za 16,3% odnosno 18,3%, a LDL-kolesterol za 27,5% odnosno 24,8%, dok HDL-kolesterol povisuje za 25,9% odnosno 11,2% ($p<0,05$).[7,8]

Nije poznat točni mehanizam antilipemičkog djelovanja polikozanola ali postoje podaci koji upućuju na to da polikozanol koči sintezu kolesterola u hepatocitima prije formiranja mevalonata, vjerojatno zbog kočenja enzima HMG-CoA reduktaze, te da povećava katabolizam LDL-čestica.[9–12] Izostanak nuspojava koje uzrokuju inhibitori HMG-CoA reduktaze a polikozanol ih ne izaziva, objašnjava se činjenicom da polikozanol ne može inhibirati ovaj enzim više od 50%. Naime, najviše 0,31% bolesnika koji su dobivali polikozanol imalo je neželjene nuspojave, no one su bile vrlo blage. U toksikološkim ispitivanjima na životinjama ni doze koje su bile 1.500 puta više od onih apliciranih u ljudi (prema tjelesnoj masi) nisu uzrokovale nikakve negativne učinke u smislu karcinogenosti ni učinke na reproduktivnu sposobnost odnosno rast i razvitak.

Do danas nisu objavljena istraživanja učinaka polikozanola na koronarnu bolest, infarkt miokarda, moždani udar te kardiovaskularnu ili cerebrovaskularnu smrtnost. Jedino je pokazano da davanje polikozanola uzrokuje produljenje hodne pruge u bolesnika s intermitentnim klaudikacijama ($p<0,001$).[13,14]

Međutim, sva su ta ispitivanja provođena isključivo s polikozanolom iz šećerne trske i u samo nekoliko centara u Kubi i Argentini. Svrha našeg istraživanja bila je ispitati učinke polikozanola iz riže (Oryza sp.) na serumske lipide, lipoproteine i apoproteine u bolesnika s umjerenom hiperkolesterolemijom te provjeriti ne uzrokuje li taj pripravak kakve neželjene nuspojave.

Ispitanici i metode

Provedeno je randomizirano dvostruko slijepo, križano kliničko ispitivanje na 67 ispitanika. Nakon dijete u trajanju od 8 tjedana ispitanici su bili randomizirani. Polovica ispitanika primala je polikozanol iz riže u dozi od 10 mg na dan u obliku kapsula (pripravak »Kolesanol« tvrtke Milsing d.o.o. proizvođača Natural Wealth, SAD), a druga polovica kapsule placeba tijekom 8 tjedana. Nakon toga sljedećih 8 tjedana druga polovica ispitanika primala je polikozanol u dozi od 10 mg na dan, a prva polovica placebo.

U ispitivanje su bili uključeni bolesnici s primarnom i sekundarnom hiperkolesterolemijom te kombiniranom hiperlipidemijom koji su zadovoljavali slijedeće kriterije: da su prije početka ispitivanja bili bar 8 tjedana na dijeti I. stupnja (American Heart Association) i nisu dobivali druge hipolipemike, da im je koncentracija ukupnog kolesterola iznad 5,0 mmol/l a ispod 10 mmol/l, odnosno LDL-kolesterola u serumu iznad 3,0 mmol/l a ispod 8 mmol/l, odnosno da im je vrijednost triglicerida iznad 2,0 mmol/l a ispod 6 mmol/l (iz etičkih razloga ispitanici s vrijednostima ukupnog i LDL-kolesterola te triglicerida višim od navedenih nisu bili uključeni), da im je životna dob između 18 i 80 godina te da su dali dobrovoljni pristanak za sudjelovanje u ispitivanju i potpisali ga.

U ispitivanje nisu bile uključene osobe koje su imale koncentraciju serumskih triglicerida iznad 10,0 mmol/l, tj. boluju od obiteljske hipertrigliceridemije ili jako izražene kombinirane hiperlipidemije, koje su imale koncentraciju ukupnoga kolesterola iznad 10 mmol/l, odnosno LDL-kolesterola iznad 8 mmol/l, tj. boluju od težih oblika hiperkolesterolemije, uključujući homozigotnu porodičnu hiperkolesterolemiju, koje su dijetom uspijevale održati normalne vrijednosti lipida iako su one ranije bile povišene, koje su bolovale od nereguliranog dijabetesa (GUK natašte viši od 7 mmol/l, a nakon obroka viši od 9 mmol/l, te HbA1c viši od 7,5%), koje su bolovale od aktivnog hepatitisa, ciroze ili imale nerazjašnjeno povišene vrijednosti AST, ALT ili GGT (iznad četverostrukih gornjih normalnih vrijednosti) te bubrežne insuficijencije (ako im je serumski kreatinin bio >300 μmol/l), koje su bile ozbiljnije akutno bolesne (jača upala, akutna egzacerbacija kroničnih bolesti, veća trauma, kirurški zahvat) u zadnja 3 mjeseca prije ispitivanja, izrazito pretili (indeks tjelesne mase >30), alkoholičari i osobe koje konzumiraju alkohol u većoj količini (prosječno više od 2 dl vina ili 0,3 dl žestokog pića ili više od 0,33 l piva na dan), trudnice i dojilje, osobe koje boluju od porfirije, neuroloških bolesti kao što su epilepsija, multipla skleroza itd., te bolesnici koji bi morali istodobno uzimati fibrate, ciklosporin, eritromicin, klaritromicin, azitromicin, varfarin, ketokonazol ili itrakonazol.

U svakog je ispitanika pri prvom pregledu i pri svakoj kontroli načinjen klinički pregled koji se sastojao od mjerenja tjelesne mase i visine s izračunom indeksa tjelesne

mase, mjerenja arterijskoga tlaka u sjedećem položaju na nedominantnoj ruci standardnom manšetom, mjerenja srčane frekvencije i kompletnoga kliničkog statusa.

Prije početka uzimanja polikozanola odnosno placeba svakom su ispitaniku određeni sljedeći pokazatelji: ukupni kolesterol, trigliceridi, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, lipoprotein (a) – Lp(a), HDL2-kolesterol, HDL3-kolesterol, oksidirani LDL (Ox-LDL), apoprotein A I, apoprotein B, aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT), gama-glutamil transferaza (GGT), bilirubin, glukoza u krvi i kreatin kinaza (CK). Nakon 8 tjedana uzimanja polikozanola ili placeba na kontrolnom pregledu načinio se kompletni klinički pregled ispitanika te ponovno određivanje istih pokazatelja. Ispitanici su nastavili uzimati tijekom sljedećih 8 tjedana ili placebo (oni koji su do tada uzimali polikozanol) ili polikozanol (oni koji su do tada uzimali placebo). Nakon 8 tjedana načinio se ponovno kompletni klinički pregled ispitanika i ponovno su se odredili isti pokazatelji.

Koncentracije ukupnog kolesterola i triglicerida u serumu određivane su standardnim enzimskim metodama uz pomoć komercijalnih testova tvrtke Boehringer Mannheim Diagnostica. Koncentracija HDL-kolesterola određivana je u supernatantu nakon precipitacije svih drugih lipoproteina uz pomoć fosfotungstene kiseline i magnezijeva klorida,[15] a koncentracija LDL-kolesterola metodom precipitacije.[16] Precipitacijskom su metodom određivane i koncentracije HDL2 i HDL3-kolesterola u serumu.[17] Koncentracija Lp(a) u serumu određivana je imunonefelometrijskom metodom, a kao reagens je rabljen N Latex Lp(a).[18] Koncentracija apoproteina A I i B također je određivana imunonefelometrijskom metodom uz uporabu N antiseruma za ljudske apo A I i apo B na aparatu Behring Nefelometer analyzer II.[18] Koncentracija Ox-LDL određivana je metodom »sendvič« ELISA uz pomoć komercijalnog testa tvrtke Mercodia, Švedska.[19] AST, ALT, GGT, CK i glukoza određivani su standardnim enzimskim tehnikama.

Suradljivost (redovitost uzimanja pripravka, compliance) provjeravana je brojenjem tableta tijekom svakoga kontrolnog pregleda. Bolesnici su bili točno upućeni da prijave bilo kakvu moguću nuspojavu tijekom ispitivanja.

Ispitivanje je provedeno sukladno s etičkim načelima i Deklaracijom iz Helsinkija iz 1975. godine te njezinim izmjenama iz 1983. godine, a odobrilo ga je Etičko povjerenstvo Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Svi su ispitanici prije uključivanja u ispitivanje bili detaljno informirani o svrsi ispitivanja, metodi te mogućim zdravstvenim probitcima, kao i eventualnim zdravstvenim rizicima i svaki je ispitanik nakon toga potpisao informirani pristanak.

Rezultati

U ispitivanje je uključeno 67 ispitanika obaju spolova (23 muškog i 44 ženskog spola) u dobi od 20 do 78 godina s medijanom dobi 53 godine.

Valjanost rezultata križanog pokusa ispitana je na dvjema ishodnim varijablama pokusa (oksidirani LDL i HDL-kolesterol). Podatak za Ox-LDL za obje podgrupe ispitanika s obzirom na redoslijed kojim su dobivali različite tvari (placebo/polikozanol; polikozanol/placebo) bio je na raspolaganju za sve faze pokusa za 39 ispitanika (19 u prvoj i 20 u drugoj podgrupi). Istraženo je postojanje tendencije boljeg reagiranja pacijenata u nekom od razdoblja ispitivanja, kao i prisutnost interakcije pojedine vrste terapije s razdobljem njezine primjene. Rezultati obaju testova (»period effect«: t=1,39; df=37; P=0,17 i »treatment-period interaction«: t=0,86; df=37; P=0,39) upućuju na prihvatljivu valjanost izvedenog križanog pokusa. Valjanost pokusa provjerena je i na varijabli HDL-kolesterol budući da je podatak za tu varijablu bio prisutan za veću proporciju ispitanika u svim fazama pokusa. Rezultati potvrđuju tezu o dostatnoj valjanosti pokusa (»period effect«: t=0,30; df=65; P=0,768 i »treatment-period interaction«: t=1,36; df=65; P=0,178).

Rezultati su prikazani na tablicama. Na tablici 1. prikazane su deskriptivne mjere za lipoproteinske i apoproteinske pokazatelje. Iz nje je vidljivo da su prosječne vrijednosti svih varijabla s izuzetkom ukupnog kolesterola i Ox-LDL nakon primjene polikozanola vrlo slične onima koje su postignute nakon placeba.

Rezultati usporedbe originalnih (izmjerenih) vrijednosti ključnih varijabla u dvije faze pokusa (placebo/polikozanol) prikazani su na tablici 2. Statistički značajna razlika dokazana je za ukupni kolesterol koji je nakon primjene polikozanola bio u prosjeku statistički visoko značajno (P=0,007) nižih vrijednosti nego nakon primjene placeba. Statistički značajna razlika (P<0,05) nađena je i za apo A I koji je, međutim, imao u prosjeku više vrijednosti nakon primjene polikozanola.

Ispitanici su prije početka pokusa bili podvrgnuti dijeti. Prikažu li se podaci izmjereni nakon primjene polikozanola odnosno nakon primjene dijete kao postotak promjene u odnosu na vrijednosti postignute nakon dijete, dobiju se rezultati prikazani kao deskriptivne mjere na tablici 3. te usporedba razlika postotnih promjena na tablici 4. Tako se na

Tablica 1. *Deskriptivne mjere za sve promatrane lipoproteinske i apoproteinske pokazatelje*
Table 1. *Descriptive measures for all monitored lipoprotein and apoprotein indexes*

Varijabla Variable	Prosjek Average	N	SD
$KOLESTEROL_{placebo}$ (mmol/l) CHOLESTEROL	7,37	67	1,42
$KOLESTEROL_{polikozanol}$ CHOLESTEROL	6,99	67	1,33
$TRIGLICERIDI_{placebo}$ (mmol/l) TRIGLYCERIDES	2,53	67	1,79
$TRIGLICERIDI_{polikozanol}$ TRIGLYCERIDES	2,29	67	1,31
$HDL\text{-}KOL_{placebo}$ (mmol/l) HDL-CHOL	1,36	67	0,31
$HDL\text{-}KOL_{polikozanol}$ HDL-CHOL	1,34	67	0,38
$HDL2\text{-}KOL_{placebo}$ (mmol/l) HDL2-CHOL	0,37	49	0,14
$HDL2\text{-}KOL_{polikozanol}$ HDL2-CHOL	0,39	49	0,19
$HDL3\text{-}KOL_{placebo}$ (mmol/l) HDL3-CHOL	0,94	47	0,20
$HDL3\text{-}KOL_{polikozanol}$ HDL3-CHOL	0,91	47	0,25
$LDL\text{-}KOL_{placebo}$ (mmol/l) LDL-CHOL	4,88	64	1,46
$LDL\text{-}KOL_{polikozanol}$ LDL-CHOL	4,76	64	1,29
$Ox\text{-}LDL_{placebo}$ (U/l)	92,31	39	30,19
$Ox\text{-}LDL_{polikozanol}$	101,02	39	21,01
$Lp(a)_{placebo}$ (g/l)	0,26	58	0,29
$Lp(a)_{polikozanol}$	0,21	58	0,21
apo $A\ I_{placebo}$ (g/l)	1,49	59	0,39
apo $A\ I_{polikozanol}$	1,58	59	0,38
apo $B_{placebo}$ (g/l)	1,36	57	0,29
apo $B_{polikozanol}$	1,43	57	0,33

Tablica 2. *Usporedba izmjerenih vrijednosti ključnih varijabla nakon primjene placeba i nakon primjene polikozanola*
Table 2. *Comparison of measured values of key variables after placebo and policosanol*

Varijabla Variable	95%-tni interval pouzdanosti razlike 95% confidence interval of difference donja granica lower limit	 gornja granica upper limit	t	df	P
$KOLESTEROL_{placebo}$ – $KOLESTEROL_{polikozanol}$ $Cholesterol_{policosanol}$	0,113	0,680	2,79	66	0,007
$TRIGLICERIDI_{placebo}$ – $TRIGLICERIDI_{polikozanol}$ $Triglycerides_{policosanol}$	–0,175	0,666	1,16	66	0,248
$HDL\text{-}KOL_{placebo}$ – $HDL\text{-}KOL_{polikozanol}$ $HDL\text{-}CHOL_{policosanol}$	–0,056	0,083	0,37	66	0,712
$HDL2\text{-}KOL_{placebo}$ – $HDL2\text{-}KOL_{polikozanol}$ $HDL2\text{-}CHOL_{policosanol}$	–0,074	0,036	–0,68	48	0,497
$HDL3\text{-}KOL_{placebo}$ – $HDL3\text{-}KOL_{polikozanol}$ $HDL3\text{-}KOL_{policosanol}$	–0,048	0,105	0,75	46	0,455
$LDL\text{-}KOL_{placebo}$ – $LDL\text{-}KOL_{polikozanol}$	–0,187	0,427	0,78	63	0,437
$Ox\text{-}LDL_{placebo}$ – $Ox\text{-}LDL_{polikozanol}$	–18,933	1,508	–1,73	38	0,093
$Lp(a)_{placebo}$ – $Lp(a)_{polikozanol}$	–0,016	0,121	1,53	57	0,132
apo A $I_{placebo}$ – apo A $I_{polikozanol}$	–0,176	–0,006	–2,14	58	0,037
apo $B_{placebo}$ – apo $B_{polikozanol}$	–0,176	0,021	–1,58	56	0,120

Tablica 3. *Deskriptivne mjere postotnih promjena za ključne varijable nakon primjene placeba i nakon primjene polikozanola u odnosu na vrijednosti nakon primjene dijete*
Table 3. *Descriptive measures of percent changes for key variables after placebo and policosanol with regard to values after diet*

Varijabla Variable	Prosjek Average	N	SD
$KOLESTEROL_{placebo/dijeta}$ Cholesterol	103,11	66	14,01
$KOLESTEROL_{polikozanol/dijeta}$ $Cholesterol_{policosanol}$	97,92	66	15,25
$TRIGLICERIDI_{placebo/dijeta}$ Triglycerides	116,01	66	45,53
$TRIGLICERIDI_{polikozanol/dijeta}$ $Triglycerides_{policosanol}$	109,58	66	52,06
$HDL\text{-}KOL_{placebo/dijeta}$ HDL-CHOL	106,02	67	28,05
$HDL\text{-}KOL_{polikozanol/dijeta}$ $HDL\text{-}CHOL_{policosanol}$	103,05	67	19,92
$HDL2\text{-}KOL_{placebo/dijeta}$ HDL2-CHOL	112,07	37	68,14
$HDL2\text{-}KOL_{polikozanol/dijeta}$ $HDL2\text{-}CHOL_{policosanol}$	124,28	37	166,00
$HDL3\text{-}KOL_{placebo/dijeta}$ HDL3-CHOL	121,56	35	51,78
$HDL3\text{-}KOL_{polikozanol/dijeta}$ $HDL3\text{-}CHOL_{policosanol}$	113,56	35	43,31
$LDL\text{-}KOL_{placebo/dijeta}$ LDL-CHOL	100,90	62	25,09
$LDL\text{-}KOL_{polikozanol/dijeta}$ $LDL\text{-}CHOL_{policosanol}$	101,04	62	24,16
$Ox\text{-}LDL_{placebo/dijeta}$	100,40	39	37,65
$Ox\text{-}LDL_{polikozanol/dijeta}$	112,80	39	50,46
$Lp(a)_{placebo/dijeta}$	95,24	46	30,92
$Lp(a)_{polikozanol/dijeta}$	90,34	46	41,29
apo A $I_{placebo/dijeta}$	104,63	49	24,74
apo A $I_{polikozanol/dijeta}$	110,41	49	24,60
apo $B_{placebo/dijeta}$	130,52	47	79,02
apo $B_{polikozanol/dijeta}$	140,84	47	104,82

tablici 3. primjerice vidi da se ukupni kolesterol nakon primjene placeba povisio u prosjeku za 3,11%, a nakon primjene polikozanola snizio u prosjeku na 97,92% od vrijednosti postignutih nakon dijete, odnosno snizio se u prosjeku za 2,08%. Intraindividualnom usporedbom postotne promjene vrijednosti ispitivanih varijabla našla se statistički značajna razlika u korist polikozanola samo za ukupni kolesterol, ali na znatno nižoj razini značajnosti (P<0,019) nego kad su se uspoređivale izmjerene vrijednosti.

Kako se promjena vrijednosti u odnosu na stanje nakon dijete od ispitanika do ispitanika kretala bilo u pozitivnom (povišenje) bilo u negativnom (sniženje) smjeru (primjerice ukupni je kolesterol nakon primjene placeba pokazivao promjenu od 76% u odnosu na vrijednosti nakon dijete, dakle 24%-tno sniženje do 140% od vrijednosti nakon dijete, dakle 40%-tni porast vrijednosti, a vrlo sličan raspon vrijednosti uočen je i za polikozanol od 37%-tnog sniženja do 45%-tnog povišenja), to je za sve varijable učinjena usporedba proporcija ispitanika u kojih se vrijednost varijable nakon određenog tretmana smanjila odnosno povećala. Rezultati su prikazani na tablicama 5., 6. i 7., i to samo za varijable u kojima je došlo do statistički značajne razlike u proporcijama ispitanika sa sniženjem odnosno povišenjem vrijednosti između dvaju tretmana (placebo/polikozanol). Na tablici 5. vidi se da je do sniženja ukupnog kolesterola u razdoblju pokusa u kojem se davao polikozanol došlo u 38 od 66 ispitanika, a u razdoblju placeba u 25 od 66 ispitanika. Razlika je statistički značajna na 2%-tnoj razini značajnosti u korist polikozanola.

Za LDL-kolesterol intraindividualna razlika originalnih izmjerenih vrijednosti nakon placeba i nakon polikozanola nije bila statistički značajna (tablica 2.), kao ni intraindividualna razlika postotnih promjena vrijednosti u odnosu na početne vrijednosti nakon dijete (tablica 3.). Usporede li se, međutim, proporcije ispitanika u kojih je došlo do sniženja LDL-kolesterola između početnih vrijednosti i nakon primjene placeba s proporcijama ispitanika u kojih je došlo do sniženja LDL-kolesterola između početnih vrijednosti i nakon primjene polikozanola (21 od 64 odnosno 36% prema 38 od 64 odnosno 59%), razlika je statistički značajna u korist polikozanola (tablica 6.).

Razlika je statistički značajna i za apo B, na 5%-tnoj razini značajnosti, ali u korist placeba (sniženje u 23 od 47 ispitanika nakon placeba prema sniženju u 14 od 47 ispitanika nakon polikozanola) (tablica 7.).

Nije nađena statistički značajna razlika između uspoređivanih razdoblja pokusa u varijablama AST, ALT, GGT, CK, glukoza i bilirubin (tablica 8.).

Tablica 4. *Usporedba razlika postotnih promjena za ključne varijable nakon primjene placeba i nakon primjene polikozanola u odnosu na vrijednosti nakon primjene dijete*
Table 4. *Comparison of differences of percent changes for key variables after placebo and policosanol with regard to values after diet*

Varijabla Variable	95%-tni interval pouzdanosti razlike 95% confidence interval of difference		t	df	P
	donja granica lower limit	gornja granica upper limit			
$KOLESTEROL_{placebo/dijeta} - KOLESTEROL_{polikozanol/dijeta}$	1,09	9,28	2,53	65	0,14
$TRIGLICERIDI_{placebo/dijeta} - TRIGLICERIDI_{polikozanol/dijeta}$	–7,99	20,84	0,89	65	0,377
$HDL\text{-}KOL_{placebo/dijeta} - HDL\text{-}KOL_{polikozanol/dijeta}$	–3,71	9,65	0,88	66	0,378
$HDL2\text{-}KOL_{placebo/dijeta} - HDL2\text{-}KOL_{polikozanol/dijeta}$	–59,17	34,75	–0,54	36	0,601
$HDL3\text{-}KOL_{placebo/dijeta} - HDL3\text{-}KOL_{polikozanol/dijeta}$	–5,37	21,39	1,22	34	0,232
$LDL\text{-}KOL_{placebo/dijeta} - LDL\text{-}KOL_{polikozanol/dijeta}$	–7,36	7,08	–0,04	61	0,969
$Ox\text{-}LDL\text{-}KOL_{placebo/dijeta} - Ox\text{-}LDL\text{-}KOL_{polikozanol/dijeta}$	–26,29	1,48	–1,81	38	0,079
$Lp(a)_{placebo/dijeta} - Lp(a)_{polikozanol/dijeta}$	–7,44	17,24	0,79	45	0,428
apo $A\ I_{placebo/dijeta}$ – apo $A\ I_{polikozanol/dijeta}$	–14,19	2,63	–1,38	48	0,174
apo $B_{placebo/dijeta}$ – apo $B_{polikozanol/dijeta}$	–27,05	6,41	–1,24	46	0,221

Tablica 5. *Odnos sniženja i povišenja ukupnog kolesterola nakon primjene placeba i nakon primjene polikozanola*
Table 5. *Relation of decrease and increase in total cholesterol after placebo and policosanol*

		$KOL_{polikozanol}$ <	$KOL_{polikozanol}$ ≥	Σ
$KOL_{placebo}$	<	18	7	25
	≥	20	21	41
Σ		38	28	66

	Test Vrijednost/Value	P
$McNemarX^2$	5,33	0,019
df	1	

Tablica 6. *Odnos sniženja i povišenja LDL-kolesterola nakon primjene placeba i nakon primjene polikozanola*
Table 6. *Relation of decrease and increase in LDL cholesterol after placebo and policosanol*

		$LDL_{polikozanol}$ <	$LDL_{polikozanol}$ ≥	Σ
$LDL_{placebo}$	<	20	3	21
	≥	18	23	41
Σ		38	26	64

	Test Vrijednost/Value	P
$McNemarX^2$	9,33	0,001
df	1	

Tablica 7. *Odnos sniženja i povišenja apo B nakon primjene placeba i nakon primjene polikozanola*
Table 7. *Relation of decrease and increase in apo B after placebo and policosanol*

		apo $B_{polikozanol}$ <	apo $B_{polikozanol}$ ≥	Σ
apo $B_{placebo}$	<	11	12	23
	≥	3	21	24
Σ		14	33	47

	Test Vrijednost/Value	P
$McNemarX^2$	4,27	0,035
df	1	

Rasprava

Rezultati niza kliničkih ispitivanja upućuju na antilipemičke učinke polikozanola iz šećerne trske ne samo u zdravih dobrovoljaca[20] već i u bolesnika s vrlo umjerenom hiperkolesterolemijom,[21] u bolesnika s hiperkolesterolemijom tipa II po Fredricksonu,[22–24] u starijih bolesnika s hiperkolesterolemijom,[25] u adolescenata s hiperkolesterolemijom[26] te u bolesnika s hiperkolesterolemijom i dijabetesom tipa 2.[27] Najveće do danas načinjeno ispitivanje s polikozanolom iz šećerne trske obuhvatilo je čak 589 starijih bolesnika obaju spolova sa hipertenzijom i hiperkolesterolemijom tipa II po Fredricksonu koji nisu imali dokazanu koronarnu ni cerebrovaskularnu bolest.[28] Nakon 6 tjedana dijete bolesnici su randomizirani. Jedna skupina dobivala je 5 mg polikozanola na dan a druga placebo tijekom 12 mjeseci. U onih u kojih nije postignuta nakon 6 mjeseci koncentracija ukupnog kolesterola >6,1 mmol/l doza je povišena na 10 mg na dan. Polikozanol je značajno ($p<0.00001$) snizio LDL-kolesterol, i to za 20,5%, ukupni kolesterol za 15,4%, trigliceride za 11,9%, a značajno je ($p<0.0001$) povisio zaštitni HDL-kolesterol (za 12,7%). Osim toga polikozanol je značajno snizio sistolički krvni tlak u usporedbi s početnim vrijednostima i s placebom. Nikakva ozbiljnija nuspojava polikozanola nije uočena tijekom tog ispitivanja. U jedinom ispitivanju u kojem je promatran utjecaj polikozanola na indeks tjelesne mase nisu se uspjeli dokazati nikakvi učinci na taj pokazatelj.[29]

Antilipemički učinci polikozanola iz šećerne trske uspoređivani su i sa statinima. Tako je u randomiziranom jednostruko slijepom ispitivanju na 75 bolesnika s hiperkolestero-

Tablica 8. *Transaminaze, CK i bilirubin nakon primjene placeba i nakon primjene polikozanola*
Table 8. *Transaminase, CK and bilirubin after placebo and policosanol*

Varijabla Variable	Razlike među parovima Differences between pairs 95%-tni interval pouzdanosti razlike 95% confidence interval of difference		t	df	P
	donja granica lower limit	gornja granica upper limit			
$AST_{placebo} - AST_{polikozanol}$	–3,85	2,07	0,604	55	0,548
$ALT_{placebo} - ALT_{polikozanol}$	–5,78	7,36	0,241	54	0,811
$GGT_{placebo} - GGT_{polikozanol}$	–5,57	10,59	0,626	44	0,534
$CK_{placebo} - CK_{polikozanol}$	–101,21	35,96	0,956	50	0,344
$BIL_{placebo} - BIL_{polikozanol}$	–2,50	1,03	0,867	20	0,396

lemijom tipa II (broj je ispitanika bio podjednak onom u našem ispitivanju) uspoređivano djelovanje 10 mg polikozanola na dan sa 10 mg atorvastatina na dan.[30] I nakon 4 ($p<0,0001$) i nakon 8 ($p<0,00001$) tjedana polikozanol je u tom ispitivanju značajno snizio LDL-kolesterol u odnosu na početne vrijednosti, i to za 17%, odnosno 23,1%, dok je sniženje pod atorvastatinom iznosilo 28,4%, odnosno 29,8%. I polikozanol (za 15,4%) i atorvastatin (za 15,5%) značajno su snizili i trigliceride u krvi. Pod utjecajem polikozanola, ali ne i atorvastatina, došlo je do značajnog ($p<0,05$) povišenja zaštitnog HDL-kolesterola za 5,3%. Za razliku od onih na atorvastatinu, ni jedan bolesnik na polikozanolu nije imao nikakvih neželjenih nuspojava.

U drugom dvostruko slijepom ispitivanju 28 bolesnika (dakle upola manje nego u našem ispitivanju) randomizirano je da primaju ili 10 mg polikozanola ili 20 mg lovastatina na dan.[31] Nakon 20 tjedana terapije, davanjem polikozanola se osim snižavanja ukupnog i LDL-kolesterola za 17,5% odnosno 31%, postiglo povišenje HDL-kolesterola za 31,5%. Za razliku od bolesnika koji su dobivali lovastatin, ni jedan od bolesnika na polikozanolu nije imao neželjenih nuspojava. I u usporedbama sa simvastatinom i pravastatinom pokazani su značajni i s ovim statinima usporedivi antilipemički učinci polikozanola iz šećerne trske.[32,33]

Naši rezultati pokazuju da davanje polikozanola iz riže u dozi od 10 mg na dan značajno smanjuje ukupni kolesterol, iako ne tako snažno kao statini. Međutim, nismo uspjeli dokazati nikakvo značajno sniženje LDL-kolesterola ni povišenje zaštitnog HDL-kolesterola koje je pokazano s polikozanolom iz šećerne trske[34] premda bi povišenje apo A I koje smo dokazali moglo upućivati na veću količinu zaštitnih HDL-čestica. Nismo uspjeli dokazati nikakav učinak polikozanola iz riže na HDL2 i HDL3-kolesterol, apoprotein B, Lp(a) te Ox-LDL. Budući da u do sada provedenim ispitivanjima s polikozanolom iz šećerne trske ti pokazatelji uopće nisu bili promatrani, teško je komentirati naše nalaze. Ipak, smatramo da bi se slabiji učinci polikozanola iz riže u usporedbi s onim iz šećerne trske mogli objasniti drugačijim sastavom polikozanola. Naime, sastav polikozanola iz trske je ovakav: oktakozanol (62,9%), triakontanol (12,6%) i heksakozanol (6,2%),[35] dok polikozanol iz riže sadržava manje oktakozanola (32,7%), a više triakontanola (18,9%) i heksakozanola (27,4%). Smatramo da bi manji sadržaj oktakozanola mogao biti odgovoran za nešto slabiji antilipemični učinak polikozanola iz riže. To se, međutim, ne poklapa s rezultatima jedinog do sada provedenog istraživanja s polikozanolom iz pšeničnih klica koji je podjednakog sastava kao onaj iz šećerne trske (sadržava 67% oktakozanola, 6% heksakozanola i 12% triakozanola). Naime, u tom se istraživanju provedenom na 58 zdravih dobrovoljaca (dakle na uzorku ispitanika podjednako velikom kao što je bio naš) davanjem 20 mg polikozanola iz pšeničnih klica na dan tijekom 4 tjedna nisu uspjeli dokazati nikakvi učinci na serumske lipide i lipoproteine.[36]

Valja istaknuti da antilipemički učinci polikozanola ni u našem ispitivanju, ni u bilo kojem drugom ispitivanju s polikozanolom, nisu bili praćeni bilo kakvim kliničkim ili laboratorijskim neželjenim nuspojavama.

Ovo je ispitivanje pomogla tvrtka Milsing d.o.o. iz Zagreba koja je osigurala kapsule polikozanola i placeba

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo*. Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj. Zagreb, 2004;1–67.
2. *Reiner Ž, Tedeschi-Reiner E*. Novije spoznaje o patofiziologiji ateroskleroze. Liječ Vjesn 2001;123:26–31.
3. *Reiner Ž*. Statini u primarnoj i sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti. Medicus 2003;12:85–90.
4. *Reiner Ž*. Uloga i mjesto hipolipemika danas. Medicus 2002;11:37–47.
5. *Pons P, Mas R, Illnait J*. Efficacy and safety of policosanol in patients with primary hypercholesterolemia. Curr Ther Res 1992;51:568–75.
6. *Aneiros E, Mas R, Calderon*. Effect of policosanol in lowering cholesterol levels in patients with type II hypercholesterolemia. Curr Ther Res 1995;56:176–82.
7. *Canetti M, Moreiro, lllnait J*. One-year study of the effect of policosanol on lipid profile in patients with type II hypercholesterolemia. Adv Ther 1995;12:245–54.
8. *Canetti M, Moreiro M, Mas R*. A two-year study on the efficacy and tolerability of policosanol in patients with type II hyperlipoproteinaemia. Int J Clin Pharmacol Res 1995;15:159–65.
9. *Menendez R, Fernandez I, del Rio A*. Policosanol inhibits cholesterol biosynthesis and enhances LDL processing in cultured human fibroblasts. Biol Res 1994;27:199–203.
10. *Menendez R, Amor AM, Gonzales RM*. Effect of policosanol on the hepatic cholesterol biosynthesis of normocholesterolemic rats. Biol Res 1996;29:253–7.
11. *Menendez R, Arruzazabala ML, Mas R*. Cholesterol-lowering effect of policosanol on rabbits with hypercholesterolemia induced by a wheat starch-casein diet. Br J Nutr 1997;77:923–32.
12. *Menendez R, Amor AM, Rodeiro*. Policosanol modulates HMG-CoA reductase activity in cultured fibroblasts. Arch Med Res 2001;32:8–12.
13. Castano G, Mas Ferreiro R, Fernandez J. A long-term study of policosanol in the treatment of intermittent claudication. Angiology 2001; 52:115–25.
14. *Castano G, Mas R, Fernandez L, Gamez R, Illnait J*. Effects of policosanol and lovastatin in patients with intermittent claudication: A double-blind comparative pilot study. Angiology 2003;54:25–38.
15. *Burstein M, Scholnick HR, Morfin R*. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. J Lipid Res 1970;11:583–95.
16. *Wieland H, Seidel D*. A simple specific method for precipitation of low density lipoproteins. J Lipid Res 1983;24:904–9.
17. *Gidez LI, Miller GJ, Burstein M, Slagle S, Eder HA*. Separation and quantitation of subclases of human plasma high density lipoproteins by a simple precipitation procedure. J Lipid Res 1982;23:1206–23.
18. *Thomas L*. Clinical laboratory diagnostics. Frankfurt: TH Books Verlasgesellschaft mbH; 1998.
19. *Itabe H, Yamamoto H, Imanaka T i sur*. Sensitive detection of oxidatively modified low density lipoprotein using a monoclonal antibody. J Lipid Res 1996;37:45–53.

20. *Hernandez F, Illnait J, Mas R*. Effects of policosanol on serum lipids and lipoproteins in healthy volunteers. Curr Ther Res 1992;51:568–75.
21. *Castano G, Mas R, Fernandez J*. Effects of policosanol on borderline to mildly elevated serum total cholesterol levels: a prospective, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, comparative study. Curr Ther Res 2003;64(8):522–37.
22. *Mas R, Castano G, Illnait J*. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. Clin Pharmacol Ther 1999;65:439–47.
23. *Castano G, Mas R, Fernandez L*. Effect of policosanol on postmenopausal women with type II hypercholesterolemia. Gynecol Endocrinol 2000;13:1–9
24. *Castano G, Mas R, Fernandez L*. Comparison of two regimens of policosanol administered at 20 mg/d in patients with type II hypercholesterolemia: A randomized, double-blind, double-dummy study. Curr Ther Res 2001;62:194–208.
25. *Castano G, Mas R, Fernandez L*. Comparison of the efficacy and tolerability of policosanol with atorvastatin in elderly patients with type II hypercholesterolemia. Drugs Aging 2003;20(2):153–63.
26. *Castano G, Mas R, Fernandez L, Illnait J, Hernandez E, Fernandez JC, Gamez R, Gutierrez C, Alvarez E*. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of policosanol in adolescents with type II hypercholesterolemia. Curr Ther Res 2002; 63(4):286–303.
27. *Crespo N, Alvarez R, Mas R*. Effect of policosanol on patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) and hypercholesterolemia. Curr Ther Res 1997;58:4–51.
28. *Castano G, Mas R, Fernandez JC, Fernandez L, Illnait J, Lopez E*. Effects of policosanol on older patients with hypertension and type II hypercholesterolaemia. Drugs R D 2002;3:159–72.
29. *Castano G, Mas R, Fernandez JC, Illnait J*. Comparative effects of two once-daily regimens of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia. Curr Ther Res Clin Exp 1997;58:154–62.
30. *Castano G, Mas R, Fernandez L*. Comparison of the efficacy and tolerability of policosanol with atorvastatin in elderly patients with type II hypercholesterolemia. Drugs Aging 2003;20(2):153–63.
31. *Castano G, Mas R, Fernandez L, Gamez R, Illnait J*. Effects of policosanol and lovastatin in patients with intermittent claudication: A double-blind comparative pilot study. Angiology 2003;54:25–38.
32. *Ortensi G, Gladstein J, Vaili H*. A comparative study of policosanol versus simvastatin in elderly patients with hypercholesterolemia. Curr Ther Res 1997;58:390–401.
33. *Benitez M, Romero C, Mas R*. A comparative study of policosanol versus pravastatin in patients with type II hypercholesterolemia. Curr Ther Res 1997;58:859–67.
34. *Chen JT, Wesley R, Shamburek RD, Pucino F, Csako G*. Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia: Plant sterols and stanols versus policosanol. Pharmacotherapy 2005;25(2):171–83.
35. *Gouni-Berthold I, Berthold HK*. Policosanol: Clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent. Am Heart J 2002; 143:356–65
36. *Lin Y, Rudrum M, Van der Wielen RPJ i sur*. Wheat germ policosanol does not lower blood cholesterol concentrations in healthy adults. Atherosclerosis 2003;4(2):277.

TRANSLUMINALNA BALONSKA VALVULOPLASTIKA U NOVOROĐENČADI I DOJENČADI S KRITIČNOM AORTNOM STENOZOM

TRANSLUMINAL BALLOON VALVULOPLASTY IN NEONATES AND INFANTS WITH CRITICAL AORTIC STENOSIS

IVAN MALČIĆ, DALIBOR ŠARIĆ, ANDREA DASOVIĆ-BULJEVIĆ, THOMAS DISESSA, FRANK UHLEMANN*

Deskriptori: Aortna valvularna stenoza – kongenitalna, dijagnostika, liječenje; Balonska dilatacija – metode; Ishod liječenja; Novorođenčad; Dojenčad

Sažetak. Svrha ovog rada jest ocjena valjanosti balonske valvuloplastike u djece s kritičnom aortnom stenozom na osnovi kliničkih (smanjeni srčani izbačaj, kardiogeni šok, srčana zastojna slabost) i ehokardiografskih kriterija (morfološki jasna hipertrofija lijeve klijetke, oslabljena funkcija lijeve klijetke, neovisno o transvalvularnom gradijentu). Procijenili smo djelotvornost balonske valvuloplastike u petero djece (svi muški) kojima je učinjena dilatacija u razmaku od 3,5 godine (od listopada 1998. do svibnja 2003. godine). Dob pri dilataciji bila je 29 +/–24 dana, tjelesna težina kod dilatacije 3,92±0,82 kg, tjelesna površina 0,24±0,03 m^2. U svih je valvuloplastika učinjena transfemoralnim putem balonom promjera 6–8 mm, višestrukim punjenjem balona kontrastom manualno, s tlakom 4–6 bara. Sistolički gradijent tlaka između aorte i lijeve klijetke smanjio se od 68±20,5 mmHg na 9±10,95 mmHg, što znači za 85% ($p<0,01$). Aortni prsten izmjeren je 9,2±0,84 mm, a omjer balon/aortni prsten 0,8±0,04. U sve djece je dilatacija izvedena bez komplikacija. Stupanj aortne insuficijencije neposredno nakon dilatacije nije se povećao. Praćenje je učinjeno za sve bolesnike u razmaku od 3,2 do 54 mjeseca. Svi su bolesnici bez kliničkih simptoma bolesti. Na osnovi ehokardiografske analize u dvoje djece se razvila aortna insuficijencija II. stupnja, dvoje ima trivijalnu aortnu insuficijenciju, a jedan nema insuficijenciju. Vrijednost gradijenta između aorte i lijeve klijetke izmjerena doplerski iznosi 33±10,95 mmHg (min. 20, maks. 50 mmHg), što je značajno niže nego prije dilatacije ($p<0,01$). U jednog djeteta slijedi operacija po Rossu (gradijent 50 mmHg, insuficijencija aortne valvule II. stupnja, dob 4,5 god.). Neposredni i kasni rezultati balonske aortne valvuloplastike u novorođenčadi i dojenčadi s kritičnom aortnom stenozom ohrabruju i u našim uvjetima.

* **Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju Rebro, KBC Zagreb, Zagreb, Hrvatska** (prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.; Dalibor Šarić, dr. med.; Andrea Dasović-Buljević, dr. med.), **Odjel za pedijatrijsku kardiologiju i jedinica za neonatologiju, Klinike za dječje bolesti Kentucky, SAD** (Thomas DiSessa, dr. med.), **Centar za kongenitalne srčane bolesti, Olgahospital, Stuttgart, Njemačka** (Frank Uhlemann, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. I. Malčić, Klinika za pedijatriju Rebro, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 2. ožujka 2004., prihvaćeno 4. listopada 2005.

Descriptors: Aortic valve stenosis – congenital, diagnosis, therapy; Balloon dilatation – methods; Treatment outcome; Infant, newborn; Infant

Summary. The purpose of this study was to evaluate children who underwent balloon valvuloplasty due to critical aortic stenosis following clinical (low cardiac output, cardiogenic shock, congestive heart failure) and echocardiographic criteria (morphological evidence of left ventricular hypertrophy, with depression of left ventricular function, irrespective of transvalvular gradient). We assessed the effectiveness of balloon valvuloplasty in 5 children (all male) who were submitted to aortic valve balloon dilatation over 3.5 years (10.1998–05.2003). The age at dilatation was 29±24days, BW 3.92±0.82 kg and BSA 0.24±0.03 m^2. In all children the balloon valvuloplasty was performed with manual inflation of balloon at 4–6 bars through the femoral artery. The mean systolic pressure gradient across the aortic valve decreased from 68±20.5 mmHg to 9±10.95 mmHg, i.e. by 85%, ($p<0.01$). Aortic valve ring diameter was 9.2±0.84 mm, and balloon/aortic ring ratio 0.8±0.04. The degree of aortic insufficiency immediately after the dilatation did not significantly increase. Dilatation was performed without complications. Long term results were evaluated in all patients 3.2 – 54 months after valvuloplasty and revealed the continuously increasing residual aortic valve gradient (Doppler measurement) 33±10.95 mmHg to be significantly lower ($p<0.01$) than before valvuloplasty. None of the children was showing clinical symptoms of the disease. According to echocardiographic analysis two of them developed aortic valvar insufficiency grade II, two had trivial insufficiency, one was without insufficiency. One child is an candidate for the Ross procedure in future (gradient 50 mmHg, insufficiency grade II, age 4.5 years.). Balloon valvuloplasty provides effective interventional method in the treatment of the neonates and infants with critical aortic stenosis.

Liječ Vjesn 2005;127:279–284

Kirurško liječenje kongenitalne aortne stenoze u djece postojalo je punih 30 godina prije balonske valvuloplastike. Prvi put je perkutana balonska valvuloplastika opisana 1983. godine.[1] Uskoro se pokazala vrlo dobrom palijativnom metodom koja omogućava smanjenje gradijenta i relativno kasni razvoj restenoze.[2] Već 1986. godine učinjena je i prva valvuloplastika kritične aortne stenoze u novorođenčeta.[3] Ubrzo su prikazani dobri kratkoročni rezultati u multicentričnim studijama.[4] Srednjoročni rezultati pokazali su relativno visoku pojavu restenoze, razvoj teške aortne insuficijencije u dijela bolesnika i potrebu za reintervencijom, bilo ponovno transkateterskom ili kirurškom.[5,6] Iako se još uvijek vode znanstvene rasprave o načinu kako liječiti aortnu valvularnu stenozu[7] osobito zbog mogućeg razvoja kasne teške aortne insuficijencije,[8] sve se više nalazi izvješća koja potvrđuju vrijednost perkutane balonske valvuloplastike pred kirurškim pristupom u svim skupinama dječje dobi, a »follow-up« studije traju više od 14 godina.[9] Iako se još raspravlja o definiciji kritične aortne stenoze, mogu se prihvatiti smjernice opisane u literaturi, a kojih smo se i mi pridržavali.[10,11] Ne postoje strogo definirani kriteriji koji ne bi trpjeli opravdana odstupanja pojedinih autora. Slijedeći te smjernice, objavljujemo prve rezultate dilatacije kritične aortne stenoze u nas.

Metode

Ocjena kriterija za kritičnu aortnu stenozu

Riječ je o retrospektivnoj studiji kod petero djece u neonatalnoj ili ranoj dojenačkoj dobi kod koje je učinjena perkutana aortna valvuloplastika od listopada 1998. do lipnja 2003. godine zbog kritične aortne stenoze. Kriteriji za kritičnu aortnu stenozu određeni su prema stavovima iz literature koji zadovoljavaju *kliničke* (niski srčani izbačaj, kardiogeni šok, potreba za inotropnom potporom, ovisnost o prostaglandinima, mehanička ventilacija) i *ehokardiografske* kriterije (morfološki jasna hipertrofija lijeve klijetke, oslabljena funkcija lijeve klijetke koja ne može proizvesti visok gradijent usprkos jasno vidljivoj teškoj stenozi) ili izolirano postojanje transvalvularnog gradijenta iznad 70 mmHg kod dobre funkcije, obično hipertrofične, lijeve klijetke.[10,11] Svi su bolesnici temeljito pregledani klinički, elektrokardiografski i ehokardiografski (Vingmed, Sonotron). Funkcija lijeve klijetke ocijenjena je na osnovi dvodimenzionalnog (ocjena stanja koncentrične hipertrofije lijeve klijetke, izgled aortne valvule iz duge i kratke osi, ocjena poststenotičke dilatacije uzlazne aorte) i jednodimenzionalnog prikaza (ocjena frakcije skraćenja, odnosno sposobnosti kontraktilnosti). Doplerski je gradijent mjeren iz suprajugularne osi, a kasnije potvrđivan direktnim mjerenjem kateterom.

Tehnika balonske dilatacije

U sve je djece postupak učinjen uz analgeziju i sedaciju ili u anesteziji (morfij 0,05 mg/kg, fenobarbiton 10 mg/kg, ketamin 0,5 mg/kg, midazolam 0,1 mg/kg i/ili 1 mcg/kg/min, atropin 0,05 mg/kg) uz asistenciju samih pedijatara (Jedinica za neonatologiju). U trojice od pet bolesnika bila je nužna i mehanička ventilacija. U svih je dilatacija učinjena perkutano putem punkcije i kanilacije desne ili lijeve femoralne arterije, primjenom standardnih vještina kod kateterizacije srca. Heparin je injiciran intravenski u bolusu (100 J/kg) odmah nakon kanilacije femoralne arterije, a nastavljen je kontinuiranom infuzijom 12 sati 50 i.j./kg/h, odnosno polovicu ove doze sljedećih 12 sati, uz kontrolu aktiviranoga parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV). Širina aortnog prstena izmjerena je ehokardiografski neposredno prije postupka i uspoređivana je s onom izmjerenom nakon angiokardiografskog prikaza, a odabrana je manja vrijednost. Upotrijebljeni su monovolumski balonski kateteri koji su bili na raspolaganju (Boston Scientific ili Osypka), a odabir je ovisio o širini izmjerenog aortnog prstena, tako da kvocijent nikada nije bio veći od 1. U svih je bolesnika učinjena lijeva ventrikulografija i aortografija prije i poslije dilatacije.

Statistička obrada

Zbog malog broja bolesnika prikazane su samo srednje vrijednosti i standardna devijacija i testirana je razlika između gradijenta prije i poslije dilatacije, odnosno gradijenta nakon vremena praćenja χ^2-testom.

Rezultati

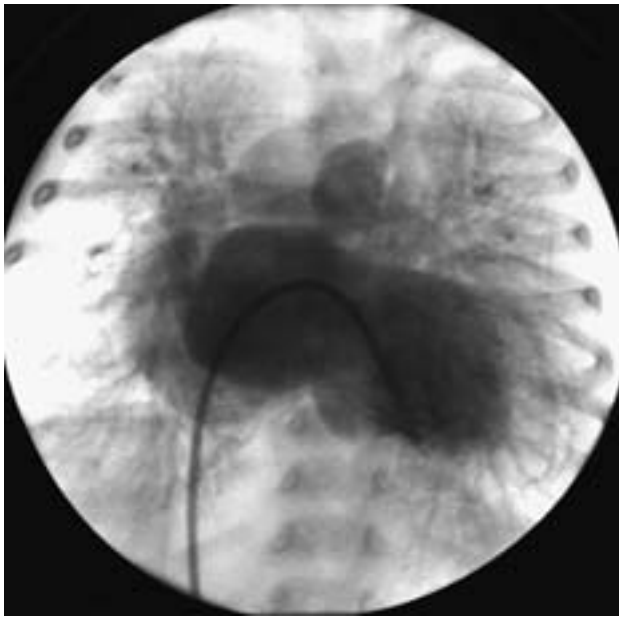
Od listopada 1998. do lipnja 2003. godine u petero djece, sva muškog spola, učinjena je dilatacija kongenitalne kritične aortne stenoze balonom. Dvoje djece je prije dilatacije imalo znakove teške srčane insuficijencije NYHA IV (jedan je reanimiran i liječen inotropima, jedan je bio ovisan o

Tablica 1. *Deskriptivna statistika djece s kritičnom aortnom stenozom kod koje je učinjena perkutana balonska dilatacija aortne valvule*
Table 1. *Descriptive statistics in children with critial aortic stenosis who underwent percutaneous dilatation of aortic valve*

Varijabla Variable	Srednja vrijednost Average	Standardna devijacija ±(SD)	Minimalno Minimal	Maksimalno Maximal
Dob kod dilatacije (dani) Age at dilatation (days)	29	24	6	58
TT kod dilatacije (kg) Body weight at dil. (kg)	3,92	0,80	2,9	5,1
P tijela kod dilatacije(m^2) BSA (body surface area)	0,24	0,82	2,9	5,1
Gr. Ao/LV prije dilat. (mmHg) Gr. Ao/LV before dil. (mmHg)	68	20,5	50	100
Gr.Ao/LV nakon dilat. (mmHg) Gr. Ao/LV after dil. (mmHg)	9	10,9	0	25
Širina aortnog prstena (mm) Aortic annulus diameter (mm)	9,2	0,84	8	10
Kvocijetn balon / aortni prsten Balloon/aortic ring ratio	0,8	0,04	0,77	0,87
Vremenski slijed (mjeseci) Follow-up (months)	17,5	20,8	3,2	54
Gr. Ao/LV-doplerski (mmHg) Gr. Ao/LV by Doppler (mmHg)	33	10,9	20	50

Legenda/Legend: Gr – gradijent/gradient, Ao – aorta, LV – lijevi ventrikul/left ventricle, SD – standardna devijacija/standard deviation, dil. – dilatacija/dilatation, TT – tjelesna težina/body weight

PGE_1 i imao je tešku srčanu insuficijenciju), a trojica su imala tahipneju i dispneju u mirovanju, sa znojenjem i zamaranjem kod hranjenja (NYHA III). Svi su bili novorođenčad, samo je jedan primljen poslije navršenog prvog mjeseca života (51 dan), ali je ujedno bio i najteži po morfologiji, hemodinamici i funkciji. Stoga je i on uvršten u skupinu kritične aortne stenoze. Deskriptivno-statistički podaci relevantni za ocjenu stanja na aortnoj valvuli prije i poslije dilatacije prikazani su na tablici 1. Ni kod jednog djeteta nije bilo dodatnih srčanih bolesti. Srednja dob pri dilataciji bila je 29 dana (min. 6 dana, maks. 58 dana), tjelesna težina 3,92 kg (min. 2,9 kg, maks. 5,1 kg), a tjelesna površina 0,24 m^2 (min. 0,20, maks. 0,28 m^2). Na tablici su navedene i standardne devijacije za svaku vrijednost. U najtežeg bolesnika učinjena je desna i lijeva ventrikulografija (slika 1. i 2.). U svih ostalih učinjena je samo lijeva ventrikulografija radi ocjene stanja funkcije lijeve klijetke, izgleda aortne stenoze, postojanja posljedične mitralne insuficijencije i ocjene pulmonalne kongestije. U djece kod koje je bilo otežano uvođenje žice vodilice retrogradno preko aortne valvule u lijevu



Slika 1. *Teška srčana insuficijencija sa zastojem u plućima kod novorođenčeta s kritičnom aortnom stenozom (pacijent V.IL). Kontrast je injiciran u desnu klijetku; teški zastoj u plućnim venama, značajno povećana lijeva pretklijetka, povećana lijeva klijetka slabe kontraktilnosti*

Figure 1. *Severe cardiac congestive heart failure in neonates with critical aortic stenosis (pat.V.IL). Injection of the contrast into the right ventricle; severe pulmonary vein congestion, enlargement of left atrium, dilatation of left ventricle with depression of the pump function*



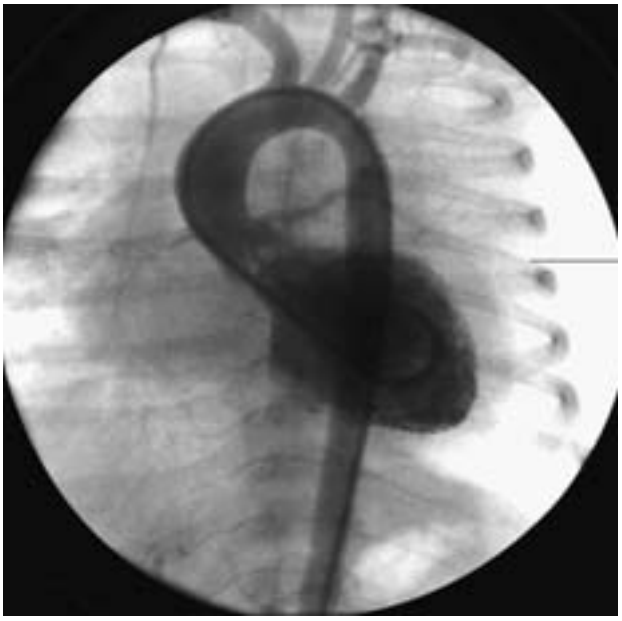
Slika 2. *Kritična aortna stenoza s gradijentom 100 mmHg. Injekcija kontrasta u lijevu klijetku: prikazuje se povećana lijeva klijetka slabe kontraktilnosti i uzročna insuficijencija mitralne valvule s povećanom lijevom pretklijetkom. Vidljiva je poststenotička dilatacija uzlazne aorte*

Figure 2. *Critical aortic stenosis with gradient of 100 mmHg. Injection of contrast into the left ventricle: dilatation of left ventricle with low contractility and consecutive insufficiency of mitral valve was present. Obvious poststenotic dilatation of ascending aorta*



Slika 3. *Trenutak dilatacije kritične aortne stenoze. Balonski kateter uveden je retrogradno preko stenotične aortne valvule u lijevu klijetku. Usjek u balonu koji je ispunjen kontrastom pokazuje mjesto stenotične aortne valvule*

Figure 3. *Instantenous dilatation of critical aortic stenosis. Balloon catheter was introduced retrogradelly through stenotic aortic valve into the left ventricle. Indentation on the balloon filled with contrast, shows the position of aortic stenosis*



Slika 4. *Lijeva ventrikulografija u istog djeteta (slika 1 i 2) neposredno nakon dilatacije aortne valvule. Lijeva klijetka se smanjila i poboljšala kontraktilnost, a mitralna insuficijencija je nestala. Preostala je poststenotička dilatacija uzlazne aorte*

Figure 4. *Left ventriculography in the same child (Fig 1 and Fig 2) immediately after aortic valvuloplasty. Left ventricle is smaller, contractility increased, mitral insufficiency absent. Poststenotic dilatation of ascending aorta persists*

klijetku učinjena je i aortografija radi navođenja žice vodilice i katetera s pomoću fenomena ispiranja kontrasta. Čak u trojice bolesnika rabili smo desni koronarni kateter radi usmjeravanja žice vodilice u lijevu klijetku kroz teško suženu aortnu valvulu. U svih je valvuloplastika učinjena transfemoralnim putem balonom promjera 6–8 mm, višestrukim punjenjem balona kontrastom manualno, s tlakom 4–6 bara. Svaka dilatacija je snimana uz prikaz usjeka na mjestu same stenoze (slika 3). Sistolički gradijent tlaka između aorte i lijeve klijetke smanjio se od 68 mmHg (min. 50, maks. 100 mmHg) na 9 mmHg.(min. 0, maks. 25 mmHg), što znači za 85% (p<0,0l). Aortni prsten izmjeren je 9,2 mm (min. 8, maks. 10 mm), a izračunati kvocijent balon/aortni prsten iznosi 0,8 (min. 0,77, maks. 0,87). Strogo smo pazili da se kvocijent ne približava ili ne prelazi broj 1. Lijeva ventrikulografija je učinjena u svih bolesnika i poslije dilatacije, a u onih najtežih vidi se neposredni učinak dilatacije na funkciju lijeve klijetke (njezino smanjenje i poboljšana kontraktilnost) i u gotovo trenutačnoj dekongestiji pluća (slika 4). U svih je dilatacija izvedena bez komplikacija. Stupanj aortne insuficijencije neposredno nakon dilatacije nije se povećao. U trojice se insuficijencija mogla ocijeniti stupnjem I, u jednog je bila trivijalna, a u jednog se ne nalazi. Ni jedno dijete nije imalo problema s femoralnim pulsom. Svi su bolesnici praćeni u razmaku od 3,2 do 54 mjeseca (srednja vrijednost 17,5±20,8 mj.) i tijekom tog vremena nisu imali kliničkih simptoma. Na osnovi temeljite ehokardiografske analize u dvojice se razvila aortna insuficijencija II. stupnja, dvojica imaju trivijalnu aortnu insuficijenciju, a jedan nema insuficijencije. Vrijednost gradijenta između aorte i lijeve klijetke izmjerene doplerski u vremenskom slijedu iznosi 33±10,95 mmHg (min. 20, maks. 50 mmHg), što je značajno niže nego prije dilatacije (p<0,01). Sve su vrijednosti predilatacijskih i postdilatacijskih gradijenata izmjerene te stanje gradijenta u vremenskom slijedu navedeno na tablici 2, a grafički je nađeno stanje prikazano na slici 5. U jednog djeteta planira se operacija po Rossu (gradijent 50 mmHg, insuficijencija aortne valvule II. stupnja, dob 4,5 god.).

Tablica 2. *Gradijent tlakova prije i neposredno poslije dilatacije aortne valvule balonom (mjeren doplerski) te u vremenskom slijedu (17,5±20,8 mj., 3,5–54 mj.) (mjeren doplerski)*

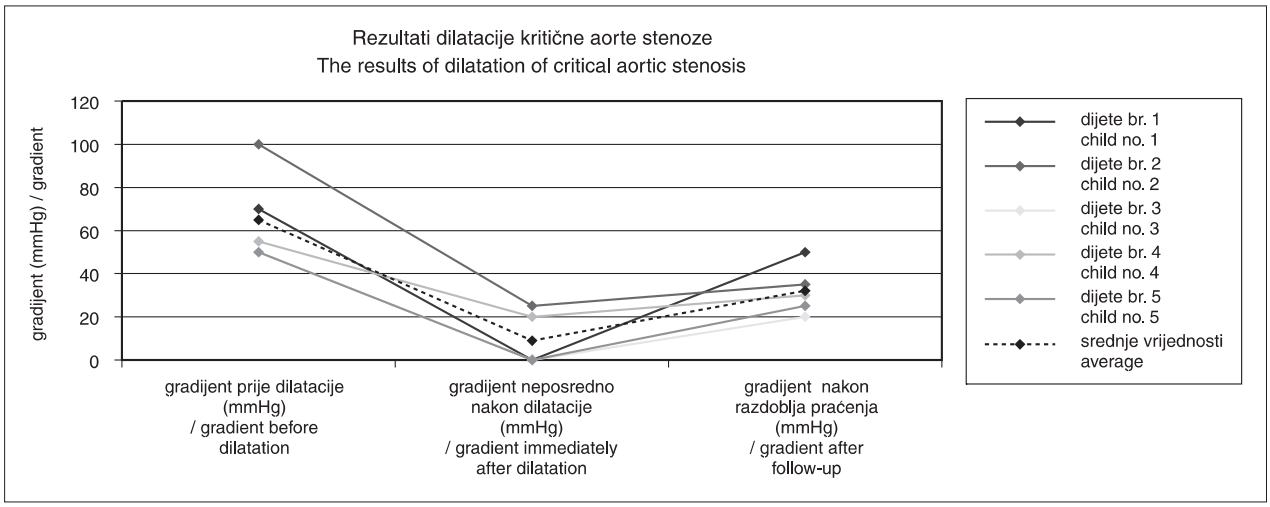
Table 2. *Pressure gradients for and immediately after aortic valve dilatation and in follow up (17.5±20.8 mo, 3.5–54 mo) (Doppler measurement)*

Djeca podvrgnuta balonskoj dilataciji Children who undervent balloon dilatation	Gr.* prije dilatacije (mmHg) Gr. before dilatation (mmHg)	Gr. neposredno nakon dil. (mmHg) Gr. immediately after dil. (mmHg)	Gr. u vremenskom slijedu (mmHg) Follow-up gr. (mmHg)
A.M.	70	0	50
V.IL.	100	25	35
C.T	50	0	20
K.R.	55	20	30
Z.D.	50	0	25
Srednja vrijednost Average	68	9	33

* gr. – gradijent

Rasprava

Tek dvadesetak godina nakon prve uspješne balonske dilatacije aortne valvule[1] i kritične aortne stenoze[3] perkutana dilatacija aortne valvule prihvaćena je kao metoda izbora u liječenju aortne valvularne stenoze u svim dobnim skupinama, od novorođenačke dobi do mladenaštva, u prvom redu zahvaljujući brojnim studijama koje detaljno opisuju rezultate ove metode.[2,4–6] Iako se u literaturi još uvijek raspravlja za metodu i protiv nje,[7] nema sumnje da je ona po-



Slika 5. *Grafički prikaz pada gradijenta tlaka između aorte i lijeve klijetke neposredno nakon perkutane dilatacije aortne valvule i stanje istog gradijenta u vremenskom slijedu*

Figure 5. *Graphical presentation of pressure gradient between left ventricle and aorta immediately after dilatation and in follow-up*

stala uvriježena i prihvaćena u svim tercijarnim kardiološkim pedijatrijskim centrima kao metoda izbora u palijativnom rješavanju teške aortne stenoze.[5,6,8] Vremenski slijed koji se već danas nalazi u recentnoj literaturi iznosi čak 12–14 godina.[9,10] Najveći problem u postavljanju indikacija i izvođenju samog zahvata predstavlja takozvana kritična aortna stenoza kod male djece ili kod neonatusa.[3,6,8,11] Glavna je zamjerka ovoj metodi što se kod dijela neonatusa razvije rana ili kasna aortna insuficijencija visokog stupnja[8,11] koja je indikacija za ranu operaciju po Rossu. Tek se nedavno iskristalizirao pojam kritične aortne stenoze koji se dugo provlačio kroz literaturu bez prave definicije,[10–13] a odnosi se na novorođenčad i/ili malu dojenčad koja imaju ranu indikaciju za perkutanu balonsku valvuloplastiku. Danas se može reći da za kritičnu aortnu stenozu treba ispuniti kliničke i ehokardiografske kriterije ili postojanje transvalvularnog gradijenta iznad 70 mmHg, neovisno pak o dobroj funkciji lijeve klijetke. Gradijent nije jedini kriterij zato što zbog teške aortne valvularne stenoze miokard tako oslabi da ne može svojom kontraktilnosti uopće stvoriti gradijent.[4,6,7,9,14] Iako većina studija opisuje kritičnu aortnu stenozu samo u novorođenčadi (prvi mjesec poslije rođenja), neki autori tu ubrajaju i malu dojenčad do tri mjeseca života.[8,15]

Rezultati našeg rada pokazuju da je perkutana dilatacija aortne valvule i u našim uvjetima uvedena kao rutinska metoda. Svi su naši bolesnici imali kriterije za kritičnu aortnu stenozu, a dob kod dilatacije kretala se od 6 do 58 dana. Najstariji je bolesnik kod dilatacije imao 58 dana. Primljen je u teškoj srčanoj dekompenzaciji, s teškim kongestivnim zastojem u plućima, a uspio se održati na životu nakon reanimacije uz potporu inotropima i na mehaničkoj ventilaciji. Takvo stanje bez daljnjega ispunjava kriterij za kritičnu aortnu stenozu iako dob nije ispod mjesec dana. Poznato je naime da djeca s visokim gradijentom nad aortnom valvulom, kao i djeca s visokim stupnjem aortne insuficijencije dugo ne moraju imati nikakvih simptoma, ali se simptomi javljaju naglo s teškim vaskularnim krizama, pa i letalnim ishodom.[16] Svima je dilatacija rađena nakon kanilacije femoralne arterije, retrogradnim potiskivanjem balonskog katetera na razinu suženog aortnog ušća. Sama tehnika dilatacije je prilično jednostavna. Kada balon dospije na razinu valvule, naglo se puni kontrastom do tlaka 4–6 bara i naglo se prazni kako ne bi došlo do još teže srčane dekompenzacije. Neki autori rabe za vrijeme dilatacije adenozin kako bi kratkotrajno zaustavili srce.[17] Rezultati uspješne dilatacije mogu se vidjeti neposredno nakon zahvata prema dobrom punjenju perifernih pulsova, a i objektivizirati angiokardiografskim nalazom. U svih je bolesnika značajno pao gradijent tlaka između lijeve klijetke i aorte, s ukupnom vrijednosti pada većom od 85%. U dvojice bolesnika poslije dilatacije nismo izmjerili gradijent. Kao što se i opisuje u literaturi, u vremenskom slijedu *(follow-up)* dolazi do postupnog porasta transvalvularnog gradijenta, ali je on i dalje u srednjoročnom razdoblju statistički značajno smanjen u odnosu na početni gradijent. U rijetkim prigodama dilatacija se mora (može) izvesti retrogradnim uvođenjem balona putem lijeve karotidne arterije, a neki autori opisuju i anterogradno uvođenje balona na razinu aortne valvule preko foramena ovale i mitralne valvule posebnom tehnologijom.[4,6,9,11]

Glavna moguća posljedica dilatacije kritične aortne stenoze jest razvoj teške aortne insuficijencije neposredno poslije dilatacije,[4,7,9,15,18–20] a i osnovni je razlog za Rossovu operaciju u neonatalnoj i ranoj dojenačkoj dobi upravo teška stečena aortna insuficijencija jer se kongenitalna aortna insuficijencija visokog stupnja ne opisuje u toj dobi. Među našim bolesnicima nije bilo takve pojave. Smatramo da smo dobrim odabirom balona u odnosu na širinu aortnog prstena pridonijeli takvom ishodu postupka. Naime, kvocijent balon/aortni prsten nikada nije iznosio više od 1, a prema našim nalazima 0,77–0,87. U većini novijih radova raspravlja se o važnosti točnog omjera aortne valvule i odabira balona.[8,9,11,15,21] Iako neoprezan odabir širokog balona može biti razlogom stečene teške aortne insuficijencije, on je opasniji zbog istodobnog oštećenja mitralnog prstena što uzrokuje dodatnu insuficijenciju i mitralne valvule. Prema našem mišljenju, za razvoj teške aortne insuficijencije ipak je odgovorna anatomija aortnog ušća (prolaps, avulzija, displazija), a ne samo preveliki balon. Čini se da oba čimbenika valja uzeti u razmatranje kod pripreme bolesnika za dilataciju. U svakom slučaju oni centri koji se odluče na perkutanu dilataciju kritične aortne stenoze trebali bi imati mogućnosti rane kardiokirurške intervencije što prije. Kod starije djece u koje je indikacija za dilataciju postavljena na

osnovi drugih kriterija (klinički simptomi sa sinkopalnim krizama, teške elektrokardiografske i ehokardiografske promjene lijeve klijetke, visoki transvalvularni gradijent) u duljem vremenskom slijedu razvija se restenoza aortnog ušća, a ovisno i o mogućoj progresivnoj aortnoj insuficijenciji, obično se stječu kriteriji za operaciju po Rossu u dobi mladenaštva.[22,23] Većina recentnih studija pokazuje da su djeca s kritičnom aortnom stenozom drugačijeg tijeka u vremenskom slijedu od ostalih (onih koji su dilataciju imali kao veća djeca), i to glede potrebe za ranom kirurškom intervencijom ili za redilatacijom aortnog ušća.[6,9,10] U veće djece rijetko je potrebna redilatacija i ona se u izračunu slobode pojavljuje 5–6 godina poslije prve dilatacije, a potreba za ranom kirurškom intervencijom ne razlikuje se od djece s kritičnom aortnom stenozom (vlastita istraživanja u retrospektivnoj studiji koja je u tisku). Kaplan-Maierove krivulje preživljavanja sve su bolje s odmakom vremena i kreću se od 85 do 97% kod kritične aortne stenoze, a do 100% kod veće djece. Iako krivulje koje se odnose na potrebu za redilatacijom i kirurškom reintervencijom obično naglo padaju tijekom prvog polugodišta života na 80–85%, tada postižu plato koji se između 5–7 godina spušta na oko 60%, a drugi pad slijedi sedam godina nakon prve dilatacije kad počne potreba za novim reintervencijama i kardiokirurškim pristupom. Među našim bolesnicima najstarije dijete sada ima četiri godine, razvija se ponovno stenoza aortnog ušća s gradijentom 50 mmHg i insuficijencija II. stupnja. Ako se nastave progresivno povećavati gradijent i insuficijencija, odnosno ako se na lijevoj klijetki pojave teške elektrokardiografske i ehokardiografske promjene, bolesnik zahtijeva novu obradu i pripremu za operaciju po Rossu.[24–26]

Perkutana balonska valvuloplastika kritične aortne stenoze palijativna je metoda izbora u liječenju kritične aortne stenoze u svim tercijarnim centrima pedijatrijske kardiologije, a prvim opisom ovog postupka u našoj literaturi pridružujemo se takvom stavu.

LITERATURA

1. *Lababidi Z*. Aortic balloon valvuloplasty. Am Heart J 1983;106:751–2.
2. *Lababidi Z, Wu JR, Walls JT*. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty results in 23 patients. Am J Cardiol 1984;53:194–7.
3. *Lababidi Z, Weinhaus L*. Successful balloon valvuloplasty for neonatal critical aortic stenosis. Am Heart J 1986;112:913–6.
4. *Rocchini AP, Beekman RH, Ben Sachar G i sur*. Balloon aortic valvuloplasty, results of the valvuloplasty and angioplasty congenital anomalies registry. Am J Cardiol 1990;65:784–9.
5. *Moore P, Egito E, Mowrey H i sur*. Midterm results of balloon dilatation congenital aortic stenosis: predictors of success. Am J Cardiol 1996;27: 1257–63.
6. *Jindal RC, Saxena A, Juneja R i sur*. Long-term results of balloon aortic valvulotomy for congenital aortic stenosis in children and adolescents. J Heart Valve Dis 2000;9:623–8.
7. *Thomson JDR*. Management of valvar aortic stenosis in children. Heart 2004;90:5–6.
8. *Balmer C, Beghetti M, Faschnacht M, Friedli B, Arbenz U*. Balloon aortic valvoplasty in paediatric patients: progressive aortic regurgitation is common. Heart 2004;90:77–81.
9. *Reich O, Tax P, Marek J i sur*. Long term results of percutaneous balloon valvoplasty of congenital aortic stenosis: independent predictors of outcome. Heart 2004;90:70–76.
10. *Borghi A, Agnoletti G, Valsecchi O, Carminati M*. Aortic balloon dilatation for congenital aortic stenosis: report of 90 cases (1986–98). Heart 1999;82(6):10.
11. *Latiff HA, Sholler GF, Cooper S*. Ballon Dilatation of aortic Stenosis in Infants younger than 6 months of age: intermediate outcome. Pediatr Cardiol 2003;24:17–26.
12. *Donti A, Bonvicini M, Gargiulo G, Frascaroli G, Piccio FM*. Criteria for selection of balloon valvuloplasty for treatment of aortic stenosis in neonates. Cardiol Young 1995;5:321–35.
13. *Elkins RC, Knott-Craig CJ, Ward KE, Lane MM*. The Ross operation in Children: 10-year experience. Ann Thorac Surg 1998;65(2):496–502.
14. *Beekman RH, Rocchini AP, Andes A*. Balloon valvuloplasty for critical aortic stenosis in the newborn: influence of the new catheter technology. JACC 1991;17(5):1172–76.
15. *Bu Lock FA, Joffe HS, Jordean SC, Martin RP*. Balloon dilatation (valvoplasty) as first line treatment for severe stenosis of the aortic valve in early infancy: medium term results and determinants of survival. Br Heart J 1994;72(3):300–53.
16. *Berger S, Dhala A, Friedberg DZ*. Sudden cardiac death in infants, children, and adolescents. Pediatr Clin North Am 1999;46(2):221–34.
17. *Uhlemann F, Lewin MAG*. Usmeno izvješće. Center for congenital heart disease, Stuttgart, Njemačka.
18. *Corno AF, Goy JJ, Hurni M, Payot M, Sekarski N, von Segesser LK*. Treatment of congenital aortic valve stenosis: impact of the Ross operation. Swiss Med WKL 2001;131:65–69.
19. *Demkov M, Razyllo W, Ksiezycka E i sur*. Long-term follow-up results of balloon valvuloplasty for congenital aortic stenosis: predictors of late autcome. J Invasive Cardiol 1999;11(4):220–226.
20. *Galal O, Rao PS, Al-Fadley F, Wilson AD*. Follow-up results of balloon valvuloplasty in children with special reference to causes of late aortic insufficiency. Am Heart J 1997;133:418–27.
21. *McCrindle BW, for the valvuloplasty and angioplasty oc congenital anomalies (VACA) Registry Investigators*. Independent predictors of immediate results of percutaneous balloon aortic valvotomy in childhood. Am J Cardiol 1996;77(1):286–292.
22. *Dalshaug GB, Caldrone CA, Camp PH*. Aortic valve disease and the Ross operation. eMed J 2003;8(7):1–14.
23. *Elkins RC, Magovern GJ, Buckley MJ, Cooley DA, Kouchoukos NT*. Symposium: Ross Operation – hystory, indications, results, concerns. Contemporary surgery 1999;54(5):306–318.
24. *Sandhu SK, Lloyd TR, Crowley DC, Beekmn RH*. Effectiveness of balloon valvuloplasty in the young adult with congeital aortic stenosis. Cathet Cardiovasc Diagn 1995;36(2):122–7.
25. *Sreeram N, Kitchiner D, Williams D, Jackson M*. Balloon dilatation of the aortic valve after previous surgical valvotomy: immediate and follow-up results. Br Heart J 1994;71(6):558–60.
26. *Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW i sur*. Three-year outcome after balloon valvuloplasty. Insight into prognosis of valvular aortic stenosis. Circulation 1994;89:642–50.

VRIJEDOVI JEDNJAKA PROUZROČENI DOKSICIKLINOM: PRIKAZ DVAJU BOLESNIKA I PREGLED LITERATURE

DOXYCYCLINE INDUCED ESOPHAGEAL ULCERS: REPORT OF TWO CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE

IVICA GRGUREVIĆ, SREĆKO MARUŠIĆ, MARKO BANIĆ, † MLADEN BULJEVAC, MARIJA CRNČEVIĆ-UREK, ŽELJKO ČABRIJAN, DUŠKO KARDUM, MILAN KUJUNDŽIĆ, IVAN LEŠNJAKOVIĆ, MARIO TADIĆ, BOŽO LONČAR*

Deskriptori: Ezofagusne bolesti – kemijski izazvane; Ulkus – kemijski izazvan; Doksiciklin – štetno djelovanje; Antibakterijska sredstva – štetno djelovanje

Sažetak. Vrijedovi jednjaka prouzročeni doksiciklinom (VJPD) rijetko se viđaju u endoskopskim jedinicama. S druge strane, od oko 1000 do sada prikazanih slučajeva vrijedova jednjaka prouzročenih lijekovima doksiciklin je odgovoran za njih četvrtinu. U ovom radu prikazujemo dvoje bolesnika s tipičnom kliničkom i endoskopskom slikom vrijedova jednjaka nastalih zbog uzimanja doksiciklina. Bolesnici su liječeni izostavljanjem doksiciklina iz daljnje terapije te sukralfatom i inhibitorom protonske pumpe, što je dovelo do prestanka tegoba unutar tjedan dana. Nakon 14 dana liječenja kod oboje bolesnika došlo je do potpunog zarastanja defekata sluznice. Zaključno, u slučaju pojave boli u prsima i bolnog gutanja kod osobe koja uzima doksiciklin, treba diferencijalno-dijagnostički pomisliti i na VJPD te bolesnika uputiti na hitan endoskopski pregled jednjaka koji će u visokom postotku potvrditi kliničku sumnju i time omogućiti ispravan terapijski pristup.

Descriptors: Esophageal diseases – chemically induced; Ulcer – chemically induced; Doxycycline – adverse effects; Anti-bacterial agents – adverse effects

Summary. Doxycycline-induced esophageal ulcers (DIEU) are rarely observed in endoscopy units. On the other hand doxycycline itself has been claimed as an offending drug in ¼ out of about 1000 cases of drug induced esophageal ulcers reported in the literature so far. In this article we present two patients with typical history and endoscopic features of esophageal ulcers as an consequence of doxycycline therapy. The therapy consisted of doxycycline withdrawal along with treatment with proton pump inhibitors and sucralfate which had led to disappearance of chest discomfort within one week period. Fourteen days of the tratment beginning complete recovery of the mucosal defects has occurred in both patients. In conclusion, in case of chest pain and painful swallowing occurring in a person who takes doxycycline, DIEU has to be considered followed by the esophagoscopy which would confirm clinical suspicious with high specificity leading to correct diagnosis and treatment of this condition.

Liječ Vjesn 2005;127:285–287

Oštećenje jednjaka prouzročeno lijekovima (OJPL) obuhvaća niz patomorfoloških promjena (defekata) sluznice i/ili dubljih slojeva jednjaka nastalih direktnim korozivnim učinkom primijenjenog lijeka. Do sada je s ovim stanjem povezano oko 100 lijekova. Antibiotici su odgovorni za polovicu, a sam doksiciklin za ¼ svih do sada prijavljenih slučajeva ove nuspojave.[1–4] Incidencija OJPL-a procijenjena je na oko 4/100 000, međutim vjeruje se da je ona značajno viša[1–3] budući da su simptomi kod većine bolesnika blagi i brzo prestaju nakon isključivanja uzročnog lijeka, pa se na pregled ne javljaju svi bolesnici. Općenito, vrijedovi jednjaka koji nastaju navedenim slijedom događanja vrlo se rijetko bilježe u endoskopskim laboratorijima pa u nekim endoskopskim centrima čine gotovo zaboravljenu patologiju. U ovom radu prikazujemo dvoje bolesnika s vrijedovima jednjaka prouzročenim uzimanjem doksiciklina i donosimo pregled literature o ovoj temi.

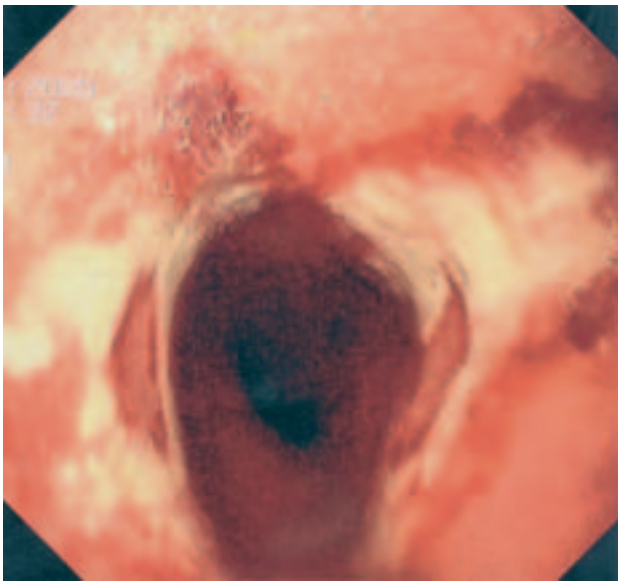
Prikaz slučaja

Slučaj 1. Muškarcu u dobi od 40 g. propisan je doksiciklin u obliku kapsula u dozi 2×100 mg zbog nespecifičnog uretritisa. Bolesnik ranije nije teže bolovao, bio je nepušač, nije konzumirao alkohol, niti uzimao acetilsalicilnu kiselinu, nesteroidne antireumatike ni bilo koje druge lijekove. Prvu kapsulu doksiciklina uzeo je ujutro s čašom vode nakon čega nije osjećao nikakve smetnje. Drugu kapsulu uzeo je navečer prije spavanja sa samo dva gutljaja vode te je odmah osjetio kako mu je zastala u jednjaku. Otišao je na spavanje, no nakon sat vremena počeo je osjećati žareču bol iza prsne kosti. Uslijedila je bolnost pri gutanju vode i sline, a krutu hranu praktički nije mogao nikako uzimati. Kako se tegobe

* **Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju, Klinička bolnica »Dubrava«, Zagreb** (Ivica Grgurević, dr. med.; Srećko Marušić, dr. med., doc. dr. sc. Marko Banić, dr. med.; † doc. dr. sc. Mladen Buljevac, dr. med.; mr. sc. Marija Crnčević-Urek, dr. med.; Željko Čabrijan, dr. med.; mr. sc. Duško Kardum, dr. med.; prof. dr. sc. Milan Kujundžić, dr. med.; Ivan Lešnjaković, dr. med.; Mario Tadić, dr. med.); **Klinika za kirurgiju, Odjel abdominalne kirurgije II, Klinička bolnica »Dubrava«, Zagreb** (mr. sc. Božo Lončar, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. I. Grgurević, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju, Klinička bolnica »Dubrava«, Av. Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb

Primljeno 17. ožujka 2005., prihvaćeno 19. srpnja 2005.



Slika 1. *Endoskopski izgled vrijedova jednjaka prouzročenih doksiciklinom. Vrijedovi su lokalizirani u srednjoj trećini jednjaka, plitki, konfluiraju zauzimajući cijelu cirkumferenciju jednjaka. Iza ulkusa vidi se distalni segment jednjaka u kojem nema patoloških promjena na sluznici (Olympus-Endobase)*

Figure 1. *Endoscopic view of doxycycline induced esophageal ulcers. Shallow confluencing ulcers occupying whole circumference of the middle part of esophagus are shown. Distal part of esophagus with no pathologic lesions can be seen behind exulcerated segment (Olympus-Endobase)*

nisu smirile tijekom sljedećeg dana, javlja se u Hitnu službu naše Klinike. Fizikalni status bio je neupadljiv. Kompletna krvna slika (KKS) i troponin I bili su uredni, kao i EKG i rendgenogram srca i pluća. Nakon toga učinjena je urgentna ezofagogastroduodenoskopija (EGD) te su uočena dva plića konfluirajuća vrijeda veličine do 1,5 cm u srednjem dijelu jednjaka na dubini oko 32 cm od inciziva. Uzete su biosije sa dna i ruba ulkusa čiji je naknadno prispjeli nalaz govorio u prilog samo upalnim promjenama bez prisutnosti malignih stanica ili gljiva. Nije bilo znakova refluksne bolesti jednjaka, a želudac i dvanaesnik izgledali su uredno. Na temelju takvog nalaza postavljena je dijagnoza vrijedova jednjaka prouzročenih doksiciklinom zbog čega je bolesniku preporučen prestanak uzimanja doksiciklina te ordiniran sukralfat u dozi od 4×1 g na dan i inhibitor protonske pumpe (IPP) u dozi 2×1 tbl na dan. Već drugog dana nakon početka uzimanja terapije bolesnik je počeo osjećati olakšanje tegoba koje su potpuno prestale nakon 7 dana. Navedenu terapiju uzimao je 14 dana do kontrolne EGD na kojoj je uočena potpuna regresija navedenih promjena.

Slučaj 2. Bolesnica u dobi od 23 g. kojoj je zbog adneksitisa propisan doksiciklin u dozi 2×100 mg u obliku kapsula počela je sedmog dana od početka terapije (preporučeno ukupno 10 dana terapije) osjećati pečenje i bol iza prsne kosti te izrazito bolno gutanje hrane, vode i sline. Zbog navedenih tegoba dolazi u Hitnu kiruršku službu. Fizikalni status bio je uredan, kao i KKS, EKG i rendgenogram srca i pluća. Učinjena je urgentna EGD te su nađeni konfluirajući plitki ulkusi jednjaka u cijeloj njegovoj cirkumferenciji na dubini oko 28 cm od inciziva (slika 1). U distalnom segmentu jednjaka te želucu i dvanaesniku nije bilo patoloških promjena. Bolesnici je savjetovan prestanak uzimanja doksiciklina te ordiniran sukralfat i IPP kao u prethodnom slučaju. Tegobe su počele jenjavati 4–5. dana od početka uzimanja ove terapije, da bi postupno potpuno prestale nakon desetak dana. Na kontrolnoj EGD koja je učinjena nakon 14 dana nalaz je također bio potpuno uredan, tj. uslijedila je potpuna reepitelizacija defekata sluznice i uspostavljena je normalna funkcija jednjaka.

Rasprava

U ovom radu prikazali smo dvoje bolesnika s vrijedovima jednjaka prouzročenim doksiciklinom (VJPD). U bolesničkoj populaciji koja dolazi na pretragu u našu endoskopsku jedinicu OJPL se registrira vrlo rijetko: ovo su jedina dva slučaja zabilježena tijekom zadnjih godinu dana. S druge strane, postoji jasan trend općeg povećanja potrošnje lijekova te valja očekivati da se i ova patologija učestalije susreće (prepoznaje) u endoskopskom laboratoriju. Uočivši stanovitu opreznost koja proizlazi iz prethodna dva opažanja, pregledali smo relevantne radove u svezi s VJPD objavljene tijekom prethodnih 20 godina te iznosimo klinička i farmakološka saznanja o ovoj temi.

Nema preciznih podataka o incidenciji OJPL. U literaturi je do sada ukupno objavljeno oko 1000 slučajeva ove nuspojave, od čega se oko 25% odnosi na doksiciklin.[1–4] Prema podacima Baze nuspojava Svjetske zdravstvene organizacije koja obuhvaća 60 zemalja, u razdoblju od 1967. do 2003. godine prijavljena su 352 slučaja sumnje na ozljede jednjaka uzrokovane doksiciklinom.[4] Za procijenjenu ukupnu incidenciju ove nuspojave od 4/100 000 kojom su obuhvaćeni svi inkriminirani lijekovi većina autora smatra da podcjenjuje stvarno stanje.[2,3,6] Potrošnja lijekova je u stalnom porastu, a svi slučajevi OJPL-a ne bivaju prepoznati niti se prijavljuju. Kod dijela bolesnika simptomi su blagi ili se pripisuju pridruženoj bolesti, primjerice gastroezofagealnoj refluksnoj bolesti (GERB-u) i stoga ovaj entitet često ostaje neprepoznat. Ne postoje jasni podaci ni o incidenciji ove patologije u endoskopskim laboratorijima, a prema malobrojnim studijama, kod bolesnika kod kojih se posumnja na ovu nuspojavu endoskopska pretraga u visokom postotku potvrđuje kliničku sumnju.[7] Međutim, nije posve jasno u kolikom broju slučajeva patologija koja je uočena u jednjaku bude stvarno prepoznata kao OJPL, a koliko često se pripisuje nekoj drugoj bolesti odnosno stanju (primjerice GERB-u). Prema objavljenim podacima u malobrojnim studijama može se pretpostaviti da postoje i razlike u kliničkoj i endoskopskoj incidenciji OJPL-a između različitih geografskih regija. Primjerice, u studiji Al-Mofarreha i Al Molfeha iz Saudijske Arabije tijekom 9-godišnjeg razdoblja u endoskopskoj jedinici njihove privatne poliklinike zabilježeno je ukupno 36 slučajeva OJPL-a, u prosjeku 4 bolesnika na godinu.[3] U navedenoj studiji nisu navedeni podaci o ukupnom broju EGD-a učinjenih tijekom promatranoga devetogodišnjeg razdoblja. S druge strane, u endoskopskoj jedinici Zavoda za gastroenterologiju Kliničke bolnice »Dubrava« kojoj gravitira populacija od oko 250 000 ljudi, godišnje se učini do 7500 EGD i dvoje prikazanih bolesnika jedina su dva slučaja vrijedova jednjaka prouzročenih lijekovima tijekom zadnjih godinu dana. Iz svega navedenoga valja pretpostaviti da u različitim populacijama i područjima postoje razlike u općoj incidenciji OJPL-a, kao i razlike u svezi s upućivanjem bolesnika na endoskopsku pretragu. Bez egzaktnih podataka i istraživanja teško je ponuditi objašnjenja za razlike koje se naslućuju, no moguće je da su one uvjetovane razlikama u učestalosti i individualnom načinu primjene inkriminiranog lijeka.

Niz čimbenika može povećati rizik od oštećenja sluznice jednjaka, od kojih su neki očiti u opisana dva slučaja. Oni se mogu podijeliti na čimbenike vezane uz svojstva lijeka, kao što su oblik i fizikalno-kemijske značajke lijeka te na čimbenike vezane uz bolesnika, kao što su način uzimanja lijeka i pridružena stanja ili bolesti koje olakšavaju nastanak oštećenja jednjaka.

Kapsule se lakše od tableta zadržavaju u lumenu jednjaka te je i rizik od oštećenja sluznice veći.[1–6,9,10] Klinička i eksperimentalna istraživanja pokazala su da se doksiciklin uzet u obliku kapsula tri puta duže zadržava u jednjaku u odnosu na isti lijek uzet u obliku tableta.[5] U oba opisana slučaja doksiciklin je uzet u obliku kapsula. Ovalne tablete gutaju se lakše od okruglih te je i rizik od nuspojava manji.[1–3,6] Doksiciklin otopljen u slini je kiseo (pH 1,6–3,2) i može prouzročiti izravno korozivno oštećenje sluznice jednjaka.[1] Stanja koja snizuju intraluminalni pH u jednjaku, primjerice GERB, smanjuju disocijaciju molekula doksiciklina i time pogoduju njegovoj povećanoj penetraciji u sluznicu jednjaka olakšavajući na taj način njegov korozivni učinak.[1,14]

Uzimanje lijeka bez tekućine pogoduje njegovu zadržavanju u jednjaku i razvoju oštećenja sluznice.[1,8–10,13] Sličan učinak ima i uzimanje lijeka neposredno prije spavanja jer se u ležećem položaju gubi djelovanje gravitacije i smanjuje se izlučivanje sline. Osim toga, za vrijeme spavanja smanjuje se učestalost gutanja čime se smanjuje i frekvencija peristaltičkih valova.[1,11] Suženja jednjaka uzrokovana strikturama, tumorima ili povećanim lijevim atrijem pogoduju zadržavanju lijeka u jednjaku. Sličan učinak imaju i poremećaji motorike kao što je ahalazija.[1,9,10,12,14] U starijoj životnoj dobi smanjuje se izlučivanje sline i slabi peristaltika jednjaka te je i rizik od nuspojava veći.[1,3,8,12–14] Međutim, u većini slučajeva ipak nema pridruženih stanja koja bi mogla pogodovati nastanku OJPL-a[8,17,18] iz čega proizlazi da je rizik od nastanka ove nuspojave ponajprije funkcija fizikalno-kemijskih značajki primijenjenog lijeka i načina njegova uzimanja.

Oštećenje sluznice jednjaka najčešće nastaje u razini aorte i iznad donjeg ezofagealnog sfinktera gdje je jednjak fiziološki sužen.[7,8] OJPL se najčešće očituje u obliku upalnih promjena ili plitkih ulkusa.[3,6–8] Međutim, ponekad mogu nastati duboki ulkusi s perforacijom jednjaka i medijastinitisom ili krvarenjem iz velikih krvnih žila. Stoga, klinička prezentacija bolesti ovisi o stupnju inicijalnog oštećenja i postojećim komplikacijama. Najčešće je prisutna odinofagija te retrosternalna bol[2,3,5–8,14–17] koja može stvarati diferencijalnodijagnostičke probleme prema ostalim uzrocima boli u prsnom košu. U potonjem slučaju EKG, rendgenogram srca i pluća te endoskopski pregled gornjeg segmenta probavne cijevi razrješavaju dvojbu. Rijetko se bilježi štucavica,[15] a ovisno o pridruženim komplikacijama postoje za njih karakteristični simptomi i znakovi. Disfagija se također rijetko javlja i obično je posljedica razvitka striktura jednjaka. Izostavljanjem inkriminiranog lijeka, u nekompliciranim slučajevima brzo dolazi do olakšanja simptoma sve do njihova potpunog nestanka, što se kod većine bolesnika događa unutar tjedan dana.[3] Međutim, opisani su i slučajevi protrahiranog tijeka bolesti s trajanjem simptoma do 6 tjedana.[16] Cijeljenjem ulkusa mogu nastati fibrozne strikture.[4]

Za sada nema definitivnog stava o načinu liječenja oštećenja sluznice jednjaka uzrokovanog lijekovima. Svi se autori slažu da bi prva mjera trebala biti prestanak uzimanja uzročnog lijeka. Nema međutim dokaza da je uzimanje antacida, H_2-blokatora i blokatora protonske crpke učinkovito u liječenju bolesnika bez GERB-a (koji inače može dovesti do pogoršanja OJPL-a).[3,6,8,12] Prema podacima iz literature jedino bi primjena sukralfata mogla biti učinkovita.[2,3] U slučaju perforacije jednjaka ili intenzivnijeg krvarenja potreban je hitan kirurški, odnosno endoskopski zahvat, a razvoj fibroznih striktura zahtijevat će dilataciju jednjaka.[6]

Poznavanje ovih nuspojava važno je jer se određenim mjerama one mogu učinkovito spriječiti. Da bi se spriječilo oštećenje sluznice jednjaka, lijek se mora uzeti s dovoljnom količinom tekućine (barem 100 ml) jer sama peristaltika može biti nedovoljna za njegov transport kroz jednjak.[1,9,10,13] Uzimanje lijeka treba izbjegavati najmanje 5–10 minuta prije lijeganja.[1,9,14] Alkohol ometa motoriku jednjaka pa se ne smije uzimati s lijekovima. U bolesnika s povećanim rizikom od oštećenja sluznice jednjaka potrebno je izbjegavati primjenu potencijalno opasnih lijekova u obliku kapsula, a kada je moguće, lijek treba primijeniti u obliku otopine.[1,10]

Zaključno, u slučaju pojave boli u prsima i bolnog gutanja kod osobe koja uzima doksiciklin, treba diferencijalnodijagnostički pomisliti i na OJPL te bolesnika uputiti na hitan endoskopski pregled jednjaka koji će u visokom postotku potvrditi kliničku sumnju i time omogućiti ispravan terapijski pristup.

LITERATURA

1. *O'Neill JL, Remington TL.* Drug-Induced Esophageal Injury and Dysphagia. Ann Pharmacother 2003;37:1675–83.
2. *Kikendall JW.* Pill esophagitis. J Clin Gastroenterol 1999;28:298–305.
3. *Al-Mofarreh MA, Al Molfeh AA.* Esophageal ulceration complicating doxycycline therapy. W J Gastroenterol 2003;9(3): 609–11.
4. Anonimno. Doxycycline and esophagitis. http://www.hsa.gov.sg/cda/safetyalerts, 15 Mar 2004.
5. *Carlborg B, Densert O, Lindquist C.* Tetracycline-induced esophageal ulcers. A clinical and experimental study. Laryngoscope 1983;93:184–7.
6. *Jaspersen D.* Drug-induced oesophageal disorders: pathogenesis, incidence, prevention and management. Drug Saf 2000;22(3):237–49.
7. *Kikendall JW, Friedman AC, Oyewole MA, Fleischer D, Johnson LF.* Pill-induced esophageal injury: case reports and review of the medical literature. Dig Dis Sci 1983;28:174–82.
8. *Boyce HW.* Drug-induced esophageal damage: diseases of medical progress. Gastroint Endosc 1998;47(6):547–50.
9. *Hey H, Jorgensen F, Sorensen K, Hasselbach H, Wamberg T.* Oesophageal transit of six commonly used tablets and capsules. Br Med J 1982; 285:1717–19.
10. *Bailey RT, Bonavina L, McChasney L, Spires KJ, Muilenburg MI, McGill JE, DeMeester TR.* Factors influencing the transport of a gelatin capsule in the esophagus. Drug Intell Clin Pharm 1987;21:282–5.
11. *Akbayir N, Alkim C, Erdem L, Sakiz D, Sokmen HM.* A case report of doxycycline induced esophageal and gastric ulcer. Turk J Gastroenterol 2002;13(4):232–5.
12. *Kikendall JW, Johnson LF.* Pill-Induced Esophageal Injury. U: Castell DO, ur. The Esophagus. New York: Little, Brown and Company; 1995, str. 619–33.
13. *Ali Maeed Al-Shehri.* Dysphagia as a Drug Side Effect. Internet J Otorhinolaryngol 2003;1(2).
14. *Morris TJ, Davis TP.* Doxycycline-Induced Esophageal Ulceration in the U.S. Military Service. Mil Med 2000;165(4):316–9.
15. *Tzianetas I, Habal F, Keystone JS.* Short report: Severe Hiccups secondary to doxycycline induced esophagitis during treatment of malaria. Am J Trop Med Hyg 1996;54:203–4.
16. *Tankurt IE, Akbaylar H, Yenicerioglu Y, Simsek I, Gonen O.* Severe long lasting symptoms from doxycycline-induced esophageal injury. Endoscopy 1995;27:626.
17. *Bachinski M, Kikendall JW.* Pill-induced and corrosive injury of the esophagus. U: McNally, ur. GI secrets. Philadelphia: Hanley & Bellfus; 2001, str. 37–47.
18. *Kikendall JW.* Pill-induced esophageal injury. Gastroenterol Clin North Am 1991;20:835–46.

HIPOFOSFATAZIJA: PRIKAZ DVIJU BOLESNICA SA SPONTANIM POBOLJŠANJEM KOŠTANE BOLESTI

HYPOPHOSPHATASIA: REPORT OF TWO AFFECTED GIRLS WITH SPONTANEOUS IMPROVEMENT OF SKELETAL DEFECTS

IVO LIGUTIĆ, INGEBORG BARIŠIĆ, DARKO ANTIČEVIĆ, JAVOR VRDOLJAK*

Deskriptori: Hipofosfatazija – genetika, dijagnostika; Koštane bolesti – genetika, dijagnostika; Alkalna fosfataza – u krvi, genetika; Spontana remisija

Sažetak. Hipofosfatazija je rijetka nasljedna metabolička koštana bolest obilježena nedostatnom mineralizacijom kostiju i zuba zbog smanjene aktivnosti tkivno nespecifične alkalne fosfataze, kao posljedica mutacije u genu ALPL (TNSALP). Opisano je sedam kliničkih oblika, a težina bolesti varira od intrauterine smrti do ranoga gubitka zuba kao jedine pojave bolesti. Prikazali smo dvije djevojčice s hipofosfatazijom i spontanim poboljšanjem koštanih promjena. Prva je četverogodišnja djevojčica s perinatalnim neletalnim oblikom hipofosfatazije. Iz druge je obitelji petnaestogodišnja djevojka s tipičnom kliničkom slikom dječjeg oblika hipofosfatazije. Dijagnoza je postavljena na temelju kliničkog tijeka, rendgenskog nalaza, smanjene aktivnosti alkalne fosfataze u serumu bolesnica i zdravih roditelja, a potvrđena nalazom mutacije u genu ALPL. Uz prikaz bolesnica opširnije smo opisali kliničku sliku i posebno radiološke znakove bolesti, koji su bitni za prepoznavanje i dijagnozu hipofosfatazije, jer je bolest rijetka, klinički simptomi raznoliki, a poznavanje bolesti slabo.

Descriptors: Hypophosphatasia – genetics, diagnosis; Bone diseases – genetics, diagnosis; Alkaline phosphatase – blood, genetics; Remission, spontaneous

Summary. Hypophosphatasia is a rare metabolic bone disease characterised by defective bone and teeth mineralisation owing to reduced activity of tissue nonspecific alkaline phosphatase due to mutation in ALPL (TNSALP) gene. Seven clinical forms of HP have been described. The severity and the clinical course of hypophosphatasia are highly variable, ranging from intrauterine death to premature loss of teeth only. We report on two affected girls with hypophosphatasia and spontaneous improvement of skeletal defects. The first patient is a four-year-old girl with perinatal nonlethal form of the disease. From another family is the 15 year-old-girl, with typical clinical and radiological features of childhood hypophosphatasia. The diagnosis was based on clinical course, radiological findings, low serum alkaline phosphatase activity in patients and their parents, and later confirmed by the molecular analysis of the ALPL gene. We have described in more detail the clinical manifestations and radiological findings relevant for the recognition of hypophosphatasia, because the disorder is rare, clinical presentation heterogeneous and the recognition rate poor.

Liječ Vjesn 2005;127:288–292

Hipofosfatazija je rijetka nasljedna koštana metabolička bolest obilježena smanjenom mineralizacijom kostiju i zuba te sniženom alkalnom fosfatazom u serumu (S-ALP) zbog smanjene aktivnosti tkivno nespecifične alkalne fosfataze (TNSALP, ALPL, MIM 171760), što je posljedica mutacije u genu ALPL (TNSALP). Bolest je klinički vrlo raznolika. Početak, klinička slika i ishod bolesti kreću se u rasponu od mrtvorođenja do asimptomatskih oblika. Dosad je opisano sedam kliničkih oblika bolesti (tablica 1). U pravilu, što se ranije pojave simptomi bolesti, to je klinička slika teža. Djeca s perinatalnim letalnim oblikom umiru prije ili nakon rođenja. Teški, često i smrtnosni infantilni tip, kao i blagi dječji i adultni oblik klinički i rendgenski, nalik su na rahitis i osteomalaciju. Odontohipofosfatazija ima samo promjene na zubima. Pseudohipofosfatazija se najčešće opisuje kao bolest fenotipski istovjetna infantilnom obliku, osim što je aktivnost S-ALP u granicama normale.[1–13] Poznati su i drugi tipovi pseudohipofosfatazije (izolirani zubni i adultni).[9,10] Perinatalna neletalna hipofosfatazija, odnedavno opisana u nekoliko djece, unatoč prenatalnom početku bolesti, u pravilu ima blag klinički tijek i dobru prognozu.[12,13]

Hipofosfatazija je rijetka, a šarolike kliničke manifestacije slabo su poznate liječnicima. Vjerojatno se zbog toga neki tipovi bolesti, posebno pseudohipofosfatazija, rijetko dijagnosticiraju. Od 1985. godine, kad su Plavšić i Valjak opisali dijete s letalnim oblikom bolesti,[14] u Hrvatskoj nije objavljen ni jedan rad o hipofosfataziji.[15] U ovom radu prikazujemo dvije bolesnice s hipofosfatazijom, sa spontanim poboljšanjem i dobrom prognozom: prvu s perinatalnim neletalnim, a drugu s dječjim oblikom bolesti.

Cilj prikaza bolesnika, kao i kliničkih, rendgenskih i biokemijskih znakova bolesti je potaknuti liječnike na to da tijekom obrade bolesnika posumnjaju na hipofosfataziju i postave dijagnozu ove zacijelo često neprepoznate bolesti.

Prikaz bolesnika

Prvu bolesnicu pratimo od 6. mjeseca života. Roditelji, brat i sestra su zdravi. U 6. mjesecu trudnoće ultrazvukom su uočeni kratki, savijeni femuri. Porođaj je bio u 37. tjednu gestacije, tjelesna masa 3 kg, duljina 0,46 m (–1 SD). Prvih 17 sati prima kisik, a do 5. dana bila je u inkubatoru. Pri rođenju svi udovi kratki, svinuti, a iznad najjačih iskrivljenja ulne, tibije i fibule duboke kožne jamice. Velika fontanela široko otvorena, kosti lubanje mekane. Na temelju rendgenograma cijelog kostura iz rodilišta je otpuštena kao osteogenesis

* **Klinika za pedijatriju Klinike za dječje bolesti Zagreb** (prim. Ivo Ligutić, dr. med.; prof. dr. sc. Ingeborg Barišić, dr. med.); **Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta Kliničkoga bolničkog centra Zagreb** (doc. dr. sc. Darko Antičević, dr. med.); **Zavod za dječju ortopediju Klinike za dječje bolesti Zagreb** (prof. dr. sc. Javor Vrdoljak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. I. Ligutić, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10 000 Zagreb

Primljeno 12. travnja 2005., prihvaćeno 22. rujna 2005.

Tablica 1. *Klinički oblici hipofosfatazije*
Table 1. *Clinical forms of hypophosphatasia*

1. PERINATALNA LETALNA HIPOFOSFATAZIJA Perinatal lethal hypophosphatasia
2. INFANTILNA HIPOFOSFATAZIJA Infantile hypophosphatasia
3. DJEČJA HIPOFOSFATAZIJA Childhood hypophosphatasia
4. ADULTNA HIPOFOSFATAZIJA Adult hypophosphatasia
5. ODONTOHIPOFOSFATAZIJA Odontohypophosphatasia
6. PERINATALNA NELETALNA HIPOFOSFATAZIJA Perinatal non-lethal hypophosphatasia
7. PSEUDOHIPOFOSFATAZIJA (više tipova) Pseudohypophosphatasia (several types)

imperfecta. Naknadnom analizom iste slike utvrdili smo koštane promjene tipične za hipofosfataziju (slika 1. i 2). S mjesec dana života vrijednosti aktivnosti alkalne fosfataze u serumu (S-ALP) bile su snižene (53 U/L, ref. raspon 130–530 U/L), ali je zbog netočno napisanog referentnog raspona (ALP – normalna vrijednost >90 U/L) zaključeno da



Slika 1. *Perinatalna neletalna hipofosfatazija. Žensko novorođenče. Dob: 4 dana. Rendgenogram cijeloga kostura. Slabo i nepravilno mineralizirane kosti, posebno metafize dugih cjevastih kostiju. Rebra kratka, prednji kraj proširen. Duge kosti ruku i nogu kratke, nešto šire i savijene, bez lomova. Kosti podlaktice i potkoljenice jače skraćene i savijene od femura i humerusa. U sredini dijafiza tibije i fibule patognomonične osteohondralne ostruge iznad kojih se nalaze duboke kožne jamice*
Figure 1. *Perinatal nonlethal hypophosphatasia. A female neonate. Age 4 days. Babygram. Poorly and irregularly mineralized skeleton, especially the long tubular bones. Short ribs with cupped anterior end. Short, something broad, bent but not broken long bones of the upper and lower limbs. Milder shortening and bowing of the femora-humeri than long bones of the forearms and lower legs. Patognomonic osteochondral spurs in the midshaft of the fibula-tibiae with overlying skin dimples*



Slika 2. *Dijafizne koštane ostruge – detalj slike 1.*
Figure 2. *Diaphyseal bony spurs – detail of the figure 1*

je nalaz normalan. Na kontrolnim pregledima do navršene 1. godine uočava se hipotonija, blaže motoričko zaostajanje te izraženo zaostajanje u rastu (–2 do –3 SD), uz postupno povlačenje koštanih promjena (slika 3). Tijekom 2. i 3. godine pratimo dalje spontano kliničko i rendgensko poboljšanje deformiteta udova (slika 3), kao i motoričkog razvoja, uz uporni i sve jači zastoj u rastu. S navršene 4 godine djevojčica je neproporcionalnog niskog rasta (–4 SD), kratkih ruku i nogu bez izraženijih deformiteta, uskog toraksa (–2 SD), prosječne tjelesne mase i normalnoga psihomotoričkog razvoja. Zubi su joj kariozni, a nedostaje joj i dio sjekutića.

Biokemijske pretrage pokazale su da su vrijednosti kalcija i fosfora u serumu u granicama normale, dok je S-ALP u više navrata bio snižen – 32, 44, 39 i 50 U/L (referentni raspon 160–370 U/L). Fosfoetanolamin u urinu značajno povišen (152 mmol/mol kreatinina, referentni raspon 0–8). U urinu je utvrđena hiperkalciurija: u 24-satnom urinu izlučivanje kalcija 0,18 mmol/kg/dan (gornja granica normale 0,1), a omjer kalcij/kreatinin 0,8 i 1,3 (norm. do 0,7 mmol). Denzitometrija: smanjena gustoća kosti (BMD 0,383, Z-skor – 2,4 SD). Ostale rutinske biokemijske pretrage, kariotip, parathormon, hormoni štitnjače, kalcidiol, kalcitriol i ultrazvuk bubrega bili su u granicama normale. U roditelja se nalaze prosječne razine kalcija i fosfora u serumu, a aktivnost S-ALP je smanjena: u majke 20 i 22 U/L, u oca 27 U/L (60–142). Analiza DNA otkriva mutaciju S164 (c542C>T) u genu TNSALP.

Druga bolesnica ima zdravu stariju sestru i roditelje. Trudnoća majke, porođaj, novorođenačka dob i psihomotorički razvoj protekli su uredno. U 10. mjesecu života, tijekom



Slika 3. *Kontrolni rendgenogram donjih ekstremiteta. Dob 2,5 g. Nakon 2,5 godine gotovo potpuna regresija teških koštanih promjena registriranih pri rođenju (slika 1). Kortikalne kosti tanke, slabija mineralizacija u području metafiza*

Figure 3. *Control radiogram of lower limbs. Age 2.5 y. After 2.5 years nearly complete regression of severe bone lesions visible on figure 1.*

upale dišnih putova na rendgenogramu pluća otkrivene su generalizirane promjene na dugim kostima i rebrima: smanjena mineralizacija, proširene i neravne metafize, koje su prema mišljenju radiologa rahitične etiologije. Bez laboratorijskih pretraga propisan je vitamin D i obilniji unos kalcija. Nadležni pedijatar je na osnovi normalnih vrijednosti kalcija, fosfora i S-ALP od 22 Kingove jedinice isključio rahitis i uputio dijete na obradu.

Pregledom smo našli da je riječ o djevojčici u dobi od 14 mjeseci, nižeg rasta (–2 SD), slabije uhranjenoj (–2 SD), s rahitičnim znakovima (rahitično čelo, rahitična krunica, Harrisonova brazda, zadebljanje ručnih i skočnih zglobova u području metafiza) i s asimetričnim krura vara u donjoj trećini potkoljenice. Ostali fizikalni nalaz i psihomotorički razvoj bili su u granicama normale.

Na rendgenskim slikama uz promjene slične rahitisu vidi se karakterističan, pa i patognomoničan nalaz za hipofosfataziju dječjeg tipa (slika 4. A-C). U serumu su kalcij i fosfor bili unutar referentnih vrijednosti, dok je S-ALP izrazito smanjen, u više navrata u rasponu od 3 do 5 Kingovih jedinica (15–30 KJ), fosfoetanolamin u urinu povišen. U roditelja je također S-ALP bio snižen od 3 do 4 KJ (5–10), a u sestre normalan. Naknadnom provjerom utvrdili smo da je i kod druge bolesnice prva »normalna« aktivnost ALP od 22 jedinice bila izrazito snižena, jer je bila izražena u internacionalnim jedinicama (160–370 U/L). Djevojčicu smo kontrolirali do 15. godine života. Početkom 3. godine počeli su joj ispadati donji sjekutići, a do 4. godine izgubila je ukupno 6 sjekutića. Zbog preranog sraštavanja kranijalnih sutura i razvoja kraniostenoze, u dva je navrata kraniotomirana. Deformiteti nogu i tipične rendgenske promjene počeli su se relativno brzo spontano povlačiti. Nakon 10 mjeseci početno poboljšanje, a nakon 22 mjeseca izrazita regresija (slika 4.C). Zbog teške deformacije lijeve potkoljenice bila je predviđena operativna korekcija, ali je konzervativnim liječenjem došlo do povlačenja i ovog deformiteta. Ponovljena pretraga S-ALP u 6. godini bila je 36 U/L (130–400), a u 15. godini 15 U/L (54–169). Spolni je razvoj bio uredan, menarhe je nastupila u 11. godini. Redovita je i dobra učenica. S 15 godina visina 152 cm (5. centila), na glavi postoperativni ožiljci pokriveni vlasištem, ostali nalaz uredan. Analizom mutacije gena TNSALP nađena je heterozigotnost za mutacije T150M(c.500C>T), E174K(c.330C>A) i polimorfizam S93S (c.330C>T).

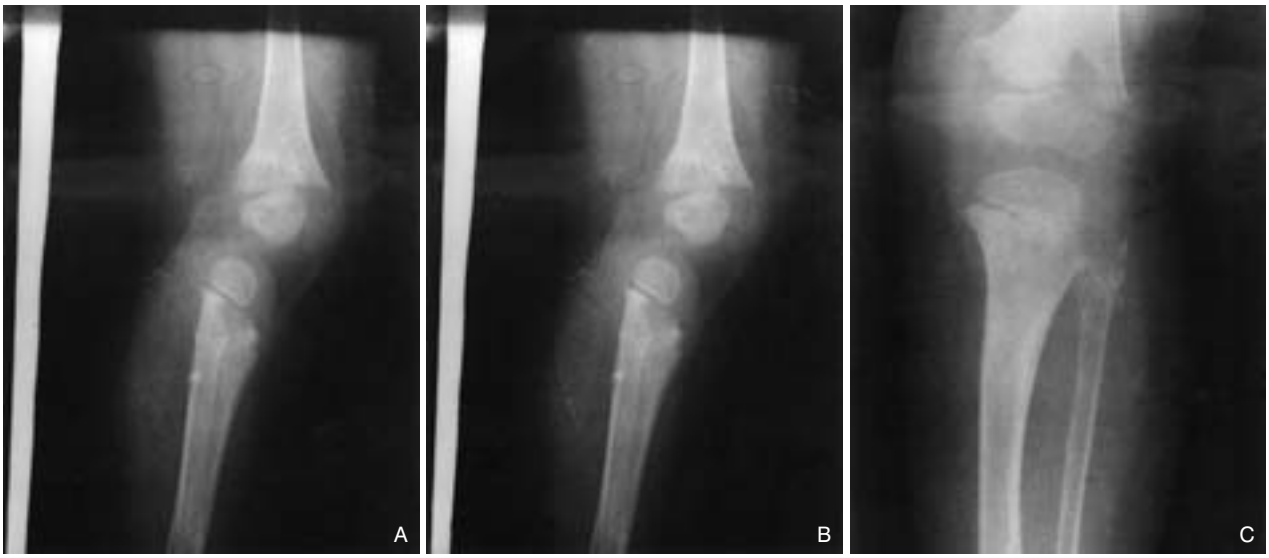
Rasprava

U prikazane dvije djevojčice dijagnozu hipofosfatazije postavili smo na osnovi jasno i trajno snižene aktivnosti S-ALP u bolesnica i snižene aktivnosti u roditelja na razini heterozigotnosti. Klinička slika, komplikacije, radiološki, biokemijski nalazi, kao i spontani reverzibilni tijek bolesti, u cijelosti odgovaraju klasičnim opisima perinatalnoga neletalnog i dječjeg oblika ove bolesti.

Bolest se nasljeđuje autosomno-dominantno ili recesivno. Zbog mutacije gena TNSALP smanjena je aktivnost izoenzima TNSALP, a povišene razine triju prirodnih supstrata defektnog enzima fosfoetanolamina, piridoksalfosfata i pirofosfata u krvi i urinu bolesnika i zdravih heterozigota. Velika fenotipska (klinička, rendgenska, biokemijska) raznolikost HP-a uzrokovana je genotipskom raznovrsnošću. Dosad je otkriveno 167 mutacija gena TNSALP te je broj mogućih genotipova vrlo velik (16–21). Nalaz molekularne analize potvrdio je dijagnozu u naših bolesnica. Mutacija S164L opisana je u bolesnika s teškim oblikom, dok je genotip T150M/E174K opisan kod bolesnika s infantilnim i dječjim oblikom hipofosfatazije (22). Prema Herasseu i sur. mutacija E174K u genu ALPL česta je u bijele rase te se nalazi u oko 31% bolesnika s blagim oblikom hipofosfatazije, vezana s tri intragenska polimorfizma, od kojih je jedan nađen i u naše bolesnice (S93S) (c.330C>T) (23).

U kliničkoj prezentaciji bolesti, osim opisanih sedam tipova postoje značajne interfamilijarne i intrafamilijarne razlike, kao i razlike unutar pojedinog tipa bolesti.[1,8,18,21] Tako bismo unutar skupine od 13-ero dosad opisane djece s neletalnim perinatalnim oblikom,[11–13,21–24] uključivši i našu bolesnicu, po kliničkoj slici, tijeku i rendgenskom nalazu mogli izdvojiti tri različite podskupine. Osmero opisane djece[11–13,21] imalo je blagu kliničku sliku. Glavni, a često i jedini klinički nalaz bile su kratke i savijene duge kosti udova, s kožnim jamicama iznad angulacija ili bez njih i u nekih niža porođajna dužina. Tijekom dojenačke i rane dječje dobi nastupilo je spontano povlačenje deformiteta ekstremiteta, a u dvoje djece zabilježen je niži rast.

Naša bolesnica imala je mnogo težu kliničku sliku i rendgenski nalaz nalikovao je više letalnom obliku HP-a. Prije 50-ak godina opisano je troje djece s kongenitalnim angulacijama dugih kostiju udova i kožnim udubljenjima iznad konveksiteta kao jedinim znakom bolesti.[7,22,23] Nakon 4 do 6 mjeseci latentne faze i urednog razvoja razvila se klinička slika infantilnog oblika – zastoj u rastu, iritabilnost, hipotonija, povremene nejasne temperature, izbočena fontanela, razmaknute suture i znakovi klinički i rendgenski slični flo-



Slika 4. *Dječja hipofosfatazija. Djevojčica od 14 mjeseci do 3 godine. 4 A i B. Rendgenogrami koljena AP(A) i L(B). Dob: 14 mjeseci. A). Metafize proširene, slabo i nepravilno kalcificirane, konkavnih, neravnih i izglodanih metafiznih linija. Na profilnoj snimci (B) tipično centralni radiolucentni defekt distalne metafize femura i proksimalne tibije. 4 C. Kontrolni rendgenogrami koljena. Dob: 3 god. Nakon 20 mjeseci uslijedilo je spontano poboljšanje opisanih promjena s remineralizacijom i remodeliranjem metafiza. I dalje prisutni i jasnije prikazani tipični metafizni defekti (područja nekalcificiranog osteoida) u obliku jezika koji se iz fize duboko utiskuje u metafizu*

Figure 4. *Childhood hypophosphatasia. The girl from 14 months to 3 years. 4 A and B. Roentgenograms of the knee. AP (A) and L view (B). Age 14 months. A) Flared metaphyses poorly and irregularly calcified, with cupped, ragged and frayed metaphyseal lines. On the lateral view (B) characteristic central radiolucent defects of distal femoral and proximal tibial metaphyses. 4 C. Control roentgenograms of the knee. Age: 3 y. Progressive improvement of abnormal metaphyseal lesions with remineralisation and remodelling of metaphyses. Persistence of characteristic tongue-like defects (areas of noncalcified osteoid) projecting from growth plate (physis) deeply into metaphyses*

ridnom rahitisu. U dvoje djece uslijedilo je spontano poboljšanje i ispravljanje deformiteta, dok je treće dijete umrlo.

Druga bolesnica ima potpuno izraženu kliničku sliku dječjeg tipa hipofosfatazije u kojem je početak bolesti nakon 6 mjeseci do 13 godina.[7] Klinička slika je često blaža i nekarakteristična. Kadkad su rano ispadanje mliječnih zuba ili niski rast i/ili asimetrija udova, *genua valga* ili *vara* jedini znakovi bolesti.[4] Deformiteti se spontano izliječe te se bolest ne dijagnosticira, a katkad se nasumce propisuje D vitamin i postavlja dijagnoza rahitisa. I radiološki nalaz je raznovrstan, od blagog i nekarakterističnog, do patognomoničnog (slika 4. A, B, C). Metafizni centralni defekti tipični su za ovaj oblik, ali ih vidimo i kod infantilnog oblika (početak bolesti od 1. do 6. mjeseca). Za dječju hipofosfataziju bitna je osobina spontano saniranje deformiteta i rendgenskih promjena (ne i kraniostenoze). Najčešće ipak ostaju blaži deformiteti nogu i nešto niži rast. Bolest se može nanovo javiti u odraslih s bolima u zglobovima, spontanim frakturama i ispadanjem trajnih zuba.

Svi bolesnici s hipofosfatazijom imaju sniženu serumsku alkalnu fosfatazu (osim pseudohipofosfatazije), a povećanu razinu piridoksalfosfata, fosfoetanolamina i pirofosfata u serumu i urinu. Bolesnici iz perinatalne i infantilne skupine mogu imati povišen kalcij u serumu i urinu, a kod dječjeg oblika samo hiperkalciuriju. Rutinske laboratorijske pretrage, kojima pouzdano možemo postaviti dijagnozu, trajno je snižen S-ALP, povišena razina piridoksalfosfata u plazmi i fosfoetanolamina u urinu. Snižena aktivnost S-ALP je vodeći biokemijski znak bolesti, a u nas praktički jedina trajno dostupna i pouzdana pretraga. Povremeno se može odrediti izlučivanje fosfoetanolamina u urinu (Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb). Zbog toga je potrebno znati sve uzroke lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza, kao i referentne vrijednosti za djecu, koje su trostruko više nego u odraslih. Kako laboratoriji često imaju samo referentne raspone za odrasle, događa se da se snižena aktivnost ALP u djece proglasi normalnom i propusti dijagnoza. Analizom mutacije gena TNSALP služimo se za postavljanje dijagnoze u klinički dvojbenim slučajevima, te za genetičko savjetovanje, detekciju heterozigota, prenatalnu dijagnozu i prognozu bolesti.

Prenatalna dijagnoza i diferencijalna dijagnoza je teška, posebice ako se isključivo temelji na ultrazvučnom nalazu. Savijene i najčešće kratke duge kosti udova prisutne su u više od 50 letalnih, teških, ali i benignih bolesti i sindroma.[4,25–33] Ako nakon rođenja kod mrtvorođenog ili živorođenog djeteta posumnjamo na koštanu displaziju, obvezatno treba rendgenski slikati cijeli kostur.[32] Rendgenska slika je pouzdana i nezamjenjiva pretraga za dijagnozu koštanih displazija pa tako i za letalnu i neletalnu HP, posebice uz patognomonične koštano-hrskavične dijafizne ili zglobne ostruge. Klinički i radiološki perinatalni oblik hipofosfatazije značajno se preklapa s osteogenesis imperfektom, no prisutnost ostruga znači i dijagnozu hipofosfatazije[1,5] pa smo je kod svoje prve bolesnice mogli postaviti već 4. dana života. Dječji i adultni tip klinički i radiološki se nerijetko dijagnosticiraju i liječe kao rahitis i osteomalacija. Glavni i gotovo jedini znak odontohipofosfatazije je rano ispadanje mliječnih ili trajnih zuba, najčešće sjekutića.

Nakon rođenja diferencijalna dijagnoza perinatalnih i dječjeg, kao i drugih oblika bolesti ne bi trebala biti problem, jer snižena alkalna fosfataza u serumu razrješava sve dijagnostičke dileme, osim za pseudohipofosfataziju. Pseudohipofosfatazija se najčešće definira kao rijetka inačica hipofosfatazije klinički, rendgenski i biokemijski istovjetna infantilnoj hipofosfataziji, osim što je S-ALP s umjetnim supstratom (rutinska laboratorijska pretraga) normalan, dok je s prirodnim supstratom snižen. Bolest je posljedica posebne mutacije sa sačuvanom funkcijom enzima *in vitro*, a defektnom u fiziološkim uvjetima *in vivo*.[3,9,10,28,34] Opisani

su i drugi tipovi pseudohipofosfatazije, izolirani zubni[9] i adultni,[10] a vjerojatno postoje i drugi istovrsni oblici (dječji, perinatalni neletalni i drugi), koje je teško otkriti i potvrditi, jer potrebne pretrage nisu rutinski dostupne.

Usprkos različitim pokušajima (infuzije plazme, kortikosteroidi, kalcitonin, cink, magnezij, kalciferol), nije pronađen lijek koji bi djelovao učinkovito i trajno. Farmakološke doze vitamina D pogoduju nastanku ili pogoršanju hiperkalcemije i hiperkalciurije i oštećenju bubrega, dok potpuno ustezanje uzrokuje rahitis.[1]

Genetička informacija obvezatni je dio zdravstvene skrbi obitelji i bolesnika. Na temelju potpune informacije roditelji samostalno donose odluku u skladu sa svojim reproduktivnim željama i ciljevima, etičkim i religijskim odgojem i nazorima, slušajući glas vlastite savjesti.[35] Prenatalna ultrazvučna dijagnoza (II. i III. trimestar) u slučaju prvog oboljelog djeteta u obitelji nije jednostavna i sigurna, ali u kombinaciji s analizom aktivnosti ALP iz korionskih resica (uzorak u 10.–12. tjednu) ili iz krvi fetusa (kordocenteza – 15. tjedan) te potvrdom heterozigotnosti u roditelja, moguće je s relativnom sigurnošću postaviti dijagnozu.[1,17,36,37]

Zaključak

Hipofosfatazija je rijetka, patofiziološki nerazjašnjena, genotipski i fenotipski vrlo heterogena nasljedna koštana displazija i metabolička bolest. U skladu s uvodno istaknutim ciljem prikaza, navest ćemo na kraju simptome i znakove koji upućuju na hipofosfataziju od prenatalnog razdoblja do odrasle dobi: mrtvorođeni i živorođeni s kratkim i savinutim udovima, s frakturama ili bez njih, klinički i rendgenski slični osteogenesis imperfekti i ahondrogenezi; klinički i rendgenski znakovi rahitisa, dijafizne i zglobne ostruge u novorođenčadi i djece, kadkad prisutne i u odraslih, metafizni centralni radiolucentni defekti u distalnoj metafizi femura i u ostalim metafizama u dojenčadi i djece; neobičan oblik glave, kraniosinostoze i kraniostenoze, prijevremeni gubitak i ekstrakcija najčešće sjekutića mliječnih i trajnih zuba, deformiteti nogu, usporen tjelesni rast i osteopenija u djece, odrasli s patološki niskim rastom, odrasli srednje dobi s osteomalacijom, osteopenijom ili recidivnim bolima u stopalima ili natkoljenicama zbog fraktura i pseudofraktura, recidivni napadi boli u zglobovima (pseudogiht).

Svim bolesnicima koji imaju jedan ili više navedenih simptoma ili znakova, kao i dokazanu hipofosfataziju u obitelji, treba odrediti alkalnu fosfatazu u serumu i fosfoetanolamin u mokraći te tako isključiti ili potvrditi hipofosfataziju. Posebno treba obratiti pozornost na to da se referentni rasponi navode u odnosu na dob bolesnika.

LITERATURA

1. *Whyte MP*. Hypophosphatasia. U: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Stanton-Wyngarden JB, Frederick DS, ur. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases. New York: McGraw-Hill Companies CD-ROM; 1997.
2. *Jones KL*. Smith's recognizable patterns of human malformation. Philadelphia: WB Saunders; 1997, str. 292–3.
3. *Chesney RW*. Metabolic Bone Disease. U: Behram RE, Kliegman RM, Arvin AM, ur. Philadelphia: WB Saunders; 1996, str. 1984–90.
4. *Maroteaux P*. Les maladies osseuses de l'enfant. Paris: Flammarion; 1995, str. 324–6.
5. *Cole DEC*. Hypophosphatasia. U: Glorieux FH, Pettifor JM, Juppner H, ur. Pediatric bone: biology and disease. Amsterdam: Academic Press; 2003, str. 651–78.
6. *Mornet E, Simon-Bouy B*. Génétique de hypophosphatasie. Arch Pédiatr 2004;11:444–48.
7. *Herasse M, Spentchian M, Taillandier A i sur*. Molecular study of three cases of odontohypophosphatasia resulting from heterozygosity for mutations in the tissue non-specific alkaline phosphatase gene. J Med Genet 2003;40:605–9.
8. *Hu Ch-Ch, King DL, Thomas HF, Simmer JP*. A clinical and research protocol for characterizing patient with hypophosphatasia. Pediatr Dentistry 1996;17–23.
9. *Heaton BW, McClendon JL*. Childhood pseudohypophosphatasia. Clinical and laboratory study of two cases. Texas Dent J 1986;103:4–8.
10. *Manicourt D, Orloff S, Taverne-Verbanck J*. Osteomalacie dans l'hyperphosphoetanolaminurie sans hypophosphatasie. Ann Endocrin 1979; 40:167–8.
11. *Cai G, Michigami T, Yammamoto T i sur*. Analysis of localization of mutated tissue-nonspecific alkaline phosphatase proteins associated with neonatal hypophosphatasia. J Clin Endocrin Metabolism 1998;83: 3936–42.
12. *Pauli RM, Modaff M, Sipes SL, Whyte MP*. Mild hypophosphatasia mimicking severe osteogenesis imperfecta in utero: bent but not broken. Am J Med Genet 1999;86:434–8.
13. *Moore C, Curry CJ, Henthorn PS i sur*. Mild autosomal dominant hypophosphatasia: in utero presentation in two families. Am J Med Genet 1999;86:410–15.
14. *Plavšić B, Valjak B*. Radiološka svojstva hipofosfatazije uz opis bolesnika. Liječ Vjesn 1985;107:441–3.
15. *Biomedicina Croatica*. Bibliografska baza podataka od 1986. godine. bttps://smk.mef.hr
16. *Sokolić B, Čepelak I*. Izoenzimi i višestruki oblici alkalne fosfataze: značenje, mogućnosti određivanja. Biochem Med 1994;4:113–23.
17. *Brun-Heath I, Taillandier A, Serre JL, Mornet E*. Characterization of 11 novel mutations in the tissue non-specific alkaline phosphatase gene responsible for hypophosphatasia and genotype-phenotype correlations. Mol Genet Metab 2005;84:273–7.
18. *Mornet E*. Hypophosphatasia: mutation in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. Hum Mut 2002;15:309–15.
19. http://www.sesep.uvsq.fr/database_hypo/Mutation.html
20. *Lia-Baldini AS, Muller F, Taillandier A i sur*. A molecular approach to dominance in hypophosphatasia. Hum Genet 2001;109:99–108.
21. *Herasse M, Spentchian M, Taillandier A, Mornet E*. Evidence of a founder effect for the tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP) gene E174 mutation in hypophosphatasia patients. Eur J Hum Genet 2002;10:666–8.
22. *Currarino G, Neuhausler EBD, Reyersbach GC, Sobel EH*. Hypophosphatasia. Amer J Roent 1957;78:392–419.
23. *Kellsey DS*. Hypophosphatasia and congenital bowing of the long bones. JAMA 179:187–90.
24. *Vandevijver N, DeDie-Smulders CE, Offermans JP i sur*. Lethal hypophosphatasia spure type: case report and fetopathological study. Genet Couns 1998;9:205–9.
25. *Kozlowski K, Sutcliffe J, Barylak A i sur*. Hypophosphatasia. Review of 24 cases. Pediatr Radiol 1976;15:103–7.
26. *Oestreich AE, Bofinger NK*. Prominent transvers (Bowdler) bone spurs as a diagnostic clue in case of neonatal hypophosphatasia without metaphyseal irregularity. Pediatr Radiol 1989;19:341–2.
27. *Iqbal SJ, Davies T, Cole R, Whitaker P, Chapman C*. Neutrophil alkaline phosphatase (NAP) score in the diagnosis of hypophosphatasia. Clin Chim Acta 2000;302:49–57.
28. *Cole DEC, Slisbury SR, Stinson RA i sur*. Increased serum pyridoxal 5-prime phoshate in pseudohypophosphatasia. New Engl J Med 1986; 314:992–3.
29. *Hall BD, Spranger J*. Congenital bowing of the long bones, a review and phenotype analysis of 13 undiagnosed cases. Eur J Pediatr 1980; 133:131.
30. *Pryde PG, Zelop C, Pauli RM*. Prenatal diagnosis of isolated femoral bone skeletal dysplasia: problems in differential diagnosis and genetic counselling: Am J Med Genet 2003;117A:203–6.
31. *Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK*. An atlas of genetic disorders of skeletal development. New York: Oxford University Press USA; 2002.
32. *Ligutić I, Letica N, Štrbac D, Ficnar B*. Hondrodisplazije koje se mogu dijagnosticirati pri rođenju. Arhiv zašt majke i djeteta 1982;26:125–36.
33. *Kapur S, Van Vloten*. Isolated congenital bowed long bones. Clin Genet 1986;26:165–7.
34. *Fedee K, Cole D, Whyte MP*. Pseudohypophosphatasia: aberrant localization and substrate specificity of alkaline phosphatase in cultured skin fibroblasts. Am J Hum Genet 1990;47:776–83.
35. *Ligutić I*. Genetičko savjetovanje i planiranje obitelji. U: Težak-Benčić M, Džepina M, ur. Unapređenje planiranja obitelji u Republici Hrvatskoj. Zagreb: Institut za zaštitu majki i djece; 1992, str. 1–5.
36. *Sato S, Matsio N*. Genetic analysis of hypophosphatasia. Acta Paediatr Jpn 1997;39:528–32.
37. *Tongsong T, Pongsatha S*. Early prenatal sonographic diagnosis of congenital hypophosphatasia. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;15:252–5.

ANESTEZIJA I PERIOPERACIJSKI POSTUPAK U RESEKCIJSKOJ KIRURGIJI KARCINOMA JEDNJAKA

ANESTHESIA AND PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH RESECTION FOR ESOPHAGEAL CARCINOMA

NEVENKA KOLARIĆ, JASNA ŠPIČEK MACAN, VIŠNJA MAJERIĆ-KOGLER, DINKO STANČIĆ-ROKOTOV, NEVENKA HODOBA*

Deskriptori: Tumori jednjaka – patofiziologija, kirurgija; Prijeoperacijska skrb; Anestezija, opća; Analgezija, epiduralna; Poslijeoperacijske komplikacije – patofiziologija; Poslijeoperacijska skrb

Sažetak. U ovom su pregledu prikazani tijek anestezije, složena perioperacijska patofiziološka zbivanja, kao i poslijeoperacijsko intenzivno liječenje u suvremenoj resekcijskoj kirurgiji karcinoma jednjaka. Također se razmatraju i čimbenici teških perioperacijskih komplikacija. Ezofagektomija je opsežan zahvat udružen s iznimno velikim kirurškim stresom zbog otvaranja dviju tjelesnih šupljina, trbušne i prsne, često i vratne regije, praćen velikim prometom tekućine. Izvodi se najčešće na bolesnicima starije životne dobi koji uz malignu bolest jednjaka često imaju oslabljen nutricijski i imunosni status, kao i pridružene kronične bolesti respiratornog i srčanožilnog sustava. Standardizacija resekcije i rekonstruktivnih tehnika te primjena suvremenoga perioperacijskog zbrinjavanja značajno su reducirali poslijeoperacijski morbiditet i mortalitet ovih zahvata. Prijeoperacijski je važno ove bolesnike dovesti u optimalno nutricijsko, respiratorno i kardijalno stanje. Intraoperacijski, uz odgovarajuću dubinu anestezije koja bi osigurala optimalni metabolički odgovor na kirurški stres, veliku važnost ima invazivni hemodinamski nadzor uz uvođenje plućnog arterijskog katetera. Glavni je cilj održavanje odgovarajuće perfuzije i oksigenacije tkiva uz istodobno izbjegavanje preopterećenja pluća tekućinom za vrijeme zahvata. Poslijeoperacijski važnu ulogu imaju epiduralna analgezija koja omogućuje duboko disanje i iskašljavanje i rutinska primjena fiberbronhoskopske toalete traheobronhalnog stabla. Nakon ovih zahvata bolesnici imaju obostranu vagotomiju, odsutnost mehanizma gornjeg i donjeg ezofagealnog sfinktera, prolaznu aperistaltičnost supstituta i moguću prolaznu parezu n. rekurensa. Sve to dovodi do poremećaja akta gutanja i kašljanja s mogućom aspiracijom želučanog sadržaja. Plućne komplikacije danas su vodeće komplikacije ovih zahvata te su njihova prevencija i rano razrješavanje ključni zadaci kliničara.

Descriptors: Esophageal neoplasms – physiopathology, surgery; Preoperative care; Anesthesia, general; Analgesia, epidural; Postoperative complications – physiopathology; Postoperative care

Summary. The current approach to the anesthetic procedure and postoperative intensive therapy after esophageal resection for esophageal carcinoma, as well as characteristic perioperative pathophysiological events are presented. The contributory factors of severe postsurgical morbidity are considered too. Esophagectomy is an extented procedure which includes laparotomy, thoracotomy and often cervicotomy, and carries a great surgical stress with a huge fluid shift. It is mostly performed in the aged population with a certain co-morbidity: malnutrition, compromized immune status, respiratory and cardiovascular diseases. Standardization of esophageal resection and reconstructive techniques together with the optimal perioperative management significantly reduce operative mortality. Preoperatively, the patients' nutritive, respiratory and cardiac status should be improved. Intraoperatively, beside adequate depth of anesthesia which enables the optimal metabolic response to surgical stress, the invasive hemodynamic monitoring with insertion of pulmonary artery catheter is of great importance. The aim is to ensure adequate tissue perfusion and oxygenation avoiding pulmonary overhydration at the same time. Postoperatively, important role has epidural analgesia, allowing proper breathing and coughing and routine usage of fiberbronchoscopy for clearance of pulmonary secretion. After resection there are several conditions which contribute to cough and swallow disturbances: bilateral vagotomy, the absence of upper and lower esophageal sphincters, transient aperistalsis of the substitute, sometimes a transient vocal cord paresis. All of these make patients prone to regurgitation and aspiration of duodenal and gastric juice. Currently, the pulmonary complications are the leading problems after this procedure, so their prevention and early treatment are the key tasks for the clinicians.

Liječ Vjesn 2005;127:293–298

Resekcija jednjaka, totalna ili suptotalna ezofagektomija, danas je jedina dokazana metoda liječenja koja daje mogućnost potpunog izlječenja kod karcinoma jednjaka. U kombinaciji s kemoterapijom (s radioterapijom ili bez nje) ona je ujedno i najbolji izbor za palijativni zahvat. Resekcijska kirurgija kod karcinoma jednjaka imala je dug i vijugav razvojni put koji je ovisio ne samo o razvoju kirurških tehnika nego i o razvoju endoskopije, radiologije, anestezije,

* **Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Klinika za torakalnu kirurgiju, Odjel za anesteziologiju i intenzivno liječenje** (prim. Nevenka Kolarić, dr. med.; Jasna Špiček Macan, dr. med.; prof. dr. sc. Višnja Majerić-Kogler, dr. med.; prim. Nevenka Hodoba, dr. med.), **Klinika za torakalnu kirurgiju** (doc. dr. sc. Dinko Stančić-Rokotov, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. N. Kolarić, Odjel za anesteziju i intenzivno liječenje, Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Klinika za torakalnu kirurgiju, Jordanovac 104, 10 000 Zagreb

Primljeno 3. ožujka 2005., prihvaćeno 22. rujna 2005.

nutricije, plućne fiziologije i intenzivnog liječenja.[1] Standardizacija resekcije i rekonstruktivnih tehnika s jedne i primjena suvremenoga perioperacijskog zbrinjavanja ovih bolesnika s druge strane, posljednjih su godina reducirale poslijeoperacijski morbiditet i mortalitet, što je ranije značajno opterećivalo ovu vrstu kirurgije.[2]

Zahvati na jednjaku spadaju u najopsežnije zahvate na probavnom sustavu uopće. Najčešće se sastoje od suptotalne ili totalne ezofagektomije s retrosternalnom ili transmedijastinalnom transpozicijom želuca, ezofagogastričnom anastomozom na vratu ili visoko u prsnom košu te od medijastinalne limfadenektomije, limfadenektomije gornjeg dijela abdomena i/ili limfadenektomije vrata.[2] U slučaju vratne lokalizacije tumora ezofagektomiji se pridružuje još i laringektomija. Ovi su zahvati udruženi s velikim kirurškim stresom zbog disekcije i otvaranja dviju tjelesnih šupljina, trbušne i torakalne, a često i vratne regije, praćeni su iznimno velikim prometom tekućina i oslobađanjem velikog broja medijatora. Izvode se najčešće na bolesnicima starije životne dobi, koji uz malignu bolest jednjaka često imaju oslabljen nutricijski i imunonosni status, kao i pridružene kronične bolesti respiratornog i/ili srčanožilnog sustava.

Za postizanje dobrih rezultata u liječenju ovih bolesnika nužno je dobro poznavanje složenih patofizioloških zbivanja u perioperacijskome periodu, kao i formiranje odgovarajućeg tima koji se kontinuirano bavi ovom problematikom.[2]

Perioperacijska patofiziološka razmatranja

a) Nutricijski status

Disfagija, mučnina i povraćanje u ovih bolesnika često su uzrokom sekundarnih metaboličkih i funkcionalnih promjena. Otežani unos tekućine može dovesti do dehidracije, što može biti uzrokom hemodinamske nestabilnosti, osobito za vrijeme uvoda u anesteziju, a isto tako biti uzrokom prerenalne bubrežne insuficijencije s povišenim vrijednostima ureje i kreatinina u krvi. Često prisutna hipoalbuminemija dovodi do povećanog učinka lijekova koji se u većoj mjeri vežu za proteine (tiopental, mišićni relaksansi, lokalni anestetici), kao i do sniženja onkotskog tlaka plazme i veće opasnosti od nastanka plućnog edema. Slab unos željeza ili kronična krvarenja iz tumora često su uzrokom niskih vrijednosti hemoglobina. Tako snižen prijenosni kapacitet za kisik dovodi do povišenja srčanoga minutnog volumena i pomaka krivulje disocijacije hemoglobina udesno. Smanjenje srčanoga minutnog volumena za vrijeme anestezije u takvim uvjetima, uz ev. hiperventilaciju, moglo bi dovesti do pomaka krivulje disocijacije hemoglobina ulijevo i rezultirati teškom tkivnom hipoperfuzijom i hipoksijom. Gladovanje često dovodi do hipokaliemije i hipomagneziemije. Hiperventilacija za vrijeme anestezije, davanje natrijeva bikarbonata, gubitak želučanog sadržaja i diuretici mogu dovesti do još teže hipokaliemije i hipomagneziemije uz pojavu srčanih aritmija (osobito u digitaliziranih bolesnika), kao i promjena u živčano-mišićnom prijenosu.[3] Malnutricija suprimira imunosni odgovor, a to može biti uzrokom lošijeg zarastanja rane, povećanog rizika od infekcije rane i progresije osnovne maligne bolesti.[4–6] Slabost mišićne snage izazvana malnutricijom povećava sklonost poslijeoperacijskim respiratornim komplikacijama.[7]

Ovi metabolički i funkcionalni poremećaji mogu se korigirati prijeoperacijskom parenteralnom prehranom. Ako je moguće, važno je nastaviti prehranu enteralnim putem zbog njezinih poznatih prednosti: boljeg iskorištavanja supstrata, prevencije atrofije sluznice gastrointestinalnog trakta te očuvanja normalne crijevne flore i imunosnog sustava.[8,9] U ovih je bolesnika važno utvrditi stanje uhranjenosti. U prisutnosti jake pothranjenosti, koja se definira 10%-tnim gubitkom tjelesne mase i vrijednosti albumina ispod 25 g/l, potrebno je primijeniti prijeoperacijsku nutritivnu potporu u trajanju od 7 do 10 dana.[10] Poslijeoperacijski, rano započinjanje enteralne prehrane gotovim enteralnim formulama postalo je integralni dio liječenja ovih bolesnika.[11] Dokazan je povoljan utjecaj rane enteralne prehrane u bolesnika operiranih od gastrointestinalnih malignoma na učestalost komplikacija i bolju poslijeoperacijsku regulaciju glikemije.[12] Ispitivanja povoljnih učinaka primjene imunomodulatornih pripravaka (formule obogaćene glutaminom, argininom, RNA, omega-3 masnim kiselinama, nukleotidima, antioksidansima), kao i onih obogaćenih prebioticima (vlakna) i probioticima (npr. živi Lactobacillus) predmet su novijih studija.[13–15] Ove studije pokazale su da koristi od dijeta obogaćenih živim laktobacilima imaju bolesnici s resekcijom želuca i gušterače, a od imunomodulatornih pripravaka bolesnici koji su imali tešku malnutriciju, kao i oni koji su primali transfuziju krvi. Takagi i suradnici u svojoj su studiji pokazali povoljan utjecaj enteralne prehrane na translokaciju endotoksina nakon torakalne resekcije jednjaka.[16]

b) Respiracijski sustav

Prijeoperacijski faktori rizika za razvoj poslijeoperacijskih plućnih komplikacija su: pušenje, prisutnost kronične opstrukcijske bolesti pluća, debljina i malnutricija. Prijeoperacijska obrada uključuje funkcionalne testove pluća kao za sve torakotomijske zahvate. Plućne komplikacije danas su vodeće poslijeoperacijske komplikacije u kirurgiji jednjaka.[17,18] Postoji mnogo čimbenika koji pridonose njihovu razvoju. Kod operacija gornjeg dijela abdomena i torakotomije dolazi do smanjenja FRC-a (funkcionalnoga rezidualnog kapaciteta) do 50% i vršnog ekspiratornog protoka (peak expiratory flow rate, PEFR), kao i omjer FEV1/ FVC (forsirani ekspiracijski kapacitet u prvoj sekundi / forsirani vitalni kapacitet). Nakon tih zahvata postoji i disfunkcija ošita. Ove promjene udružene s kirurškom traumom i poslijeoperacijskom boli dovode do površnog disanja, nezadovoljavajućeg iskašljavanja te retencije sekreta s pojavom atelektaza. Posljedica toga je loša izmjena plinova, najčešće u obliku hipoksemije, što je osobito izraženo u bolesnika s već smanjenom plućnom rezervom bilo koje geneze (kronični plućni bolesnici, malnutricija s mišićnom slabošću). Dovođenjem bolesnika u optimalno stanje prije zahvata, uvođenjem profilaktičkog režima (upute o prestanku pušenja, vježbe disanja te uvođenje bronhodilatatorne terapije ako je potrebno) može se uvelike smanjiti učestalost i ozbiljnost gore spomenutih komplikacija.[3,8] Gornja medijastinalna limfadenektomija dovodi do poremećaja limfne drenaže i udružena je sa značajnim porastom EVLW-a (»extravascular lung water«, plućne tekućine izvan krvnih žila) te pojačanom bronhalnom sekrecijom. Sve to dovodi do smanjenja plućne popustljivosti, povećanja plućnog otpora i poremećaja izmjene plinova. Brojni medijatori stresa, koji se oslobađaju prilikom ovih zahvata, dovode do pojačane žilne propustljivosti i izlaženja tekućine iz krvnih žila u tzv. treći prostor (operacijski edem) tijekom drugoga poslijeoperacijskog dana,[17,19] što dovodi do hipovolemije. U takvim situacijama tekućinu trebamo oprezno nadoknađivati kako bismo spriječili nastanak hiperhidracije i hipervolemije. Loša funkcija bubrega te ponovno vraćanje ranije sekvestrirane tekućine u krvne žile dovode do porasta plućnog arterijskog tlaka s daljnjim pora-

stom EVLW-a, što može dovesti do nastanka ARDS-a (adult respiratory distress syndrom). Stanje hipervolemije potrebno je rano prepoznati i po potrebi poticati diurezu te odteretiti cirkulaciju.[17] Razvoju ARDS-a pridonose ovi čimbenici: duljina operacije, trajanje ventilacije samo jednog plućnog krila, jačina kirurškog stresa s kardiovaskularnim odgovorom koji dovodi do niza epizoda tkivnih ishemija s naknadnom reperfuzijskom ozljedom pluća putem humoralnog i staničnog inflamatornog odgovora.[19] Tijekom zahvata često je nemoguće izbjeći kiruršku ozljedu bronhijalnih arterija i živčanih ogranaka n. vagusa za pluća, što zatim rezultira edemom trahealne sluznice i stvaranjem obilnog sputuma s odsutnosti refleksa kašlja duljom od sedam dana. Sve to može zahtijevati odgodu ekstubacije i produljenu mehaničku respiratornu potporu, sve dok bolesnik sa sigurnošću ne može kontrolirati dišni put i učinkovito iskašljavati.[17] Nakon ove operacije, uz popratnu obostranu vagotomiju, više ne postoji ni mehanizam gornjeg i donjeg ezofagealnog sfinktera te je opasnost od regurgitacije i aspiracije želučanog sadržaja u traheobronhalno stablo velika. Sama anastomoza udružena je s odsutnosti peristaltike u ranome poslijeoperacijskom razdoblju.[20] Iako najčešće prolazna, paraliza glasnica koja prati ove zahvate u 30–60% slučajeva, također pridonosi riziku od aspiracije.[3,21] Zbog svega navedenog bolesnici se nakon ekstubacije stavljaju u Fowlerov položaj (prsni koš u povišenom položaju) i zadržavaju ga čak i za vrijeme spavanja.

c) Srčanožilni sustav

Pozitivna anamneza srčane bolesti zahtijeva detaljnu obradu i po potrebi uvođenje odgovarajućih lijekova. No i kod svih ostalih bolesnika važno je uočiti čimbenike rizika za nastajanje srčanih bolesti (pušenje, debljina, starija životna dob, prisutnost aritmija na EKG-u) te ako se ona uoči, treba učiniti ehokardiografski pregled srca.[3,8]

Za vrijeme odvajanja torakalnog dijela jednjaka neizbježne grube manipulacije i kompresija srčanožilnih struktura praćene su velikim padovima srčanoga minutnog volumena, aritmijama i hipotenzijom.[3,22,23] Posljedično tomu, oslobađa se velik broj upalnih medijatora, koji imaju važnu ulogu u razvoju poslijeoperacijskog morbiditeta.[19,24,25]

d) Imunosni sustav

Broj limfocita u perifernoj krvi dobar je pokazatelj stanja imunosnog sustava. Njegove niske vrijednosti mogu biti uzrokovane malnutricijom, ali mogu biti i odraz same maligne bolesti. Malnutricija i operacijski stres suprimiraju imunosni odgovor. Sve to može biti uzrokom lošijeg zarastanja i povećanog rizika od infekcije rane te progresije maligne bolesti. Prijeoperacijska procjena imunosnog sustava (određivanjem vrijednosti IL-4 i interferona gama) ima prognostičko značenje glede razvoja poslijeoperacijske infekcije,[26] no izgleda da te promjene u imunosnome sustavu ne utječu na dugotrajno preživljavanje, koje ovisi ponajprije o stadiju bolesti.[27] Resekcija jednjaka udružena je s vrlo velikim kirurškim stresom[3,25,28] i ima negativni učinak na nutritivni i imunosni sustav. Taj je učinak prolazne prirode i traje otprilike tri tjedna, što je važno za određivanje početka kemo-radioterapije, ako je planirana.[29] Ezofagektomija inducira ozbiljnu depresiju monocita i produkciju citokina T-limfocita.[26] Također dolazi do prolazne depresije miokarda (ejekcijske frakcije desne klijetke i indeksa udarnog volumena) koja je najjače izražena šest sati nakon resekcije jednjaka kada bilježimo i najveći porast IL-6.[25] Perioperacijska enteralna prehrana kod ovih zahvata povoljno utječe na regulaciju odgovora upalnih citokina i može pridonijeti smanjenju imunosupresije.[16]

Anestezija

Glavne značajke anestezije u ovih dugotrajnih zahvata bile bi: osiguravanje dobrih kirurških uvjeta za njihovo izvođenje, održavanje optimalne razine anestezije i analgezije i postizanje zadovoljavajuće perfuzije i oksigenacije tkiva uz invazivni hemodinamski nadzor.

Endotrahealna intubacija dvolumenskim tubusom i ventilacija jednoga plućnog krila osiguravaju dobre kirurške uvjete za vrijeme torakalnog dijela operacije. Nakon završetka torakalnog dijela operacije, reintubacija jednolumenskim plastičnim tubusom vrši se prije kreiranja ezofagogastrične anastomoze na vratu. Tako se izbjegne mogućnost unošenja infekcioznog materijala u pluća koji se za vrijeme formiranja anastomoze iz želuca i ostatka jednjaka oslobađa u ždrijelo i usnu šupljinu.[17]

Optimalna razina anestezije i analgezije bila bi ona koja bi u najvećoj mogućoj mjeri oslabila (atenuirala) metabolički odgovor na kirurški stres, uz pritom najmanju moguću potrošnju anestetika i opijatnih analgetika. Dokazano je da se primjenom BIS-a (bispectral index monitora) za nadzor sedacije može smanjiti potrošnja anestetika za 10–40% u propofolskoj anesteziji i izbjeći epizode neadekvatne dubine u desfluranskoj anesteziji.[30] Kontinuirana torakalna epiduralna analgezija mješavinom lokalnog anestetika i opijata uz minimalnu koncentraciju adrenalina danas predstavlja optimalnu analgeziju za vrijeme ovih zahvata.[31–35] Njezin povoljni utjecaj u perioperacijskome periodu bio bi: smanjen odgovor na kirurški stres,[24,36,37] smanjena ukupna potrošnja opijata, izvrsna analgezija,[38–41] smanjenje simpatikotonusa srčanih niti ako je kateter u gornjoj trećini torakalne kralježnice,[42] ublažavanje poslijeoperacijske disfunkcije ošita kada u smjesi ima lokalnog anestetika,[36,43,44] brže odvajanje od respiratora,[40,45] povoljan utjecaj na uspostavu peristaltike (što omogućuje ranu poslijeoperacijsku enteralnu prehranu),[46–48] smanjenje učestalosti duboke venske tromboze i prevencija formiranja tromba[49,50] te smanjenje učestalosti nastanka kronične posttorakotomijske boli.[51, 52]

Kao što je već u uvodu rečeno, ovi zahvati spadaju u najekstenzivnije kirurške zahvate na probavnom sustavu koji su praćeni izuzetno velikim prometom tekućina u perioperacijskom razdoblju. Održavanje odgovarajuće volemije te adekvatne perfuzije i oksigenacije tkiva zahtijeva veliku nadoknadu tekućine. Ovo pak nosi sa sobom velik rizik od preopterećenja plućne cirkulacije i nastanka plućnog edema. Nalaz intersticijalnog plućnog edema povezan je s lošim ishodom kod ovih zahvata.[53] Pažljiva nadoknada tekućina za vrijeme operacije može smanjiti učestalost poslijeoperacijskih plućnih komplikacija.[54] Invazivni hemodinamski nadzor uz pomoć plućnog arterijskog katetera još uvijek predstavlja »zlatni standard« u ovim uvjetima jer je dobar pokazatelj srčane popunjenosti *(preload)*, kontraktilnosti srca i omogućava praćenje saturacije miješane venske krvi.[55] Plućni arterijski tlakovi, intermitentna mjerenja zaglavljenoga plućnog tlaka, plinske analize miješane venske krvi, uz ostali standardni nadzor, dobar su pokazatelj volemije uzimajući u obzir ograničenosti ove metode, kao i pravilne interpretacije dobivenih rezultata.[56,57] Naime, kod bočnog položaja za vrijeme torakalnog dijela zahvata važno je poznavanje utjecaja tog položaja na mjerenja s pomoću plućnog arterijskog katetera.[57,58] Za vrijeme lijevoga bočnog polo-

žaja, tj. desne torakotomije, pozicija vrha katetera više nije treća Westova plućna cirkulacijska zona (pozicija potrebna za mjerenja) pa se u ovoj fazi mjerenja ne vrše (ili su dobiveni rezultati nesigurni). Osim toga, napuhavanje balončića plućnog katetera za vrijeme ventilacije jednog pluća može dovesti do jačeg poremećaja već ionako kompromitirane cirkulacije u kolabiranom pluću. Za vrijeme lijeve torakotomije (desnoga bočnog položaja) mjerenja se obavljaju uredno. Nadzor uz pomoć plućnog arterijskog katetera nam na žalost ne omogućuje procjenu EVLW-a. Ona bi bila moguća primjenom PiCCO monitoringa (Pulse induced Contour Cardiac Output).

Postupak u našoj ustanovi

Epiduralni kateter uvodi se dan prije planiranog zahvata, najčešće u gornju trećinu torakalne kralježnice. Dva sata prije zahvata ordinira se antibiotska profilaksa ceftriaksonom i tromboprofilaksa niskomolekularnim heparinom. Premedikacija se provodi midazolamom ili diazepamom intramuskularno. Za uvod u anesteziju koristimo se koindukcijom midazolama, propofola i fentanila. Mišićna relaksacija za intubaciju postiže se rokuronijumom. Nakon uvođenja plućnog arterijskog katetera (uvodi se kroz centralni venski kateter rendgenološki provjerene pozicije, najčešće u desnoj v. jugularis int.), započinje se epiduralna analgezija. Nakon bolusa (najčešće 2 mcg/kg fentanila s 10–15 mg bupivakaina i 20 mcg adrenalina) započinjemo kontinuiranom epiduralnom analgezijom ovom mješavinom: 0,125% bupivakaina s 10 mcg/ml fentanila i 2 mcg/ml adrenalina, brzinom 5–10 ml/sat. Anestezija se održava kontinuiranom infuzijom propofola (ili inhalacijom niskim postotkom sevorana) za ukidanje svijesti, uz održavanje vrijednosti BIS-a od 40 do 60, kontinuiranom torakalnom epiduralnom analgezijom gore spomenutom mješavinom, po potrebi dodavanjem fentanila iv., a daljnja mišićna relaksacija postiže se pankuronijumom uz monitoriranje mišićne relaksacije (tablica 1).

Poslijeoperacijski tijek

Nakon završetka operacije bolesnici su najčešće na mehaničkoj potpori disanja u trajanju do 24 sata (kratko vrijeme na kontroliranom disanju, zatim na odgovarajućem disanju potpomognutom tlakom i na kraju CPAP-u). Nakon fiberskopske toalete traheobronhalnog stabla i naše procjene da bolesnik može zadovoljavajuće kontrolirati dišne putove i iskašljavati, ekstubiraju se u polusjedećem položaju. Nakon toga bolesnici se više ne polijegaju na ravno zbog velike opasnosti od regurgitacije i zalijevanja traheobronhalnog stabla sadržajem iz supstituta.[17] Mogućnost iskašljavanja i rana poslijeoperacijska mobilizacija od velike su važnosti. Ključnu ulogu u tome ima kontinuirana epiduralna analgezija (poslijeoperacijska mješavina najčešće sadržava 0,125% bupivakaina s 5 mcg/ml fentanila i 2 mcg/ml adrenalina). U ovom periodu potrebna je učestala toaleta traheobronhalnog stabla, kako zbog ranije navedene sklonosti regurgitaciji, tako i zbog čestih poremećaja akta gutanja i refleksa kašlja koji nastaju zbog prateće vagotomije. Upotreba fiberskopske toalete neizostavan je dio liječenja bolesnika u ovom periodu.

Tablica 1. *Intraoperacijski nadzor*
Table 1. *Intraoperative monitoring*

EKG monitoriranje / ECG monitoring
Kontinuirano mjerenje saturacije art. krvi pulsnom oksimetrijom Continuous measurement of arterial blood saturation with pulse oxymetry
Kontinuirano praćenje konc. CO_2 na kraju ekspirija (end tidal CO_2) Continuous monitoring of end tidal CO_2
Invazivno mjerenje arterijskoga krvnog tlaka Invasive arterial blood pressure measurement
Mjerenje satne diureze / Measurement of hour diuresis
Mjerenje tjelesne temperature / Measurement of body temperature
Kontinuirano mjerenje centralnoga venskog tlaka Measurement of central venous pressure
Kontinuirano praćenje tlakova u plućnoj arteriji Continuous monitoring of pulmonary artery pressure
Intermitentno mjerenje plućnoga zaglavljenog tlaka Intermittent measurement of pulmonary capillary wedge pressure
Intermitentno mjerenje srčanoga minutnog volumena Intermittent measurement of cardiac output
Intermitentno uzimanje plinskih analiza iz a. radialis i a. pulmonalis Intermittent gas analyses from a. radialis and a. pulmonalis
Intermitentno određivanje CKS, glukoze, laktata, elektrolitskog statusa u krvi Intermittent determination of RBC, blood glucose, lactates, electrolytes
Nadzor dubine sedacije BIS-om / Monitoring of depth of sedation with BIS
Nadzor mišićne relaksacije / Monitoring of muscle relaxation

Rani poslijeoperacijski period praćen je još uvijek velikim prometom tekućina, što iziskuje daljnji invazivni hemodinamski nadzor (plućni arterijski kateter vadi se 72 sata nakon postavljanja). Dobra perfuzija i oksigenacija tkiva nužna su i za dobro zarastanje anastomoze. Uz parenteralnu prehranu, u većine bolesnika započinje se s ranom enteralnom prehranom putem intraoperacijski učinjene jejunostomije za hranjenje (»feeding jejunostomy«) već prvi poslijeoperacijski dan. Pripravku infuzije aminokiselina dodajemo otopinu glutamina (Dipeptiven).

Rasprava i zaključak

Resekcija jednjaka zbog maligne bolesti danas je postala operacijom s prihvatljivo niskim perioperacijskim mortalitetom i morbiditetom zahvaljujući primjeni modernih kirurških tehnika s jedne, kao i primjeni suvremenoga perioperacijskog zbrinjavanja ovih bolesnika s druge strane.[2,59–70] Prijeoperacijsko funkcionalno testiranje organskih sustava i njihovo dovođenje u optimalno stanje prije operacije daljnji je čimbenik koji pridonosi poboljšanju ishoda ovih zahvata.[3,66,68,71,72]

Plućne komplikacije danas su vodeći uzrok komplikacija i smrtnosti u perioperacijskom periodu.[18,53,59,62,70] Whooley i suradnici u svojoj longitudinalnoj prospektivnoj studiji iz 2001. god., prateći sedamnaestogodišnji period, identificirali su čimbenike koji su utjecali na smanjenje morbiditeta i mortaliteta kod ovih zahvata. U pretežno transtorakalnih resekcija (590/ 710), prosječni bolnički mortalitet je bio 11%. Vodeći uzroci smrtnosti bili su plućne komplikacije (45,5%), progresija maligne bolesti (21,5%) i popuštanje anastomoze (9%). Već za vrijeme trajanja studije mortalitet se snizio sa 16% na 3,2%, a učestalost poslijeoperacijskih respiratornih komplikacija smanjila se s 15,5% na 6,5%. Perioperacijski čimbenici koji su korelirali sa smanjenjem mortaliteta bili su: epiduralna analgezija, bronhoskopija za toaletu retiniranog sekreta, smanjenje učestalosti pušenja te intraoperacijski gubitak krvi manji od 1000 ml. Na taj je način u ovoj seriji s predominantno transtorakalnim resekcijama jednjaka došlo do smanjenja mortaliteta na manje od 5%. Smatra se da smanjenje mortaliteta ide ponajprije na račun smanjenja učestalosti plućnih komplikacija.[59]

Primjena epiduralne analgezije u ovih zahvata i njezine prednosti navedene su u brojnim radovima.[37,39,53,59,72,73] No, dvije novije multicentrične australske studije na 888 i 915 bolesnika nisu uspjele dokazati njezin povoljni utjecaj na ishod i učestalost pojave težega poslijeoperacijskog morbi-

diteta kod velikih abdominalnih operacija, osim na učestalost razvoja poslijeoperacijske respiratorne insuficijencije. U obje studije ipak nalaze da je epiduralna analgezija bolja nego druge terapije boli (na temelju VAS-a – visual analog scale – kod kašljanja). Zbog smanjenja pojave respiratorne insuficijencije smatraju da vrlo rizični bolesnici (oni s pridruženim komorbiditetom) imaju koristi od epiduralne analgezije.[40, 41]

U engleskoj studiji navode visoku učestalost pojave ARDS-a i akutne ozljede pluća nakon ezofagektomije (14,5% i 23,8%). U istoj studiji razmatraju i moguće patofiziološke predispozicije za njihov nastanak. Navode pozitivan učinak perioperacijske primjene supranormalnih vrijednosti srčanoga minutnog volumena (s pomoću inotropa i tekućine) na mortalitet.[19] Ovu hipotezu podupiru već i neke ranije kliničke studije.[74–76] Povoljan učinak primjene supranormalnih vrijednosti srčanoga minutnog volumena bio bi sukladan s nalazom već spomenute studije u kojoj je dokazan depresivni učinak ezofagektomije na srčani mišić.[25]

Pri tome svakako treba uzeti u obzir da bi dugotrajna primjena supranormalnih vrijednosti bila nefiziološka i mogla nepotrebno povećati srčani rad.

Dobra funkcionalna obrada organskih sustava bolesnika uz njihovu prijeoperacijsku optimizaciju, invazivni hemodinamski nadzor bolesnika za vrijeme i neposredno nakon operacije, rutinska uporaba fiberskopske toalete traheobronhalnog stabla u poslijeoperacijskom periodu, osiguravanje izvrsne poslijeoperacijske analgezije s naglaskom na epiduralnu analgeziju uz, naravno, dobru kiruršku tehniku, danas su ključni čimbenici za dobar ishod resekcijskih zahvata u kirurgiji karcinoma jednjaka.

LITERATURA

1. *Pompili MF, Marc JB*. The history of surgery for carcinoma of the esophagus. Chest Surg Clin N Am 2000;10:145–51.
2. *Stančić-Rokotov D*. Suvremena kirurgija karcinoma jednjaka. U: Šamija M, Juretić A, ur. Zbornik radova I. kongresa Hrvatskoga onkološkog društva. Zagreb: Hrvatsko onkološko društvo; 2001, str. 51–54.
3. *Benumof J*. Anaesthesia for thoracic surgery. WB Saunders and co; 1995, str. 591–611.
4. *Van der Hulst RR, Von Mayenfeld MF, Van Kreel BK*. Gut permeability, intestinal morphology, and nutritional depletion. Nutrition 1998;14: 1–6.
5. *Chandra RK, Kumary S*. Effects of nutrition on the immune system. Nutrition 1994;10:207–10.
6. *Hill GL, Haydock DA*. Impared wound healing in surgical patients with varying degrees of malnutrition. JPEN 1989;10:550–4.
7. *Efthimiou J, Fleming J, Gomes C, Spiro SF*. Effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Resp Dis 1988;137:1075–82.
8. *Benson KJ, Mahajan RP*. Oesophageal surgery. U: Ghosh S, Latimer RD, ur. Thoracic Anaesthesia – Principles and Practice. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1999, str.144–164.
9. *Sobotka L,* ur. Basics in clinical nutrition. Edited for ESPEN courses. Prague: Publishing House Galen; 2000.
10. *McClave SA, Snider HL, Spain DA*. Preoperative issues in clinical nutrition. Chest 1999;115:64–70.
11. *Sigurdsson G*. Enteral or parenteral nutrition? Pro enteral. Acta Anaesth Scand 1997;Suppl 110:142–7.
12. *Braga M, Gianotti L, Nespoli L i sur*. Nutritional approach in malnourished surgical patients. Arch Surg 2002,174–180.
13. *Saluja SS, Kaur N, Shrivastava UK*. Enteral nutrition in surgical patients. Surg Today 2002;32:672–78.
14. *Braga M, Gianotti L, Vignali i sur*. Arteficial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. Crit Care Med 1998;26:24–30.
15. *Rayes N, Hansen S, Seehofer D i sur*. Early enteral supply of fiber and Lactobacilli versus conventional nutrition: a controlled trial in patients with major abdominal surgery. Nutrition 2002;18:609–15.
16. *Takagi K, Yamamori H, Toyoda Y i sur*. Modulating effects of the feeding route on stress response and endotoxin translocation in severely stressed patients receiving thoracic esophagectomy. Nutrition 2000, 16:355–360.
17. *Kakegawa T, Yamana H, Fujita H*. Postoperative pulmonary complications. Asian Med J 1988;31:421–430.
18. *Sherry K*. Management of patients undergoing oesophagectomy. U: Gray AJG, Hoile RW, Ingram GS, Sherry K, ur. The report of the national confidential enquiry into perioperative deaths 1996/7. London: National CEPOD; 1998, str. 57–61.
19. *Tandon S, Batchelor A, Bullock R i sur*. Perioperative risk factors for acute lung injury after elective oesophagectomy. Br J Anaesth 2001; 86:633–8.
20. *Mathew G, Myers JC, Watson DI, Devitt PG, Jamieson GG*. Motility across esophageal anastomosis after esophagectomy or gastrectomy. Esophagus 1999;12:276–82.
21. *Hulscher JB, van Sandick JW, Devriese PP i sur*. Vocal cord paralysis after subtotal oesophagectomy. Br J Surg 1999;86:1583–7.
22. *Hyduke JF, Pineda JJ, Smith CE, Rice TW*. Severe intraoperative myocardial ischemia following manipulation of the heart in a patient undergoing esophagogastrectomy. Anesthesiology 1989;71:154–8.
23. *Yakoubian K, Bougeois B, Marty J i sur*. Cardiovascular responce to manual dissection associated with transhiatal esophageal resection. J Cardiothoracic Anesth 1989;4:458–61
24. *Kehlet H*. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. Br J Anesth 1997;78:606–17.
25. *Nakanishi K, Takeda S,Terajima K, Takano T, Ogawa R*. Myocardial dysfunction associated with proinflammatory cytokines after esophageal resection. Anesth Analg 2000;91:270–5.
26. *van Sandick JW, Gisbertz SS, ten Berge IJ i sur*. Immune response and predictor of major infection in patients undergoing transhiatal or transthoracic esophagectomy for cancer. Ann Surg 2003;237:35–43.
27. *Polkowski W, Dabrovski A, Wallner G, Zinkiewicz K, Misiuna P*. Prognostic significance of cellular immunity in surgical treatment of esophageal cancer. Wiad Lek 1997;50 Suppl 1:348–51.
28. *Takeda S,Ogawa R, Nakanishi K i sur*. The effect of preoperative high dose methylprednisolone in attenuating the metabolic responce after oesophageal resection. Eur J Surg 1997;163:511–7.
29. *Wang LS, Lin HY, Chang CJ, Fahn HJ, Huang MH, Lin CF*. Effects of en bloc esophagectomy on nutritional and immune status. J Surg Oncol 1998;67:90–8.
30. *Luginbühl M, Wüthrich S, Petersen-Felix S i sur*. Different benefit of bispectral index (BIS tm) in desflurane and propofol anesthesia. Acta Anesth Scand 2003,47:165–173.
31. *Niemi G, Breivik H*. Adrenaline markedly improves thoracic epidural analgesia produced by low dose infusion of bupivacaine, fentanyl and adrenaline after major surgery. Acta Anesthesiol Scand 1998;42: 897–909.
32. *Niemi G, Breivic H*. Epidural fentanyl markedly improves thoracic epidural analgesia in low dose infusion of bupivacaine, adrenaline and fentanyl. A randomized, double-blind crossover study with and without fentanyl. Acta Anesthesiol Scand 2001;45:221–232.
33. *Niemi G, Breivik H*. Minimally effective concentration of epinephrine in low-concentration thoracic epidural analgesic infusion of bupivacaine, fentanyl, and epinephrine after major surgery. Acta Anesthesiol Scand 2003;47:1–12.
34. *Niemi G, Breivik H*. Epinephrine makedly improves thoracic epidural analgesia produced by small-dose infusion of ropivacaine, fentanyl, and epinephrine after major thoracic or abdominal surgery: a randomized, double blinded crossover study with and without epinephrine. Anesth Analg 2002;94:1598–1605.
35. *Baron CM, Kowalski SE, Greengrass R i sur*. Epinephrine decreases postoperative requirements for continuous thoracic epidural fentanyl infusions. Anesth Analg 1996;82:760–765.
36. *Liu S, Carpenter RL, Neal JM*. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. Anesthesiology 1995;82:1474–1506.
37. *Carli F, Klubien K*. Thoracic epidurals. Is analgesia all we want. Can J Anaesth 1999;46:409–14.
38. *Flisberg P, Rudin A, Linner R, Lundberg CJF*. Pain relief and safety after major surgery. A prospective study of epidural and intravenous analgesia in 2696 patients. Acta Anesth Scand 2003;47:457–65.
39. *Flisberg P, Törnebrandt K, Walther B, Lundberg J*. Pain relief after esophagectomy: Thoracic epidural analgesia is better than parenteral opioids. J Cardiothorac Anesth 2001;15:282–7.
40. *Peyton PJ, Myles PS, Silbert BS i sur*. Perioperative epidural analgesia and outcome after major abdominal surgery in high-risk patients. Anesth Analg 2003;96(2):548–554.
41. *Rigg JR, Jamrozik K i sur*. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. Lancet 2002;359:1276–82.
42. *Kirno K, Friberg A, Grzegorczyk i sur*. Thoracic epidural anesthesia during CABS. Effects on cardiac sympathetic activity, myocardial blood flow and methabolism, and central hemodynamics. Anesth Analg 1994;79:1075–81.
43. *Fratacci MD, Kimball WR, Wain JC, Kacmarec RM, Polaner DM, Zapol WM*. Diaphragmatic shortening after thoracic surgery in humans. Effects of mechanical ventilation and thoracic epidural anesthesia. Anesthesiology 1993;79:654–65.

44. *Ballantyne JC, Carr DB, de Ferranti S i sur*. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analysis of randomized, controlled trials. Anesth Analg 1998; 86:598–612.
45. *Blass J, Staender S, Moerlen J, Tondelli P*. Complication – free early extubation following abdomino-thoracic esophagectomy. Anaesthesist. 1991;40:315–23.
46. *Steinbrook RA*. Epidural anesthesia and gastrointestinal motility. Anesth Analg 1998;86:837–844.
47. *Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC i sur*. Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. Anesthesiology 1995;83:757–765.
48. *Casasola L*. New concepts in postoperative pain management: is there more beyond pain control? J Flor Med Assoc 1996;83:695–700.
49. *Bullingham A, Strunin L*. Prevention of postoperative venous thromboemolism. Br J Anesth 1995;75:622–630.
50. *Honemann CW, Prodranski T, Lo B i sur*. Local anesthetic effects on thromboxane A2 signaling. Anesthesiology 1998;86:886.
51. *Tippana E, Nilsson E, Kalso E*. Post-thoracotomy pain after thoracic epidural analgesia: a prospective follow up study. Acta Anaesth Scand 2003;47:433–38.
52. *Obata H, Saito S, Fujita N i sur*. Epidural block with mepivacaine before surgery reduces long term post-thoracotomy pain. Can J Anesth 1999;1127–32.
53. *Blass J, Staender S, Moerlen J, Tondelli P*. Complication – free early extubation following abdomino-thoracic esophagectomy. Anaesthesist 1991;40:315–23.
54. *Kita T, Mammoto T, Kishi Y*. Fluid management and postoperative respiratory disturbances in patients with transthoracic esophagectomy for carcinoma. J Clin Anesth 2002;14:252–6.
55. *Salmanpera M, Aitomaki J*. Cardiac output monitoring: need for improvement? Acta Anesth Scand 2003;47:375–377.
56. *Raper R, Sibbald WJ*. Misled by Wedge? The Swan-Ganz catheter and left ventricular preload. Chest 1986;98:427–34.
57. *Eisenkraft JB, Cohen E, Kaplan JA*. Anesthesia for thoracic surgery. U. Barash PG, Cullen Bf, Stoelting RK, ur. Clinical Anesthesia. London: JB Lippincott co; 1989, str. 910–912.
58. *Cohen E, Eisenkraft JB, Thys D i sur*. Hemodynamics and oxygenation during OLV. Right vs left. Anesthesiology 1985;63:566.
59. *Whooley BP, Law S, Murty SC, Alexandrou A, Wong J*. Analysis of reduced death and complication rates after esophageal resection. Ann Surg 2001;233:338–44.
60. *Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, Shinozawa Y, Kitajima M*. Improvement in surgical treatment of advanced squamos esophageal carcinoma during 15 consecutive years. Ann Surg 2000;232:225–32.
61. *Anikin VA, McManus KG, Graham AN, McGuigan JA*. Total thoracic esophagectomy for esophageal cancer. J Am Coll Surg 1997;185:525–9.
62. *Graf M, von Flue M, Herczog U, Ackermann C, Tondelli P*. Results of surgical therapy in esophagus and cardia carcinoma. Schweiz Med Wochenschr 1994;124:1900–4.
63. *Cahow CE, Sasaki CT*. Gastric pull-up reconstruction for pharyngolaryngoesophagectomy. Arch Surg 1994;129:425–9.
64. *Grifin S, Desai J, Charlton M, Towsend E, Fountain SW*. Factors influencing mortality and morbidity following oesophageal resection. Eur J Cardiothoracic Surg 1989;3:419–23.
65. *Mortsyn G, Thomas RJ, Mullerworth M i sur*. Improved survival in esophageal cancer in the period 1978–1983. J Clin Oncol 1998;4: 1062–7.
66. *Meyer T, Merkel S, Gohl J, Stumpf P, Hohenberger W*. Changes and complication rate in surgery for thoracic esophageal carcinoma. Zentralbl Chir 2003;128:631–9.
67. *Swisher SG, Hunt KK, Holmes EC, Zinner MJ, McFadden DW*. Changes in surgical management of esophageal cancer from 1970 to 1993. Am J Surg 1995;169:609–14.
68. *Alexander HR, Turnbull Ad, Salamone J, Keefe D, Melendez J*. Upper abdominal cancer surgery in the very elderly. J Surg Oncol 1991;47: 82–6.
69. *Kakegawa T*. The history of surgical treatment for esophageal carcinoma in the 20th century in Japan. Nippon Geka Gakkai Zasshi 2000; 201:847–54.
70. *Sugimachi K, Kitamura M, Ueo H, Tamada R, Inokuchi K*. Improved results of surgery for esophageal carcinoma in 148 patients. Jpn J Surg 1985;15:190–4.
71. *Saito T, Shimoda K, Kinoshita T i sur*. Organ function index: a predictive marker of operative mortality on multiple organ dysfunction in patients with esophageal cancer. Jpn J Clin Oncol 1993;23:238–45.
72. *Orringer MB, Marshll B, Iannetoni MD*. Transhiatal esophagectomy for treatment of benign and malignant esophageal disease. World J Surg 2001;25:196–203.
73. *Watson A, Allen PR*. Influence of thoracic epidural analgesia on outcome after resection for esophageal cancer. Surgery 1994;115:429–32.
74. *Boyd O, Grounds RM, Bennet ED*. A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delively on mortality in high-risk urgical patients. J Am Assoc 1993;270:2699–707.
75. *Boyd O, Street M*. Is perioperative intensive care therapy useful in patients with limited cardiovascular reserve? Curr Opin Crit Care 1999;5: 393–9.
76. *Kusano C, Baba M, Takao S, Sane S, Shimada M, Shirao K i sur*. Oxygen delivery as a factor in the development of fatal postoperative complications after oesophagectomy. Br J Surg 1997;84:252–7.

LAPAROSKOPSKA KOLOREKTALNA KIRURGIJA

LAPAROSCOPIC COLORECTAL SURGERY

MATE ŠKEGRO, DRAGAN KOROLIJA-MARINIĆ, VESNA VEGAR-BROZOVIĆ, DAVORKA PREDRIJEVAC, ANA MARKIČEVIĆ*

Deskriptori: Kolorektalna kirurgija – metode; Kolorektalni tumori – kirurgija; Laparoskopija

Sažetak. Laparoskopska kolorektalna kirurgija još nije našla široku primjenu u svakodnevnoj praksi. Razlozi tomu su složenost zahvata, nužna tehnološka potpora i određena pitanja vezana na zahvate kod bolesnika s malignim bolestima. U ovom radu iznosimo nova saznanja o rezultatima laparoskopskog pristupa bolestima debelog crijeva te svoje početne rezultate za manju grupu bolesnika operiranih laparoskopskim pristupom. Kod šest bolesnika, operiranih u razdoblju od travnja 2002. g. do listopada 2003. g. nije bilo intraoperacijskih komplikacija ni konverzija. Prosječno trajanje zahvata iznosilo je

* **Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Mate Škegro, dr. med.; dr. sc. Dragan Korolija-Marinić, dr. med.), **Zavod za anesteziologiju i intenzivno liječenje, Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Vesna Vegar-Brozović, dr. med.; Davorka Predrijevac, dr. med.; Ana Markičević, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. M. Škegro, Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 7. lipnja 2004., prihvaćeno 26. veljače 2005.

120 minuta, a bolnički boravak 7 dana. Bolesnici s malignim bolestima debelog crijeva operirani su radikalnim pristupom, sukladno onkološkim kriterijima resekcije. Nova saznanja iz ovog područja daju temelj za češću primjenu laparoskopije kod bolesti debelog crijeva. Ipak, za kvalitetan postupak nužno je iskustvo iz područja laparoskopije i dodatna edukacija.

Descriptors: Colorectal surgery – methods; Colorectal neoplasms – surgery; Laparoscopy

Summary. Laparoscopy is not a standard approach for colorectal diseases yet. This is due to the technically demanding procedure, the necessary equipment and open questions on cancer surgery. In this paper, short-term results in a small group of patients together with a review of the recent publications are presented. Six patients were operated between April 2002 and October 2003, without intraoperative complications or conversions. The average operation time was 120 minutes, and the average hospital stay was seven days. Patients with colorectal carcinoma were operated with curative intent. Recent publications are presenting new information on laparoscopy and colorectal cancer. For an adequate laparoscopic colorectal resection, experience in laparoscopy together with proper education is mandatory.

Liječ Vjesn 2005;127:298–302

Laparoskopska kirurgija doživjela je vrlo brz razvoj u posljednjih deset godina. Pri tome su određene operacijem kao npr. kolecistektomija, splenektomija i zahvati zbog gastroezofagealnog refluksa, postale »zlatni standard«. Nasuprot tomu, određene operacije, poput laparoskopske eksploracije žučnih vodova te laparoskopski postupci kod kolorektalnog karcinoma, nisu široko prhvaćeni.

Laparoskopska kolorektalna kirurgija spada u napredne laparoskopske zahvate. Može se podijeliti na zahvate kod benignih i malignih bolesti debelog crijeva. Kod benignih bolesti laparoskopski se mogu operirati bolesnici zbog komplikacija divertikuloze crijeva te upalnih bolesti (morbus Crohn). Ovi postupci donose prednosti poznate za minimalno invazivni pristup, a to su: skraćeni bolnički boravak, manji intraoperacijski gubitak krvi, bolje očuvana respiratorna funkcija,[1] manji intenzitet postoperacijske boli i brža mobilizacija bolesnika.[2]

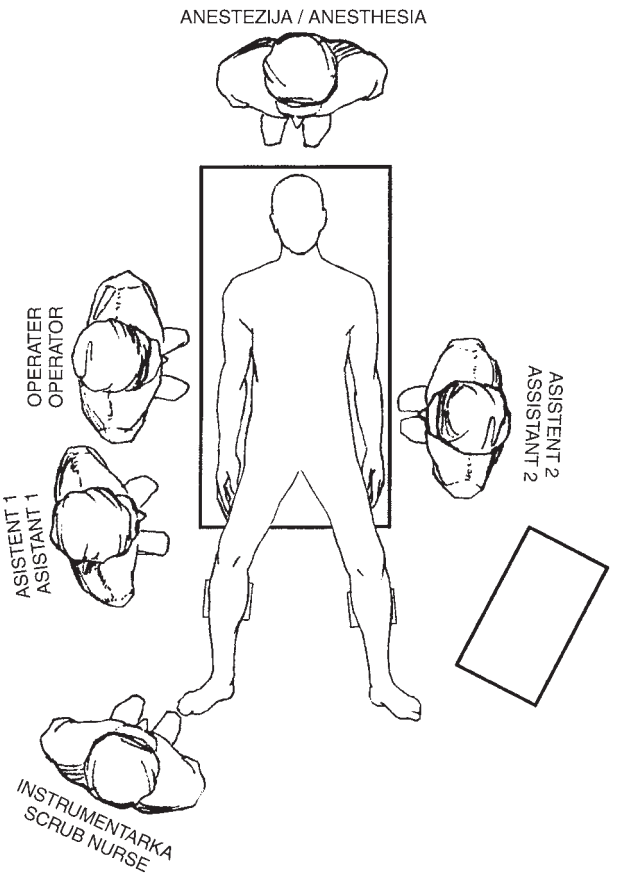
Kod malignih bolesti laparoskopski se mogu izvoditi tri grupe zahvata. To su dijagnostički postupci, palijativni te kurativni postupci. Laparoskopija se može primijeniti za procjenu proširenosti karcinoma debelog crijeva, a osobitu dijagnostičku vrijednost ima u kombinaciji s ultrazvukom.[3] Palijativni postupci primjenjuju se kod uznapredovaloga kolorektalnog karcinoma. Tu spada laparoskopsko uvođenje katetera za primjenu kemoterapije i laparoskopski asistirana kolostomija ili ileostomija. Kod ove grupe bolesnika nema bojazni od potencijalnog proširenja bolesti, budući da su oni u terminalnom stadiju maligne bolesti.

Nasuprot tomu, laparoskopski pristup za bolesnike s operabilnim kolorektalnim karcinomom znači dilemu. To se posebno odnosi na pojavu recidiva na mjestu troakara i na mjestu incizije trbušne stijenke te na dugoročno preživljenje. U ovom radu bit će prikazana novija saznanja o rezultatima laparoskopskog pristupa kolorektalnom karcinomu i naši početni rezultati na tom području.

Metode i bolesnici

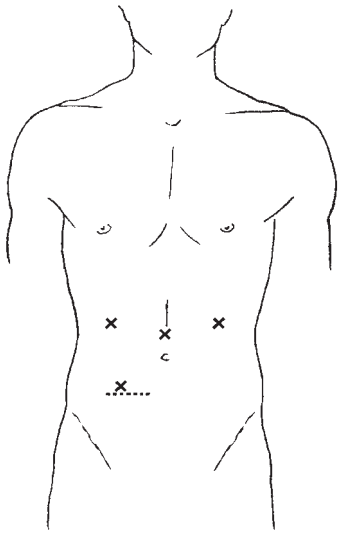
U radu su prikazani kratkoročni rezultati manje grupe bolesnika operirane laparoskopskim načinom zbog bolesti na debelom crijevu. Uključeni su bolesnici s malignim i benignim bolestima rektuma i sigmoidnog kolona. Prikazani su retrospektivni rezultati za razdoblje od travnja 2002. g. do studenoga 2004. godine. Ova grupa bolesnika uključuje one s benignim bolestima debelog crijeva kod kojih nema posebnih kontraindikacija za laparoskopski zahvat te one s malignim bolestima debelog crijeva kod kojih nije došlo do širenja tumora na okolne organe. To znači da se laparoskopski operiraju tumori prvog, drugog i trećeg stadija (TNM klasifikacija), dok se kod tumora u četvrtom stadiju laparoskopski pristup ne preporučuje.

Na našem odjelu operirano je troje bolesnika s karcinomom debelog crijeva, dva bolesnika s benignim tumorima sigmoidnog kolona (vilozni adenom i lipom) te jedan bolesnik s divertikulozom sigmoidnog kolona. Kod bolesnika je izvršena standardna prijeoperacijska priprema koja uključuje čišćenje probavne cijevi i peroralnu primjenu antibiotika dan prije operacije (ciprofloksacin 750 mg i metronidazol 3×500 mg). Također je primijenjena parenteralna antibiotska profilaksa (metranidazol 3×500 mg iv. uz cefazolin 3×1 g iv.) na dan operacije.



Slika 1. *Položaj bolesnika i članova operacijskog tima u operacijskoj dvorani*

Figure 1. *Position of the patient and members of surgical team in operating room*



Slika 2. *Mjesto incizija na trbušnoj stijenci za uvođenje instrumenata (isprekidana crta označava mjesto vađenja reseciranog dijela crijeva)*
Figure 2. *Incision sites on abdominal wall for introduction of instruments (dotted line marks the site of removal of resected colon)*

Kod zahvata na lijevoj polovici debelog crijeva, na sigmoidnom kolonu i na rektumu bolesnik je u položaju na leđima, s razmaknutim nogama. Takav položaj bolesnika je uobičajen, a omogućava uspostavljanje kontinuiteta probavne cijevi mehaničkim šivačem. Operater i asistent su smješteni s desne strane bolesnika, a ekran na kojem se prati operacija nalazi se nasuprot operateru, tj. uz lijevu stranu bolesnika (slika 1). Troakari, kroz koje se uvode instrumenti i teleskop, smješteni su tako da omogućavaju dobar prikaz operacijskog polja i izvođenje zahvata (slika 2). Kirurški postupak izvršen je kroz četiri incizije na trbušnoj stijenci, veličine 10–12 mm. Primijenjena je standardna tehnika, tj. primarna ligacija krvnih žila (mehanički šivač Ethicon Endopath – Ref Tr 45W), a potom mobilizacija debelog crijeva od medijalno prema lateralno s pomoću visokofrekventnog rezača tkiva (Ultracision Harmonic Scalpel Generator 300). Crijevo je presječeno mehaničkim šivačem (Ethicon Endopath – Ref Tr 45B). Resecirani dio crijeva odstranjen je kroz poprečnu suprapubičnu inciziju dužine 40 mm (na mjestu prethodne incizije za radni troakar), zaštićenu plastičnom folijom. Kod malignih bolesti operacija je provedena po principima onkološke kirurgije, tj. tako da se tkivo tumora i okolnoga debelog crijeva ne hvata direktno instrumentima. Nakon odstranjenja reseciranog dijela debelog crijeva, kontinuitet probavne cijevi uspostavljen je cirkularnim mehaničkim šivačem (Ethicon Proximate ILS, curved intraluminal stapler). Svi bolesnici su mobilizirani prvi dan poslije operacije, uz tekuću dijetu peroralno od prvoga postoperacijskog dana. Od ishoda pratili smo: prosječnu dob, spol, dijagnozu bolesti, uključujući TNM klasifikaciju za maligne bolesti, morbiditet i mortalitet u prvih 30 dana od dana operacije, intraoperacijsku i postoperacijsku transfuziju krvi i krvnih pripravaka, broj konverzija, trajanje zahvata, reoperacije i neplanirane ponovne prijmove u bolnicu unutar 30 dana od zahvata. Nadalje, kod bolesnika operiranih zbog karcinoma provedene su redovite onkološke kontrole koje uključuju pregled kirurga, pregled onkologa, kolonoskopiju, ultrazvučni i CT pregled te određivanje razine karcinoembrijskog antigena (CEA) u krvi.

Rezultati

Prosječna dob operiranih bolesnika iznosila je 67,1 (52–78) godina. Zahvati su trajali prosječno 120 minuta, a bolnički boravak prosječno 7,1 dan.

Dva bolesnika operirana su zbog karcinoma sigmoidnog kolona, a jedan bolesnik zbog karcinoma rektuma. Kod pet bolesnika učinjena je resekcija sigmoidnog kolona, dok je kod bolesnika s karcinomom rektuma učinjena niska prednja resekcija rektuma (resectio recti anterior sec. Dixon). Kod bolesnika s karcinomom rektuma zajedno s preparatom (en bloc), izvađeno je 10 limfnih čvorova, dok je udaljenost distalnog ruba resekcije od ruba tumora iznosila 3 cm. Naknadna patohistološka analiza pokazala je da se radi o drugom stadiju (Stage II) karcinoma rektuma. Kod dva bolesnika s karcinomom sigmoidnog kolona izvađeno je 10, odnosno 3 limfna čvora. Prvi je bolesnik klasificiran kao treći stadij (Stage III), dok se kod drugog bolesnika radilo o karcinomu drugog stadija. Kod ovog bolesnika je u istom aktu učinjena kolecistektomija zbog kolecistolitijaze. Sve operacije završene su laparoskopski, bez konverzija i intraoperacijskih komplikacija. Postoperacijski tijek bio je uredan kod svih bolesnika osim kod jedne bolesnice. Nakon otpusta, bolesnica je primljena u roku od 24 sata zbog boli u trbuhu, povišene tjelesne temperature (38,2°C) i leukocitoze (L – 16,2). Učinjena je rendgenološka obrada i pregled ultrazvukom koji nisu pokazali prisutnost patološkog supstrata u trbušnoj šupljini. Nakon primijenjene konzervativne terapije, bolesnica je otpuštena 48 sati poslije, bez tegoba. Transfuzije krvi i krvnih pripravaka dobio je jedan bolesnik. Kod tog bolesnika radilo se o krvarećem tumoru sigmoidnog kolona i posljedičnoj preoperacijskoj anemiji (hemoglobin 75 g/L). Ordinirano je 700 ml koncentrata eritrocita za vrijeme operacije.

Rasprava

Dilema o svrhovitosti i opravdanosti primjene laparoskopske tehnike kod zahvata na debelom crijevu jedno je od glavnih pitanja u modernoj abdominalnoj kirurgiji. To se osobito odnosi na zahvate kod kolorektalnog karcinoma. Konsenzusna konferencija Europskog udruženja za endoskopsku kirurgiju (EAES), održana u Rimu, definirala je ulogu i mjesto laparoskopske tehnike kod liječenja divertikuloze i komplikacija te bolesti.[4] U zaključku se napominje da je laparoskopska tehnika prihvatljiva uz komentar o tehničkoj zahtjevnosti zahvata. Cijena operacije izvedene laparoskopskim pristupom veća je od cijene klasične operacije. Ipak, ukupna cijena koja uključuje troškove bolničkog boravka nije bitno različita od cijene klasične operacije.[4] Dakle, kod benignih bolesti debelog crijeva konsenzus je relativno lako postignut, budući da tu prednosti minimalno invazivne kirurgije, pokazane u devedesetim godinama prošlog stoljeća, jasno dolaze do izražaja.[5]

Kod kolorektalnog karcinoma situacija je složenija, pa je trebalo pričekati dugoročne rezultate multicentričnih kontroliranih kliničkih studija, s većim brojem bolesnika uključenih u ispitivanje. Sumnje u opravdanost ove tehnike pojavile su se tijekom ranih devedesetih godina prošlog stoljeća, kada je izviješteno o ranoj pojavi recidiva nakon laparoskopske operacije karcinoma debelog crijeva.[6,7] Mehanizam nastanka tih recidiva na mjestu troakara nije do kraja razjašnjen, a moguća objašnjenja uključivala su direktnu implantaciju prilikom izvlačenja tumora iz trbušne šupljine te manipulaciju laparoskopskim instrumentima s tkivom tumora i posljedičnu eksfolijaciju tumorskih stanica u trbušnu

šupljinu. U kontroliranoj kliničkoj studiji Kim i sur. usporedili su prisutnost malignih stanica u trbušnoj šupljini kod laparoskopske nasuprot klasičnoj operaciji debelog crijeva.[8] Prisutnost malignih stanica u peritonealnoj šupljini nije potvrđena ni kod jednog bolesnika. To se odnosilo na obje grupe bolesnika, tj. bolesnike operirane laparoskopskim pristupom i one operirane klasičnim pristupom. Ove rezultate u kliničkoj praksi potvrdili su Lacy i sur., pokazavši jednaku učestalost recidiva na mjestu troakara kod laparoskopske u usporedbi s klasičnom resekcijom.[9]

Pregledom literature Bonjer i sur. ustvrdili su da je prosječna učestalost recidiva na mjestu troakara kod laparoskopskih zahvata niska i da se kreće ispod 1%.[10] Nakon ovih otkrića, postalo je jasno da laparoskopski pristup ne povećava rizik od nastanka recidiva na mjestu incizije trbušne stijenke.

Na svom godišnjem sastanku, održanom u lipnju 2002. g., u Lisabonu, Europsko udruženje za endoskopsku kirurgiju (EAES), organiziralo je konsenzusnu konferenciju o kolorektalnom karcinomu. Zaključak te konferencije bio je da su laparoskopski zahvati kod kolorektalnog karcinoma izvedivi, uz povoljne kratkoročne rezultate. Za dugoročne rezultate bilo je potrebno pričekati nalaze kontroliranih kliničkih studija. Rezultati recentnih publikacija daju nove podatke o odnosu laparoskopskog i klasičnog pristupa u liječenju kolorektalnog karcinoma. Nedavno je objavljena metaanaliza koja uspoređuje opseg anatomske resekcije i u skladu s time onkološke radikalnosti kod laparoskopske i klasične kolorektalne kirurgije.[11] U toj metaanalizi proučavan je broj limfnih čvorova (u reseciranom preparatu) i udaljenost distalne resekcijske plohe od ruba tumora. S pomoću više različitih metaanalitičkih modela pokazano je da laparoskopski pristup omogućava jednaku radikalnost u usporedbi s klasičnim pristupom. Drugim riječima, radi se o dvije onkološki iste operacije, a razlika je samo u pritupu u trbušnu šupljinu. Tijekom 2002. g. Lacy i sur. objavljuju dugoročne rezultate kontrolirane kliničke studije za bolesnike s kolorektalnim karcinomom.[12] Analiza rezultata obavljena je po principu *intention-to-treat.* Praćeno je ukupno 219 bolesnika.

Autor je pokazao statistički značajno veću vjerojatnost preživljenja vezanog za osnovnu bolest (cancer-related survival). Nadalje, za laparoskopski pristup pokazan je značajno manji rizik recidiva tumora, ukupnog mortaliteta i mortaliteta vezanog za osnovnu bolest (cancer-related mortality). Ovakva razlika u ishodu liječenja posljedica je značajno boljih rezultata kod bolesnika operiranih laparoskopski u trećem stadiju bolesti (Stage III). To su bolesnici sa zahvaćenim limfnim čvorovima.[12] Zbog čega je to tako, još nije sigurno. Pojašnjenja ovih rezultata možda se naziru u manjem kirurškom stresu i manje poremećenoj imunosnoj fukciji kod bolesnika operiranih laparoskopkim pristupom.[13] U kontroliranoj kliničkoj studiji s ukupno 42 praćena bolesnika, Hildebrandt i sur. pokazali su statistički značajno niže postoperativne vrijednosti interleukina 6 (IL-6), interleukina 10 (IL-10), C-reaktivnog proteina (CRP) te granulocitne elastaze kod bolesnika operiranih laparoskopskim pristupom.[13] Dakle, dokazano je da laparoskopski zahvati na debelom crijevu uzrokuju statistički značajno manji stres u usporedbi s klasičnim zahvatima.

Braga i sur. pratili su ukupno 269 bolesnika u studiji objavljenoj 2002. godine.[14] Kod grupe bolesnika operirane laparoskopski evidentiran je statistički značajno niži morbiditet, tj. 0,6% nasuprot 38,3%. Nadalje, proliferacija limfocita, koja je bila smanjena tri dana nakon zahvata, vratila se na normalu 15 dana nakon zahvata u laparoskopski operiranih bolesnika. Kod bolesnika operiranih klasično, proliferacija limfocita bila je i dalje smanjena.

U sličnoj studiji Leung i sur. uspoređivali su aktivaciju populacija limfnih stanica i citotoksičnost kod laparoskopskih i klasičnih kolorektalnih zahvata.[15] Kod grupe bolesnika operirane laparoskopski uočena je značajno manje suprimirana aktivacija citotoksičnih T-stanica i T-stanica sličnih NK (natural killer) stanicama.

Do istih zaključaka došli su i Whelan i sur.[16] Hipotetski, moguće je da manji kirurški stres i manje poremećena imunosna funkcija povoljno djeluju na bolesnike u trećem stadiju bolesti operirane laparoskopskim pristupom. Potencijalnu važnost ovih otkrića naglašava i Callery u uvodnom komentaru za svibanjski broj časopisa *Surgical Endoscopy*.[17]

Osobito je važno naglasiti kvalitetu kirurške tehnike za vrijeme zahvata. Za izvođenje ovakvih zahvata potrebno je iskustvo u laparoskopiji, kao i iskustvo u otvorenoj kolorektalnoj kirurgiji. Nadalje, kod ovih zahvata postoji linija učenja, tj. određeni broj zahvata koje je potrebno izvesti da se učestalost intraoperacijskih i postoperacijskih komplikacija stabilizira na prihvatljivoj razini.[18]

Uz to, potrebna je edukacija u jednom od centara za laparoskopsku kolorektalnu kirurgiju. Samo na ovaj način možemo iskoristiti prednosti minimalno invazivnog pristupa u kolorektalnoj kirurgiji. Inače dolazi do nekontrolirane primjene ovog pristupa u praksi. Nedavno su objavljeni rezultati multicentrične prospektivne studije koja je obuhvatila ukupno 46 kirurških odjela na njemačkome govornom području.[19] Radi se o komparativnoj, nerandomiziranoj studiji, razina dokaza 2b po Sackettu,[20] s ukupno 826 praćenih bolesnika. Na četiri kirurška odjela operirano je 60,9% ukupnog broja bolesnika, dok je na 30 kirurških odjela operirano samo od jednog do deset bolesnika. Prosječna dužina postoperativnog praćenja iznosila je 2,1 godinu. Premda su pojedine ustanove postigle zadovoljavajuće rezultate, između pojedinih bolnica uočena je velika varijabilnost u broju limfnih čvorova u reseciranom preparatu, tj. u onkološkoj radikalnosti zahvata. Nadalje, pokazana je relativno velika učestalost recidiva, osobito kod desne hemikolektomije. Stoga autori upozoravaju na oprez kod kurativnih laparoskopskih zahvata na debelom crijevu.[19] Ovaj primjer pokazuje golemu važnost edukacije i standardizacije postupka kod primjene novih tehnologija. Laparoskopski pristup ima i neka druga ograničenja. Jedno od njih je duže trajanje zahvata. Nedavno objavljena metaanaliza, s uključenih 4636 bolesnika, pokazala je da laparoskopski zahvati traju u prosjeku 40 do 55 minuta duže.[21] Istodobno, laparoskopski zahvat statistički značajno skraćuje ukupni boravak u bolnici, i to za prosječno 4 dana.[21]

Naši rezultati pokazali su ono što je već poznato na području laparoskopske kolorektalne kirurgije. To su prednosti minimalno invazivnog pristupa: manja bol, brža mobilizacija bolesnika i manji intraoperacijski gubitak krvi. U ovoj maloj grupi bolesnika nismo imali konverzija ni intraoperacijskih komplikacija. Razlog tomu može se tražiti u određenom iskustvu koje imamo na području laparoskopske kirurgije (prva laparoskopska kolecistektomija učinjena je 1992. g.). Također je važna striktna primjena već opisane standardizacije kirurške tehnike i upotreba novih tehnologija. Srednjoročni rezultati naših bolesnika operiranih laparoskopskim pristupom također su povoljni. Od prvih laparoskopskih zahvata, izvedenih početkom devedesetih godina prošlog stoljeća, zabilježen je velik tehnološki napredak (primjena visokofrekventnog rezača tkiva, angulirani me-

hanički šivači), koji omogućava jednostavniji i brži rad kirurškog tima. Nadamo se da će i naši dugoročni rezultati biti u skladu s podacima objavljenim u relevantnoj svjetskoj literaturi. Laparoskopske operacije na debelom crijevu izvode i drugi kirurški odjeli. Valja spomenuti kirurške odjele u Slavonskom Brodu, KB Sestre milosrdnice, OB Sveti Duh te KBC Rijeka. Na odjelu digestivne kirurgije, u KBC-u Rijeka, operirana su 32 bolesnika. U ovoj grupi bolesnika pet je operirano zbog benignih bolesti, a ostalih 27 zbog dokazanog adenokarcinoma. Autori navode jednu konverziju zbog intraoperacijskog krvarenja te jednu reoperaciju zbog ozljede lijevog uretera.[22]

U zaključku se može reći da je vrijeme skepse o prihvatljivosti laparoskopskih zahvata kod benignih i malignih bolesti debelog crijeva iza nas. Takvu tvrdnju nalazimo u najnovijim preporukama Američkog društva za kolorektalnu kirurgiju (ASCRS), objavljenim u listopadskome broju *Surgical Endoscopy*.[23] To udruženje zasniva svoje stavove na nedavno objavljenim dugoročnim rezultatima studije COST.[24] Radi se o multicentričnoj prospektivnoj kontroliranoj kliničkoj studiji s ukupno 872 praćena bolesnika. Prosječno trajanje praćenja iznosilo je 4,4 godine. Rezultati studije pokazali su da nema razlike u pojavi recidiva bolesti kod bolesnika operiranih laparoskopskim pristupom u odnosu na bolesnike operirane otvorenim pristupom. Nakon svih iznesenih dokaza očito je da se laparoskopska tehnika može rabiti kod zahvata zbog benignih i malignih bolesti debelog crijeva. Takav pristup omogućava brži oporavak, bolji kozmetički rezultat te bolju postoperativnu kvalitetu života u ranom postoperativnom razdoblju.[25] Još treba proučiti i odrediti je li ovaj pristup prihvatljiv za sve ustanove i sve kirurge te koliko će složenost i cijena ovih zahvata utjecati na prihvaćanje u svakodnevnoj kirurškoj praksi.

LITERATURA

1. *Schwenk W, Bohm B, Witt C, Junghans T, Grundel K, Muller JM.* Pulmonary function following laparoscopic or conventional colorectal resection: a randomized controlled evaluation. Arch Surg 1999;134:6–13.
2. *Paik PS, Beart RW.* Laparoscopic colectomy. Surg Clin North Am 1997;77:1–13.
3. *John TG, Greig JD, Crosbie JL, Miles WF, Garden OJ.* Superior staging of liver tumors with laparoscopy and laparoscopic ultrasound. Ann Surg 1994;220(6):711–9.
4. *Kohler L, Sauerland S, Neugebauer E.* Diagnosis and treatment of diverticular disease: results of a consensus development conference. The Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery. Surg Endosc 1999;13:430–6.
5. *Baca I, Schultz C, Gotzen V, Grzybowski L.* Laparoscopically assisted colorectal surgery. Result in benign and malignant diseases –a prospective trial in 120 patients. Zentralbl Chir 1997;122:569–77.
6. *Wexner SD, Cohen SM.* Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy. Br J Surg 1995;82:295–8.
7. *Berends FJ, Kazemier G, Bonjer HJ, Lange JF.* Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy. Lancet 1994;344:58.
8. *Kim SH, Milsom JW, Gramlich TL i sur.* Does laparoscopic vs conventional surgery increase exfoliated cancer cells in the peritoneal cavity during resection of colorectal cancer? Dis Colon Rectum 1998; 41:971–8.
9. *Lacy AM, Delgado S, Garcia-Valdecasas JC i sur.* Port site metastases and recurrence after laparoscopic colectomy. A randomized trial. Surg Endosc 1998;12:1039–42.
10. *Bonjer HP, Wittich P, Kazemier G.* Port site recurrences in laparoscopic surgery. U: Mouiel J, ur. EAES Expert's opinion conference on colonic cancer by elective laparoscopy. Nice: European Association for Endoscopic Surgery; 2000, str. 22–5.
11. *Korolija D, Tadić S, Simić D.* Extend of oncological resection in laparoscopic vs. open colorectal surgery: meta-analysis. Langenbecks Arch Surg 2003;387:366–71.
12. *Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S i sur.* Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. Lancet 2002;359:2224–9.
13. *Hildebrandt U, Kessler K, Plusczyk T, Pistorius G, Vollmar B, Menger MD.* Comparison of surgical stress between laparoscopic and open colonic resections. Surg Endosc 2003;17(2):242–6.
14. *Braga M, Vignali A, Gianotti L i sur.* Laparoscopic versus open colorectal surgery: a randomized trial on short-term outcome. Ann Surg 2002;236(6):759–67.
15. *Leung KL, Tsang KS, Ng MHL i sur.* Lymphocytes subsets and natural killer cell cytotoxicity after laparoscopically assisted resection of rectosigmoid carcinoma. Surg Endosc 2003; 17:1305–10.
16. *Whelan RL, Franklin M, Holubar SD i sur.* Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopic vs open colorectal resection in humans. Surg Endosc 2003;17:972–8.
17. *Callery MP.* Expansion beyond compression. Surg Endosc 2003;2003: A23–A25.
18. *Bennett CL, Stryker SJ, Ferreira MR, Adams J, Beart RW Jr.* The learning curve for laparoscopic colorectal surgery. Preliminary results from a prospective analysis of 1194 laparoscopic-assisted colectomies. Arch Surg 1997;132:41–4.
19. *Scheidbach H, Schneider C, Hugel O i sur.* Oncological quality and preliminary long-term results in laparoscopic colorectal surgery. Surg Endosc 2003;17:903–10.
20. *Sackett DL, Strauss DE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB.* Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. London: Churchill Livingstone; 2000.
21. *Korolija D, Tadić S, Kopjar M, Ivanković D.* Operating time and hospital stay in laparoscopic vs open colorectal surgery. Meta-analysis. Surg Endosc 2002;16(Suppl 1):S28.
22. *Gudelj M, Uravić M, Depolo A i sur.* Laparoskopski zahvati na debelom i zadnjem crijevu. Naša iskustva u KBC-u Rijeka. Zbornik sažetaka 7. hrvatskog kongresa endoskopske kirurgije s međunarodnim sudjelovanjem. Šibenik: 2004, str. 44.
23. The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Approved Statement: Laparoscopic Colectomy for Curable Cancer. Surg Endosc 2004; 18:A1.
24. The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A Comparison of Laparoscopically Assisted and Open Colectomy for Colon Cancer. N Engl J Med 2004;350:2050–9.
25. *Korolija D, Sauerland S, Wood-Dapuhinee S i sur.* Evaluation of quality of life after laparoscopic surgery. Evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery. Surg Endosc 2004;18: 879–97.

NEUROFIBROMATOZA TIP 1 (VON RECKLINGHAUSENOVA BOLEST ILI PERIFERNA NEUROFIBROMATOZA) : OD FENOTIPA DO GENA

NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 (VON RECKLINGHAUSEN'S DISEASE OR PERIPHERAL NEUROFIBROMATOSIS): FROM PHENOTYPE TO GENE

ZLATKO SABOL I LJILJANA KIPKE-SABOL*

Deskriptori: Neurofibromatoza, tip 1 – dijagnostika, genetika; Geni za neurofibromatozu tip 1

Sažetak. Neurofibromatoza tip 1 (NF1) jest autosomno-dominantna bolest s prevalencijom oko 1/3000. Klinička dijagnoza NF1 temelji se na prisutnosti dvaju i više sljedećih kriterija: šest i više pjega boje bijele kave, >2 neurofibroma bilo kojeg tipa ili 1 pleksiformni neurofibrom, aksilarna ili ingvinalna pjegavost, >2 Lischeva nodula šarenice, optički gliom, različite koštane promjene kao što su sfenoidna displazija ili prorjeđenje korteksa dugih kostiju sa pseudoartrozom ili bez nje i prvi stupanj srodstva s bolesnikom s NF1. Bolest ima brojne komplikacije. Patogeneza nije razjašnjena. Gen NF1 je megagen (dužine oko 350 kilobaza genomske DNA), lokaliziran na dugom kraku 17. kromosoma na položaju 17q11.2. Stopa genskih promjena za NF1 je visoka. Polovica svih slučajeva su nove mutacije. Genski proteinski produkt – neurofibromin igra važnu ulogu u tumorogenezi kao gen supresor tumora. Molekularna genetička ispitivanja za dokazivanje specifičnih mutacija moguća su u oko 20% bolesnika. Skrb bolesnika najbolje se provodi u specijaliziranim centrima za NF1.

Descriptors: Neurofibromatosis 1 – diagnosis, genetics; Genes, neurofibromatosis 1

Summary. Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant disease with a prevalence of about 1/3000. The clinical diagnosis of NF1 is based on the presence of two or more of the following criteria: six or more café au lait spots, >2 neurofibromas of any type or 1 plexiform neurofibroma, freckling in the axillary or inguinal region, optic glioma, a distinctive osseous lesion such as sphenoid dysplasia or thinning of long bone cortex with or without pseudoarthrosis, and a first degree relative with NF1. The disease has numerous complications. The pathogenesis is not clarified. The NF1 gene is a megagene (length of app. 350 kilobases of genomic DNA), localised on the long arm of the 17th chromosome at the position 17q11.2. The mutation rate for NF1-gene is high. The half of all cases of NF1 are from new mutations. The gene protein product – neurofibromin plays an important role in the tumorogenesis as a tumor-suppressor gene. Molecular genetic evaluation for the identification of disease-causing mutations is possible in cca 20% patients. The patient care is best done in specialised neurofibromatosis centers.

Liječ Vjesn 2005;127:303–311

Neurofibromatoze (NF) skupina su neurokutanih genskih bolesti, tzv. fakimatoze (phakos = madež, nevus) koje karakteriziraju poremećaji razvoja i diferencijacije organa s naglašenom sklonošću tumorskom rastu, osobito stanica perifernog i središnjega živčanog sustava. U bolestima mogu biti zahvaćena i druga tkiva, osobito kosti, koža i ostala meka tkiva. Iako je predložena podjela na čak osam kliničkih oblika, NF,[1] na temelju genetičkih spoznaja opravdana je podjela na dva osnovna: neurofibromatoza tip 1 (NF1) ili von Recklinghausenova bolest ili periferna NF čiji je gen lokaliziran na 17. kromosomu[2–4] i neurofibromatoza tip 2 (NF2) ili bilateralni akustički neurinom ili centralna NF koja je posljedica promjena gena na kromosomu 22.[5]

Prvi opisi neurofibromatoznih bolesnika poznati su više od dva stoljeća.[6] NF1 nosi ime njemačkog patologa Fredericka Daniela von Recklinghausena koji je 1882. godine otkrio živčano podrijetlo tipičnih fibroznih tumora koje je nazvao neurofibromi.[7]

Bolest je jedan od najčešćih autosomno-dominantnih poremećaja u čovjeka, s visokom učestalošću novih genskih mutacija (oko 50%). Češća je od Duchenneove mišićne distrofije, Huntingtonove bolesti i cistične fibroze. Prevalencija NF1 procjenjuje se na 1:2500–3000 živorođene djece, podjednako u oba spola i svim etničkim skupinama.[1,8,9] Usprkos navedenim činjenicama, NF1 je dugo vremena u medicinskoj literaturi i u javnosti neopravdano manje privlačila pozornost od prije navedenih monogenskih bolesti, najmanje iz tri razloga: 1. mnogi bolesnici osim kozmetičkih kožnih nemaju teže promjene te zbog toga i nisu predmet liječničke brige; 2. vrlo šarolika klinička slika s brojnim poremećajima različitih organskih sustava zahtijeva zbrinjavanje od brojnih liječnika različitih specijalnosti kojima se bolesnici obraćaju za pomoć, većinom u slučaju teških oblika i komplikacija bolesti; 3. do prije dvadesetak godina NF1 slabije je privlačila liječnike bazičnih disciplina zbog nedostatnih spoznaja njezine biološke prirode.

* **Poliklinika za dječje bolesti Dr. Sabol, Zagreb** (mr. sc. Zlatko Sabol, dr. med.; mr. sc. Ljiljana Kipke-Sabol, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. Z. Sabol, Poliklinika za dječje bolesti Dr. Sabol, IV. Cvjetno naselje 21, 10 000 Zagreb

Primljeno 30. prosinca 2004., prihvaćeno 21. lipnja 2005.

Klinička slika

NF1 je primjer autosomno-dominantne bolesti s izrazito različitom kliničkom ekspresijom koja može varirati od sasvim blagih kožnih promjena do dramatične slike s teškim komplikacijama koje ugrožavaju život bolesnika. Smatra se da ne postoji ni jedna patognomična promjena za NF1, osim možda pleksiformni neurofibrom. Neke promjene su specifične za NF1 u kojoj se javljaju značajno učestalije, u većem broju i opsegu nego u drugim bolestima i zdravih osoba opće populacije. Kliničko izražavanje bolesti ovisno je o dobi bolesnika. Dijagnoza NF1 još uvijek se temelji na kliničkim promjenama.

Velike promjene – klinički dijagnostički kriteriji NF1

Zadnjih petnaestak godina u kliničkoj praksi općeprihvaćeni su dijagnostički kriteriji za NF1.[10] Klinička dijagnoza NF1 temelji se na prisutnosti dviju ili više sljedećih promjena: (1) šest ili više *café au lait* pjega (pjega boje bijele kave) veličine veće od 5 mm u osoba prije puberteta i veće od 15 mm u najvećem promjeru poslije puberteta, (2) dva ili više neurofibroma bilo kojeg tipa ili jedan pleksiformni neurofibrom, (3) pjegavost aksilarnih ili ingvinalnih regija, (4) optički gliom, (5) dva ili više Lischevih nodula (iris hamartoma), (6) koštane promjene kao što su displazija krila sfenoidne kosti, razrjeđenje korteksa i/ili savinuće dugih kostiju sa pseudoartrozom ili bez nje i (7) rođak u prvom koljenu (roditelj, brat/sestra ili dijete) s dijagnosticiranom NF1 prema prije navedenim kriterijima (tablica 1). Ovi dijagnostički kriteriji imaju određena ograničenja u bolesnika u dječjoj dobi, osobito u dojenčadi i mlađe djece te sporadičnih oblika u kojih su nerijetko kožne promjene tipa café au lait pjega jedina manifestacija bolesti. Nažalost, dijagnoza NF1 se u njih ne može postaviti u odsutnosti drugih dijagnostičkih znakova koji su gotovo uvijek prisutni u dobi oko desete godine.[11] Novija istraživanja[12,13] upućuju na potrebu za modifikacijama odnosno dopunama kliničkih dijagnostičkih kriterija NF1 za dječju populaciju.

Café au lait pjege (pjege boje bijele kave) kutane su pigmentne ovalne makule melanocitnog podrijetla, najčešće lokalizirane po trupu i ekstremitetima (slika 1A). Obično su jednolično smeđe boje, u bijelaca mogu imati žućkastu nijansu, a u tamnoputih – smeđih ili crnih osoba su tamnosmeđe, naizgled crne. U pravilu su prva manifestacija bolesti, često prisutne na rođenju ili postaju vidljive u tijeku dojenačkog perioda, odnosno do druge godine života. Pjege postaju brojnije i veće u tijeku djetinjstva, a stacionarne su ili se njihov broj smanjuje u odraslih osoba. Pojedinačne ili rjeđe multiple pjege (u pravilu do četiri-pet) javljaju se u 10%–14% odraslih[14,15] i 24%–32% djece opće populacije.[16,17] Dijagnostičko značenje ovih promjena u NF1 ogleda se u njihovu broju i veličini: šest i više pjega promjera većeg od 1,5 cm u odraslih te promjera većeg od 0,5 cm u djece prije puberteta. Ponekad se viđaju velike (divovske) café au lait pjege, obično lokalizirane na jednoj strani tijela kao »nevus poput kupaćih gaćica«. Gigantske pjege nerijetko pokrivaju velike kutane pleksiformne naurofibrome.



Slika 1. *Pigmentne kožne promjene u NF1. 1a – Mnogobrojne café au lait pjege različitih veličina u 10-godišnje bolesnice; 1b – Pjegavost aksile u 11-godišnje bolesnice*

Figure 1. *Skin pigmented changes in NF1: 1a – Multiple café au lait spots of different sizes in a 10-year-old female patient; 1b – Axillary freckling in a 11-year-old female patient*

Pjegavost pazušnih i/ili preponskih regija (slika 1B) može biti jednostrana ili obostrana. Čine ih multiple (tri ili više), male (1–3 mm u promjeru) café au lait pjege koje se histološki ne razlikuju od većih makula (Croweov znak).[18] Pjegavost kože može biti prisutna i na drugim dijelovima tijela – vratu, gornjim vjeđama, kožnim naborima u adipoznih bolesnika, inframamarno u žena ili difuzno po trupu i/ili proksimalnim dijelovima ekstremiteta.[1] Postoje etničke različitosti u stupnju pjegavosti. Relativno se rjeđe javlja u Azijaca i crnaca. Aksilarna pjegavost prisutna je i do 90%, a ingvinalna oko 40% odraslih bolesnika.[19,20] U djece se javlja obično između treće i pete godine života, a njihova učestalost je od 20% do 80%, ovisno o dobi ispitanika.[21,22]

Neurofibromi su tumori vretenstih stanica ovojnica perifernih živaca. Histogeneza tumora još je dvojbena jer se sastoje od mješavine Schwannovih stanica i perineurinalnih fibroblasta. *Kutani* neurofibromi prisutni su gotovo u svih odraslih bolesnika s NF1. Obično počinju rasti u (pret)pubertetsko doba, a u žena se intenzivno umnožavaju u tijeku trudnoće. Ovi tumori, smješteni unutar dermisa i epidermisa, makroskopski izgledaju kao mali noduli veličine od 0,1 do nekoliko cm u promjeru, pokretni su s kožom, mekane odnosno želatinozne konzistencije, zagasitocrvene ili ljubičaste boje. U starijih bolesnika s brojnim lezijama postaju papilomatozni ili pendularni, žućkastosivkaste boje (slika 2A). Mogu predstavljati veliki kozmetički problem za bolesnika, biti osjetljivi na palpaciju ili praćeni osjećajem

Tablica 1. *Dijagnostički kriteriji za neurofibromatozu tip 1 (ref. 10)*
Table 1. *Diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 (ref. 10)*

1. Šest ili više pjega boje bijele kave većih od 5 mm u najvećem promjeru u osoba prije puberteta i većih od 15 mm u najvećem promjeru u osoba poslije puberteta
   Six or more café au lait macules of over 5 mm in greatest diameter in prepubertal individuals and over 15 mm in greatest diameter in postpubertal individuals
2. Dva ili više neurofibroma bilo kojeg tipa ili jedan pleksiformni neurofibrom
   Two or more neurofibromas of any type or one plexiform neurofibroma
3. Pjegavost aksilarnih ili ingvinalnih regija
   Freckling in the axillary or inguinal regions
4. Optički gliom / Optic glioma
5. Dva ili više Lischevih nodula (hamartoma šarenice)
   Two or more Lisch nodules (iris hamartomas)
6. Različite koštane promjene poput sfenoidne displazije, prorjeđenje korteksa dugih kostiju sa pseudoartrozom ili bez nje
   A distinctive osseous lesion such as sphenoid dysplasia or thinning of the long bone cortex with or without pseudoarthrosis
7. Rođak u prvom koljenu (roditelj, brat/sestra ili potomak) s NF1 koja zadovoljava gornje kriterije
   A first-degree relative (parent, sibling or offspring) with NF1 by the above criteria



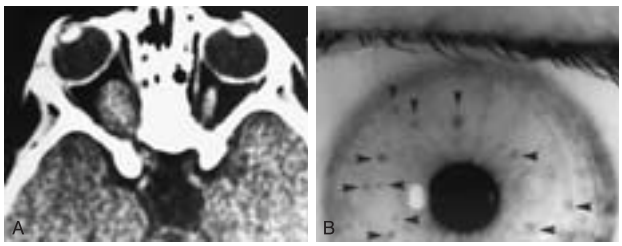
Slika 2. *Neurofibromi u NF1. 2a – Brojni kutani neurofibromi u bolesnika s NF1 (dob 64 godine); 2b – Pleksiformni neurofibrom lijeve šake u 32-godišnje bolesnice*

Figure 2. *Neurofibroma in NF1. 2a – Numerous skin neurofibromas in a male patient with NF1 (age 64 years); 2b – Plexiform neurofibroma of the left hand in a 32-year-old female patient*

svrbeža, ali unatoč brojnosti nikada se ne transformiraju u maligne tumore. *Supkutani* neurofibromi su rjeđi. Prema jednom velikom istraživanju prisutni su u oko 45% bolesnika.[20] Ove lezije ima oko 14% djece mlađe od deset godina, 44% u dobi od 10 do 19 godina, 85% bolesnika između 20 i 29 godina, a 94% odraslih bolesnika starijih od 30 godina.[22] Rastu duž perifernih živaca i velikih živčanih korjenova. Palpiraju se pod kožom kao manji ili veći noduli čvršće konzistencije, jasnije ograničeni od kutanih neurofibroma. Pritisak na njih može uzrokovati parestezije.

Pleksiformni neurofibromi karakteristične su i gotovo uvijek prirođene lezije NF1. Rastu duž velikih perifernih i kranijalnih živaca i spletova. Opsežno zahvaćaju kožu, potkožno i druga dublja tkiva (kost, paraspinalne strukture, medijastinum, retroperitoneum, visceralne organe). Najčešće se javljaju kao veće i velike difuzne tvorbe praćene hipertrofijom susjednog tkiva, a rjeđe kao nodularne tvorbe koje sadržavaju više diskretnih nodularnih tumora. Prve makroskopski izgledaju kao veliki potkožni tumori mekane do gnjecave konzistencije u kojima se mogu palpirati multipli čvorovi, a ponekad i zadebljali živčani snopovi, jasnih rubova.[23] U starijoj literaturi[14] promjene su se nazivale elephantiasis nauromatosa (slika 2B). Koža iznad tumora obično je promijenjena u smislu zadebljanja, hiperpigmentacije ili pojačane dlakavosti. Za razliku od kutanih, pleksiformni neurofibromi javljaju se ranije, većina u prve dvije godine života i mogu maligno alterirati. Njihova učestalost među bolesnicima s NF1 je od 15% do 30%.[19,20,22]

Optički gliomi mogu biti ograničeni na jedan, zahvatiti oba vidna živca (slika 3A) i /ili hijazmu i optički trakt. Prema histološkoj građi radi se o nisko diferenciranim pilocitnim astrocitomima. Incidencije optičkih glioma u bolesnika s NF1 različite su, ovisno o dobi, veličini, načinima dijagnosticiranja glioma i istraživanja populacije. Kreću se od 5,1% u populacijski baziranim istraživanjima,[19] 15% odnosno 19% u dva referalna centra za NF1 u SAD-u[24,25] te do 21% u prospektivnom ciljanom istraživanju.[26] Optički gliomi su spororastući tumori koji godinama ne daju simptome. Razdoblje najvećeg rizika od razvoja simptoma su prvih šest-sedam godina života djeteta, s vrhom incidencije između četiri i šest godina.[25,26] Većina djece u vrijeme dijagnoze tumora pokazuje očne poremećaje koji se mogu otkriti pažljivim oftalmološkim ispitivanjima: smanjenje oštrine vida,



Slika 3. *Očne manifestacije NF1. 3a – CT mozga i orbita šestogodišnje djevojčice s NF1 pokazuje obostrane gliome očnog živca: veliko fuziformno povećanje lijevog te umjereno difuzno zadebljanje desnog očnog živca; 3b – Brojni Lischevi noduli šarenice (bolesnik s NF1, 28 godina)*

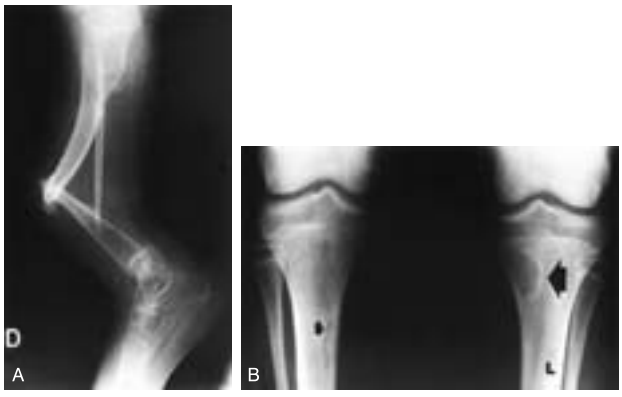
Figure 3. *Ophthalmological manifestations NF1. 3a – Cranial/orbital CT scan of a 6-year-old girl with NF1, showing bilateral optic nerve gliomas: a large fusiform enlargement of the left optic nerve and mild diffuse thickening of the right optic nerve; 3b – Multiple Lisch nodules (arrows) (male patient, 28-year-old)*

abnormalna pupilarna reakcija, poremećaj kolornog vida ili hipotrofija/atrofija vidnog živca. Manji broj djece ima proptozu zbog naglog rasta intraorbitalnog tumora. U 3% slučajeva zahvaćenosti hijazme tumorom javlja se pravi preuranjeni pubertet.[2]

Lischevi noduli (iris hamartomi) asimptomatski su avaskularni melanocitni tumori koji mogu biti lokalizirani na bilo kojem mjestu šarenice, najčešće na inferiornim dijelovima.[28] Kupolasta su oblika, staklastoprozirni do žućkastosmeđi, glatke površine, hladetinaste konzistencije, veličine oko 2 mm u promjeru (slika 3B). Otkrivaju se binokularnim biomikroskopskim pregledom prednjega očnog segmenta procjepnom lampom. Dobili su naziv po Lischu koji je 1937. godine prvi uočio njihovu povezanost s NF1.[29] Pojava ovih hamartoma ovisi o dobi: prosječno svako treće-četvrto dijete s NF1 do dobi šest godina, a više od 90% odraslih bolesnika ima ove asimptomatske promjene šarenice.[28,30,31]

Koštane promjene povezane s NF1 su brojne, a samo tri imaju kliničku dijagnostičku vrijednost.

Displazija (hipoplazija ili aplazija) krila sfenoidne kosti najčešće je jednostrana. Javlja se s učestalošću od 1% do 8%.[32–34] Očituje se kao izolirani poremećaj ili udružen s opsežnom neurofibromatozom orbita i lica s iste strane (kranifacijalna, orbitotemporalna NF ili Francisov sindrom). Potonji se klinički manifestira pulsirajućim egzoftalmusom i mogućom hernijacijom mozga u orbitalnu šupljinu.[34,35] *Sa-*



Slika 4. *Koštane promjene u NF1. 4a – Pseudoartroza tibije i fibule (bolesnik dobi 12 godina); 4b – Cistička osteolitička žarišta u dijafizama obiju tibija u 15-godišnje bolesnice*

Figure 4. *Skeletal lesions in NF1. 4a – Pseudoarthrosis of the tibia and fibula (12-year-old male patient); 4b – Cystic osteolytic defects of diaphysis of both tibias in a 15-year-old female patient*

vinuće dugih kostiju sa pseudoartrozom ili bez nje najčešće zahvaća tibiju,[36] ali se može javiti i na fibuli, femuru, radijusu, ulni i klavikuli. Tipična pseudoartroza tibije u NF1 očituje se kao medijalno ili anterolateralno savinuće distalne trećine ili četvrtine kosti s različitim stupnjem nestabilnosti zakrivljenog segmenta koji je sklon frakturama (slika 4A). Učestalost pseudoartroze tibije u općoj populaciji je 1 u 250.000 živorođene djece, a u 50% do 90% slučajeva povezana je s NF1.[33] *Cistična prorjeđenost korteksa dugih kostiju* (slika 4B) u području dijafiza i metafiza nastaju najvjerojatnije kao posljedica proliferacije tkiva unutar medularnog kanala.[37]

Male promjene i komplikacije NF1

Mali znakovi bolesti javljaju se s nedvojbeno većom učestalošću u NF1 nego u općoj populaciji, ali nisu specifični za NF1 i ne mogu imati dijagnostičku vrijednost. Djeca i odrasli s NF1 često pokazuju relativnu *makrocefaliju (makrokraniju)*, s učestalošću čak do 50%, koja nije povezana sa strukturnim moždanim promjenama.[19] Svaki treći ili četvrti bolesnik ima *niski rast*.[1,19,21,38] Deformiteti prsnog koša, češće *pectus excavatum* nego *pectus carinatum*, nalaze se u oko 40%, a *hipertelorizam* čak u 63,5% djece s NF1.[38]

Multipla *područja povišenog intenziteta signala mozgovine na T2-mjerenoj slici magnetskom rezonancijom (MR)* najčešće su lokalizirane u bazalnim ganglijima, moždanom stablu, malom mozgu i supkortikalnoj bijeloj tvari hemisfera. Ne pokazuju karakteristike ekspanzivnog rasta, nemaju okolni edem i ne pojačavaju se nakon davanja kontrastnog sredstva. Ove promjene nisu vidljive na kompjutoriziranoj tomografiji mozga. Njihova prava priroda je nepoznata pa otuda i naziv »neidentificirani svjetleći objekti« (unidentified bright objects – UBOs). Pojedina patologijska istraživanja upućuju na to da se radi o hamartomima, niskodiferenciranim gliomima, kortikalnim heterotopijama, područjima infarkcije, displazije odnosno poremećene mijelizacije,[39] dok druga osim povećanog sadržaja vode u njima i pojačane astroglioze ne dokazuju druge promjene displazije ili hamartoma.[40,41] Učestalost ovih lezija u NF1 je vrlo visoka – oko 80%.[42–44] Njihovo kliničko značenje je nepoznato. Pojedina istraživanja pokazala su povezanost ovih promjena s poremećajima kognitivnih sposobnosti, učenja, fine motorike,[45–47] a druga i s brojnim neurofibromatoznim promjenama, najčešće s optičkim gliomima i drugim tumorima središnjega živčanog sustava te Lischevim nodulima.[48] Ove promjene mogu potvrditi dijagnozu bolesti u više od 50% suspektnih slučajeva.[44]

Do sada je opisano na stotine komplikacija NF1 i navođenje svih prelazilo bi okvire ovog članka te ćemo se ograničiti samo na one koje su relativno česte u bolesti. *Veliki (gigantski) difuzni pleksiformni kožni neurofibromi* (slika 4) mogu biti lokalizirani na bilo kojem dijelu tijela uzrokujući njegovu hipertrofiju. Njihovo kliničko značenje je različito od malih ili većih kozmetičkih do teških funkcionalnih smetnji. *Neurofibromi medijastinuma* mogu se razvijati kao primarni tumori tipa difuznih ili nodularnih pleksiformnih neurofibroma ili kao sekundarni, širenjem tumora u medijastinum iz područja vrata, stijenke prsnog koša ili retroperitoneuma. U pravilu se javljaju u djece prije završetka prvog decenija života.[49] *Retroperitonealna neurofibromatoza* nastaje opsežnim rastom paraspinalnih ili jednog većeg tumora podrijetla od distalnih korjenova spinalnih živaca.[50] Može biti praćena i neurofibromatoznim promjenama visceralnih abdominalnih organa – jetre,[51] urogenitalnog sustava[52] ili renalnih krvnih žila s razvojem tvrdokorne hiperplazije.[53] Pored ekstra i /ili intramuralne neurofibromatoze renalnih arterija *feokromocitom* je najčešći uzrok hiperplazije u NF1.[54]

Najčešća komplikacija koštanog sustava u NF1 je *skolioza*, s učestalošću od oko 10%[20,55] do 28%.[56–58] Može varirati od blagog do teškog stupnja zakrivljenosti kralježnice koja najčešće zahvaća donje cervikalne i gornje torakalne segmente. Ima izrazito rotatornu i kifotičku komponentu (kifoskolioza). Često progradira do teških deformacija, kardiorespiratornih i neuroloških komplikacija (parapareza/paraplegija).[1,32,33]

Pojava malignoma *(angiosarkom, maligni fibrozni histocitom, liposarkom, rabdomiosarkom, juvenilna kronična mijeloična leukoza)* u bolesnika s NF1 učestalija je nego u općoj populaciji.[1,59] Najčešći je ipak *neuro(fibro)sarkom, maligni švanom* ili *maligni tumor živčanih ovojnica*. Općeprihvaćene su učestalosti ovog malignoma među bolesnicima s NF1 od 2% do 5%[1,12,19,60–62] i 0,001% u općoj populaciji.[63] Nastaje malignom alteracijom pleksiformnog neurofibroma. Javlja se većinom u mlađih bolesnika (u drugom i trećem deceniju života). Klinički se manifestira bolnošću, povećanjem tumorske mase i/ili neurološkim odstupanjima zbog kompresije živaca (parestezije, radikularne boli, pareze/paralize).[59,61]

Bolesnici s NF1 imaju povišen rizik od razvoja *tumora mozga* izvan optičkog trakta (gliomi, neurofibromi, ependiomi, ganglioglimi, meduloblastomi, maligni astrocitomi i spongioblastomi).[64] Učestalosti ovih lokalizacija tumora kreću se od 2%[12] do 14%.[60] *Tumori leđne moždine* (neurofibromi i meningeomi) mogu biti solitarni ili multipli. Potječu od senzornih i autonomnih ganglija, korjenova spinalnih živaca koji svojim centripetalnim širenjem u kanal mogu komprimirati moždinu.[65] Učestalost ovih novotvorina je oko 2%.[20]

Živčani poremećaji poput glavobolja, hidrocefalusa, moždanog udara, pareza/paraliza, parestezija, ataksije, ispada senzibiliteta, slabljenja vida i dr. posljedica su neurofibromatoznih i drugih procesa središnjeg i perifernoga živčanog sustava, ovisno o njhovoj lokalizaciji i opsežnosti.[66] Epilepsiju ima 4% do 6%,[1,20,67,68] a *duševnu zaostalost* različitog stupnja, izoliranu ili udruženu s prije navedenim poremećajima više od 50% bolesnika s NF1. U dječjoj dobi značajno je veća učestalost promjena male neurološke disfunkcije – hiperaktivnost, poremećaj pažnje, učenja, ponašanja, vizualno-motoričke i/ili fine motoričke koordinacije, govora.[69,70]

Patogeneza

Unatoč rezultatima brojnih kliničkih i laboratorijskih istraživanja patogenetski procesi NF1 još uvijek su nepoznati. Bazična biološka ispitivanja upućuju na primarno neuroektodermalni poremećaj, s obzirom na to da neke stanice u promjenama NF1 kao što su café au lait pjege, neurofibromi te različiti tumori središnjega živčanog sustava vode podrijetlo od embrionalnih stanica neuralnoga grebena. Prema Bolandeovoj[71] teoriji o NF kao *neurokristopatiji* manifestacije bolesti nastaju kao posljedica poremećaja migracije, rasta i stanične diferencijacije primarnih, nediferenciranih multipotentnih živčanih stanica embrionalnoga neuralnoga grebena u različitim stadijima razvoja.

Abnormalnosti regulacije staničnog rasta u samoj stanici odnosno tkivu pod utjecajem faktora živčanog rasta vežu se za teoriju NF1 kao *parakrinopatije*.[72] Smatra se da genska mutacija dovodi do poremećenog stvaranja strukture i funkcije čimbenika rasta ili njihovih receptora s posljedičnim poremećenim rastom stanica i nastankom hamartoma u različitim organskim sustavima. U dosadašnjim istraživanjima nađene su u serumu i snižene i normalne aktivnosti faktora

rasta.[73] Nalaz receptora hormona rasta u perifernim neurofibromima upućuje na njihovu ulogu u njihovu rastu.[74]

Riccardi[1,75] pretpostavlja da je primarni poremećaj u NF1 promjena funkcije jednog ili više receptora na membranskom sustavu i kompleksu endoplazmatski retikulum – Golgijev aparat u tijeku najranijeg međudjelovanja stanica koje potječu od neuralnoga grebena. Ti defekti dovode do poremećaja biokemijskih aktivnosti – sinteze i sekrecije melanina, neurotransmitera i drugih tvari. Važnu ulogu u tim intercelularnim procesima koji sudjeluju u stvaranju neurofibromatoznih promjena (tumora npr.) imaju mastociti. Suvremena istraživanja pokazuju da je upala kritična komponenta za početak i progresiju tumorskog rasta.[76,77] Dokazano je da neurofibromi imaju značajno jače izražene infiltracije upalnim stanicama – mastocitima u usporedbi sa susjednim područjima kože oko tumora.[75,78,79] Ove stanice se ubrzano umnožavaju u oštećenome živčanom tkivu,[80] tumorima Schwannovih stanica[79] i drugim kutanim tumorima.[81] Mastociti izlučuju i faktor rasta živaca[82] i vaskularni endotelni faktor staničnog rasta.[84] Dok ova istraživanja nedvojbeno potvrđuju međudjelovanje između mastocita i Schwannovih stanica, patogenetski mehanizmi koji uzrokuju moguću preobrazbu upalnih stanica u tumorske, posebno u neurofibromima, još su slabo razumljivi.

Genetika

Općepoznati autosomno-dominantni način nasljeđivanja NF1 utvrđen je analizom dobro dokumentiranih rodoslovnih stabala i klasičnih stopa segregacije.[85,86] Klinička ekspanzija NF1-gena je vrlo varijabilna, ne samo među bolesnicima-nesrodnicima već i među bolesnicima iste obitelji. Fenotipske različitosti bolesti ne mogu se povezati samo s genskim mutacijama, što dokazuje pojava različitih kliničkih slika u osoba iste obitelji s istom genskom mutacijom.[87] Pojedina istraživanja upućuju na mogućnost da bi i drugi, tzv. »geni modifikatori« koji nisu vezani za NF1-lokus te čimbenici okoline mogli biti odgovorni za formiranje kliničke slike NF1. Easton i sur.[88] analizirali su fenotipske značajke u skupini jednojajčanih blizanaca s NF1 i uspoređivali ih s drugim parovima bolesnih rođaka u prvom koljenu. Našli su značajnu povezanost u broju café au lait pjega i neurofibroma.

Gen NF1 i njegove promjene

Radi se o jednom od najvećih ljudskih gena (megagen), dužine oko 350 kb genomske DNA. Smješten je na dugom kraku 17. kromosoma na položaju 17q11.2.[2–4] Sadržava 60 eksona s 2818 aminokiselina.[89–91] Gen NF1 okružuju tri mala gena u jednom od njegovih nekodiranih dijelova – intronu: oligodendrocitni mijelinski glikoprotein (OMgp),[92] EV12A i EV12B.[93,94] OMgp-gen ima ulogu u interakciji stanica u središnjem živčanom sustavu, osobito u procesima mijelinizacije, a geni EV12A i EV12B mogli bi imati ulogu u nastajanju kronične mijelonične leukoze.[95]

Do sada je utvrđeno više od 300 neovisnih promjena duž cijeloga gena.[96] Široki spektar promjena obuhvaća zamjene nukleotida (translokacije),[97–101] duplikacije[100,108–110] i točkaste mutacije.[111,112]

Učestalost novih genskih promjena koje se klinički očituju kao tzv. sporadični slučajevi NF1 je vrlo visoka – oko 50%. Dosadašnja istraživanja utvrdila su da je stupanj mutacije na genu NF1 približno 1/10.000 alela po diobi.[8,14,113–115] Razlozi visokog stupnja mutacije ovoga gena nepoznati su. Djelomično se mogu objasniti činjenicom da se radi o velikome genu duž kojeg su moguće i česte promjene. Pretpostavka o fragilnome genu koji sadržava tzv. »vruća« mjesta, osobito sklona različitim promjenama »crossing overa« u tijeku mejoze ili mitoze[116] nije našla potvrdu u dosadašnjim istraživanjima.

Ispitivanjem DNA metodama genskog povezivanja utvrđeno je da većina mutacija *de novo* nastaje na očevu alelu, u procesu spermatogeneze, u tijeku mitoze spolnih stanica ili ranije.[117,118] Neka istraživanja[113, 117, 119, 120] upućivala su na mogućnost da starija dob oca predisponira nastanku nove mutacije gena, ali druga[8,86,114,121] nisu potvrdila takav utjecaj.

Penetrantnost gena NF1 uglavnom je 100% u odraslih osoba pregledanih od iskusnih liječnika. Do sada su zapaženi rijetki slučajevi bolesti u više djece istih roditelja koji su procijenjeni kao zdravi, bez znakova NF1.[8,122] Ova pojava mogla bi se objasniti gonadnim ili germinalnim mozaicizmom, neovisnim spontanim mutacijama ili lažnim paternitetom.

Genski produkt – neurofibromin

Otkriven brojnim klonskim i sekvencijskim analizama, produkt gena NF1 – neurofibromin predstavlja citoplazmatski protein koji u svojoj strukturi ima regiju koja je strukturno i funkcionalno homologna području GTP-aza aktivirajućeg proteina sisavaca (GAP) i genskih produkata kvasovaca IRA1 i IRA2 – inhibitornih regulatora cikličkog adenozin-monofosfata onkogena rad (ras-cAMP).[123–126] Ovo tzv. NF1-GAP srodno područje nalazi se u središnjem dijelu gena NF1 i obuhvaća eksone 21–27. GAP-i, a tako i neurofibromin važni su inhibitorni stanični regulatori koji stupajući u interakciju s ras onkogenima kontroliraju rast, razvoj i diferencijaciju stanica. Oni ubrzavaju procese u kojima p21 ras protein hidrolizira gvanozin-trifosfat (GTP) u inaktivni ras-gvanozin-difosfat (ras-GDP). Ova promjena inaktivira ras protein i zaustavlja prijenos signala u jezgru stanice.[124,127,128] Promijenjeni produkt gena NF1 gubi ovu funkciju, dolazi do slabljenja kontrolnog mehanizma te su stvoreni preduvjeti za kontinuiranu stimulaciju rasta i razvoja stanice.[129] Karakteristike i moguće funkcije neurofibromina, osobito u procesima tumorogeneze još se ispituju. Vjerojatno ovaj protein ima više različitih funkcija: kao onkogen s pozitivnom ulogom u procesu proliferacije stanice stimulira ras onkogen ili kao gen supresor tumora inhibira njegovo djelovanje.[130,131] Mogao bi djelovati i neovisno o ras onkogena i s mikrotubulima stanice imati ulogu u staničnoj diobi.[95]

Analogno Knudsonovoj[132,133] teoriji tumorogeneze retinoblastoma i tumori u NF1 kao genski dominantnoj bolesti mogli bi se razvijati kao posljedica dviju genskih mutacija. Prva, nasljedna, nastaje u spolnim stanicama (gonadna mutacija), a druga, stečena u stanicama tumora (somatska mutacija) kao manjak ili gubitak heterozigotnosti – LOH (od engl. loss of heterozygosity).[134] Uz pretpostavku da se tumori u NF1 ponašaju jednako kao retinoblastom, trebalo bi naći nedostatak cijelog ili dijela alela normalnog kromosoma 17 koji odgovaraju NF1-genu u tumorskoj DNA kada se ona usporedi s naravnom DNA u leukocitima periferne krvi. U zloćudnim tumorima – neurofibrosarkomima nađene su delecije i kratkog (17p) i dugog (17q) kraka 17. kromosoma.[135–138] Visoka učestalost delecija 17p na kojem se nalazi gen p53 koji u staničnom ciklusu ima inhibitorno djelovanje jer aktivira G1-fazu replikacije upućuje na njegovu ulogu u tumorogenezi kao gen supresor tumora.[139]

Molekularna dijagnostika NF1

Molekularna ispitivanja za NF1, iako moguća, rijetko se indiciraju u svakodnevnome kliničkom radu zbog nekoliko razloga. Klinička dijagnoza bolesti, osobito u osoba poslije puberteta neupitna je i ne zahtijeva molekularnu potvrdu. Zbog veličine NF1-gena i pojave velikog broja različitih genskih promjena, određivanje specifične mutacije u pojedinih bolesnika može biti teško. Molekularna ispitivanja dokazuju postojanje bolesti, ali nemaju prediktivnu vrijednost za njezinu težinu i tijek.

Genetičko ispitivanje u familijarnim slučajevima NF1 temelji se na analizi genske povezanosti (engl. linkage analysis), za koju je potrebno imati barem dvije oboljele osobe u dvije uzastopne generacije. Upotrebom brojnih visokoinformativnih biljega određuju se polimorfizmi NF1-gena odnosno haplotip kojim se bolest nasljeđuje u određenoj obitelji. Ista metoda rabi se za gensku prenatalnu i presimptomatsku dijagnostiku (npr. u anamnestički rizičnih te osoba s minimalno izraženom kliničkom slikom koja ne zadovoljava kliničke kriterije). Metoda se rabi i u našoj zemlji.[140]

Dokazivanje specifičnih mutacija u bolesnika moguće je tek u malog broja slučajeva (oko 20%). Ono je ograničeno i otežano zbog veličine gena, nepostojanja tzv. »vrućih« mjesta s pojavom veće učestalosti genskih mutacija na njima te vrlo raznolikim oblicima genskih promjena.[141] Poseban problem za gensku analizu su sporadični slučajevi, iako se i u njih mogu utvrditi velike delecije unutar gena upotrebom većeg broja visokoinformativnih intragenskih biljega.[104,105] Danas je poznato da se najveći broj mutacija može dokazati u GAP srodnom području (eksoni 21–27) i susjednim eksonima 28 i 29. U većini slučajeva postupci dokazivanja genskih promjena zahtijevaju dosta vremena i skupi su. Testiranje se provodi na DNA odnosno RNA izoliranoj iz limfocita periferne krvi. O vrsti mutacije ovisi odabir netode koja će se primijeniti u određenom slučaju. Ako se ispituju već poznate mutacije, najprije se metodom lančane reakcije polimerazom – PCR (od engl. polymerase chain reaction) umnoži dio NF1-gena, a nakon toga analizira mutacija, ili metodom cijepanja s pomoću restrikcijskih enzima – RFLP (od engl. restriction fragment lenght polymorphism) ili analizom heterodupleksa (za delecije i insercije). Za molekularnu dijagnozu novih mutacija rabi se analiza jednolančanih molekula DNA – SSCP (od engl. single strand conformation polymorphism) ranije umnožene DNA PCR-metodom, nakon čega slijedi postupak određivanja redoslijeda nukleotida odsječka gena (sekvencioniranje). Danas postoje komercijalne probe za genske mutacije NF1 poput PTT (od engl. protein truncation test).[142,143] Ovom metodom RNA izolirana iz leukocita periferne krvi konvertira se u NF1 komplementarne DNA odsječke koji služe kao uzorci za sintezu fragmenata neurofibromina *in vitro*. Svaki dobiveni neurofibrominski proteinski fragment je različite veličine i služi za direktno ispitivanje kopije NF1 genskih mutacija. Dokaz NF1-mutacija u osoba s promijenjenim PTT-fragmentima obavezno zahtijeva i direktno DNA sekvencioniranje, jer inače se mogu očekivati lažno pozitivni rezultati. Još nije sigurno da će PTT otkriti sa sigurnošću značajan dio genskih mutacija u osoba s NF1 koje su duž velikoga gena brojne i raznorodne. Međutim, ni jedan dijagnostički test za NF1 nije potpuno siguran. Za većinu genskih NF1-mutacija potrebno je primijeniti više testova, npr. uz PTT i metodu RT-PCR (od engl. reverse transcriptase polymerase chain reaction).

Molekularna dijagnostika zahtijeva timsku suradnju liječnika-kliničara koji je postavio sumnju ili utvrdio kliničku dijagnozu i oblik (sporadična ili familijarna) NF1 i molekularnoga genetičara koji prema objektivnim mogućnostima odabire način molekularnog testiranja.

Klinička procjena bolesti, zdravstvena skrb bolesnika i njihovih obitelji, liječenje

Dijagnoza NF1 može se relativno lako postaviti na temelju kliničkih dijagnostičkih kriterija pažljivim cjelovitim fizikalnim pregledom i detaljne povijesti bolesti. Kao što je prije rečeno, dijagnostičke dileme nerijetko se javljaju u male djece, pogotovo sporadičnih slučajeva.

Kliničke pretrage u bolesnika trebalo bi indicirati prema rezultatima kliničkog pregleda i prema dobi bolesnika. Rutinski screening u asimptomatskih bolesnika kompjutoriziranom tomografijom (CT) i magnetskom rezonancijom (MR), vizualnim evociranim potencijalima (VEP) i elektroencefalogramom (EEG) ne preporučuje se.[144] Izuzetak je možda primjena MR za evaluaciju optičkog trakta u djece prvog decenija života u cilju otkrivanja i praćenja optičkih glioma. Niska učestalost feokromocitoma u bolesnika s NF1 (oko 1%) ne opravdava rutinske sistematske analize koncentracije kateholamina u urinu. Čini se da je svrhovitije redovito kliničko praćenje bolesnika i osoba sumnjivih na NF1. U većine bolesnika dovoljan je jedan fizikalni pregled godišnje, okulistički pregled (godišnje u djece, rjeđe u odraslih), uobičajena procjena somatskog i psihomotoričkog rasta i razvoja u djece i druga ispitivanja koja su indicirana samo na osnovi kliničkih znakova i simptoma od liječnika koji su dobro educirani o prirodi i mogućim komplikacijama bolesti.[145]

Liječenje NF1 je simptomatsko i u pravilu se svodi na liječenje komplikacija. Njihovo rano otkrivanje je stoga imperativ za sprječavanje težih oštećenja. Tako npr. liječenje optičkih glioma koje uključuje kirurško, radijacijsko ili kemoterapijsko liječenje, pojedinačno ili u kombinacijama, indicirano je za bolesnike s progresivnom proptozom, progresivnim slabljenjem vida ili u slučajevima da izolirani intraorbitalni tumor pokazuje tendenciju posteriornog širenja na hijazmu.[146]

Genetičkim informiranjem i savjetovanjem trebalo bi obuhvatiti sve bolesnike i članove njihove obitelji i usmjeriti ih na prognozu, genetiku i psihosocijalnu prilagodbu. Ono mora biti taktičko i imati za cilj realno sagledavanje potencijalnih komplikacija bolesti, ali i smanjenje pretjerane zabrinutosti bolesnika ili roditelja djece s NF1 zbog mogućnosti njihova razvoja u budućnosti. Zbog višestrukovnog pristupa u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s NF osnovane su specijalizirane klinike za NF u mnogim zdravstvenim centrima u SAD-u i Europi. U njima rade liječnici različitih specijalnosti kliničkih i bazičnih struka: pedijatri, internisti, neurolozi, genetičari, oftalmolozi, dermatolozi, kirurzi, psihijatri, psiholozi, onkolozi i drugi. Timski rad liječnika nuždan je za što bolju koordinaciju u liječenju komplikacija bolesti, znanstveno istraživanje i primjenjivanje novih spoznaja o bolesti kojih je svakim danom sve više.

LITERATURA

1. *Riccardi VM, Eichner JE*. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1992.

2. *Barker D, Wright E, Nguyen K i sur*. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. Science 1987;236:1100–2.
3. *Schmidt MA, Michels VV, Deward W*. Cases of neurofibromatosis with rearrangements of chromosome 17 involving band 17q11.2. Am J Med Genet 1987;28:771–7.
4. *Ledbetter DH, Rich DC, O'Connel P, Leppert M, Carey JC*. Precise localisation ofNFl to 17q11.2 by balanced translocation. Am J Hum Genet 1989;44:20–4.
5. *Seizinger BR, Martuza RL, Gusella JF*. Loss of genes on chromosome 22 in tumorigenesis of human acoustic neuroma. Nature 1986;332: 644–7.
6. *Akenside M*. Observations on cancers: Medical Transactions of the College of Physicians of London 1785;1:64–92.
7. *Von Recklinghausen FD*. Uber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. Berlin: Ed. August Hirschwald; 1882.
8. *Huson SM, Clark D, Copston DAS, Harper PS*. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in South East Wels. I: Prevalence, fitness, mutation rate and parental transmission on severity. J Med Genet 1989;26:704–11.
9. *Friedman JM*. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. Am J Med Genet 1999;89:1–6.
10. *National Institutes of Health Consensus Development Conference*. Neurofibromatosis Conference Statement. Arh Neurol 1988;45:575–8.
11. *Korf BR*. Diagnostic outcome in children with multiple cafe-au-lait spots. Pediatrics 1992;90:924–7.
12. *Friedman JM, Birch PH*. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. Am J Med Genet 1997;70: 138–43.
13. *DeBella K, Szudek J, Friedman JM*. Use of the National Institutes of Health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. Pediatrics 2000;105:608–14.
14. *Crowe FW, Schull WJ, Neel JV*. A Clinical, Pathological, and Genetic Study of Multiple Neurofibromatosis. Springfield: Charles C. Thomas; 1956.
15. *Kopf AW, Levine LJ, Rigel DS i sur*. Prevalence of congenital nevus-like nevi, nevi spili, and cafe au lait spots. Arch Dermatol 1985;121:766–9.
16. *Whitehouse D*. Diagnostic value of the cafe-au-lait spot in children. Arch Dis Child 1966;41:316–9.
17. *Sigg C, Pelloni F, Schnyder UW*. Frequency of congenital nevi, nevi spili and cafe-au-lait spots and their relation to nevus count and skin complexion in 939 children. Dermatologica 1990;180:118–23.
18. *Crowe FW*. Axillary freckling as a diagnostic aid in neurofbromatosis. Ann Intern Med 1964;61:1142–3.
19. *Huson SM, Harper PS, Compston DAS*. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in South East Wales. Brain 1988;111:1355–81.
20. *McGaughran JM, Harris DI, Donnai D i sur*. A clinical study of type 1 neurofibromatosis in North West England. J Med Genet 1999;36:197–203.
21. *Obringer AC, Meadows AT, Zackai EH*. The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under age of 6 years. Am J Dis Child 1989; 143:717–9.
22. *North KN*. Neurofibromatosis in childhood. Seminars in Pediatric Neurology 1998;5:231–42.
23. *Korf BR*. Plexiform neurofibromas. Am J Med Genet 1999;89:31–7.
24. *Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA, Riccardi VM, Whitford RP*. Von Recklinghausen neurofbromatosis: II. Incidence of optic nerve gliomata. Ophthalmology 1984;91:929–35.
25. *Listernick R, Charrow J, Greenwald M, Mets M*. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. J Pediatr 1994;125:63–6.
26. *Astrup J*. Natural history and clinical management of optic pathway glioma. Br J Neurosurg 2003;17:327–35.
27. *Cnossen MH, Stam EN, Cooiman LCMG i sur*. Endocrinologic disorders and optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. Pediatrics 1997;100:667–70.
28. *Nichols JC, Amato JE, Chung SM*. Characteristic of Lisch nodules in patients with neurofibromatosis type 1. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2003;40:293–6.
29. *Lisch K*. Uber Beteilung der Augen, insbesondere das Vorkommen von Irisknotchen bei der Neurofibromatose (Recklinghausen). Z Augenheilkd 1937;93:137–43.
30. *Lewis RA, Riccardi VM*. Von Recklinghausen neurofibromatosis: Incidence of iris hamartomata. Ophthalmology 1981;88:348–54.
31. *Flueler U, Boltshauser E*. Iris hamartomata as diagnostic criterion in neurofibromatosis. Neuropediatrics 1986;17:183–5.
32. Hunt JC, Pugh DG. Skeletal lesions in neurofibromatosis. Radiology 1961;76:1–20.
33. *Crawford AH*. Neurofibromatosis in children. Acta Orthop Scand 1986; 57 Suppl:l–60.
34. *Jacquemin C, Boslay TM, Liu D, Svedberg H, Buhaliqa A*. Reassessment of sfenoid dysplasia associated with neurofibromatosis type 1. AJNR 2002;23:644–648.
35. *Havlik RJ, Boaz J*. Cranio-orbital-temporal neurofibromatosis: are we treating the whole problem? J Craniofac Surg 1998;9:529–35.
36. *Stevenson DA, Birch PH, Friedman JM i sur*. Descriptive analysis of tibial pseudarthrosis in patients with neurofibromatosis 1. Am J Med Genet 1999;84:413–9.
37. *Gross M, Soberman N, Dorfman H i sur*. Case report 556: Multiple non-ossifying fibromas of long bones in a patient with neurofibromatosis. Skel Radiol 1989;18:389–91.
38. *Cnossen MH, Moons KGM, Pasmans NMT i sur*. Minor disease features in neurofibromatosis type 1 (NF1) and their possible value in diagnosis of NFl in children < or = 6 years and clinically suspected of heving NFI. J Med Genet 1998;35:624–7.
39. *Duffner PK, Cohen ME, Seidel FG, Shucard DW*. The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. Neurology 1989; 39:273–378.
40. *Di Paolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, Zackai EH, Bilaniuk LT, Yachnis AT*. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high signal intensity foci in the brain. Radiology 1995;195:721–4.
41. *Nordlund ML, Rizvi TA, Brannan CI, Ratner N*. Neurofibromin expression and astrogliosis in neurofibromatosis (type 1) brains. J Neuropathol Exp Neurol 1995;54:588–600.
42. *Di Mario FJ Jr, Ramsby G, Greenstein R i sur*: Neurofibromatosis type 1: Magnetic resonance imaging findings. J Child Neurol 1993;8:32–9.
43. *Mukonowshuro W, Griffiths PD, Blaser S*. Neurofibromatosis type 1: the role of neuroradiology. Neuropediatrics 1999;30:111–9.
44. *Menor F, Marti-Bonmati L, Arana E i sur*. Neurofibromatosis type 1 in children: MR imaging and follow-up studies of central nervous system findings. Eur J Radiol 1999;26:121–31.
45. *North K, Joy P, Yuille D i sur*. Specific learning disability in children with neurofbromatosis type 1: significance of MRI abnormalities. Neurology 1994;44:878–83.
46. *Moore BD, Slopis JM, Schomer D, Jackson EF, Levy BM*. Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis. Neurology 1996;46:1660–8.
47. *Feldmann R, Denecke J, Grenzebach M, Schuierer G, Weglage J*. Neurofibromatosis type 1: Motor and cognitive function and T2-weighted MRI hyperintensities. Neurology 2003;23:1725–8.
48. *Szudek J, Friedman J*. Unidentified bright objects associated with features of neurofibromatosis 1. Pediatr Neurol 2002;27:123.
49. *Takeda S, Miyoshi, Kadota Y, Shiono H, Matsuda H*. Posterior mediastinal mass in patients with von Recklinghausen'disease. Respiration 2000;67:234–7.
50. *Sato M, Ishida H, Konno K i sur*. Abdominal involvement in neurofibromatosis 1: sonographic findings. Abdom Imaging 2000;25:517–22.
51. *Partin JS, Lane BP, Partin JC, Edelstein LR, Priebe CJ Jr*. Plexiform neurofibromatosis of liver and mesentery in a child. Hepatology 1999; 12:559–64.
52. *Kaefer M, Adams MC, Rink RC, Keating MA*. Principles in management of complex pediatric genitourinary plexiform neurofibroma. Urology 1997;49:936–40.
53. *Nakhoul F, Green J, Angel A, Ofer A, Ben-Izhak O*. Renovascular hypertension associated with neurofibromatois 1: two cases and review of the literature. Clin Nephrol 2001;55:322–6.
54. *Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM*. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. J Urol 1999;162: 1582–6.
55. *Akbarnia BA, Gabriel KR, Beckman E, Chalk D*. Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis. Spine 1992;17 Suppl:244–8.
56. *North K*. Neurofibromatosis type 1: review of the first 2000 patients in Australian clinic. J Child Neurol 1993;8:395–402.
57. *Vitale MG, Guha A, Skaggs DL*. Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis in children: an update. Clin Orthop 2002;401:107–18.
58. *Durrani AA, Crawford AH, Chouhdry SN, Saifuddin A, Morley TR*. Modulation of spinal deformities in patients with neurofibromatosis type 1. Spine 2000;25:69–75.
59. *Korf BR*. Malignancy in neurofibromatosis type I. Oncologist 2000; 5:477–85.
60. *Blatt J, Jaffe R, Deutsch M, Adkins JC*. Neurofibromatosis and childhood tumors. Cancer 1986;57:1225–9.
61. *King AA, DeBaum MR, Riccardi VM, Gutmann DH*. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. Am J Med Genet 2000;93;388–92.
62. *Ferner RE, Gutmann DH*. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. Cancer Res 2002;62:1573–7.
63. *Ducatman B, Scheithauer B, Piepgras D, Reiman HM, Ilstrup DM*. Malignant peripheral nerve sheath tumors: a clinicopathologic study of 120 cases. Cancer 1986;57:2006–21.
64. *Baptiste M, Nasca P, Metzger B i sur*. Neurofibromatosis and other disorders among children with CNS tumors and their families. Neurology 1989;39:487–92.

65. *Thakkar SD, Feigen U, Mautner VF*. Spinal tumours in neurofibromatosis type 1: an MR study of frequency, multiplicity and variety. Neuroradiology 1999;41:625–629.53.
66. *Creange A, Zeller J, Rostaing-Rigattieri S i sur*. Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. Brain 1999;122:473–81.
67. *Korf BR, Carrazana E, Holmes GL*. Patterns of seizures observed in association with neurofibromatosis 1. Epilepsia 1993;34:616–20.
68. *Kulkantrakorn K, Geller TJ*. Seizures in neurofibromatosis 1. Pediatr Neurol 1998;19:347–50.
69. *Eldridge R, Denckla M, Bien E i sur*. Neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease): neurologic and cognitive assessment with sibling controls. Am J Dis Child 1989;143:833–837.
70. *Mautner VF, Kluwe L, Thakker SD, Leark RA*. Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. Dev Med Child Neurol 2002;44:164–70.
71. *Bolande RP*. Neurofibromatosis – the quintessential neurocristopathy: pathogenic concepts and relationships. Adv Neurol 1981;29:67–75.
72. *Kousseff BG*. The phacomatoses as paracrine growth disorders (paracrinopathies). Clin Genet 1990;37:97–105.
73. *Riopelle RJ, Riccardi VM, Faulkner S, Martin MC*. Serum neuronal growth factor levels in von Recklinghausen neurofibromatosis. Ann Neurol 1984;16:54–9.
74. *Cunha KS, Barboza EP, Da Fonseca EC*. Identification of qrowth honnonc receptor in localised neurofibromas of patients with neurofibromatosis type 1. J Clin Pathol 2003;56:758–63.
75. *Riccardi VM*. Cutaneous manifestation of neurofibromatosis:cellular interaction, pigmentation, and mast cells. Birth Defects 1981;17:129–45.
76. *Hanahan D, Weinberg RA*. The hall marks of cancer. Cell 2000;100: 57–70.
77. *Coussens LM, Werb Z*. Inflammation and cancer. Nature 2002;420: 860–7.
78. *Johnson M, Kamso-Pratt J, Federspiel CF, Whetsell WO Jr*. Mast cell and lymphoreticular infiltrates in neurofibromas. Comparison with nerve sheath tumors. Arch Pathol Lab Med 1990;114:191–192.
79. *Hirota S, Nomura S, Asada H, Ito A, Morii E, Kitamura Y*. Possible involvement of c-kit receptor and its ligand in increase of mast cells in neurofibroma tissues. Arch Pathol Lab Med 1993;117:996–9.
80. *Ryan JJ, Klein KA, Neuberger TJ i sur*. Role for the stem cell factor/KIT complex in Schwann cell neoplasia and mast cell proliferation associated with neurofibromatosis. J Neurosci Res 1994;37:415–32.
81. *Coussens LM, Tinkle CL, Hanahan D, Werb Z*. MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis. Cell 2000;103:481–90.
82. *Leon A, Buriani A, Dal Toso R i sur*. Mast cells synthesize, store, and release nerve growth factor. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:3739–43.
83. *Sondell M, Lundborg G, Kanje M*. Vascular endothelial growth factor has neurotrophic activity and stimulates axonal outgrowth, enhancing cell survival and Schwann cell proliferation in the peripheral nervous system. J Neurosci 1999;19:5731–40.
84. *Schratzberger P, Schratzberger G, Silver M i sur*. Favorable effect of VEGF gene transfer on ischemic peripheral neuropathy. Nat Med 2000; 6:405–13.
85. *Preiser SA, Davenport CB*. Multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen disease) and its inheritance. Am J Med Sci 1918;156:507–41.
86. *Borberg A*. Clinical and genetic investigations into tuberous sclerosis and Recklinghausen's neurofibromatosis. Acta Psychiatr Neurol Scand 1951;71 Suppl:l–239.
87. *Castle B, Baser ME, Huson SM, Cooper DN, Upadhyaya M*. Evaluation of genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1. J Med Genet 2003;40:109.
88. *Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BAJ*. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1: Evidence for modifying genes. Am J Hum Genet 1993;53:305–13.
89. *Viskochil D, Buchberg AM, Xu G i sur*. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. Cell 1990; 62:187–92.
90. *Cawthon RM, Weiss M, Xu G i sur*. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. Cell 1990;62:193–201.
91. *Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB i sur*. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. Science 1990;249:181–6.
92. *Viskochil D, Cawthon R, O'Connel P i sur*. The gene encoding the oligodendrocyte-myelin glycoprotein is embedded within the neurofibromatosis type 1 gene. Mol Cell Biol 1991;11:906–12.
93. *O'Connell P, Viskochil D, Buchberg AM i sur*. The human homolog of murine EV 12 lies between two von Recklinghausen neurofibromatosis translocations. Genomics 1990;7:547–54.
94. *Cawthon RM, O'Connell P, Buchberg AM i sur*. Identification and characterization of transcripts from the neurofibromatosis 1 region: The sequence and genomic structure of EV 12 and mapping of other transcripts. Genomics 1990;7:555–65.
95. *Gutmann DH, Collins FS*. Recent progress toward understanding the molecular biology of von Recklinghausen neurofibromatosis. Ann Neurol 1992;31:555–61.
96. *Thomson SA, Fishbein L, Wallace MR*. NF 1 mutations and molecular testing. J Child Neurol 2002:17:555–61.
97. *Valero MC, Velasco E, Moreno F, Hernandez-Chico C*. Characterization of four mutations in the neurofibromatosis type 1 gene by denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE). Hum Mol Genet 1994;3: 639–41.
98. *Hutter P, Antonarakis SE, Delozier-Blanchet CD, Morris MA*. Exon skipping associated with A-G transition at +4 of the IV S33 splice donor site of the neurofibromatosis type 1 (NF 1) gene. Hum Mol Genet 1994;3:663–5.
99. *Fahsold R, Habash T, Trautmann U, Haustein A, Pfeiffer RA*. Familial reciprocal translocation t(17;19) (q11.2;q13.2) associated with neurofibromatosis type 1, including one patient with non-Hodgkin lymphoma and additional t(14;20) in B lymphocytes. Hum Genet 1995; 96:65–9.
100. *Bahuau M, Laurendeau I, Pelet A i sur*. Tandem duplication within the neurofibromatosis type 1 gene (NF1) and reciprocal t(15;16)(q26.3;q12.1) translocation in familial association of NFl with intestinal neuronal dysplasia type B (IND B). J Med Genet 2000;37:146–50.
101. *Messiaen LM, Callens T, Mortier G i sur*. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. Hum Mutat 2000; 15:541–55.
102. *Stark M, Assum G, Krone W*. A small deletion and an adjacent base exchange in a potential stemloop region of the neurofibromatosis 1 gene. Hum Genet 1991;87:685–7.
103. *Kayes LM, Riccardi VM, Burke W i sur*. Large de novo deletions in a patient with sporadic neurofibromatosis type 1, mental retardation, and dysmorphism. J Med Genet 1992;29:686–90.
104. *Valero MC, Pascual-Catroviejo I, Velasco E, Moreno F, Hernandez-Chico C*. Identification of de novo deletions at the NF 1 gene: no preferential paternal origin and phenotypic analysis of patients. Hum Genet 1997;99:720–6.
105. *Oktenli C, Saglam M, Demirbas S i sur*. A large deletion (1.5 Mb) encompassing the neurofibromatosis type 1 (NF 1) gene in patient with sporadic NF 1 associated with dysmorphism, mental retardation, and unusual ocular and skeletal features. Clin Dysmorphol 2003;12:199–201.
106. *Kluwe L, Siebert R, Gesk S, Friedrich RE, Tinschert S, Kehrer-Sawatzki H, Mautner VF*. Screening 500 unselected neurofibromatosis 1 patients for deletions of the NF 1 gene. Hum Mutat 2004;23:111–6.
107. *Purandare SM, Davidson HR, Lanyon WG, Connor JM*. A novel insertional mutation of a single base in exon 34 of the neurofibromatosis -1 gene. Hum Mutat 1994;3:76–8.
108. *Origone P, Bellini C, Sambarino D i sur*. Neurofibromatosis type 1 (NFl): IdentiEcation of eight unreported mutations in NFl gene in Italian patients. Hum Mutat 2003;22:179–80.
109. *Legius E, Hall BK, Wallace MR, Collins FS, Glover TW*. Ten base pair duplication in exon 38 of the NF1 gene. Hum Mol Genet 1994;3: 829–30.
110. *Gervasini C, Bentivegna A, Venturin M, Corrado L, Larizza L, Riva P*. Tandem duplication of the NF 1 gene detected by high-resolution FISH in the 17q 11.2 region. Hum Genet 2002;110:314–21.
111. *Cawthon RM, Weiss R, Xu G i sur*. A major neurofibromatosis type-1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. Cell 1990;62:193–201.
112. *Watanabe T, Sakamoto A, Tamiya S, Oda Y, Masuda K, Tsuneyoshi M*. H-ras point mutation in malignant peripheral nerve sheeth tumors: polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism analysis and direct sequencing from paraffin-embedded tissue. Int J Mol Med 2000;5:605–8.
113. *Sergeyev AS*. On the mutation rate of neurofibromatosis. Hum Genet 1975;28:129–38.
114. *Samuelsson B, Akesson HO*. Neurofibromatosis in Gothenburg, Sweden. IV. Genetic analyses. Neurofibromatosis 1989;2:107–15.
115. *Clementi M, Barbujani G, Turolla L, Tenconi R*. Neurofibromatosis-1: A maximum likelihood estimation of mutation rate. Hum Genet 1990; 84:116–8.
116. *Collins FS, Ponder BAJ, Seizinger BR, Epstein CJ*. The von Recklinghausen neurofibromatosis region on chromosome 17-genetic and physical maps come into focus. Am J Hum Genet 1989;44:1–5.
117. *Jadayel D, Fain P, Upadhyaya M i sur*. Paternal origin of new mutations in von Recklinghausen neurofibromatosis. Nature 1990;343: 558–9.
118. *Stephens K, Kayes L, Riccardi VM, Rising M, Sybert VP, Pagon RA*. Preferential mutation of the neurofibromatosis type 1 gene in paternally-derived chromosomes. Hum Genet 1992;88:279–82.
119. *Riccardi VM, Dobson CE, Chakraborty R, Bontke C*. The pathophysiology of neurofibromatosis: IX. Paternal age as a factor in the origin of new mutations. Am J Med Genet 1984;18:169–76.

120. *North K*. Neurofibromatosis type 1: Review of the first 200 patients in an Australia clinic. J Child Neurol 1993;8:395–402.
121. *Takano T, Kawashima T, Yamanouchi Y i sur*. Genetics of neurofibromatosis 1 in Japan: mutation rate and paternal age effect. Hum Genet 1992;89:281–6.
122. *Riccardi VM, Lewis RA*. Penetrance of von Recklinghausen neurofibromatosis: A distinction between predecessors and descendant. Am J Hum Genet 1988;42:284–9.
123. *Xu G, O"Connell P, Vickochil D i sur*. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. Cell 1990;62:599–608.
124. *Buchberg AM, Cleveland LS, Jenkins NA, Copeland NG*. Sequence homology shared by neurofibromatosis type-1 gene and IRA-1 and IRA-2 negative regulators of the ras cyclic AMP pathway. Nature 1990;347:291–4.
125. *Marchuk DA, Saulino AM, Tavakko R i sur*. cDNA cloning of the type 1 neurofibromatosis gene: complete sequence of the NF 1 gene product. Genomics 1991;11:931–40.
126. *De Clue JE, Cohen BD, Lowy DR i sur*. Identification and characterization of the neurofibromatosis type 1 protein product. Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:9914–8.
127. *Martin GA, Viskochil D, Bollag G i sur*. The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. Cell 1990;63:843–9.
128. *Hall A*. The cellular functions of small GTP-binding proteins. Science 1990;249:635–40.
129. *Dasgupta B, Dugan LL, Gutmann DH*. The neurofibromatosis 1 gene product neurofibromin regulates pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-mediated signaling in astrocytes. J Neurosci 2003;23: 8949–54.
130. *Reed N, Gutmann DH*. Tumorigenesis in neurofibromatosis: new insights and potential therapies. Trends Mol Med 2001;7:157–62.
131. *Zhu Y, Parada LF*. Neurofibromin, a tumor suppressor in the nervous system. Exp Cell Res 2001;10:19–28.
132. *Knudson AG Jr*. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA 1971;68:820–3.
133. *Knudson AG Jr*. Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. Cancer Res 1985;45:1437–443.
134. *Skuse GR, Kosciolek BA, Rowley PR*. Molecular genetic analysis of tumors in von Recklinghausen neurofibromatosis: loss of heterozygosity for chromosome 17. Gen Chromosom Cancer 1989;1:36–41.
135. *Menon AG, Anderson KM, Riccardi VM i sur*. Chromosome 17p deletions and p53 gene mutations associated with the formation of malignant neurofibrosarcomas in von Recklinghausen neurofibromatosis. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:5435–9.
136. *Lothe RA, Slettan A, Saeter G, Brogger A, Borresen AL, Nesland JM*. Alterations at chromosome 17 loci in peripheral sheath tumors. J Neuropathol Exp Neurol 1995;54:65–73.
137. *Rasmussen SA, Overman J, Thomson SA i sur*. Chromosome 17 loss-of-heterozygosity studies in benign and malignant tumors in neurofibromatosis type 1. Gen Chromosom Cancer 2000;28:425–31.
138. *Upadhyaya M, Han S, Consoli C i sur*. Characterisation of somatic mutational spectrum of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene in neurofibromatosis patients with benign and malignant tumors. Hum Mutat 2004;23:134–46.
139. *Levine AJ, Momamd J, Finlay CA*. The p53 tumour suppressor gene. Nature 1991;351:453–6.
140. *Kapitanović S*. Molecular diagnostics of neurofibromatosis type 1. Period Biol 1998;100:325–30.
141. *Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M*. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). J Med Genet 1996;33:2–17.
142. *Heim RA, Silverman LM, Farber RA, Kam-Morgan LNW, Luce MC*. Screening for truncated NF1 proteins. Nat Genet 1994;8:218–9.
143. *Upadhyaya M, Osborn M, Cooper DN*. Detection of NF1 mutations utilizing the protein truncation (PTT). Methods Mol Biol 2003;217: 315–27.
144. *Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC i sur*. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA 1997;278:51–7.
145. *Wolkenstein P, Freche B, Zeller J, Revuz J*. Usefulness of screening investigations in neurofibromatosis type 1. A study of 152 patients. Arch Dermatol 1996;132:1333–6.
146. *Listernick R, Louis DN, Packer JR, Gutmann DH*. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: Consensus statement from the NFl optic pathway glioma task force. Ann Neurol 1997;41: 143–9.

ALZHEIMEROVA BOLEST: SUVREMENI DIJAGNOSTIČKI PRISTUP TEMELJEN NA DOKAZIMA

CURRENT CONCEPT OF DIAGNOSTIC PROCEDURE IN ALZHEIMER'S DISEASE: AN EVIDENCE BASED APPROACH

DARIJA MAHOVIĆ, MARINA BOBAN, TOMISLAV BABIĆ*

Deskriptori: Alzheimerova bolest – dijagnostika; Medicina temeljena na dokazima

Sažetak. Cilj ovog članka je dati preporuke za pravodobno otkrivanje Alzheimerove bolesti (AB) temeljeno na dokazima, čime se liječnicima određuju smjernice za optimalno prepoznavanje bolesnika s AB. Također, namjera je unificirati dijagnostički plan bolesnika s demencijom u skladu s objektivnim i specifičnim mogućnostima kod nas. Temeljni dijagnostički postupak se sastoji primarno od anamneze i kliničkog pregleda uz racionalnu uporabu neuroimaginga, elektrofizioloških i laboratorijskih postupaka. Primjena ovih smjernica u medicinskoj praksi kod nas bila bi solidan temelj za buduće epidemiološke i kliničke multicentrične studije s ciljem ranog otkrivanja ovih bolesnika.

Descriptors: Alzheimer disease – diagnosis; Evidence-based medicine

Summary. The aim of this article is to provide evidence-based recommendations for early diagnosis of Alzheimer's disease (AD) and hereby to give clinician the guidelines for optimal detection of patients with AD. Our intention is also to unify diagnostic schemes in accordance with our objective and specific possibilities. Basic diagnostic procedures primaruly are

* **Klinika za neurologiju, KBC Zagreb** (mr. sc. Darija Mahović, dr. med.; Marina Boban, dr. med.; doc. dr. sc. Tomislav Babić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. T. Babić, Klinika za neurologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 25. rujna 2003., prihvaćeno 30. lipnja 2005.

anamnesis and clinical examination with rational usage of neuroimaging, electrophysiological and laboratory procedures. Using these guidelines in medical practice in Croatia would be a solid basis for future epidemiological and clinical multicenter studies.

Liječ Vjesn 2005;127:311–315

Alzheimerova bolest (AB) progresivna je degenerativna bolest središnjega živčanog sustava koja se klinički očituje kao propadanje intelektualnih (kognitivnih) sposobnosti uz promjenu ponašanja i ličnosti, u tolikoj mjeri da ometa svakodnevnu aktivnost bolesnika i značajno smanjuje kvalitetu njegova života.

Dijagnostika Alzheimerove bolesti zahtijeva multidisciplinarni pristup u kojem pravodobna i ispravna dijagnoza omogućuje adekvatno planiranje medicinskog i psihosocijalnog zbrinjavanja, i bolesnika i članova njihovih obitelji koji često podnose najveći psihički teret bolesti. Nažalost, još uvijek većinu bolesnika dovode liječniku prekasno, najčešće sa simptomima i znakovima bolesti toliko izraženima da u značajnoj mjeri ometaju socijalno funkcioniranje bolesnika. Stoga je važna uloga liječnika opće medicine koji će prepoznati bolesnika s demencijom te ga uputiti specijalistu neurologu i gerontologu, koji će poduzeti sve moguće postupke u cilju utvrđivanja oblika demencije i adekvatnog liječenja. Mali broj registriranih bolesnika s ovom bolesti u Hrvatskoj posljedica je relativno malog broja neurologa koji se bave ovom problematikom. Cilj ovog članka je definirati ulogu neurologa u prepoznavanju demencije i AB te dati preporuke za adekvatnu i pravodobnu dijagnozu bolesti.

Uloga neurologa u postavljanju dijagnoze Alzheimerove bolesti

Mnoge se bolesti manifestiraju intelektualnim propadanjem. Neke od njih predstavljaju primarnu bolest mozga, dok je u drugih intelektualno propadanje posljedica sistemske bolesti. Uloga neurologa u svakodnevnoj praksi je otkrivanje i klasificiranje intelektualnog poremećaja te adekvatno zbrinjavanje bolesnika. Za to je, osim znanja, iskustva i vještine, potrebno imati dovoljno strpljenja, pogotovo stoga što dijagnozu AB nije moguće potvrditi za života bolesnika, već je ona temeljena prije svega na vjerojatnosti.

Pojam demencije ne uključuje specifičan uzrok niti patološki proces. Danas je poznato 50-ak bolesti koje mogu uzrokovati demenciju, od kojih je najčešća AB na koju otpada oko dvije trećine svih demencija. To je progresivna, neurodegenerativna bolest od koje uglavnom obolijevaju ljudi starije životne dobi, iako se ponekad javlja i kod mlađih bolesnika. Bolest je dobila ime po njemačkome neurologu Aloisu Alzheimeru koji je 1907. godine prvi opisao 51-godišnju bolesnicu sa simptomima paranoidnih ideja, gubitka pamćenja i poremećaja govora. Bolest je imala progresivni tijek te je bolesnica pet godina nakon početka prvih simptoma umrla.[1] Na obdukciji su, osim izrazite moždane atrofije, upotrebom tada novodostupnog srebrnog bojenja po Bielschowskom, zamijećene patološke zone bujanja unutar citoplazme živčanih stanica koje danas nose naziv Alzheimerove neurofibrilirane promjene.

Incidencija klinički dijagnosticirane Alzheimerove bolesti slična je u cijelom svijetu i upravo je proporcionalna životnoj dobi. Prosječna godišnja incidencija u populaciji mlađoj od 60 godina iznosi 3 na 100.000 stanovnika, dok u populaciji starijoj od 60 godina taj broj iznosi 125 na 100.000 bolesnika. Incidencija Alzheimerove bolesti je podjednaka među spolovima, dok je prevalencija značajno viša u žena, što je vjerojatno posljedica nešto duljeg prosječnog životnog vijeka žena.[2]

Etiologija i čimbenici rizika

Uzrok nastanka Alzheimerove bolesti nije poznat, međutim, epidemiološke studije nedvojbeno pokazuju da su starenje, nasljeđivanje specifičnih gena i posjedovanje genotipa apo E4 povezani s povećanim rizikom od nastanka bolesti.

Dosadašnje studije molekularne genetike utvrdile su najmanje četiri nasljedna oblika Alzheimerove bolesti.[3] Tako je u nekih bolesnika s autosomno-dominantnim oblikom nasljeđivanja opisan defektan gen smješten na 21. kromosomu, koji se nalazi u neposrednoj blizini beta-amiloid gena koji kodira beta-amiloid-prekursor protein (beta APP). Mutacije na tom genu odgovorne su za malen postotak oboljelih rođaka. Učestaliji oblik nasljedne Alzheimerove bolesti uzrokovan je mutacijama gena smještenih na kromosomu 14 i kromosomu 1 koji enkodiraju proteine pod nazivom presenilin 1 i presenilin 2. Kod obiteljskih oblika Alzheimerove bolesti početak bolesti je raniji nego u sporadičnih oblika. U tih je bolesnika veća učestalost epilepsije, afazije, paratonije i mioklonusa.

Apolipoprotein E, regulator lipidnog metabolizma, genski je marker koji se dovodi u vezu s incidencijom Alzheimerove bolesti. Gen koji je odgovoran za sintezu tog proteina smješten je na kromosomu 19. Apolipoprotein E nalazi se u tri izoforme (E3, E4 i E2), od kojih se genotip apo E4 povezuje s povećanim rizikom od obolijevanja od Alzheimerove bolesti. Nasuprot tomu je izoforma E2 manje učestala. Prisutnost genotipa apo E4 povezana je s kasnijim početkom nasljednog oblika bolesti.[4]

Mogući čimbenici koji povećavaju rizik od nastanka Alzheimerove bolesti su i trauma glave, bolesti štitnjače, depresivna stanja,[5] niži stupanj edukacije, iako njihova uloga nije jednoznačno potvrđena. Nasuprot tomu smatra se da dugotrajna terapija nesteroidnim protuupalnim lijekovima[6] i statinima[7] smanjuje rizik od nastanka Alzheimerove bolesti.

Patologija i patofiziologija Alzheimerove bolesti

U uznapredovalom stadiju Alzheimerove bolesti mozak je bolesnika difuzno atrofičan, dok je ukupna težina mozga smanjena za 20 i više posto. Makroskopski gledano, kortikalni konvoluti su suženi, cerebralni sulkusi prošireni, a treća i postranične moždane klijetke u različitu su opsegu simetrično proširene. Gledano svjetlosnim mikroskopom, uočavaju se široka područja bez živčanih stanica (više od 40% stanica većih od 90 milimikrona zauvijek propada), dok su preostale stanice smanjena volumena sa smanjenim dendritima i gubitkom sinapsa. Posebno obilježje neuropatologije Alzheimerove bolesti daju tri mikroskopske promjene: Alzheimerove neurofibrilarne promjene, senilni plak i granulovakuolarna degeneracija živčanih stanica.[8,9] Patofiziološki mehanizam nastanka Alzheimerove bolesti još nije potpuno objašnjen. Premda je Alzheimerova bolest obilježena poremećajem unutar svih znanih neurotransmitorskih sustava (noradrenergički, GABA-ergički, serotoninergički, glutamatni, peptidergički),[8] čini se da su kognitivne promjene uzrokovane ponajprije degeneracijom kolinergičkih neurona u

kori velikog mozga i hipokampusa, što dovodi do smanjene kolinergičke transmisije.[10,11]

Osim poremećaja funkcije neurotransmitora u bolesnika s Alzheimerovom bolesti uočena je pojačana lokalna upalna reakcija (pojava upalnih citokina, aktivacija komplementa, aktivacija mikroglije), pojačana aktivnost slobodnih radikala kisika,[12] smanjena sposobnost moždanih stanica za iskorištavanjem raspoložive glukoze te smanjen protok krvi kroz mozak.[13]

Klinička slika

Simptomi Alzheimerove bolesti nastupaju postepeno, gotovo neprimjetno, tako da ni bolesnik ni njegova obitelj ne mogu odrediti točan početak. U ranoj fazi bolesti bolesnik počinje zaboravljati svakodnevne, relativno nebitne činjenice (npr. rijetko spominjana imena ljudi, rijetko upotrebljavane riječi), no ubrzo zaboravlja dogovore i obaveze te važne činjenice iz svakodnevnog života (npr. da plinsko kuhalo treba zatvoriti, isključiti struju). Time postupno postaje ovisan o manjem ili većem stupnju tuđe pomoći. Obično se navodi da bolesnik najprije gubi sposobnost zapamćivanja novonaučenih sadržaja, dok oni ranije naučeni ostaju dugo sačuvani, iako prema nekim autorima to nije pravilo.[14] U uznapredovalom stadiju bolesti bolesnik se ne sjeća imena rođaka i bliskih osoba, zanimanja, školovanja, imena djece, pa ni vlastitog imena. Te praznine u sjećanju premošćuje konfabulacijama. Kako smetnje pamćenja postaju sve izraženije, uočavaju se i drugi poremećaji kognitivnih sposobnosti. Bolesnikov govor postaje usporen zbog nesposobnosti pronalaženja adekvatnih riječi, a slično se događa i kod pisanja. Ukupni vokabular biva znatno smanjen te govor postaje stereotipan i siromašan. Bolesnik ponavlja postavljeno pitanje prije nego na njega odgovori, a kasnije ponavlja svaku izgovorenu riječ *(echolalia)*. Također ubrzo biva narušena sposobnost pisanja te računanja *(dyscalculia)* pa bolesnik nije sposoban izvesti najjednostavnije matematičke zadatke. Snalaženje u prostoru postaje otežano zbog čega bolesnik nije sposoban pronaći put kući, ne može voziti ili parkirati auto niti slijediti upute kako da pronađe cilj. Kasnije tijekom bolesti bolesnik više ne zna upotrebljavati svakodnevne predmete u kući (npr. pri jelu, održavanju osobne higijene, kuhanju, pranju) pa konačno samo osnovne, prividno automatske radnje, ostaju očuvane. Usporedno s gubitkom opisanih kognitivnih sposobnosti *(amnesia, dysphasia, dyscalculia, agnosia, apraxia)* vidljivi su poremećaji prosuđivanja i ponašanja. Nerijetko, nerazumne poslovne odluke, osobito u poslovima s novcem, mogu biti prvi znak bolesti i razlog posjeta liječnika. U kasnijem tijeku bolesti bolesnik može postati apatičan i nezainteresiran ili pak agitiran i nemiran. Uskoro počinje zanemarivati svoj izgled, postaje paranoidan, poremećen mu je ritam sna i budnosti, a nerijetko su prisutne obmane osjetila. Bolesnik postaje egocentričan, zajedljiv, sumnjičav prema članovima obitelji, dok s druge strane ostaje potpuno indiferentan na događaje koji u zdravih osoba pobuđuju osjećaje. Stabilni brakovi često propadaju zbog bolesnikove zaluđenosti mlađom osobom, dok seksualna indiskrecija sablažnjava okolinu. Bolesnik zanemaruje potrebu za hranom što dovodi do gubitka tjelesne težine. To se često zanemaruje pa je uzrok suvišnih medicinskih pretraga. U uznapredovalom stadiju bolesti prisutni su znakovi oštećenja frontalnog korteksa (primitivni refleksi, paratonija, disinhibicija), gubitak kontrole sfinktera i gubitak posturalnih refleksa te bolesnik ostaje prikovan za krevet. Iako bolest može potrajati i dulje od 10 godina, iznenađuje da kortikospinalni, kortikosenzorni i vidni putovi ostaju relativno pošteđeni. Stoga pojava kliničkih znakova lezije ovih putova upućuje prije svega na pogrešnu dijagnozu.

Klinički pregled

Zadaća je kliničara da prepozna sindrom demencije i odredi njegov uzrok. Na postojanje demencije upućuje pojava kognitivnih smetnji, smetnji ponašanja te s tim u vezi i otežano obavljanje svakodnevnih obveza. Anamneza bi trebala biti usmjerena specifičnim kognitivnim promjenama te promjenama ponašanja, kao i njihovoj dinamici tijekom određenog razdoblja. Budući da bolesnik s demencijom vrlo često nije svjestan svoje bolesti, većina pouzdanih anamnestičkih podataka prikuplja se od članova obitelji bolesnika. U bolesnika je nužno učiniti standardni neurološki pregled koji uključuje ispitivanje funkcije kranijalnih živaca, motorne i senzorne funkcije, refleksa, mišićnog tonusa te pokuse koordinacije. Važno je naglasiti da su bolesnici u početnoj fazi Alzheimerove bolesti bez jasnog neurološkog ispada.

Osim uobičajenoga neurološkog pregleda, pregled bolesnika sa sumnjom na Alzheimerovu bolest morao bi obuhvatiti pregled kognitivnih sposobnosti i bihevioralnih osobina, a također bi trebalo dobiti uvid u bolesnikove svakodnevne aktivnosti.[15]

Procjena pojedinačnih kognitivnih funkcija s pomoću odgovarajućih neuropsiholoških testova vrlo je korisna pri postavljanju dijagnoze Alzheimerove bolesti. Postoje brojni kvantitativni testovi za procjenu pojedinačnih kognitivnih funkcija, međutim njihov je nedostatak što nisu standardizirani i dostupni u svakodnevnome kliničkom radu. U kliničkoj se praksi najefikasnijim testom za globalnu procjenu kognitivnih funkcija pokazao Mini Mental Status Examination.[16] On uključuje procjenu vremensko-prostorne orijentacije, procjenu trenutačnog pamćenja, sposobnost računanja, čitanja, pisanja i precrtavanja. Neurolog bi, također, tijekom pregleda bolesnika morao steći uvid u bolesnikovu sposobnost apstraktnog mišljenja i prosuđivanja, bolesnikove izvršne sposobnosti te vremensko-prostornu orijentiranost bolesnika. To se postiže odgovarajućim kratkim pitanjima i testovima.[17]

Otkrivanje smetnji ponašanja može za neurologa koji se svakodnevno ne susreće s ovim bolesnicima biti velik problem. Naime, smetnje ponašanja rijetko kada u ovih bolesnika nastupaju u samom početku bolesti, a kada se pojave, često su takvog intenziteta da svojom ozbiljnošću nadilaze ostale manifestacije bolesti. Smetnje ponašanja se mogu manifestirati kao apatija, anhedonija, depresija, disforija, euforija, disinhibicija, uznemirenost, agresivnost, psihotičnost s halucinacijama, depersonalizacijom, paranoidnim idejama itd. Za ukupnu procjenu intenziteta ovih smetnji, kao i za procjenu učinka odgovarajuće farmakoterapije, razvijeno je nekoliko ocjenskih ljestvica od kojih je u kliničkoj praksi trenutačno najpopularniji Cummingsov neuropsihijatrijski inventorij[18] koji je preveden i validiran za hrvatsko govorno područje.

Detaljan klinički pregled sa sumnjom na Alzheimerovu bolest je nuždan kako bi se stekao uvid u opseg bolesnikovih dnevnih aktivnosti a one se usporedile s bolesnikovim premorbidnim stanjem. Ovo je neobično važno jer se time ocjenjuje opseg tuđe pomoći potreban bolesniku u pojedinim stadijima bolesti. Ukupna dnevna aktivnost bolesnika procjenjuje se odgovarajućim generičkim ljestvicama dnevne aktivnosti koje su u tu svrhu standardizirane i validirane.[19]

»Neuroimaging« postupci

U dijagnostičkom postupku bolesnika s Alzheimerovom demencijom »neuroimaging« postupci služe primarno za isključenje postojanja drugih, najčešće spaciokompresivnih intrakranijskih procesa koji mogu biti praćeni sindromom demencije. U idealnim bi uvjetima strukturni »neuroimaging« (CT ili MRI) trebalo učiniti svim bolesnicima sa sumnjom na demenciju. Koronalnim prikazom medijalnog temporalnog režnja s pomoću magnetske rezonancije u uznapredovaloj Alzheimerovoj bolesti, vidljiva je atrofija hipokampusa s pripadajućim povećanjem temporalnih rogova postraničnih klijetki koja korelira s gubitkom kognitivnih funkcija tih bolesnika.[20] Također se u ovih bolesnika s pomoću kompjutorizirane tomografije, a osobito magnetskom rezonancijom mogu prikazati vaskularna oštećenja bijele tvari odnosno bazalnih ganglija koja mogu izmijeniti tok bolesti. Kompjutorizirana tomografija mozga obično je dostatan dijagnostički postupak u bolesnika s progresivnom demencijom bez drugih neuroloških znakova, dok u slučaju prisutnosti drugih neuroloških znakova (rigiditet, asimetrija refleksa, patološki refleksi) prednost ima magnetska rezonancija mozga.

Tehnike funkcionalnog »imaginga«, single photon emission computed tomography (SPECT) i photon emission tomography (PET), ne rabe se u rutinskoj praksi, međutim, mogu biti korisni postupci pri sumnji na Alzheimerovu demenciju u bolesnika s urednim nalazom strukturnih prikaza mozga. Tako hipoperfuzija temporoparijetalno utvrđena SPECT-om te hipometabolizam utvrđen PET-om upućuju na Alzheimerovu bolest. Prema nekim autorima smanjena perfuzija medijalnoga temporalnog režnja može biti najraniji znak bolesti.[21]

Laboratorijske pretrage

Premda se pretrage krvi i seruma tradicionalno smatraju važnim dijelom dijagnostičkog postupka u bolesnika s demencijom, njihova je vrijednost u svakodnevnoj praksi mnogo manja od očekivane. Ove su pretrage korisnije u otkrivanju eventualnog komorbiditeta nego uzroka demencije.[15] Ipak ne treba zaboraviti da hipokromna anemija zbog nedostatka željeza, nedostatak vitamina B_{12} u serumu i hipotireoza mogu katkada biti praćene kognitivnim smetnjama, iako je pitanje je li izolirana prisutnost sindroma demencije u ovim stanjima ikada dokazana. Progresivna paraliza zbog infekcije treponemom palidum danas je relativno rijetka bolest, no ne treba zaboraviti da ovo stanje, jednako kao i AIDS, može dati kliničku sliku identičnu Alzheimerovoj bolesti. Stoga u diferencijalnodijagnostičkom postupku valja poduzeti odgovarajuće serološke pretrage. Pretrage cerebrospinalnog likvora s testiranjem bioloških markera Alzheimerove bolesti, kao što su tau-protein i topljivi beta-amiloid, komercijalno su dostupne, međutim njihova dijagnostička vrijednost nije potpuno potvrđena.[22]

Elektroencefalografija (EEG) ima vrijednost u diferencijalnoj dijagnozi brzo progresivnih demencija uzrokovanih toksičnim ili metaboličkim poremećajima ili u slučaju Creutzfeld-Jakobove bolesti, dok u otkrivanju ranog stadija Alzheimerove bolesti nema značenja. U uznapredovalom stadiju bolesti moguće je zapaziti generalizirano usporenu cerebralnu aktivnost. Biopsija mozga je postupak koji direktno dokazuje postojanje Alzheimerove bolesti, no zbog etičkih, kao i omjera rizičnosti i korisnosti nije indicirana u dijagnostici Alzheimerove bolesti.

Gensko testiranje ima važnost jer u nekih bolesnika s pozitivnom obiteljskom anamnezom je moguće identificirati mutaciju odgovarajućega gena. Ovaj postupak međutim povlači mnogo etičkih dilema i nikako ga nije preporučljivo poduzimati prije detaljnog razgovora s članovima obitelji koji su zainteresirani za rezultat ovakvog testiranja. Apolipoprotein E, regulator lipidnog metabolizma, genski je pokazatelj, koji se dovodi u vezu s pojavom Alzheimerove bolesti.[4] Međutim, samo posjedovanje alela apo E4 bez ostalih kliničkih parametara nije dovoljno senzitivan i specifičan prediktor bolesti. Također, s obzirom na to da se Alzheimerova bolest javlja i u ljudi bez alela apo E4, dok se u nekih osoba kod kojih je taj alel prisutan bolest ne javlja, određivanje genotipa se ne preporučuje u rutinskoj kliničkoj praksi.[23]

Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

S obzirom na veliku učestalost, dijagnostička evaluacija bolesnika s demencijom predstavlja izazov i za neurologe i za liječnike primarne zdravstvene zaštite i psihijatre. Teškoće u dijagnosticiranju te opći nedostatak znanja o patofiziologiji i liječenju rezultirali su mnogim pogreškama u djelotvornom zbrinjavanju bolesnika s Alzheimerovom demencijom. Osim toga niz bolesti može u kliničkoj slici uključivati sindrom demencije poput infektivnih bolesti (sifilis, AIDS), intrakranijskih ekspanzivnih procesa, normotenzivnog hidrocefalusa, nedostatka vitamina B_{12}, hipotireoze pa čak i hipokromne anemije. Vrlo ozbiljan dijagnostički problem predstavlja depresija, kao i demencija tipa frontotemporalne degeneracije, vaskularne demencije ili demencije Lewijevih tjelešaca.

S obzirom na to da ni jedna dijagnostička metoda nije dovoljno specifična za postavljanje dijagnoze Alzheimerove bolesti, razvijeni su razni kriteriji za dijagnozu bolesti od kojih je za kliničku praksu najprikladniji kriterij National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) i Alzheimer's disease and Related Diseases Association (ADRDA).[24] Po tom kriteriju dijagnoza vjerojatne Alzheimerove bolesti postavlja se ako su zadovoljeni ovi uvjeti: 1) prisutnost demencije utvrđene kliničkim pregledom, MMSE-om te drugim neuropsihološkim testovima; 2) početak bolesti nakon 40. godine života; 3) poremećaj barem dviju kognitivnih funkcija s progresivnim pogoršanjem; 4) uredno stanje svijesti; 5) nepostojanje sistemskih ili drugih bolesti mozga koje izazivaju sindrom progresivne demencije. Sigurna potvrda dijagnoze Alzheimerove bolesti je zadovoljenje nabrojenih kriterija i patohistološka slika.

Ako se ovi kriteriji striktno poštuju i cijeli dijagnostički postupak izvede sukladno s preporukama, točnost dijagnoze Alzheimerove bolesti je 80–85%. U ostalim se slučajevima radi o drugim demencijama bez pridruženih neuroloških znakova poput frontotemporalne degeneracije, mezolimbičke ili talamičke demencije itd. S obzirom na to da je zbrinjavanje ovih tipova demencije vrlo slično zbrinjavanju Alzheimerove bolesti, možemo zaključiti da gore spomenuti kriteriji za dijagnozu Alzheimerove bolesti zadovoljavaju.

LITERATURA

1. *Alzheimer A*. Über eine eigenartige Erkranung der Hirnrinde. Allg Z Psychiatr 1907;64:146.
2. *Victor M, Ropper AH*. Degenerative diseases of the nervous system. U: Victor M, Ropper AH, ur. Adams and Victor's Principles of Neurology. New York: Mc Graw-Hill Professional; 2001, str. 1109–18.
3. *St George-Hyslop PH*. Molecular genetics of Alzheimer disease. Semin Neurol 1999;19:371–83.
4. *Saunders AM*. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: an update on genetic and functional analyses. J Neuropathol Exp Neurol 2000;59: 751–8.

5. *Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF i sur*. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. Neurology 2002; 59:364–70.
6. *McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG*. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. Neurology 1996;47:425–32.
7. *Crisby M, Carlson LA, Winblad B*. Statins in the prevention and treatment of Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2002;16: 131–6.
8. *Sasaki H, Muramoto A, Kanazawa I i sur*. Regional distribution of amino acid transmitters in postmortem brains of presenile and senile dementia of Alzheimer rype. Ann Neurol 1986;19:263–9.
9. *Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR*. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. Science 1982;215:1237–9.
10. *Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL i sur*. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. Ann Neurol 1983;13:243–8.
11. *Thang X*. Cholinergic activity and amyloid precursor protein processing in aging and Alzheimer's disease. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord 2004;3:137–52.
12. *Van Rensburg SJ, Van Zyl J, Hon D i sur*. Biochemical model for inflammation of the brain: the effect of iron and transferrin on monocytes and lipid peroxidation. Metab Brain Dis 2004;19:97–112.
13. *Chase TN, Foster NL, Mansi L*. Alzheimer's disease and the parietal lobe. Lancet 1983;2:225.
14. *Albert MS, Butters N, Brandt J*. Patterns of remote memory in amnestic and demented patient. Arch Neurol 1981;38:495–500.
15. *Waldemar G, Dubois B, Emre M, Scheltens P, Tariska P, Rossor M*. Diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia. The role of neurologists in Europe. European Federation of Neurological Societies. Eur J Neurol 2000;7:133–44.
16. *Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR*. »Mini-Mental State«. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatric Res 1975;12:189–98.
17. *Strub RL, Black FW*. The Mental Status Examination in Neurology. Philadelphia: FA Davis Company;2000.
18. *Cummings JL, Mega M, Gray K i sur*. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology 1994;44:2308–14.
19. *Lawton MP, Brody EM*. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 1969;9:179–86.
20. *Laakso MP, Soininen H, Partanen K i sur*. Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: correlation with memory functions. J Neural Transm Park Dis Dement Sect 1995;9:73–86.
21. *Johnson KA, Jones K, Holman BI i sur*. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. Neurology 1998;50:1563–71.
22. *Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A i sur*. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid (1–42) and tau levels in CSF. Neurology 1999;52:1555–62.
23. American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer disease. Statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer disease. JAMA 1995; 274:1627–9.
24. *McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM*. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984;34:939–44.

* * *

Vijesti
News

Hrvatsko društvo za gerontologiju i gerijatriju HLZ-a
Centar za gerontologiju Zavoda za javno zdravstvo Grada Zagreba
Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi za zaštitu zdravlja starijih ljudi

organiziraju

2. HRVATSKI GERONTOLOŠKI KONGRES
s međunarodnim sudjelovanjem

Opatija, 9.—12. ožujka 2006.

Glavne teme kongresa:

1. Gerontologija i prevencija za starije osobe u svijetu i u Hrvatskoj
2. Gerijatrija s konkretnim primjerima iz prakse i projekcija gerijatrijske zdravstvene skrbi
3. Razvoj ekonomije i gospodarstva tijekom starenja pučanstva i mirovinski fondovi
4. Znanstvene spoznaje o teorijama starenja

Zadnji rok za slanje sažetaka: 15. studenoga 2005.
Zadnji rok za prihvaćanje sažetaka: 1. prosinca 2005.

Obavijesti: dr. Goran Perko, tel.: 01/4696-176; 01/4696-164; faks: 01/4678-016,
e-mail: gerontologija@publichealth-zagreb.hr

KOTIZACIJE: 1. specijalisti: uplata do 15. 11. 2005. – 990,00 kn; članovi HDZGIG HLZ-a – 700,00 kn; uplata nakon 15. 11. 2005. – 1.100,00 kn; 2. specijalizanti i poslijediplomanti 300,00 kn; 3. studenti, umirovljeni liječnici, ostali umirovljeni stručnjaci drugih profila koji se bave ili su se bavili zaštitom zdravlja starijih osoba 10,00 kn. U kotizaciju je uključen PDV od 22%.

UPLATA KOTIZACIJA: Broj žiro računa: 2340009-110075271, PBZ d.d. Zagreb uz naznaku za 2. Hrvatski gerontološki kongres. Broj deviznog računa: 2500-9900000-313623, PBZ d.d. Zagreb uz naznaku za 2. Hrvatski gerontološki kongres.

KONZERVATIVNO LIJEČENJE BENIGNE HIPERPLAZIJE PROSTATE

MEDICAL THERAPY OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

SILVIO ALTARAC*

Deskriptori: Hiperplazija prostate – liječenje

Sažetak. Svrha liječenja benigne hiperplazije prostate sastoji se u ublažavanju smetnji donjeg dijela urinarnog trakta, i to osobito izlaznog dijela mokraćnog mjehura, time i u poboljšanju pražnjenja mokraćnog mjehura, zatim, ublažavanju nestabilnosti detruzora, uklanjanju bubrežne insuficijencije i u prevenciji budućih epizoda makroskopske hematurije, infekcije urinarnog trakta i urinarne retencije. Naglasak konzervativnog liječenja je na prevenciji razvoja i/ili progresije benigne hiperplazije prostate. Konzervativno liječenje benigne hiperplazije prostate uključuje biljne ekstrakte, alfa-antiadrenergike i inhibitore 5-alfa-reduktaze. Klinička zapažanja navode na pretpostaku da je kombinirana terapija učinkovitija od monoterapije, samo alfa-antiadrenergicima ili samo inhibitorima 5-alfa-reduktaze.

Descriptors: Prostatic hyperplasia – therapy

Summary. The aim of treatment for benign prostatic hyperplasia is relieving lower urinary tract symptoms, desreasing bladder outlet obstruction, improving bladder emptying, ameliorating detrusor instability, reversing renal insufficiency, and preventing future episodes of gross hematuria, urinary tract infection and urinary retention. A potent role of medical therapy is to prevent the development and/or progression of benign prostatic hyperplasia. Medical therapies investigated for benign prostatic hyperplasia include plant extracts, alpha adrenergic blockers and 5-alpha-reductase inhibitors. Clinical observations suggest that the efficacy of combination therapy could be superior to that of individual monotherapies.

Liječ Vjesn 2005;127:316–323

Benigna hiperplazija prostate (BHP) uglavnom je stromalni proces tkiva prostate koje pokazuje povećani omjer stromalnih u odnosu na epitelne elemente uz pojačano stvaranje kolagena tipa I i IV i smanjeno stvaranje kolagena tipa III.[1] Djavan i sur.[1] opisuju smanjeno stvaranje mRNK gena za elastin u prijelaznoj zoni prostate. Epitel prostate čine sekretorne epitelne stanice (najbrojnije, potpuno diferencirane, bogate kiselom fosfatazom i PSA, te keratinom tipa 8, 18 i 19), bazalne stanice (čine manje od 10% ukupnog broja stanica, malene su, nediferencirane i pluripotentne, bogate keratinom tipa 4, 5 i 6) i neuroendokrine stanice (bogate serotoninom).

Opstruktivne smetnje mokrenja dovode do hipertrofije/hiperplazije glatkomišićnog detruzora. Usprkos ukupnomu povećanju mišićne mase, pražnjenje mokraćnog mjehura je otežano zbog smanjene kontraktilne sposobnosti glatkog mišićja.[2] Cher i sur.[3] potvrdili su da subvezikalna opstrukcija uzrokuje smanjenu ekspresiju mRNK gena teškog lanca miozina.

Kliničke manifestacije BHP-a uključuju smetnje donjeg dijela urinarnog trakta, prije poznate pod nazivom »prostatizam«, zatim slabo pražnjenje mokraćnog mjehura, urinarnu retenciju, nestabilnost detruzora, infekcije urinarnog trakta, hematuriju i renalnu insuficijenciju. Simptomatska BHP utječe na kvalitetu života, ali rijetko ugrožava život. Bolesnici s BHP-om koji imaju recidivne urinarne retencije, recidivne urinarne infekcije, recidivne makrohematurije, kamenac u mokraćnom mjehuru i/ili renalnu insuficijenciju imaju apsolutnu indikaciju za kirurški zahvat, jer se u njih mogu razviti ozbiljne i za život opasne komplikacije ako se ne tretiraju kirurški. Transuretralna kateterizacija ima za posljedicu bakterijsku kolonizaciju u stopi od 4% po danu,[4] zbog čega je urinarna kateterizacija prije kirurškog zahvata udružena s povećanim rizikom od sepse i krvarenja. Mortalitet od BHP-a u Europi je pao između ranih 1950-ih i kasnih 1990-ih s 5,9 na 3,5 na milijun muškaraca, što je više od 1,8/106 u SAD-u i 1,4/10[6] u Japanu u kasnim 1990-im.[5] Motivacija bolesnika da potraže pomoć ovisi o tome koliko su njihove smetnje izražene, tj. koliko utječu na kvalitetu njihova života. Visina simptomskog skora sama po sebi nije dovoljna indikacija za odluku o načinu liječenja. U odsutnosti apsolutne indikacije za kiruršku intervenciju, bolesnici se često odlučuju samo za praćenje, budući da odgađanje liječenja najčešće nema ireverzibilne posljedice. U studiji sa 670 muškaraca koji su se u Nizozemskoj javili svom urologu, njih 41% odabralo je samo praćenje.[6] Terapijske mogućnosti koje su na raspolaganju u rasponu su od praćenja, preko konzervativnog liječenja (fitoterapija, alfa-antiadrenergici, inhibitori S-alfa-reduktaze) i minimalno invazivnog oblika liječenja (balonska dilatacija, postavljanje intraprostatične UroLume mrežice, transuretralna mikrovalna termoterapija, transuretralna ablacija iglom) pa sve do kirurškog tretmana (transuretralna incizija [TUIP] ili resekcija prostate [TURP], i otvorena prostatektomija). Svaki pojedini terapijski pristup BHP-u ima svoje dobre i loše strane.[7]

* **Urološki odjel Opće bolnice Zabok** (dr. sc. Silvio Altarac, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. S. Altarac, Urološki odjel Opće bolnice Zabok, Trg Dragutina Domjanića 6, 49 210 Zabok

Primljeno 1. prosinca 2003., prihvaćeno 27. svibnja 2005.

Muškarci s BHP-om mogu biti liječeni alfa-l-adrenergičkim blokatorom koji relaksira glatku muskulaturu prostate ili lijekom koji inhibira 5-alfa-reduktazu *(finasterid)* i time smanjuje koncentraciju tkivnog androgena. Temeljeno na VA kooperativnoj studiji (Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group),[8] činilo se da kombinacijska terapija nema prednost u odnosu na monoterapiju. U studiju je bilo uključeno 1229 muškaraca, i nakon godinu dana praćen je učinak placeba, *finasterida* (5 mg na dan), *terazosina* (10 mg na dan) i *finasterida + terazosina* na American Urological Association (AUA) simptomski skor (smanjenje simptomskog skora redom za 2,6, 3,2, 6,1 i 6,2 jedinice) i na mlaz mokraće (došlo je do poboljšanja mlaza redom za 1,4, 1,6, 2,7 i 3,2 ml/s) (tablica 1). Lepor i sur. nalaze *terazosin* i kombinacijsku terapiju[8] značajno učinkovitijom (p<0,001) od *finasterida* i placeba, a terazosin sam nije bio ništa manje učinkovit od kombinacijske terapije *terazosin + finasterid*.[8,9]

Kirby i sur.[10] pratili su u prospektivnoj, dvostruko-slijepoj, placebom kontroliranoj studiji PREDICT (Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Trial) 1095 muškaraca u dobi od 50 do 80 godina tretiranih *doksazosinom* (8 mg), *finasteridom* (5 mg), kombinacijom *doksazosina* i *finasterida* ili placebom. *Doksazosin* je započet s 1 mg na dan i titriran do najviše 8 mg na dan tijekom približno 10 tjedana, a praćena je promjena bazičnih vrijednosti IPSS-a (International Prostate Symptom Score) i maksimalnog mlaza mokraće (maximal urinary flow rate, Qmax). *Doksazosin* i kombinacija *doksazosin + finasterid* statistički su značajno (p<0,05) poboljšali IPSS i Qmax u usporedbi s placebom i samim *finasteridom* (tablica 2).

Tablica 1. *Usporedba placeba, finasterida, terazosina i kombinirane terapije: VA kooperativna jednogodišnja studija (prema Lepor i sur., 1996)*[8]
Table 1. *Comparison of placebo, finasteride, terazosin and combination therapy: VA cooperative one-year study (from Lepor et al, 1996)*[8]

Parametri Parameters	Razlike na početku i na kraju studije Differences between initial and final study visits			
	Placebo	Finasterid Finasteride	Terazosin Terazosin	Kombinirana terapija Combination therapy
AUA SI	–2,6	–3,2	–6,1*	–6,2*
PFR	+1,4	+1,6	+2,7*	+3,2*
PV	+0,5	–6,1*	+0,5	–7,0*

* P<0,001 u odnosu na placebo/relative to placebo
VA – Veterans Affairs; AUA SI – simptomski indeks (skor) Američkog urološkog društva/American Urological Association symptom index; PFR – maksimalni mlaz mokraće (ml/s)/peak flow rate (ml/s); PV – volumen prostate (cm^3)/prostate volume (cm^3)

Tablica 2. *Usporedba placeba, finasterida, doksazosina i kombinirane terapije: PREDICT jednogodišnja studija (prema Kirby i sur., 1999)*[10]
Table 2. *Comparison of placebo, finasteride, doxazosin and combination therapy: PREDICT one-year study (from Kirby et al, 1999)*[10]

Parametri Parameters	Razlike na početku i na kraju studije Differences between initial and final study visits			
	Placebo	Finasterid Finasteride	Doksazosin Doxazosin	Kombinirana terapija Combination therapy
IPSS	–5,7	–6,6	–8,3*	–8,5*
PFR	+1,4	+1,8	+3,6*	+3,8*
AUR	1,5	1,1	0	0

* P<0,05 u odnosu na placebo/relative to placebo
PREDICT – Prospektivna europska studija doksazosina i kombinirane terapije/Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Trial; IPSS – međunarodni prostatični zbroj simptoma/international prostate symptom score; PFR – maksimalni mlaz mokraće (ml/s)/peak flow rate (ml/s); AUR – akutna urinarna retencija/acute urinary retention

Objavljivanjem studije PLESS (Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study Group),[11] inhibitorima 5-alfa-reduktaze ponovno je vraćena važnost. Studija PLESS je 4-godišnja randomizirana, dvostruko-slijepa, placebom kontrolirana studija, koja je ispitivala učinkovitost i sigurnost 5 mg *finasterida* u 3040 muškaraca dobi od 45 do 78 godina sa simptomatskom BHP-om, bez karcinoma prostate. Više nije bio naglasak samo na simptomima. Progresija bolesti postala je novi *modus operandi*. Pokušalo, se predvidjeti koji bolesnici imaju veći rizik progresije bolesti. Popularizirana je upotreba PSA u procjeni veličine prostate.[12] Roehrborn i sur. nalaze da volumen prostate i serumski PSA imaju logaritamsko-linearni odnos ovisan o dobi. U muškaraca u njihovim 50-im, 60-im i 70-im godinama s prostatom većom od 40 cm^3, PSA je redom bio veći od 1,6 ng/ml, 2,0 ng/ml i 2,3 ng/ml.[12] Preliminarni rezultati studije MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms)[13] promijenili su pristup konzervativnom liječenju BHP-a. Sudija MTOPS je multicentrična, randomizirana, placebom kontrolirana, dvostruko-slijepa studija dizajnirana da ispita dugoročnu učinkovitost alfa-antiadrenergika *doksazosina* i inhibitora 5-alfa-reduktaze *finasterida* u obliku monoterapije i u kombinaciji, radi ispitivanja prevencije i odgađanja progresije BHP-a. Prikupljani su uzorci biopsije prostate radi informacija o BHP-u na molekularnom nivou. Pokazano je da je kombinacijska terapija nedvosmisleno najbolja terapija za ublažavanje simptoma, kao i za prevenciju progresije bolesti. Gdje smo stoga sada?

Tradicionalno se uporište u liječenju BHP-a vrti oko kirurške intervencije, najčešće transuretralne resekcije prostate (TURP). Iako se bez sumnje radi o učinkovitome kirurškom zahvatu, on nije bez pridruženog morbiditeta, pa i mortaliteta. U kooperativnoj studiji 13 ustanova s uključenih 3885 bolesnika, Mebust i sur.[14] navode stopu mortaliteta TURP-a od 0,2% i rani poslijeoperacijski morbiditet od 18%. Povećan morbiditet je nađen u bolesnika kod kojih je vrijeme resekcije prostate bilo dulje od 90 minuta, zatim, kod prostate volumena većeg od 45 cm^3 prijeoperacijske akutne urinarne retencije i dobi bolesnika iznad 80 godina. Značajan komorbiditet je bio u 77% bolesnika. Operacijski mortalitet, značajan morbiditet i trajanje hospitalizacije smanjeni su u odnosu na studije otprije 15–30 godina.[14] Petogodišnji rizik od reoperacije nakon TURP-a iznosi svega 5%.[15] Komplikacije TURP-a su retrogradna ejakulacija, impotencija, poslijeoperacijska uroinfekcija i urinarna inkontinencija.

Većina muškaraca koji boluju od BHP-a preferira manje agresivne načine liječenja od TURP-a, i nakon godinu dana praćenja 85% je zadovoljno započetim konzervativnim liječenjem. Zbog morbiditeta pridruženog TURP-u nastojanja su bila na razvoju nekirurškoga konzervativnog liječenja radi ublažavanja simptoma BHP-a i poboljšanja mokrenja.

Fitoterapija

Fitoterapijski agensi čine velik dio tržišta preparata za LUTS/BHP. Široko su dostupni u trgovinama zdrave hrane, trgovinama vitamina, tradicionalnim ljekarnama i u supermarketima, a mogu se naručiti i putem web-stranica na internetu. Na tržištu se reklamiraju pod motom »promocije zdravlja prostate« i nije čudno da ih mnogi muškarci rabe. Do-

datni čimbenici koji pridonose njihovoj širokoj upotrebi jesu što se reklamiraju kao »prirodni« preparati (ne lijek), sigurni su za upotrebu, lako su dostupni (bez recepta) i marketinški se navodi da se njihovom upotrebom izbjegava kirurški zahvat na prostati. Uzimaju se na empirijskoj bazi s određenim uspjehom u ublažavanju tegoba. Njihov učinak nije sa sigurnošću dokazan prema objektivnim kriterijima.[16–18] Većina studija u kojima su ispitivani nije bila dvostruko-slijepa i kontrolirana placebom u trajanju od najmanje 6 mjeseci, zbog čega je njihov klinički učinak nesiguran. Nemoguće je uspoređivati pojedine fitoterapijske agense, bilo pojedinačne ili u multiplim ekstraktima, budući da različiti proizvodači rabe i različite procese ekstrakcije.[19–21]

Fitoterapijski produkti su ekstrakti biljnog podrijetla iz korijena, sjemenki ili kore: *Serenoa repens* i *Sabal serrulata* iz američke patuljaste palme (zrno *Saw Palmetto*), *Pygeum africanum* iz afričke šljive, *Hypoxis rooperi* iz južnoafričke trave, *Urtica dioica* iz ljute koprive, *Secale cereale* iz peludi raži, *Cucurbita pepo* iz sjemenki bundeve, *Opuntia* iz cvijeta kaktusa, *Pinus* iz cvijeta bora i *Picea* iz omorike. Sastav herbalnih ekstrakata je vrlo kompleksan i sadržava različite kemijske komponente, poput fitosterola (beta-sitosterol, delta-5-sterol, delta-7-sterol, stigmasterol, kampesterol), fitoestrogena (kumestrol, izoflavon, flavonoidi, slobodne i esterificirane masne kiseline) i terpenoida (lektini, polisaharidi, alifatski alkoholi, biljna ulja). Nije poznato koje su od tih kemijskih komponenata egzaktne »aktivne« komponente. Moguće »aktivne« komponente su slobodne masne kiseline i sitosteroli. Laboratorijskom analizom 27 različitih produkata *Serenoa repens*, samo u njih 17 nađeno je u deklariranom sastavu više od 85% slobodnih masnih kiselina. Mehanizam djelovanja pojedinih fitoterapijskih preparata općenito je nepoznat.[22] Provedene su brojne eksperimentalne studije *in vitro* i predloženi su brojni mehanizmi djelovanja. U većini tih studija davane su mnogo više doze, tzv. suprafiziološke doze u odnosu na standardne kliničke doze. Biološki su učinci ispitivani u tkivnim kulturama, što ne mora biti vjerodostojno u odnosu na učinke *in vivo*.[22] Najveća pozornost usmjerena je na tri mehanizrna djelovaja: antiinflamatorni učinak, inhibiciju 5-alfa-reduktaze i djelovanje na čimbenike rasta.

Najviše ima studija o *Serenoi repens (Saw Palmetto, Permixon)* i *Pygeum africanum* s obzirom na njihove biokemijske učinke. Paubert-Braquet i sur.[23] utvrdili su da lipidosterolični ekstrakt *Serenoe repens* utječe na proliferativni odgovor stanica prostate na bazični čimbenik rasta fibroblasta (basic fibroblast growth factor, b-FGF). Za *Serenou repens* je nađeno da uzrokuje kontrakciju epitelnih stanica prostate i da smanjujući aktivnost 5-alfa-reduktaze u različitim eksperimentalnim modelima, snižava nivo dihidrotestosterona (DHT) unutar tkiva prostate.[24,25] U 6-mjesečnoj randomiziranoj studiji Veltri i sur.[25] pratili su učinak *Serenoe repens* na jezgre prostatičnih epitelnih stanica s pomoću nuklearnih morfometrijskih deskriptora (npr. veličina, oblik, sadržaj DNK i teksturalna osobitost).

Inhibiraju li ti agensi intracelularnu aktivnost 5-alfa-reduktaze? Pokazuju li direktne ili indirektne učinke na čimbenike rasta, djelujući na celularnu proliferaciju ili na apoptozu? Odgovor je ostao nerazriješen. Nadalje, ti preparati su svugdje oko nas i urolozi u razgovoru s bolesnicima moraju zauzeti određeni stav prema tim preparatima.[26]

Alfa-antiadrenergici

Blokiranje alfadrenergičkih receptora je dominantan oblik konzervativnog liječenja subvezikalne opstrukcije kod BHP-a, čime se smanjuje dinamički element opstruktivnih smetnji povećane prostate.[27] Osim što alfa-antiadrenergici dovode do relaksacije mišićnog tonusa, utječu i na fenotipsku ekspresiju kontraktilnih proteina u glatkomišićnim stanicama prostate.[28] Adrenergički receptor je G-proteinski receptor,[29,30] koji putem aktivacije brojnih efektorskih enzima i intracelularnih drugih glasnika posreduje u važnim fiziološkim funkcijama, kao što su kontrakcija glatkih mišića, glikogenoliza i miokardijalna intropija.[29] Tri su podtipa alfa-1-adrenergičkih receptora: alfa-1a, alfa-1b i alfa-1d, a samo je alfa-1a povezan s kontrakcijom. Funkcionalnim i farmakološkim testiranjem Price i sur.[31] su identificirali podtipove alfa-1a i alfa-1b adrenergičkih receptora. Lepor i sur.[32] napravili su autoradiografsku lokalizaciju alfa-1a-adrenoceptora prostate. Chess-Williams i sur.[33] smatraju da alfa-1d-adrenoceptori ne sudjeluju u kontraktilnom odgovoru prostate induciranom noradrenalinom. Imunohistokemijskim ispitivanjem s pomoću selektivnih protutijela na pojedine podtipove, Walden i sur.[34] našli su podtip alfa-1a u stromi (nije ga bilo u glandularnom epitelu), alfa-1b u epitelu (neznatno u stromi), i alfa-1d u stromi, i to pretežno u krvnim žilama. Detruzor sadržava samo dva podtipa adrenergičkih receptora: alfa-1d (66%) i alfa-1a (34%).[35]

Do 1998. godine u SAD-u su *terazosin* i *doksazosin* činili približno 75% lijekova propisivanih na recept za BHP. *Terazosin* i *doksazosin* su također odobreni u liječenju hipertenzije,[36] a približno 30% muškaraca koji se liječe zbog BHP-a ima istodobno i hipertenziju.[37] Poluživot *doksazosina* je duži nego *terazosina* (22 naprema 12 sati). Posljednjih godina se u SAD-u i u Zapadnoj Europi najviše od alfa-antiadrenergika rabi *tamzulosin*.

Praćena je učinkovitost i sigurnost *doksazosina* davanog do 48 mjeseci u normotenzivnih i hipertenzivih bolesnika s BHP-om. *Doksazosin* je započet s 1 mg na dan s povišenjem doze u dvotjednim intervalima sve do 8 mg u normotenzivnih i 12 mg u hipertenzivnih bolesnika. Maksimalni mlaz mokraće je poboljšan za 1,9 ml/s. Najčešće neželjene nuspojave *doksazosina* bile su vrtoglavica, glavobolja i opća slabost. Sniženje krvnog tlaka u normotenzivnih bolesnika nije bilo klinički značajno (približno 4/2 mmHg).[38] Kirby i sur.[39] smatraju da doziranje *doksazosina* ujutro ili uvečer ne utječe na njegovu učinkovitost i sigurnost, tako da nema potrebe da se uzima isključivo uvečer.

U metaanalizi *terazosin* je smanjio simptomski skor za 2,2 jedinice i poboljšao mlaz mokraće za 1,4 ml/s, ali nije djelovao na volumen prostate.[40] Lepor i sur.[41] navode po redu učestalosti neželjene nuspojave na *terazosin*: vrtoglavicu, asteniju, posturalnu hipotenziju i sinkopu (19%, 6%, 6% i 1%). Vrtoglavica i astenija nisu u vezi s promjenom krvnog tlaka, iz čega proizlazi da vrtoglavica i astenija nisu povezane s vaskularnim učincima alfa-1-antiadrenergika. Jedino je posturalna hipotenzija izravno u vezi s promjenom ortostatskoga krvnog tlaka.[41]

Kao uroselektivni blokatori alfa-1-adrenergičkih receptora,[31–33,42] *tamzulosin* i *alfuzosin* su specifični alfa-blokatori prostatične glatke muskulature i ne djeluju na glatku muskulaturu krvnih žila.[33] *Tamzulosin* ima visok afinitet prema funkcionalnim alfa-1a i alfa-1d-adrenoceptorskim podtipovima.[43] Chapple i sur.[44,45] navode da *tamzulosin* (0,4 mg jedanput na dan tijekom 12 tjedana) poboljšava ukupni Boyarski simptomski skor za 3,3 jedinice (35,1%) i mlaz mokraće za 1,6 ml/s (16%) u odnosu na placebnu grupu (2,4 jedinice [25,5%] i 0,6 ml/s [6%]). Nuspojave su bile gotovo istovjetno zastupljene (p=0,802) u grupi *tamzulosina* (13%) i placebnoj grupi (12%), a uglavnom su se sastojale od vrtogla-

vice, glavobolje, posturalne hipotenzije, sinkope, astenije, somnolencije i rinitisa. U hipertenzivnih i normotenzivnih bolesnika s BHP-om nije bilo klinički značajne razlike u promjenama krvnog tlaka i pulsa u bolesnika na *tamzulosinu* u usporedbi s bolesnicima na placebu.[45] Neželjene pojave vezane uz vazodilataciju, kao i abnormalna ejakulacija bili su nešto češći u mlađih bolesnika koji su primali *tamzulosin*.[45]

Nakon 3 i 6 mjeseci primjene, *alfuzosin* (2,5 mg tri puta na dan) podjednako je učinkovit ako se primjenjuje kontinuirano ili intermitentno (svaki drugi dan).[46] Najčešći neželjeni učinak *alfuzosina* je vrtoglavica u 5%, za razliku od 2,1% u placebnoj grupi.[46]

Pretpostavlja se da je urinarna retencija barem djelomično uzrokovana dinamičkim čimbenicima, budući da je u studiji Taube i Gajraj[47] 28% (17/60) bolesnika uspostavilo spontanu mikciju nakon odstranjenja katetera. Vrijeme odstranjenja katetera nije imalo važnosti (odmah nakon ispuštanja retinirane mokraće, odnosno 24 ili 48 sati nakon toga), a isto tako, nije bila važna dob ni trajanje smetnji (LUTS) ili prisutnost uroinfekcije. Važna je bila jedino količina retiniranog urina. Spontana mikcija uspostavljena je u 44% (15/34) bolesnika s retencijom mokraće manjom od 900 ml i u svega 8% (2/26) bolesnika s retencijom većom od 900 ml. Nakon šest mjeseci ni jedan od 27 bolesnika koji je uspostavio spontano mokrenje nije imao ponovnu epizodu retencije urina: 15 je bilo bez simptoma, 6 s manje izraženim simptomima i 6 s teškim simptomima koji su zahtijevali prostatektomiju. McNeill i sur.[48,49] pokušali su poboljšati spontano mokrenje nakon odstranjenja katetera, tako što su bolesnicima koji su doživjeli epizodu akutne urinarne retencije davali *alfuzosin* (5 mg dva puta na dan) tijekom 48 sati. Kateter je odstranjen 24 sata nakon tretmana *alfuzosinom* i 55% (22/40) bolesnika je uspješno mokrilo za razliku od 29% (12/41) u placebnoj grupi (p=0,03). Nakon 7 mjeseci praćenja, od 34 bolesnika koji su spontano mokrili njih 68% (23/34) nije imalo drugu epizodu urinarne retencije. Bez obzira na tretman, srednja dob bolesnika koji su uspješno mokrili bila je 68,4 godine za razliku od 72,9 godina u bolesnika koji nisu mogli mokriti bez katetera (p= 0,015).[48] McNeill[49] smatra da *alfuzosin* reducira post mikcijski rezidualni urin.

Uroselektivni alfa-1-antiadrenergici[31–33,42,50–52] *tamzulosin* i *alfuzosin* imaju minimalne kardiovaskularne nuspojave i ne djeluju na krvni tlak ili na frekvenciju srčanog rada. Uzimaju se jedanput na dan (npr. 10 mg *alfuzosina*[50] i 0,4 ili 0,8 mg *tamzulosina*,[51,52]) bez potrebnog »titriranja doze«.[50] *Tamzulosin* 0,4 mg na dan pokazao se sigurnim i učinkovitim tijekom primjene duže od jedne godine.[52,53]

Kliničke studije upućuju na to da su *terazosin* (10 mg) i *doksazosin* (8 mg) učinkovitiji od uroselektivnih alfa-1-blokatora *tamzulosina* (0,4 mg) i *alfuzosina* (10 mg), ali je incidencija vrtoglavice i astenije viša kod *terazosina* i *doksazosina*. Nadalje, učinkovitost *terazosina* i *doksazosina* ovisna je o dozi, s najvećim poboljšanjem simptomskog skora kod 10 mg *terazosina* i 8 mg *doksazosina*, i oni su u tim dozama ekvivalentni s obzirom na učinak.

Inhibitori 5-alfa-reduktaze

Molekularnim i genetičkim studijama 5-alfa-reduktaze Jenkins i sur.[54] našli su dva izozima, tip 1 i 2. Njima se katalizira sinteza dihidrotestosterona (DHT). Mutacija izozima tipa 2 rezultira muškim pseudohermafroditizmom, kod kojeg je normalna (ili povišena) serumska koncentracija testosterona i niska (ili normalna) koncentracija DHT, uz izrazito povišen omjer testosteron: DHT.[54] Kod muškog pseudohermafroditizma vanjske genitalije inače genski muškog djeteta imaju prilikom rođenja fenotipske karakteristike ženskog djeteta. Tijekom intrauterinog razvoja zbog smanjene produkcije DHT vagina je odvojena od uretralnog otvora unutar urogenitalnog sinusa i falus je nalik klitorisu. Diferencijacija Wolffovih duktusa je posredovana učinkorn testosterona i stoga je normalna, s razvojem epididimisa, duktusa deferensa i seminalnih vezikula. Tijekom puberteta skrotum postaje smežuran i hiperpigmentiran, glas postaje dublji te dolazi do rasta falusa i povećanja mišićne mase. U odrasloj dobi, zbog niske vrijednosti DHT, usporen je razvoj i povećanje prostate, smanjena je dlakavost lica i tijela i ne događa se redukcija vlasišta u temporalnom predjelu u pogođenih muškaraca.[55]

Tip I izozima 5-alfa-reduktaze nije prisutan kod fetusa, prolazno se javlja u koži (uključujući i kožu oglavka) u novorođenačkoj dobi, i nakon puberteta je trajno prisutan u koži. Postoji kvalitativna razlika u ekspresiji 5-alfa-reduktaze tipa 1 u osoba s pojačanim gubitkom kose u odnosu na one kod kojih nema gubitka kose.[56]

Tip 2 izozima je prolazno prisutan u koži (uključujući i kožu oglavka) u novorođenačkoj dobi. Tip 2 je predominantan izozim fetalne genitalne kože, muških akcesornih spolnih žlijezda i prostate (uključujući tkivo BHP-a i karcinoma prostate). Oba izozima se nakon rođenja stvaraju i u jetri.[56]

Finasterid [N-(2-metil-2-propil)-3-okso-4-aza-5alfa-androst-1-en-17beta-karboksamid] pripada razredu azasteroida i selektivni je inhibitor tipa 2 izozima 5-alfa-reduktaze, i gotovo da nema afinitet prema androgenom receptoru.[57] Ne smanjuje DHT na vrijednosti kakve su u kastrata. Cirkulirajući testosteron prelazi djelomično u DHT s pomoću tipa 1 izozima koji postoji u jetri i koži.

U studiji Vermeulen i sur.[57] 24 sata nakon jedne doze *finasterida* (5–40 mg), serumska vrijednost DHT se smanjila za 65%, uz vrlo spori oporavak DHT na normalu. Nakon 7 dana DHT je još uvijek bio niži za 15% od normalnih vrijednosti, dok je razina testosterona recipročno bila povišena. Dakle, finasterid snižava vrijednost DHT, ali malo djeluje na koncentraciju serumskog testosterona.[57,58]

U prvoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, placebom kontroliranoj studiji iz 1992. godine, Gormley i sur.[59] pratili su učinkovitost i sigurnost primjene *finasterida* u 895 muškaraca koji su uzimali jedanput na dan 1 ili 5 mg *finasterida* tijekom 12 mjeseci. *Finasterid* od 5 mg značajno je smanjio simptomski skor, poboljšao je mlaz mokraće (1,6 ml/s ili 22%) i smanjio volumen prostate za 19% (p<0,001). Najveće poboljšanje simptomskog skora i jačine mlaza mokraće (Qmax) postiže se unutar dva mjeseca nakon započinjanja s androgenom supresijom. Maksimalno smanjenje volumena prostate postiže se tek za šest mjeseci.[59] Drugim riječima, liječenje *finasteridom* mora trajati najmanje šest mjeseci da se postigne maksimalni terapijski učinak. Muškarci tretirani s 1 mg *finasterida* nisu imali značajno poboljšanje simptomskog skora, ali su imali povećanje mlaza mokraće (1,4 ml/s ili 23%) i smanjenje volumena prostate (18%). Incidencija smanjenja libida, impotencije i poremećaja ejakulacije bila je izraženija s 5 mg *finasterida*.[59] Profil sigurnosti *finasterida* bio je podjednak u starijih (više od 65 godina) i mlađih muškaraca (45–65 godina), bez klinički važne interakcije lijeka.[60]

Mebust i sur.[14] procjenjuju da je hematurija primarna indikacija u 12% bolesnika koji su podvrgnuti TURP-u. U studiji Pareek i sur.[61] 12 bolesnika uzimalo je 5 mg finasterida na dan tijekom najmanje 6 tjedana prije operacije prostate

zbog BHP-a. Indikaciju za operaciju BHP-a činili su refrakterni simptomi subvezikalne opstrukcije. *Finasterid* je značajno smanjio krvarenje u bolesnika s BHP-om i u onih bolesnika kod kojih je provedena kirurška intervencija zbog BHP-a, što je osobito važno za bolesnike s multiplim medicinskim problemima i s pojačanim anesteziološkim rizikom.[62–65] U radu Foley i sur.[65] kronična intermitentna hematurija povezana s BHP-om javila se u 14% bolesnika na *finasteridu* i u 63% netretiranih bolesnika u kontrolnoj skupini ($p<0,05$). Nijedan od bolesnika na *finasteridu* nije zahtijevao kiruršku intervenciju zbog hematurije, za razliku od 2% netretiranih bolesnika. Testosteron povećava protok krvi kroz prostatu time što stimulira angiogenezu i oslobađanje čimbenika rasta, kao što je i vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. vascular endothelial growth factor, VEGF) iz epitelnih stanica, mastocita i tkivnih makrofaga.[66] Pareek i sur.[61] utvrdili su da *finasterid* smanjuje krvarenje iz prostatične uretre djelujući na markere angiogeneze, tako što smanjuje gustoću mikrocirkulacije i smanjuje ekspresiju vaskularnog endotelnog čimbenika rasta.

Finasterid je selektivni inhibitor dominantnog prostatičnog enzima 5-alfa-reduktaze tipa 2 (5-alfaR2). Thomas i sur.[67] razvili su specifično protutijelo na 5-alfa-reduktazu tipa 1 (5-alfaR1) i našli su ekspresiju 5-alfaR1 od 19% u BHP-u i 19% kod karcinoma prostate.

Finasterid je 1997. godine odobren kao prva oralna farmakološka terapija u liječenju muškaraca s androgenom alopecijom (muški obrazac gubitka kose), i to u optimalnoj dozi od 1 mg na dan.[68,69] Značajno poboljšanje osobito na verteksu vlasišta postiže se već nakon 6 mjeseci terapije.[70] Također, *finasterid* u trajanju od najmanje 6 mjeseci ima kliničke i hormonske učinke u žena s idiopatskim hirzutizmom ili policističnim ovarijalnim sindromom.[71]

Nedavno je američka Food and Drug Administration (FDA) odobrila primjenu *dutasterida* za simptomatski BHP. *Dutasterid* je druga generacija inhibitora 5-alfa-reduktaze, izozima tipa 1 i 2. Roehrborn i sur.[72] pratili su učinkovitost i sigurnost *dutasterida* (0,5 mg jedanput na dan) u tri velike (ARIA3001, ARIA3002 i ARIA3003), dvostruko-slijepe placebom kontrolirane multicentrične studije, u kojima je bilo uključeno 4325 muškaraca starijih od 50 godina s volumenom prostate većim od 30 cm^3, AUA simptomskim skorom većim od 12 jedinica, maksimalnim mlazom mokraće manjim od 15 ml/s te vrijednošću PSA između 1,5 i 10,0 ng/ml. Nakon 2-godišnjeg praćenja, dihidrotestosteron je reduciran za prosječno 90,2%, uz smanjenje volumena prostate za 25,7%, smanjenje AUA simptomskog skora za 4,5 jedinice (21,4%) i povećanje maksimalnog mlaza mokraće za 2,2 ml/s. Rizik od akutne urinarne retencije smanjen je za 57% i kirurške intervencije za 48%.[72] Nuspojave *dutasterida* su blago povišena incidencija impotencije, smanjen libido, ejakulatorni poremećaj i ginekomastija.[73]

Konzervativno liječenje i progresija benigne hiperplazije prostate

Posljednjih je godina protumačena uloga konzervativnog liječenja u odgađanju ili prevenciji progresije BHP-a. Od velikog su interesa bili rezultati koje su objavili McConnell i sur.[11] u studiji PLESS. Tijekom 4-godišnjeg perioda u 69/1513 (5%) muškaraca u grupi *finasterida* (5 mg na dan) i u 152/1503 (10%) u placebnoj grupi bilo je operirano zbog BHP-a, što znači da je *finasterid* reducirao rizik od operacije za 55%. Akutnu urinarnu retenciju; imala su 42 (3%) bolesnika koji su uzimali *finasterid* i 99 (7%) bolesnika u placebnoj grupi (redukcija rizika *finasteridom* 57%). Među muškarcima koji su završili studiju srednje smanjenje simptomskog skora bilo je 3,3 jedinice u grupi *finasterida* i 1,3 jedinice u placebnoj grupi ($p<0,001$). Tretman *finasteridom* također je signifikantno poboljšao mikciju i smanjio volumen prostate ($p<0,001$).

Lowe i sur.[74] pokazali su da nakon 6-godišnjeg tretmana s 5 mg *finasterida* jedanput na dan dolazi do poboljšanja AUA simptomskog skora za 4,0 jedinice, pojačanja mlaza mokraće za 2,9 ml/s i smanjenja volumena prostate za 24%. Incidencija seksualnih nuspojava tijekom prve godine tretmana bila je niska, i još je dalje smanjena tijekom sljedećih godina trajanja studije.[74]

Od početna 43 bolesnika iz jedne ustanove, njih 22 (51%) nastavilo je uzimati *finasterid* tijekom 10 godina (17 je uzimalo *finasterid* sam, 4 *finasterid* plus alfa-antiadrenergik i 1 *finasterid* zbog hematurije) uz dobru toleranciju lijeka i bez novih nuspojava zbog dugotrajnog uzimanja lijeka.[75]

Nekoliko je studija[11,74,75] pokazalo da dugotrajna konzervativna terapija *finasteridom* može djelovati na tijek BHP-a, što se manifestiralo smanjenjem incidencije akutne urinarne retencije i kirurškog zahvata. Štoviše, stupanj ublažavanja simptoma bio je podjednak onom u bolesnika na blokatorima alfaadrenergičkih receptora.

Provedene su i brojne dodatne analize podataka iz studije PLESS.[76,77] Roehrborn i sur.[12] analizirali su serumske vrijednosti PSA za određeni volumen prostate. Volumen prostate i serumski PSA imali su logaritamsko-linearni odnos ovisan o dobi. Stariji muškarci imali su izraženije povećanje volumena prostate nego povećanje PSA. Volumen prostate je značajno povezan s vrijednošću PSA[76] u muškaraca s BHP-om i bez istodobne pojave karcinoma prostate. Vrijednost PSA u muškaraca s volumenom prostate većim od 40 cm^3 ovisan je o dobi i iznosi više od 1,6 u 50-im godinama života, više od 2,0 u 60-im, i više od 2,3 u 70-im godinama. Roehrborn i sur.[77,78] smatraju volumen prostate i PSA najboljim pokazateljima rizika od akutne urinarne retencije, dok su AUA simptomski skor i PSA pokazatelji moguće kirurške intervencije zbog simptomatskog BHP-a.

Konačno, studija MTOPS[13] promijenila je shvaćanje konzervativnog liječenja BHP-a. Studija MTOPS[13] dizajnirana je da utvrdi da li konzervativno liječenje prevenira ili odgađa kliničku progresiju BHP-a, što se definira akutnom urinarnom retencijom, renalnom insuficijencijom zbog BPH-a (50%-tno povišenje serumskog kreatinina), recidivnim uroinfekcijama, urosepsom, inkontinencijom i povećanjem AUA simptomskog skora.

Dobiveni rezultati promijenili su neke urološke bazične principe, koji su određivali odnos prema konzervativnom liječenju BHP-a. Rezultati studije utvrdili su da je najučinkovitija kombinirana terapija u smanjenju rizika od kliničke progresije BHP-a, poboljšanju AUA simptomskog skora i pojačanju mikcije. Monoterapija *finasteridom* također značajno smanjuje rizik od kliničke progresije BHP-a. *Finasterid* i kombinirana terapija značajno smanjuju rizik od akutne urinarne retencije i invazivne kirurške terapije. Liječenje alfa-antiadrenergicima produžuje vrijeme do nastupa akutne urinarne retencije i kirurške terapije, ali ne smanjuje ukupni rizik od progresije BHP-a.

Prema studiji Kaplan i sur.[79] bazirano na simptomskom skoru, bolesnici s blagim simptomima su samo praćeni, a onima s umjerenim ili teškim simptomima predloženo je praćenje, alfa-antiadrenergici, *finasterid* ili transuretralna prostatektomija. Nakon dvije godine, od 37 bolesnika s blagim simptomima njih 84% (31/37) ostalo je samo na praćenju, dok je 16% (6/37) prešlo na konzervativnu terapiju.

Od 71 bolesnika s umjerenim simptomima, 60% (9/15) ostalo je na praćenju, 75% (27/36) na alfa-antiadrenergicima i 60% (12/20) na *finasteridu*. U grupi od 32 bolesnika s teškim simptomima, 20% (1/5) ostalo je na praćenju, 60% (9/15) na alfa-antiadrenergicima, 17% (1/6) na *finasteridu*, a 100% (6/6) onih kod kojih je provedena transuretralna prostatektomija nije zahtijevalo daljnji tretman.[79]

Koje je značenje konzervativnog liječenja benigne hiperplazije prostate?

Boyle i sur.[80] su metaanalizom randomiziranih kliničkih studija za *finasterid* utvrdili poboljšanje simptomskog skora od 2,8 jedinica i maksimalnog mlaza mikcije od 1,84 ml/s kod volumena prostate većeg od 60 cm^3, u odnosu na poboljšanje simptomskog skora od 1,8 jedinica i maksimalnog mlaza mikcije od 0,89 ml/s u prostate volumena manjeg od 20 cm^3. Time su zaključili da je *finasterid* najučinkovitiji u muškaraca s »velikom« prostatom.[80]

Liječnici koji tretiraju BHP i simptome donjeg dijela urinarnog trakta moraju odlučiti između nekoliko terapijskih mogućnosti. Gdje se tu *finasterid* i *dutasterid* uklapaju? Daju li studije PLESS[11] i MTOPS[13] novu ulogu tim lijekovima?

Nekoliko je pretpostavki liječenja BHP-a. Više od 90% tretiranih bolesnika najviše je zabrinuto zbog simptoma. Nokturija kao jedan od najvažnijih simptoma BHP-a koji utječe na kvalitetu života tretira se blokatorima alfa-adrenergičkih receptora. U studiji Johnson i sur.[81] nokturija je s bazične vrijednosti od 2,5 smanjena redom na 1,8, 2,1, 2,0 i 2,1 u bolesnika koji su bili na *terazosinu, finasteridu*, kombinaciji *terazosin + finasterid* i na placebu.[81] Nadalje, velika većina tretiranih bolesnika ima volumen prostate ispod 40 cm^3. Razumno je i očekivano da prva linija terapije ostanu alfa-antiadrenergici.[82]

U muškaraca s većom prostatom inhibitor 5-alfa-reduktaze je dobar izbor, bilo sam, bilo u kombinaciji s alfa-antiadrenergikom. Što je to »velika« prostata? Većina urologa slaže se da se prostata veća od 40 do 50 cm^3 može smatrati velikom, koja je prikladna za terapiju *finasteridom*. Uporaba PSA za procjenu veličine prostate nije pouzdan pokazatelj. Iako podaci iz studija PLESS[11] i MTOPS[13] navode značajan učinak *finasterida* na progresiju BHP-a u muškaraca s niskom serumskom vrijednošću PSA od samo 1,4 ng/ml[83] ili više, ta vrijednost ne odgovara tzv. »velikoj« prostati. Vrijednost PSA veća od 4 ili 5 ng/ml mogla bi se smatrati adekvatnom za terapiju *finasteridom*, uz pretpostavku da se biopsijom isključi karcinom prostate.

Monda i sur.[84] nisu našli statistički značajnu razliku (p=0,31) u PSA-vrijednosti u bolesnika s početnim T1a (A1) stadijem karcinoma prostate (2,4 ng/ml) u odnosu na simptomatski BHP (3,4 ng/ml) u bolesnika koji su bili podvrgnuti TURP-u. U bolesnika s T1b (A2) stadijem karcinoma prostate PSA je bio značajno viši (p=0,01) i iznosio je 5,9 ng/ml. To bi značilo da se rutinskim uzimanjem PSA ne smanjuje prevalencija karcinoma prostate stadija T1a (A1), nego stadija T1b (A2).[84]

Patel i sur.[85] predlažu nakon radikalne prostatektomije (lokaliziranog karcinoma prostate) uzimanje *tamzulosina* 0,4 mg na dan tijekom 7 dana radi ranog odstranjenja urinarnog katetera prije osmog poslijeoperacijskog dana. *Tamzulosin* je značajno reducirao rizik od nastanka akutne urinarne retencije zbog ranog odstranjenja katetera.[85]

Guess i sur.[86,87] nalaze u bolesnika na *finasteridu* smanjenje PSA za otprilike 50%. Brawer i sur.[88] navode u 30% muškaraca na *finasteridu* i kombinaciji *finasterida + terazosina* smanjenje vrijednosti PSA za više od 40 do 60%. Nasuprot tomu, većina muškaraca na *terazosinu* i placebu imala je promjenu vrijednosti PSA za manje od 40%, što znači da terazosin nema klinički značajan učinak na PSA. Heterogenost odgovora PSA na finasterid čini problematičnim praćenje PSA u bolesnika na *finasteridu* zbog mogućeg razvoja karcinoma prostate.[88] U bolesnika s povišenom vrijednošću PSA (više od 4 ng/ml) i negativnim višekratnim biopsijama prostate (2–6 puta), koji su bili više od godinu dana na *finasteridu*, važnije je udvostručenje ili promjena vrijednosti PSA od same vrijednosti PSA.[89]

Zaključci

1. Praćenje se preporučuje u onih bolesnika s benignom hiperplazijom prostate i blagim simptomima donjeg dijela urinarnog trakta koji imaju neznatan učinak na kvalitetu života.
2. *Finasterid* i alfa-antiadrenergici su lijekovi koji se rabe u bolesnika sa smetnjama donjeg dijela urinarog trakta ako nema apsolutne indikacije za kirurško liječenje.
3. Alfa-antiadrenergici mogu se rabiti neovisno o volumenu prostate, dok se *finasterid* preporučuje ako volumen prostate prelazi 40 cm^3.
4. Liječenje blokatorima alfaadrenergičkih receptora ima za učinak brzo poboljšanje simptoma za 20–50% i poboljšanje mlaza mokraće za 20–30%. Ako nema poboljšanja simptoma tijekom prva dva mjeseca primjene, liječenje blokatorima alfa-adrenergičkih receptora treba prekinuti. Nema razlike u učinkovitosti pojedinih blokatora alfaadrenergičkih receptora, već je razlika samo u neželjenim nus pojavama (glavobolja, vrtoglavica, posturalna hipotenzija, opća slabost, pospanost, nazalna kongestija i retrogradna ejakulacija).
5. *Finasterid* smanjuje volumen prostate za 20–30% te poboljšava simptomski skor za 15% i mlaz mokraće za 1,3–1,6 ml/s, ali da bi se postigao maksimalni učinak, potrebno je liječenje tijekom najmanje šest mjeseci. *Finasterid* također smanjuje incidenciju akutne urinarne retencije i odgađa potrebu za kirurškim liječenjem, a rabi se i u liječenju hematurije uzrokovane benignom hiperplazijom prostate. Dugotrajno liječenje *finasteridom* i do šest godina ima dugoročno povoljan učinak s minimalnim neželjenim nuspojavama (poremećaj ejakulacije, impotencija i smanjen libido). Liječenje *finasteridom* ne otežava utvrđivanje karcinoma prostate, ali je potrebno udvostručiti izmjerenu vrijednost serumskog PSA radi pouzdane procjene realne vrijednosti serumskog PSA.
6. Način djelovanja fitoterapijskih preparata nije poznat, kao ni njihovi biološki učinci; ipak, ohrabruju rezultati malobrojnih randomiziranih kliničkih studija.
7. Apsolutnu indikaciju za kirurško liječenje benigne hiperplazije prostate predstavljaju:
   - recidivne infekcije urinarog trakta,
   - recidivne hematurije,
   - refrakterna urinarna retencija,
   - bubrežna insuficijencija i
   - kamenac u mokraćnom mjehuru.

LITERATURA

1. *Djavan B, Lin V, Seitz C i sur*. Elastin gene expression in benign prostatic hyperplasia. Prostate 1999;40:242–7.
2. *Zimmern PE, Lin VK, McConnell JD*. Smooth-muscle physiology. Urol Clin North Am 1996;23:211–9.

3. *Cher ML, Abernathy BB, McConnell JD, Zimmern PE, Lin VK*. Smooth-muscle myosin heavy-chain isoform expression in bladder-outlet obstruction. World J Urol 1996;14:295–300.
4. *Garibaldi RA, Burke JP, Dickman ML, Smith CB*. Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethrai catheterisation. N Engl J Med 1974;291:215–9.
5. *Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C*. Recent trends in mortality from benign prostatic hyperplasia. Prostate 2003;56:207–11.
6. *Stoevelaar HJ, Van de Beek C, Casparie AF, McDonnell J, Nijs HG*. Treatment choice for benign prostatic hyperplasia: a matter of urologist preference? J Urol 1999;161:133–8.
7. *McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC*. Benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment. Agency for Health Care Policy and Research. Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin 1994;8:1–17.
8. *Lepor H, Williford WO, Barry MJ i sur*. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. N Engl J Med 1996;335:533–9.
9. *Lepor H*. Combination medical therapy for benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1995;22:401–5.
10. *Kirby R, Altwein JE, Bartsch G i sur*. Results of the PREDICT (Prospective European Doxazosin and Combination Therapy) trial. J Urol 1999; 161:266.
11. *McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P i sur*. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. N Engl J Med 1998;338:557–63.
12. *Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J*. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostatae volume in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 1999;53:581–9.
13. *Bautista OM, Kusek JW, Nyberg LM i sur*. Study design of the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) trial. Control Clin Trials 2003;24:224–43.
14. *Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC*. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. J Urol 1989;141:243–7.
15. *Wasson JH, Bubolz TA, Lu-Yao GL, Walker-Corkery E, Hammond CS, Barry MJ*. Transurethral resection of the prostate among medicare beneficiaries: 1984 to 1997. For the Patient Outcomes Research Team for Prostatic Diseases. J Urol 2000;164:1212–5.
16. *Fitzpatrick JM, Lynch TH*. Phytotherapeutic agents in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1995;22:407–12.
17. *Fitzpatrick JM*. Phytotherapy for treatment of benign prostatic hyperplasia: case not proven. Urology 1999;53:462–4.
18. *O'Leary MP*. By the way, doctor. I'm 77 and have an enlarged prostate. I take Proscar once a day and saw palmetto three times a day. Yet I still have to get up two to seven times a night to urinate. What can I do to reduce the frequency of urination? Harv Health Lett 2003;28:8.
19. *Lowe FC*. Phytotherapy in the management of benign prostatic hyperplasia. Urology 2001;58Suppl 1:71–6.
20. *Lowe FC, Fagelman E*. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Curr Opin Urol 2002;12:15–8.
21. *Fagelman E, Lowe FC*. Herbal medications in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). Urol Clin North Am 2002;29:23–9.
22. *Lowe FC, Ku JC*. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a critical review. Urology 1996;48:12–20.
23. *Paubert-Braquet M, Cousse H, Raynaud JP, Mencia-Huerta JM, Braquet P*. Effect of the lipidosterolic extract of Serenoa repens (Permixon) and its major components on basic fibroblast growth factor – induced proliferation of cultures of human prostate biopsies. Eur Urol 1998; 33:340–7.
24. *Paubert-Braquet M, Mencia Huerta JM, Cousse H, Braquet P*. Effect of the lipidic lipidosterolic extract of Serenoa repens (Permixon) on the ionophore A23187-stimulated production of leukotriene B4 (LTB4) from human polymorphonuclear neutrophils. Prostagland Leukot Essent Fatty Ac 1997;57:299–304.
25. *Veltri RW, Marks LS, Miller MC i sur*. Saw palmetto alters nuclear measurements reflecting DNA content in men with symptomatic BPH: evidence for a possible molecular mechanism. Urology 2002;60:617–22.
26. *Lowe FC, Fagelman E*. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: an update. Urology 1999;53:671–8.
27. *Kaplan SA, Kaplan NM*. Alpha-blockade: monotherapy for hypertension and benign prostatic hyperplasia. Urology 1996;48:541–50.
28. *Michelotti GA, Price DT, Schwinn DA*. Alpha-1-adrenergic receptor regulation: basic science and clinical implications. Pharmacol Ther 2000;88:281–309.
29. *Lin VK, Benaim EA, McConnell JD*. Alpha-blockade downregulates myosin heavy chain gene expression in human benign prostatic hyperplasia. Urology 2001;57:170–5.
30. *Marshall I, Burt RP, Chapple CR*. Signal transduction pathways associated with alpha 1-adrenoceptor subtypes in cells and tissues including human prostate. Eur Urol 1999;36Suppl 1:42–7.
31. *Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW, Allen LF, Caron MG, Lefkowitz RJ*. Identificaton, quantification, and localization of mRNA for three distinct alpha 1 adrenergic receptor subtypes in human prostate. J Urol 1993;150:546–51.
32. *Lepor H, Tang R, Kabayashi S i sur*. Localization of the alpha 1 A-adrenoceptor in the human prostate. J Urol 1995;154:2096–9.
33. *Chess-Williams R, Mason S, Sellers DJ, Wyllie M, Chapple CR*. The role of alpha 1Dadrenoceptors in prostatic contraction examined using protection studies. Auton Autacoid Pharmacol 2002;22:291–6.
34. *Walden PD, Gerardi C, Lepor H*. Localization and expression of the alpha IA-1, alpha 1B and alpha 1 D-adrenoceptors in hyperplastic and non-hyperplastic human prostate. J Urol 1999;161:635–40.
35. *Malloy BJ, Price DT, Price RR i sur*. Alpha 1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. J Urol 1998;160:937–43.
36. *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute; 1997.
37. *Boyle P, Napalkov P*. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia and observations on concomitant hypertension. Scand J Urol Nephrol 1995;168:7–12.
38. *Lepor H, Kaplan SA, Klimberg I i sur*. Doxazosin for benign prostatic hyperplasia: long-term efficacy and safety in hypertensive and normotensive patients. The Multicenter Study Group. J Urol 1997;157: 525–30.
39. *Kirby RS, Chapple CR, Seithia K, Flannigan M, Milroy EJ, Abrams P*. Morning vs evening dosing with doxazosin in benign prostatic hyperplasia: efficacy and safety. Prostate Cancer Prostatic Dis 1998;1:163–71.
40. *Boyle P, Robertson C, Manski R, Padley RJ, Roehrborn CG*. Meta-analysis of randomized trials of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urology 2001;58:717–22.
41. *Lepor H, Jones K, Williford W*. The mechanism vf adverse events associated with terazosin: analysis of the Veterans Affairs Cooperative Study. J Urol 2000;163:1134–7.
42. *Kaplan SA*. Uroselective alpha-blockade for benign prostatic hyperplasia: clinically significant or marketing sawy? Urology 1999;54:776–9.
43. *Noble AJ, Chess-Williams R, Couldwell C, Furukawa K, Uchyiuma T, Korstanje C, Chapple CR*. The effects of tamsulosin, a high affinity antagonist at functional alpha 1A- and alpha 1D-adrenoceptor subtypes. Br J Pharmacol 1997;120:231–8.
44. *Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, Boeminghaus F, Ypma AF, Abrams P*. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). European Tamsulosin 5tudy Group. Eur Urol 1996;29:155–67.
45. *Chapple CR, Baert L, Thind P, Hofner K, Khoe GS, Spangberg A*. Tamsulosin 0,4 mg once daily: tolerability in older and younger patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). The European Tamsulosin Study Group. Eur Urol 1997;32:462–70.
46. *Kaplan SA, Reis RB, Cologna A i sur*. Intermittent alpha-blocker therapy in the treatment of men with lower urinary tract symptoms. Urology 1998;52:12–6.
47. *Taube M, Gajraj H*. Trial without catheter following acute retention of urine. Br J Urol 1989;63:180–2.
48. *McNeill SA, Daruwala PD, Mitchell ID, Shearer MG, Hargreave TB*. Sustained-release alfuzosin and trial without catheter after acute urinary retention: a prospective, placebo controlled. Br J Urol Int 1999;84: 622–7.
49. *McNeill SA*. Does acute urinary retention respond to alpha-blockers alone? Eur Urol 2001;39Suppl 6:7–12.
50. *Roehrborn CG*. Alfuzosin: overview of pharmacokinetics, safety, and efficacy of a clinically uroselective alpha-blocker. Urology 201;58:55–63.
51. *Lepor H*. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. Urology 1998;51:892–900.
52. *Lepor H*. Long-term evaluation of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: placebo controlled, double-blind extension of phase III trial. Tamsulosin Investigator Group. Urology 1998;51:901–6.
53. *Narayan P, Lepor H*. Long-term, open-label, phase III multicenter study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Urology 2001;57: 466–70.
54. *Jenkins EP, Andersson S, Imperato-McGinley J, Wilson JD, Russel DW*. Genetic and pharmacological evidence for more than one human steroid 5 alpha-reductase. J Clin Invest 1992; 89:293–300.
55. *Imperato-McGinley J*. 5 alpha-metabolism in finasteride – treated subjects and male pseudohermaphrodites with inherited 5 alpha-reductase deficiency. Eur Urol 1991;20 Suppl 2:78–81.

56. *Thigpen AE, Silver RI, Guileyardo JM, Casey ML, McConnell JD, Russell DW*. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 alpha-reductase isozyme expression. J Clin Invest 1993;92:903–10.
57. *Vermeulen A, Giagulli VA, De Schepper P, Buntinx A, Stoner E*. Hormonal effects of an orally active 4-azasteroid inhibitor of 5-alpha reductase in humans. Prostate 1989;14:45–53.
58. *McConnell JD, Wilson JD, George FW, Geller J, Pappas F, Stoner E*. Finasteride, an inhibitor of 5 alpha-reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. J Clin Endocrinol Metabol 1992;74:505–8.
59. *Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC i sur*. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. N Engl J Med 1992;327:1185–91.
60. *Kaplan SA, Holtgrewe HL, Bruskewitz R i sur.* Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study Group. Comparison of the efficacy and safety of finasteride in older versus younger men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2001;57:1073–7.
61. *Pareek G, Shevchuk M, Armenakas NA i sur*. The effect of finasteride on the expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density: a possible mechanism for decreased prostatic bleeding in treated patients. J Urol 2003;169:20–3.
62. *Marshall S, Narayan P*. Treatment of prostatic bleeding: suppression of angiogenesis by androgen deprivation. J Urol 1993;149:1553–4.
63. *Puchner PJ, Miller MI*. The effects of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: a preliminary report. J Urol 1995;154:1779–82.
64. *Miller MI, Puchner PJ*. Effects of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: long-term follow-up. Urology 1998; 51:237–40.
65. *Foley SJ, Soloman LZ, Wedderburn AW i sur*. A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. J Urol 2000;163:496–8.
66. *Franck-Lissbrant I, Haggstrom S, Damber JE, Bergh A*. Testosterone stimulates angiogenesis and vascular regrowth in the ventral prostate in castrated adult rats. Endocrinology 1998;139:451–6.
67. *Thomas LN, Douglas RC, Vessey JP i sur*. Salpha-reductase type 1 immunostaining is enhanced in some prostate cancers compared with benign prostatic hyperplasia epithelium. J Urol 2003;170:2019–25.
68. *Springer K, Brown M, Stulberg DL*. Common hair loss disorders. Am Fam Physician 2003;68:93–102.
69. *Shapiro J, Kaufinan KD*. Use of finasteride in the treatrnent of men with androgenetic alopecia (male pattern hair loss). J Investig Dermatol Symp Proc 2003;8:20–3.
70. *Whiting DA, Olsen EA, Savin R i sur.* Male Pattern Hair Loss Study Group. Efficacy and tolerability of finasteride 1 mg in men aged 41 to 60 years with male pattern hair loss. Eur J Dermatol 2003;13:150–60.
71. *Lakryc EM, Motta EL, Soares JM Jr, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC*. The benefits of finasteride for hirsute women with polycystic ovary syndrome or idiopathic hirsutism. Gynecol Endocrinol 2003;17:57–63.
72. *Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G*. ARIA3001, ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2002;60:434–41.
73. *Andriole GL, Kirby R*. Safety and tolerability of the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2003;44:82–8.
74. *Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB i sur.* Finasteride Study Group. Long-term 6-year experience with finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. Urology 2003;61:791–6.
75. *Lam JS, Romas NA, Lowe FC*. Long-term treatment with finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 10-year follow-up. Urology 2003;61:354–8.
76. *Roehrborn CG, McConnell J, Bonilla J i sur*. Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. PROSCAR long-term efficacy and safety study. J Urol 2000;163:13–20.
77. *Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M i sur*. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Urology 1999;53:473–80.
78. *Roehrborn CG, McConnell JD, Saltzman B i sur*. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. Storage (irritative) and voiding (obstructive) symptoms as predictors of benign prostatic hyperplasia progression and related outcomes. Eur Urol 2002;42:1–6.
79. *Kaplan SA, Olsson CA, Te AE*. The American Urological Association symptom score in the evaluation of men with lower urinary tract symptoms: at 2 years of followup, does it work? J Urol 1996;155:1971–4.
80. *Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG*. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. Urology 1996;48:398–405.
81. *Johnson TM 2nd, Jones K, Williford WO, Kutner MH, Issa MM, Lepor H*. Changes in nocturia from medical treatment of benign prostatic hyperplasia: secondary analysis of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Trial. J Urol 2003;170:145–8.
82. *Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Haakenson C, Jones K*. The impact of medical therapy on bother due to symptoms, quality of life and global outcome, and factors predicting response. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. J Urol 1998;160: 1358–67.
83. *Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D i sur*. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. Urology 1999;54:662–9.
84. *Monda JM, Barry MJ, Oesterling JE*. Prostate specific antigen cannot distinguish stage Tla (A1) prostate cancer from benign prostatic hyperplasia. J Urol 1994;151:1291–5.
85. *Patel R, Fiske J, Lepor H*. Tamsulosin reduces the incidence of acute urinary retention following early removal of the urinary catheter after radical retropubic prostatectomy. Urology 2003;62:287–91.
86. *Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ*. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. Prostate 1993;22:31–7.
87. *Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE*. Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia. Results from the North American phase III clinical trial. Urol Clin Norh Am 1993;20:627–36.
88. *Brawer MK, Lin DW, Williford WO, Jones K, Lepor H*. Effect of finasteride and/or terazosin on serum PSA: results of VA Cooperative Study #359. Prostate 1999;39:234–9.
89. *Kaplan SA, Ghfar MA, Volpe MA, Lam JS, Fromer D, Te AE*. PSA response to finasteride challenge in men with a serum PSA greater than 4 ng/ml and previous negative prostate biopsy: preliminary study. Urology 2002;60:464–8.

PREGLED UČENIKA ZA OBRTNIČKA ZANIMANJA

MEDICAL EXAMINATION PRIOR TO CRAFTS SCHOOLS ADMISSION

AZRA HURŠIDIĆ-RADULOVIĆ I VLASTA DEČKOVIĆ-VUKRES*

Deskriptori: Zanimanja; Fizikalni pregled

Sažetak. Odredba o obaveznom liječničkom pregledu prije naukovanja ugrađena je u Zakon o obrtu. Pregledi učenika prije upisa u srednje obrtničke škole provode se redovito od 1993. godine. Godišnje se u škole za obrtnička zanimanja upisuje između 11.000–14.000 učenika u Republici Hrvatskoj. Prema podacima oko 10% učeničke populacije ima očite zdravstvene teškoće, a u oko 5% učenika zdravstvene su smetnje takve da bitno ograničavaju mogućnost rada u određenim zanimanjima. Statistički podaci pokazali su da se radi o oko 3% pregledanih učenika.

Descriptors: Occupations; Physical examination

Summary. Regulation on medical examination prior to apprenticeship is built in the Act on Trades and Crafts. Medical examinations of the students before admission to secondary craft schools have been done regularly since 1993. Between 11,000 and 14,000 students are admitted to secondary craft schools in the Republic of Croatia annually. According to statistics, about 10% of students have obvious health problems, about 5% of students have healt problems which vitally limit their capacity in particular crafts. This statistic refers to about 3% of the examined students. Medical examinations of students prior to admission to craft schools represent a particular sort of health capacity examinations. The paper includes applications for the most freqent trades and crafts, and findings of the craft school admission examinations.

Liječ Vjesn 2005;127:324–326

U praksi se ne tako rijetko susrećemo s posljedicama pogrešaka u izboru zanimanja koje rezultiraju prekidom obrazovanja, nemotiviranošću za završetak obrazovanja, nemotiviranošću za rad, nezadovoljstvom, ozljedama, profesionalnim i drugim bolestima vezanim za rad koje dovode do smanjenja pa i gubitka radne sposobnosti. U Hrvatskoj, medicina profesionalne orijentacije (MPO) ima dugu tradiciju. Još od 1918. godine u Zagrebu, Osijeku i Varaždinu rade liječnici-eksperti koji ocjenjuju sposobnost za rad. Od 1945. godine osnivaju se u okviru Službe za ocjenu radne sposobnosti prije izbora zanimanja i savjetovališta za izbor zanimanja pri zavodima za zapošljavanje. Od 1952. godine pa do današnjih dana ove službe djeluju u svim većim centrima u Hrvatskoj.[1] Liječnici koji obavljaju preglede imaju zadaću da na temelju liječničkog pregleda, funkcionalnih testova, anamnestičkih podataka i postojeće medicinske dokumentacije utvrde sposobnost, ali i eventualne kontraindikacije za izbor željenog zanimanja odnosno daljnjeg školovanja za to zanimanje.

Pregled učenika prije upisa u srednje obrtničke škole provodi se redovito od 1993. godine na temelju Zakona o obrtu,[2] a zatražili su ih sami obrtnici-majstori s kojima učenici sklapaju ugovor o naukovanju i kod kojih učenici obavljaju praktični dio nastave. Obrtnici su odgovorni ne samo za njihovu stručnu naobrazbu već i za sigurnost. Naime, u skladu sa Zakonom o zdravstvenom osiguranju[3,4] u Zakonom o zaštiti na radu[5,6] poslodavac-obrtnik je odgovoran za zdravlje učenika za vrijeme obavljanja obvezne prakse. Također je dužan osigurati mjere zaštite na radu te plaćati obvezno zdravstveno osiguranje za slučaj ozljede na radu i profesionalne bolesti. Učenici na obveznoj praksi za vrijeme obavljanja praktične nastave imaju sva prava s naslova ozljede na radu i profesionalne bolesti kao i zaposleni radnici pa i pravo na naknadu štete. Odredba o obaveznom liječničkom pregledu prije naukovanja ugrađena je u Zakon o obrtu te je stoga obvezno da učenik prije početka naukovanja pristupi liječničkom pregledu radi utvrđivanja potrebne zdravstvene sposobnosti za zanimanje za koje se školuje. Propisi su doneseni ponajprije u cilju zaštite zdravlja učenika kako se djeca od 14 godina ne bi školovala za zanimanja koja kasnije zbog svog zdravstvenog stanja neće moći obavljati, odnosno da se zaštite od mogućih oštećenja zdravlja već prije profesionalne zrelosti.

Prema statistikama oko 10% učeničke populacije ima očite zdravstvene teškoće, a u oko 5% učenika zdravstvene su smetnje takve da bitno ograničavaju mogućnost rada u određenim zanimanjima.[7] Tijekom praćenja u 10-godišnjem razdoblju u Varaždinskoj županiji zdravstvene teškoće su zamijećene u 16% učenika osmih razreda.[8] Taj je postotak u populaciji koja je upućena na profesionalnu orijentaciju čak i veći i doseže i do 30%.[9] Iz navedenih su razloga Hrvatsko društvo za medicinu rada Hrvatskoga liječničkog zbora (HDMR HLZ-a), Obrtnička komora i Zavod za zapošljavanje 1994. godine počeli rad na izradi kriterija za upis učenika u obrtničke škole. Također je 2000. godine u suradnji s Hrvatskim društvom za školsku i sveučilišnu medicinu HLZ-a izrađen prijedlog zdravstvenih uvjeta kako i tko pro-

* **Ordinacija medicine rada Azra Huršidić-Radulović, Zagreb** (mr. sc. Azra Huršidić-Radulović, dr. med.), **Hrvatski državni zavod za javno zdravstvo, Zagreb** (prim. dr. sc. Vlasta Dečković-Vukres, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. A. Huršidić-Radulović, Ordinacija medicine rada Azra Huršidić-Radulović, Prilaz baruna Filipovića 11, 10 000 Zagreb

Primljeno 19. svibnja 2004., prihvaćeno 27. svibnja 2005.

Tablica 1. *Pregledi učenika za upis u obrtnička zanimanja u periodu od 1995. do 2002. godine s obzirom na ishod*
Table 1. *Findings at the craft school admission examinations in the period from 1995 to 2003*

Godina Year	Ukupno Total	Sposobni Fit		Sposobni ograničeno Limited fit		Privremeno nesposobni Temporarily incapable		Trajno nesposobni Permanently incapable	
		N	%	N	%	N	%	N	%
1995.	12793	11566	90,4	185	1,4	133	1,1	82	0,6
1996.	11933	11390	95,4	203	1,7	159	1,3	78	0,7
1997.	11682	11413	97,7	139	1,2	109	0,9	53	0,5
1998.	12471	12214	97,9	194	1,6	112	0,9	37	0,3
1999.	11358	10520	92,6	148	1,3	143	1,3	113	1,0
2000.	11226	11044	98,4	99	0,9	159	1,4	86	0,8
2001.	12395	11430	92,2	118	1,0	130	1,1	68	0,6
2002.	13467	13180	97,8	134	1,0	145	1,1	58	0,4

Tablica 2. *Pretrage ili nalazi koji su potrebni za procjenu zdravstvenog stanja učenika za obrtnička zanimanja*
Table 2. *Examinations or findings required for health condition assessment of the craft school students*

Zanimanje Skills	Ortoreter (pregled vidnih funkcija) (examination of visual function)	ADG	Spirometrija Spirometry	Psihotest Psycho test	EKG	Laboratorij Laboratory
tokar, glodač, brusač /Turner, millingmachine operator, sharpener	bd, DV, VP	+	+	+		
alatničar / Toolmaker	bd, DV, VP	+	+	+		
strojobravar / Engine fitter	bd, DV, VP	+	+	+		
ljevač / Iron founder	bd		+	+	+	rendgen pluća / lung X-ray
instalater centr. grijanja i klimatskih uređaja /Central heating and air condition fitter	bd, DV, VP	+		+		
vodo i plinoinstalater / Plumer and gas-fitter	bd, DV, VP	+		+		
limar, bravar, autolimar Tinsmith, locksmith, car-body mechanic	bd, DV, VP	+		+		
automehaničar / Car mechanic	bd	+		+		
autoelektričar / Auto electrician	bd, boje/colors					
elektromehaničar / Electrician	bd, boje/colors			+		
finomehaničar, urar /Precision mechanic, watchmaker	b			ključ/key		
zlatar / Goldsmith	b, boje/colors			ključ/key		
kovač / Blacksmith	bd		+	+	+	urin / urine test
pekar / Baker	b		+		+	GUK
mlinar / Miller	b	+	+	+		
frizer / Hair dresser	b, boje/colors		+			L-dif
pediker / Pedicurist	b					
grafički tiskar, slagar, ikonograf /Typographical worker, type-setter, icon-painter	b, boje/colors					KKS, j. f. CBC
knjigoveža, kartonažer /Bookbinder, cardboard worker	b					
stolar / Carpenter	bd, DV, VP	+	+	+		j. f.
zidar / Bricklayer	bd, DV, VP		+	+	+	
podopolagač / Floorer	b					
soboslikar, ličilac /House and woodwork painter	bd, boje/colors			+		urin traka / urine strip
pismoslikar / Sign-painter	b, boje/colors					
dimnjačar / Chimney-sweeper	bd, DV, VP	+	+	+		urin traka / urine strip
krojač / Tailor	b, DV		+			
kemijski čistač / Dry-cleaner	b					j. f., urin, KKS / urine, CBC
galanterist / Dealer in fancy goods	b, boje/colors					

b – vid na blizinu/near vision; d – vid na daljinu/distant vision; DV – dubinski vid/deep vision; VP – vidno polje/visual field; ADG – audiogram; spirom – spirometar/spirometry; psih – psihološko testiranje/psychological test; ključ – test motoričkih sposobnosti/test of motoric skills; j. f. – jetrena funkcija/liver function

vodi zdravstvene preglede nužne za upis u pojedinu srednju školu.

Godišnje se u srednje škole upisuje oko 50.000 djece, a od toga broja u škole za obrtnička zanimanja između 11.000 do 14.000 učenika. Treba napomenuti da troškove pregleda za deficitarna zanimanja pokriva Zavod za zapošljavanje koji svake godine prije početka natječaja za upis u srednje škole utvrđuje i objavljuje popis deficitarnih zanimanja po županijama. U školskoj godini 2003/4. bila su deficitarna 22 zanimanja, najviše iz graditeljske struke: 11 (zidar, tesar, krovopokrivač, podopolagač, armirač, građevinski stolar, keramičar-pećar, ličilac-soboslikar, dimnjačar, rukovatelj građe-

vinskom mehanizacijom, izolater), zatim tekstilne (krojač, obućar, šivač, konfekcionar) te po jedan iz ostalih struka (stolar, slastičar, pekar, elektromonter, bravar, limar, pediker).

Zdravstveno stanje učenika prije upisa mora biti takvo da može udovoljiti svim *zahtjevima odabranog* zanimanja i da nema *kontraindikacija*. Kontraindikacijama se smatraju bolesti i stanja koja su nespojiva s izabranim zanimanjem i koja bi mogla ugroziti zdravlje i sigurnost učenika, njegove okoline ili izazvati materijalnu štetu. Učenici koji imaju zdravstvene teškoće, fizičke nedostatke ili kronične bolesti pod određenim radnim okolnostima mogu pogoršati svoje zdravstveno stanje, a rad u nepovoljnim prilikama u pravilu dovodi do smanjene radne sposobnosti, pa i gubitka radne sposobnosti te nastanka *invalidnosti*. Imajući to u vidu, zdravstvenim pregledom sprečavamo na vrijeme da se učenik, zbog svog zdravstvenog stanja, školuje za zanimanje koje neće moći raditi. Takvim djelovanjem pridonosimo povećanju zdravstveno-radne sposobnosti populacije i racionalizaciji ekonomskih sredstava društva.

U 2002. godini u svim ordinacijama medicine rada bilo je pregledano 13.467 učenika, od kojih su 134 (1,02%) bila ograničeno sposobna, 145 (1,08%) privremeno nesposobno zbog akutne bolesti ili potrebe za dodatnom obradom te 58 (0,43%) trajno nesposobno za izabrano zanimanje. Treba napomenuti da je broj trajno nesposobnih za izabrana zanimanja veći od navedenoga, jer nerijetko specijalist medicine rada savjetuje učenika i/ili roditelja i usmjerava ga u drugo odgovarajuće zanimanje ako na početku pregleda iz medicinske dokumentacije uvidi neku od kontraindikacija za željeno zanimanje. Nadalje, u većim gradovima je jedan dio učenika sa zdravstvenim tegobama već prije upisa u srednju školu obuhvaćen profesionalnom orijentacijom pri zavodima za zapošljavanje.

Na tablici 1. prikazani su rezultati pregleda učenika za upis u obrtnička zanimanja od školske godine 1995/6–2002/3. godine.[10]

Specijalist medicine rada ocjenjuje zdravstvenu i radnu sposobnost jer je tijekom svoje izobrazbe osposobljen i za pružanje zdravstvene zaštite u vezi s izborom i promjenom zanimanja. Razlikujemo opću zdravstvenu radnu sposobnost i posebnu radnu sposobnost, a pod pojmom opće zdravstvene sposobnosti razumijeva se da osoba u trenutku pregleda ne boluje od neke akutne ili kronične bolesti koja bi zahtijevala liječenje uz privremenu nesposobnost za rad, tj. bolovanje.[11] Posebna zdravstvena sposobnost ocjenjuje se za određeno radno mjesto, za određene poslove uz potrebne podatke o poslu na kojem se netko treba zaposliti ili školovati. Postoji niz radnih mjesta s posebnim uvjetima rada koji su određeni Pravilnikom o mjestima s posebnim uvjetima rada[12] i za koje je određen zdravstveni pregled po Pravilniku o utvrđivanju opće i posebne zdravstvene sposobnosti radnika.[13]

Pregledi učenika za obrtnička zanimanja jedna su varijanta posebne zdravstvene sposobnosti koja se ne odnosi samo na jedno radno mjesto, već na cijelu paletu mogućih poslova u sklopu tog zanimanja. Dakle, potrebno je poznavati razne tehnološke procese i opasnosti koje su uz njih povezane. Specijalist medicine rada mora biti dobro upoznat s tehnologijom rada da bi mogao ocijeniti opasnosti koje mogu utjecati na zdravlje radnika i na radnu okolinu. Zato velik dio radnog vremena provodi u raznim industrijskim pogonima i tvorničkim halama. Kod pregleda učenika za obrtnička zanimanja ponajprije se moraju imati u vidu uvjeti u kojima će raditi budući učenik i radnik i opasnosti i štetnosti kojima mogu biti izloženi ne samo tijekom cijeloga radnog vijeka već i tijekom školovanja.

Kao primjer možemo navesti posao zidara, od kojih najveći broj radi na mjestima s posebnim uvjetima rada zbog toga što su to:

1. poslovi koji zahtijevaju teško fizičko naprezanje (čl. 16. Pravilnika o poslovima s posebnim uvjetima rada),
2. poslovi koji se izvode na visini (čl. 17),
3. poslovi pri kojima je radnik izložen nefibrogenoj prašini (čl. 24).

Osnovni kriteriji za ocjenu radne sposobnosti za radna mjesta s posebnim uvjetima propisani su Pravilnikom o mjestima s posebnim uvjetima rada.[12] Na osnovi Pravilnika, opisa poslova, zadataka i sposonosti koje zahtijevaju pojedine obrtničke škole te iskustva, napravljen je protokol za pregled učenika za upis u različita obrtnička zanimanja. Navedeni je protokol kao preporuka prihvaćen na sastanku voditelja službi specifične zdravstvene zaštite radnika u Zagrebu 1996. godine. Kako se radi o preporuci koja nije obvezujuća te ako postoje indikacije, opseg obrade se može i proširiti pa prema tom i razlikovati od jednog do drugog specijalista medicine rada. Pretrage su ponajprije orijentirane na utvrđivanje potrebnih sposobnosti za pojedino zanimanje. Uz to se od svakog učenika zahtijeva da donese od svog izabranog liječnika potvrdu o eventualnim kroničnim bolestima s naglaskom na alergije i slična stanja. Na taj se način isključuju bolesti koje predstavljaju kontraindikaciju za izabrano zanimanje. Za rijetka zanimanja se traži u laboratorijska obrada, ali i tada veoma ciljana, jer je svrha pregleda procjena »buduće« radne sposobnosti.

Na tablici 2. prikazani su zahtjevi te sadržaj pregleda za najčešća obrtnička zanimanja. Kriteriji za utvrđivanje sposobnosti su jednaki onima prilikom zasnivanja radnog odnosa, odnosno prethodnog pregleda prilikom zapošljavanja za predloženo radno mjesto.

Da bi osnovni razlog preventivnih pregleda za upis u srednje škole bio postignut, a to je sposobnost i zdrava radna populacija, neminovna je dobra suradnja specijalista medicine rada i izabranog liječnika opće/obiteljske medicine te specijalista školske medicine koji će prvi zamijetiti zdravstvene probleme kod učenika. Timski rad predstavlja temelj u pravilnom izboru zanimanja. To je osobito važno u svjetlu negativnih demografskih kretanja i starenja populacije kada bi i na ovim našim prostorima moglo već za desetak godina doći do nestašice radne snage.

LITERATURA

1. *Majski-Cesarec M, Mustać M, Muše-Danijelov M, Varinac-Barač M.* Medicina profesionalne orijentacije. U: Šarić M, Žuškin E, ur. Medicina rada i okoliša. Zagreb: Medicinska naklada; 2002, str. 105.
2. Zakon o obrtu. Narodne novine 1993;77.
3. Zakon o zdravstvenom osiguranju. Narodne novine 2001;94:3093–4.
4. Zakon o izmjenama i dopunama Zakona o zdravstvenom osiguranju. Narodne novine 2003;117:1951–2.
5. Zakon o zaštiti na radu. Narodne novine 1996;59:2736.
6. Zakon o izmjenama i dopunama Zakona o zaštiti na radu. Narodne novine 2003;114:4042–7.
7. *Hartmann H, Klotzbach K, Hartman B*. Vocational guidance of youths with chronic diseases. Z Gesamte Hyg 1989;35(8):510–11.
8. *Majski-Cesarec S*. Utjecaj morbiditeta na izbor prvog zanimanja, Zbornik sažetaka III. kongresa medicine rada s međunarodnim sudjelovanjem. Brijuni 2002.
9. *Mustać M, Barbarić S*. The importance of a medical evaluation in adolescence within the field of vocational guidance. Arh hig rada toksikol 1996;47(1):34–40.
10. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 1995–2002:173–4.
11. *Šarić M, Ribić Z, Čengić Z, Sertić Z*. Radna sposobnost. Zagreb: IMI i Viša tehnička škola za sigurnost pri radu; 1984, str. 253.
12. Pravilnik o mjestima s posebnim uvjetima rada. Narodne novine 1984; 5:42–51.
13. Pravilnik o utvrđivanju opće i posebne zdravstvene sposobnosti radnika. Narodne novine 1984;3:15–6.

Pisma uredniku
Letters to the Editor

PRIKAZ EMOCIONALNOG POREMEĆAJA SA SEPARACIJSKIM STRAHOM U PETOGODIŠNJEG DJEČAKA

REPORT ON AN EMOTIONAL DISORDER WITH SEPARATION ANXIETY IN A FIVE YEAR OLD BOY

Poštovani gospodine uredniče,

Ovim radom želimo prikazati slučaj petogodišnjeg dječaka A. sa separacijskim strahom, interakcijskim teškoćama, intenzivnim rivalitetom prema vlastitomu mlađem bratu i akutnim poremećajem hranjenja. Ovaj slučaj nam se činio vrijednim prikazivanja jer je bila provedena uspješna psihoterapija koja je dominantno imala obilježje psihoterapije para roditelj-dijete, a koja se ne primjenjuje često u praksi.[1]

Dječak A. bio je upućen dječjem i adolescentnom psihijatru od kolegice neuropedijatrice, nakon somatske obrade zbog sumnje na epilepsiju. Somatski nalazi i EEG su bili uredni. Neposredni razlog za pregled bile su intenzivne emocionalne i ponašajne smetnje dječaka. Približno posljednjih tjedan dana dječak je postao izrazito negativističan, imao je intenzivne izljeve bijesa, odbijao je i jesti i piti. Roditelji su bili prisiljeni hraniti ga na bočicu u koju bi pomiješali mlijeko i kekse i davali su mu je tijekom noći tek kada bi zaspao. U intervjuu dječak je bio izrazito negativistični, osjećao se neugodno, ali je ipak pokazivao zainteresiranost i komunikativnost. Otac je kontekstualno povezivao stanje dječaka A., svojeg starijeg sina, s proslavom prvog rođendana mlađeg brata, s većim rivalitetom među braćom, s postepeno većom motoričkom aktivnosti mlađeg djeteta, kao i s odlaskom majke na posao nakon jednogodišnjega porodiljskog dopusta. Dječak A. je znao govoriti da ga ne vole, kako je bolje da ga nema i slične rečenice. U cijeloj situaciji roditelji su bili vrlo brižni, mlade osobe s permisivnim stavom u odgoju, ali i vrlo nesigurni. Dječak je pokazivao dosadašnji uredan psihomotorički i kognitivni razvoj. Od djetinjstva je pokazivao izbirljivost u prehrani i nesamostalnost u spavanju.

Pri prvom pregledu odmah se zapazila dominantna emocionalna problematika slučaja i ustvrdila se dijagnoza prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti: emocionalni poremećaj sa separacijskim strahom u djetinjstvu F93.0.[2] S roditeljima se sklopio radni savez i dogovorila se psihoterapija. U prvom mjesecu terapije bilo je ukupno desetak seansi, dakle gotovo svaki treći dan, dok je učestalost terapije održavanja drugi mjesec bila jedanput na tjedan. Dakle, ukupno je psihoterapija trajala dva mjeseca, dok su treći mjesec nastavljeni praćenje i kontrola. Tijekom terapije cijela je obitelj mogla dobiti prostor za dublje shvaćanje svoje problematike. Putem iscrpne anamneze, vraćanja u povijest obitelji, sve su se više kristalizirale i progresivne sposobnosti ove obitelji, a ojačavao se i postepeni uvid u interakcijske teškoće. U osobnoj povijesti roditelja i nedavna je ratna traumatiziranost tijekom devedesetih godina prošlog stoljeća imala važno mjesto. Terapeut je pokušao u svojim intervencijama s roditeljima utjecati na njihove dublje osjećaje odbačenosti u odnosu prema svojim primarnim objektima (roditeljima) te upozoriti na mogućnost njihove projekcije u djecu. Sam dječak postepeno je sve lakše prihvaćao terapeuta, kao i cjelokupni prostor terapijske atmosfere.

Prema našem mišljenju ključna je bila psihoterapijska seansa, negdje četvrta po redu, kada je dječak svojim ponašanjem vizualno inscenirao svoju potrebu za ljubavlju majke, koju je terapeut odmah interpretirao. Nakon ove seanse, otac na sljedeću seansu dolazi s viješću da je dječak A. počeo pomalo piti tekućinu tijekom dana. U sljedećim psihoterapijskim sensama dalje se prorađuje emocionalna problematika, dječak A. sve bolje napreduje, gube se simptomi negativizma, izljevi bijesa, počinje redovito piti i jesti. Nakon psihoterapije i praćenja od tri mjeseca postiže se zadovoljavajući pozitivni pomak u smanjenju simptoma, kao i emocionalni uvid u dublje shvaćanje navedene interakcijske simptomatologije.

U zaključku želimo istaknuti najvažnije vidove ovog slučaja. Prva psihoterapijska konzultacija sprovedena je trenutačno, odnosno isti dan kada je učinjen i pregled kod neuropedijatrice. Izbjegnuta je nepotrebna hospitalizacija dječaka. Psihoterapija je bila upotrijebljena na način serije psihoterapijskih kratkih konzultacija, opisivanih u literaturi od Daniela Sterna (1998) (engl. serial brief treatment).[3] U psihoterapiji su iskorištena saznanja ponašajnih i psihodinamskih koncepata para roditelj-dijete, pojedinaca i obitelji, na modificirani način. U ovoj kratkoj terapiji bilo je elemenata kriznih i fokalnih intervencija, sukladno opisima iz literature.[4] Glavna psihodinamska hipoteza i naglasak u psihoterapiji bila je prorada poremećene interakcije između roditelja i dječaka A. Naša klinička impresija je bila da je slučaj više govorio o akutnom poremećaju interakcije baziranom na projekciji, odnosno projektivnoj identifikaciji roditeljskih dijelova selfa, odnosno roditeljskih osjećaja odbačenosti i nesigurnosti doživljenih u odnosu prema vlastitim roditeljima. Ovi osjećaji roditelja nisu bili tako daleko svjesnom dijelu njihovih osobnosti i bilo ih je moguće elaborirati u kraćem razdoblju, sukladno opisanim saznanjima iz literature.[4] Usporedno s navedenim terapijska prorada bila je usmjerena i prema proradi osjećaja bijesa i agresije kod dječaka A. Aktualna simptomatologija i psihodinamika također se može objasniti teorijom privrženosti (engl. attachment), sukladno opisima iz literature.[5] Alternativno je mogla biti primijenjena individualna psihoterapija djeteta i/ili terapija igrom, međutim zbog intenzivne separacijske anksioznosti dječaka u početku tretmana to nije bilo provedivo. Uz individualnu terapiju djeteta u tom se slučaju mogla primijeniti i individualna terapija pojedinog roditelja. Bile su preporučene daljnje kontrole i praćenje. Slučaj je također potvrdio nužnu suradnju različitih struka, odnosno timski pristup, a posebno pedijatara i dječjih i adolescentnih

psihijatara, slično opisivanih u literaturi.[6] Timski pristup i psihoterapija su opet pobijedili.

Dr. sc. Ivan Begovac, dr. med.
Klinika za psihološku medicinu
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Anica Bašnec, dr. med.
Klinika za pedijatriju
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Branka Begovac, dr. med.
Klinika za psihijatriju
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb

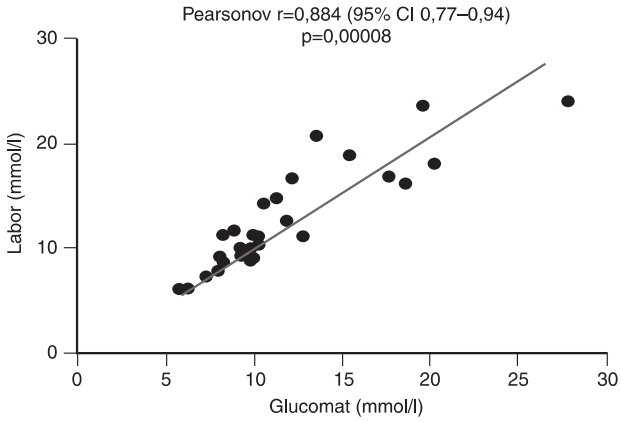
LITERATURA

1. *Berlin NG*. Parent-child therapy and maternal projections. Tripartite psychotherapy – A new look. Am J Orthopsychiatr 2002;72(2):204–16.
2. Svjetska zdravstvena organizacija. MKB-10 Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja. Deseta revizija. (urednica hrvatskog izdanja Vera Folnegović-Šmalc). Zagreb: Medicinska naklada; 1999, str. 226.
3. *Stern DN*. Die Mutterschafts-Konstellation. Eine vergleichende Darstellung verschiedener Formen der Mutter-Kind-Psychotherapie. Stuttgart: Klett-Cotta; 1998, str. 3.
4. *Cramer B*. Short-term dynamic psychotherapy for infants and their parents. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 1995;4:649–60.
5. *Hedervari-Heller E*. Clinical relevance of attachment theory for the infant-parent-psychotherapy. Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr 2000; 49(8):580–95.
6. *Begovac I, Votava-Raić A*. Opća psihosomatika u dječjoj i adolescentnoj dobi. Liječ Vjesn 2004;126:32–8.

USPOREDBA GLIKEMIJE MJERENE LABORATORIJSKI I GLUKOMETROM

COMPARISON OF BLOOD GLUCOSE LEVELS MEASURED IN LABORATORY AND BY GLUCOMETER

Određivanje vrijednosti glukoze u krvi vrlo je važna pretraga u mnogim kliničkim stanjima, osobito kod dijabetesa. Uporaba glukometra (reflektometrijska naprava za ocjenu glikemije, ima više proizvođača) prihvatljiva je i preporučena metoda za praćenje šećerne bolesti, osobito u hitnim stanjima, na intenzivnoj skrbi te prenatalno.[1] Kontinuirana uporaba glukometra korisna je za praćenje žena s gestacijskim dijabetesom te za usklađivanje terapije.[2] Antidijabetička terapija uključuje redovito samokontroliranje glukometrom kao dio višekomponentne strategije.[3] Glukometri ne bi trebali služiti kao pomagala u dijagnosticiranju bolesti, nego samo za kontrolu razine šećera kao dio tretmana ili probira.[4] Mjerenje razine glukoze u krvi glukometrom korisno je i u kontroli glikemije u dijabetičara tipa II koji ne primaju inzulin.[5]



Slika 1. *Usporedba vrijednosti glukoze mjerene laboratorijski i glukometrom*

Figure 1. *Comparison of blood glucose levels measured in laboratory and by glucometer*

Mjerenje glikemije izuzetno je važna rutinska pretraga kod svih pacijenata, osobito dijabetičara, te su brzi rezultati ove pretrage od velikog značenja. Često se dugo čeka na rezultate glikemije mjerene laboratorijski što usporava terapijsko djelovanje. Stoga smo ovim istraživanjem namjeravali provjeriti točnost i pouzdanost mjerenja glikemije glukometrom u usporedbi s laboratorijskim određivanjem. U Klinici za unutarnje bolesti KB Mostar provedeno je istraživanje na 30 dijabetičara u razdoblju od 14. 2. do 19. 2. 2005. godine. Od 30 ispitanika bilo je 18 muških i 12 ženskih u dobi od 22 do 63 godine. U istraživanje su uključeni svi dijabetičari kojima se kontrolirala glikemija jedanput ili više puta na dan. Za laboratorijsku kolorenzimsku glukozu-PAP analizu uzorka uzeta je krv iz kubitalne vene, a istodobno i kapilarna krv iz četvrtog prsta lijeve ruke glukometrom Ascencia Elite »Bayer«. Vrijednosti su izražene u mmol/l.

Za usporedbu dobivenih vrijednosti služili su deskriptivna statistika i Pearsonov koeficijent korelacije. Podaci su obrađeni statističkim programskim paketom SPSS 11.5.1 for Windows (2003, SPSS Inc., Chicago, Illinois, SAD).

Utvrdili smo visoku korelaciju vrijednosti glukoze u krvi mjerene laboratorijski i glukometrom (r=0,88; 95% CI 0,77–0,94; slope=0,784; p=0,0008) što je prikazano slikom 1. Srednja vrijednost glikemije mjerene laboratorijski bila je 11,63±4,86 mmol/l, a glukometrom 12,27±4,87 mmol/l. Najmanja vrijednost izmjerena laboratorijski bila je 5,7 mmol/l, a glukometrom 4,9 mmol/l. Najviša laboratorijska vrijednost bila je 27,8 mmol/l, a glukometrom 24 mmol/l (jednadžba korelacije: y=0,784+3,06).

Dobiveni rezultati upućuju na prihvatljivu pouzdanost glukometra za određivanje razine glukoze u krvi, npr. ako uzmemo da je vrijednost x=10 i uvrstimo u gore navedenu jednadžbu, dobit ćemo vrijednost y=10,9. Opažene razlike između dvije metode posljedica su vađenja venske odnosno kapilarne krvi, između kojih je očekivana razlika oko 1,1

mmol/l,[6] a kod nas je ta razlika 0,84 mmol/l, što je, dakle, u razini očekivanja.

Vrijednost glukoze u krvi mjerena glukometrom potvrđuje točnost, pouzdanost i preciznost većine takvih uređaja,[7,8] posebno baš ispitivanog u ovom pokusu.[9,10]

Ograničenje ovog istraživanja jest mali broj ispitanika i kratak period opserviranja.

Rezultati dobiveni istraživanjem pokazuju orijentacijsku pouzdanost i preciznost mjerenja glukoze u krvi glukometrom, što znatno olakšava rad na odjelu.

Dr. Svjetlana Drijenčić
Prof. dr. sc. Z. Rumboldt

LITERATURA

1. *Ajala MO, Oladipo O, Fasanmade O, Adewole TA.* Laboratory assessment of three glucometers. Afr J Med Sci 2003;32:687–704.
2. *Chen R, Yogey Y, Ben-Harous A, Jovanović L, Hod M, Phillip M.* Continuous glucose monitoring for the evaluation and improved control of gestational diabetes mellitus. J Matern Fetal Neonatal Med 2003;14: 256–60.
3. *Sarol JN Jr, Nicodemus NA Jr, Tau KM, Growa MB.* Self monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 patients: a meta-analysis (1966–2004). Curr Med Res Opin 2005;21:173–84.
4. *Hauweling ST, Kleffstra N, van Ballegooie E, Miedema K, Rischen R, Meeg JE.* Diagnosis of diabetes mellitus: limited use for portable blood-glucose measuring devices. Ned Tijadschar Geneesked 2005;26: 694–7.
5. *Weischen L, Bloemndal E, Nijoels G, Dekker J, Heine R, Stalman N.* Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin. Cochrane Database Syst Rev 2005; 22:113–27.
6. *Metelko Ž, Granić M, Škrabalo Z.* Šećerna bolest. U: Vrhovac B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naprijed; 1997, str. 1368.
7. *Larbog M, Forest T, Mondok A, Forst S, Pfutzner A.* Investigation of the accuracy of the blood glucose monitoring device Prestige IQ. Diabetes Nutr Metab. 2003;16:257–61.
8. *Kendell DM, Kaplan RA, Paulson CF, Parkes JL, Tideman AM.* Accuracy and utility of a 10-test disk blood glucose meter. Diabetes Res Clin Pract 2005;67:29–35.
9. *Blake DR, Nathan DM.* Point of care testing for diabetes. Crit Care Nurs Q 2004;17:281–5.
10. *Conrad SC, Mastrotototaro JJ, Gitelman SE.* The use of a continuous glucose monitoring system in hypoglycemic disorders. J Pediatr Endocrinol Metab 2004;17:281–5.

SMJERNICE ANTIMIKROBNOG LIJEČENJA I PROFILAKSE INFEKCIJA MOKRAĆNOG SUSTAVA

GUIDELINES FOR ANTIMICROBIAL TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF URINARY TRACT INFECTIONS

Poštovani gospodine uredniče,

Opširan Pregled o antimikrobnom liječenju i profilaksi infekcije mokraćnog sustava,[1] koji su Škerk i sur. ponudili kao »Smjernice«, zbunjuje iz više razloga.

Tema je jako opširna, pogotovo kad se doda i tumačenje mikrobioloških nalaza, koje je, ovako skraćeno, dosta nejasno. Npr., kakva je razlika između »kvantitativne bakteriološke kulture mokraće« i »urinokulture« (str. 171, lijevi stupac, dolje)? Možda je trebalo pisati »samo urinokultura srednjeg mlaza«? Kako se može u kontrolnoj urinokulturi dokazati broj bakterija manji od onoga prije početka liječenja ako je tada bio 10^2 cfu/ml mokraće (str. 171, lijevi stupac, gore i tablica 1.)? Treba li preporučiti neke nove tehnike? Tablica 1. nije usklađena s Europskim uputama za analizu urina (European urinalysis guidelines), koje je prihvatilo Društvo za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju Hrvatskoga liječničkog zbora.[2,3] Slažem se s tvrdnjom da je za dobru dijagnostiku i liječenje infekcija mokraćnog sustava (IMS), ako se rukovodimo laboratorijskim nalazima u mokraći, najvažnije pravilno uzeti uzorak, koji treba prikladno pohraniti i ev. transportirati do laboratorijske obrade.[4] Na to treba upozoriti. Budući da sam 40 godina radila na laboratorijskim pretragama mokraće, poznate su mi brojne nepravilnosti koje se susreću u praksi. U takvim slučajevima, rasprava o signifikantnoj bakteriuriji nema nikakve svrhe!

U članku ima dosta tiskarskih pogrešaka, čiji je to propust? Uočljiv je sasvim iskrivljeni podnaslov na str. 170. Na str. 172, u naslovu tablice 3, nedostaje riječ »kompliciranog«. Na str. 173, na početku predzadnjeg odjeljka, desnog stupca, izostavljena je riječ »Komplicirane«, što mijenja smisao te rečenice. Uz tvrdnju (str. 174, lijevi stupac, gore) da su navedeni antimikrobni lijekovi djelotvorni protiv bakterijskog biofilma, nedostaju citati iz literature koja to dokazuje. Nije mi jasan »uretritis«. Kako se u praksi dijagnosticira? Zašto je gonokokni preskočen, a kako se razlikuje negonokokni od gonokoknoga? Jesu li potrebne neke laboratorijske pretrage? U primjedbi na kraju članka (str. 179) trebalo bi pisati: »Smjernice je prihvatilo osam *predsjednika*/predstavnika stručnih društava...«, ali riječ »predsjednika« je izostavljena. U navodima literature, pod brojem 37 nedostaje naziv časopisa (Je li to Int J Antimicrob Agents?). Latinska imena mikroorganizama, u citatima iz literature, nisu tiskana kurzivom.

Veliki broj podataka, na način kako je ovdje prikazan, ne pruža mogućnost da se ocijeni koji su navodi višestruko provjereni, pa mogu pomoći kao »smjernice«, a koji su česte preporuke, iako nisu znanstveno dokazani, ili su doduše objavljeni, ali nisu pouzdani. Stoga, sljedeći put (jer se takve preporuke obnavljaju svakih nekoliko godina, kad se prihvate nova saznanja) treba voditi računa i o kategorizaciji rezultata istraživanja koji služe kao preporuke. Ovakve »Smjernice« trebaju doduše sadržavati tumačenja problematike, no pregledno, ujednačeno i ne preopširno, a sažete preporuke (»smjernice«), u ovako opširnom Pregledu, treba *nanizati* iza *svakog* podnaslova. Možda se zbog opsega problematika može podijeliti u dvije manje jedinice, koje se tiskaju odvojeno.

Demarin V. i sur. napisali su vrlo dobre »Preporuke za zbrinjavanje bolesnika s moždanim udarom«,[5] koje bi mogle poslužiti kao uzor. Smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava[1] sadržavaju mnogo važnih podataka i uputa, pa bi bilo vrlo korisno da je tekst pregledan

i razumljiv svakom liječniku, a ne samo onomu koji ovakvu literaturu provjerava svakodnevno u praksi. Osim toga, svi su koautori iz Zagreba, a s obzirom na velik broj stručnjaka koje se bave tom problematikom, ovakve bi Preporuke možda trebalo usuglasiti i šire.

Marija Vesna Vukadinović

LITERATURA

1. *Škerk V, Krhen I, Kalenić S, Francetić I i sur.* Smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava. Liječ Vjesn 2004; 126:169–81.
2. European Confederation of Laboratory Medicine, European Urinalysis Group. European Urinalysis Guidelines 2000.
3. *Aspevall O, Hallander H, Gant V, Kouri T.* European Guidelines for Urinalysis: a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID. Clin Microb Infect 2001;7:173–8.
4. *Samoščanec S, Klancir P, Kes V, Kraljević V, Balabanić B.* Usporedba bakterioloških nalaza uzoraka mokraće žena dobivenih različitom tehnikom. Anali Bolnice »Dr. M. Stojanović« 1980;19:19–29.
5. *Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A, Šerić V i sur.* Preporuke za zbrinjavanje bolesnika s moždanim udarom. Prvi dio: Organizacija skrbi za bolesnike s moždanim udarom, liječenje moždanog udara i neurorehabilitacija. Liječ Vjesn 2003;125:200–12.

Odgovor autora

Poštovani gospodine uredniče,

Zahvaljujemo na pismu što ga je Liječničkom vjesniku uputila prim. dr. Marija Vesna Vukadinović u povodu članka »Smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava« (Liječ Vjesn 2004;126:169–81).

Područje liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava doista je vrlo opsežno. Po uzoru na mnoge druge smjernice u medicini, i mi smo nastojali dati obuhvatan pregled literature koja se bavi ovom problematikom, kako bismo je približili i liječnicima kojima to nije područje specijalističke djelatnosti, ali liječe takve bolesnike, a zatim smo glavna načela i preporuke prikazali tablično. U ovako opsežnom pregledu literature (168 referenca) može se dogoditi da neki navod nema iza sebe literaturni citat, na čemu se ispričavamo.

Što se tiče primjedbi prim. dr. Vukadinović o istom značenju različitih izraza u bakteriologiji, ili pak o detaljima bakteriološke dijagnostike i bakterioloških klasifikacija infekcija mokraćnog sustava, treba reći da se ove smjernice ne bave dijagnostikom već liječenjem i profilaksom infekcija mokraćnog sustava te su stoga »bakteriološki« dijelovi teksta kao i tablice načelnog karaktera. Međutim, doprinos mikrobiologa i Hrvatskoga mikrobiološkog društva u ovim smjernicama neobično je važan upravo stoga što se smjernice za liječenje i profilaksu temelje na rezultatima rada Odbora za praćenje rezistencije bakterija u Republici Hrvatskoj Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, kao što je u tekstu Smjernica navedeno.

Prim. dr. Vukadinović nadalje navodi niz tiskarskih pogrešaka, izostavljenih riječi. Pogreške su nastale nenamjerno – budući da su se smjernice »brusile« dulje vrijeme, tekst je autorima i bez riječi bivao jasan, te je nužno došlo do previda. Za takve se pogreške ispričavamo.

Nakon izlaska ovih smjernica u Liječničkom vjesniku dobili smo usmene potvrde o njihovoj korisnosti u svakodnevnoj liječničkoj praksi, što je značilo da je zadatak bio privremeno ispunjen. Kažemo privremeno, jer se, kao što navodi i prim. dr. Vukadinović, smjernice mijenjaju, osuvremenjuju – kako napreduje medicinska znanost. Budući da je početkom 2005. godine Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi imenovalo Referentni centar za infekcije mokraćnog sustava, kojemu je jedna od zadaća i pripremanje ovakvih smjernica, vjerujemo da ćemo u sljedećem izdanju izbjeći pogreške, na koje nas upozorava prim. dr. Vukadinović.

S poštovanjem,

Višnja Škerk, Ivan Krhen,
Smilja Kalenić, Igor Francetić

ODREĐIVANJE SRČANOŽILNOG RIZIKA PRIJE TRANSPLANTACIJE BUBREGA

THE EVALUATION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN RENAL TRANSPLANTATION CANDIDATES

Poštovani gospodine uredniče,

Kandidati za transplantaciju bubrega prije operacije prolaze opsežnu obradu kojom se procjenjuje njihovo opće zdravstveno stanje.[1] Važan dio obrade je detaljna analiza bolesnikova srčanog i krvožilnog statusa zbog potrebe za potpunom procjenom perioperativnog rizika i pravodobnim rješavanjem prisutnih problema. Objavljene su odlične praktične kliničke preporuke za procjenu statusa srca u bolesnika kod kojih se planira kirurški zahvat.[2] Iako su te preporuke namijenjene općoj populaciji, mnoge se od njih mogu primijeniti i na populaciju potencijalnih primatelja bubrega.

Osim perioperativnog rizika, kandidati za transplantaciju bubrega imaju i druga obilježja zbog kojih je procjena njihove srčane funkcije izrazito važna. Prvo, srčanožilne bolesti su najčešći uzročnik smrti u toj populaciji.[3] Gotovo polo-

vina smrtnih slučajeva unutar 30 dana od transplantacije posljedica je srčanih incidenata.[4] Drugo, potreba za trajnim uzimanjem imunosupresivnih lijekova nakon transplantacije može kompliciratи pokušaje smanjenja rizika od ateroskleroze.[5] Steroidi i inhibitori kalcineurina mogu povisiti krvni tlak i pogoršati dislipidemiju. Doze statina u transplantiranih bolesnika često se snižavaju zbog njihove interakcije s inhibitorima kalcijneurina. Treće, bubrega podobnih za transplantaciju, bilo od kadaveričnog ili živog donora vrlo je malo i svaki je organ izuzetno vrijedan. S obzirom na manjak organa za transplantaciju uz želju za što dužim preživljenjem i presatka i primatelja te činjenicu da je srčanožilna smrt glavni uzrok gubitka presatka, preporuke vezane uz ispitivanje srčanog statusa i njihove prednosti i komplikacije mogu se mijenjati.

Američko kardiološko učilište (American College of Cardiology, ACC) preporučuje stupnjevit pristup odabiru testova za procjenu rizika prije operacije koja nije na srcu.[2] Za elektivnu operaciju od liječnika se traži procjena razine kliničkih pretkazatelja rizika kojima bi se bolesnici razvrstali u skupine malog, srednjeg ili visokog rizika. Preporuka je da se bolesnicima u grupi s visokim rizikom odmah napravi koronarografija; bolesnike u skupini srednjeg rizika treba podijeliti na osnovi funkcionalnog statusa. ACC preporučuje da se bolesnici s dobrom funkcijom proslijede na operaciju, a da se bolesnici s lošom funkcijom upute na neinvazivne testove stresa. Američko društvo za transplantaciju (American Society for Transplantation) izdalo je kliničke smjernice posebno predviđene za procjenu bolesnika prije transplantacije, u kojima se preporučuje raspodjela bolesnika prema riziku te neinvazivni testovi stresa za kandidate s visokim srčanim rizikom.[1]

Odabir načina testiranja srčane funkcije uključuje razmatranje složenog međuodnosa obilježja rezultata testa koji je primijenjen u bolesnika. Radi se o analitičkom donošenju kliničke odluke. Kliničar mora odmjeriti[1] točnost neinvazivnog testa (osjetljivost i specifičnost) s obzirom na profil rizika prisutnog u pojedinog bolesnika (vjerojatnost postojanja bolesti prije testa) da bi shvatio je li test podoban za isključivanje postojanja značajne bolesti (negativna prediktivna vrijednost testa). Pozitivna prediktivna vrijednost, vjerojatnost da pozitivan rezultat upućuje na prisutnost bolesti, manje je važna karakteristika kada se pokušava isključiti prisutnost srčane bolesti prije transplantacije.

Primjena neinvazivnih testova (osobito dipiridamol-talij/sestambijska scintigrafija [DSS] ili ehokardiografija s dobutaminom [DE]) u bolesnika s terminalnim stadijem zatajenja bubrega (TSZB) relativno je dobro proučena. Nedavno provedena metaanaliza je pokazala da kandidati za transplantaciju s pozitivnim neinvazivnim testom stresa imaju veći rizik od srčanog incidenta u budućnosti. Skupni rezultati za predviđanje srčanožilne smrti upućuju na osjetljivost od 80% i specifičnost od samo 59%.[6] Većina istraživanja pokazala je da neinvazivni testovi nisu dovoljno točni u predviđanju stenoze koronarnih arterija u ovoj populaciji bolesnika jer su im osjetljivost i specifičnost manje od 60%[7–11] s nekim iznimkama.[12,1] U nedavno objavljenoj studiji De Lime i sur.[8] procijenjeno je 126 kandidata za transplantaciju bubrega u kojih su napravljeni koronarografija i oba najvažnija neinvazivna testa. Primarni rezultat je da DSS ima osjetljivost od samo 58% i specifičnost od samo 67%, a DSE osjetljivost od samo 44% s boljom specifičnošću od 87%. Bolesnici su nakon toga praćeni 4 godine da bi se utvrdio ishod njihova srčanog statusa. Neinvazivni testovi su loše predviđali buduća srčana zbivanja, slično kao što su loše procjenjivali stenozu koronarne arterije. Samo se koronarografijom mogao prilično točno predvidjeti rizik u bolesnika. Autori su zaključili da neinvazivni testovi nisu pogodni za procjenu visokorizičnih kandidata za transplantaciju.[8] Uzevši sve u obzir, možemo na temelju literature zaključiti da neinvazivni srčani testovi stresa nemaju dostatnu točnost u ovoj populaciji bolesnika. Bilo bi nerazumno očekivati osjetljivost ili specifičnost rezultata testova veću od 70%. Međutim, da bi se procijenila prediktivna vrijednost testa u pojedinog bolesnika, u obzir moramo uzeti vjerojatnost postojanja bolesti prije testa. Procjenu vjerojatnosti da je srčana bolest prisutna prije testa započinjemo prepoznavanjem činjenice da populacija bolesnika s TSZB-om ima vrlo visok rizik od srčane bolesti. Nekoliko istraživača je napravilo koronarografiju u asimptomatskih bolesnika s TSZB-om i našlo značajnu stenozu koronarne arterije u oko 37% bolesnika.[14–18] Ohtake i sur. ponudili su detaljnije objašnjenje ovog pitanja. Oni su napravili koronarografiju u 30 bolesnika s novonastalim TSZB-om, koji nisu imali otprije poznatu srčanu bolest.[19] Zanimljivo je da je i u ovoj, asimptomatskoj, slučajnoj populaciji, značajna stenoza koronarne arterije bila prisutna u 16 od 30 bolesnika (53,3%). Među bolesnicima koji boluju od šećerne bolesti taj je postotak bio još i veći, značajnu stenozu imalo je 10 od 12 bolesnika (83,3%). Opća, slučajna populacija bolesnika na dijalizi možda ima nešto drugačija obilježja od kandidata za transplantaciju, no ovi rezultati služe kao važan podsjetnik na veliku vjerojatnost skrivene koronarne bolesti u bolesnika s uznapredovalom bolešću bubrega.

Nesretna kombinacija nepreciznih dijagnostičkih testova i populacija bolesnika s velikom vjerojatnošću prisutnosti bolesti prije testa osiguravaju neprihvatljivo visok broj lažno negativnih testova. Zbog jednostavnosti ćemo, na osnovi gore navedenih podataka, pretpostaviti da će specifičnost i osjetljivost neinvazivnih srčanih testova biti oko 70% i da će populacija kandidata za transplantaciju prije testa imati vjerojatnost skrivene bolesti koronarnih arterija oko 40%. S ovim procjenama, opća negativna prediktivna vrijednost (mogućnost isključivanja značajne koronarne bolesti) neinvazivnih testova bila bi prihvatljivih 80%. Međutim, kako se profil rizika u bolesnika povećava, uspješnost testa se smanjuje. Ako uzmeno u obzir i hipotetske bolesnike s višim rizikom, kao što su oni sa šećernom bolesti i bolesti perifernih krvnih žila, vjerojatnost koronarne bolesti prije testa može biti 75% ili više.[20] U tih bolesnika negativna prediktivna vrijednost je samo oko 40% (60% svih negativnih rezultata bit će lažno negativno). Test u tom slučaju ima manju vrijednost od bacanja novčića; koronarografija će u tim slučajevima biti potrebna čak i ako je neinvazivni test stresa negativan. Mnogi kandidati za transplantaciju bubrega imaju šećernu bolest i druge činitelje rizika koji povećavaju vjerojatnost koronarne bolesti prije testiranja na više od 50%. U tih bolesnika negativan neinvazivni test stresa imat će više od 30% lažno negativnih rezultata. Ako i pretpostavimo da podaci Ohtake i sur.[19] predstavljaju populaciju kandidata za transplantaciju koji boluju od šećerne bolesti, visoka prevalencija nađene skrivene koronarne bolesti (83,3%) upućuje na to da neinvazivni testovi stresa nisu od velike pomoći u većine visokorizičnih kandidata za transplantaciju. Nemogućnost postavljanja dijagnoze skrivene koronarne bolesti može imati velik utjecaj na rezultate. Bennett i sur. su pratili 11 bolesnika na programu kronične dijalize sa skrivenom koronarnom bolešću. Tijekom prosječno 19,8 mjeseci umrlo ih je osmero.[14] Intervencija može poboljšati rezultate; Manske i sur. randomizirali su 26 asimptomatskih bolesnika sa

šećernom bolesti i bolesti koronarnih arterija u dvije skupine. Prva skupina uzimala je konzervativnu terapiju (lijekove), dok su bolesnici iz druge skupine bili podvrgnuti revaskularizaciji angioplastikom ili kirurškim zahvatom. Bolesnici koji su bili na revaskularizaciji imali su značajno rjeđe ishemijsku bolest srca nakon transplantacije.[21]

U mnogih visokorizičnih kandidata za transplantaciju samo se koronarografijom može sa sigurnošću isključiti prisutnost značajne koronarne bolesti. Tijekom tog zahvata mogu se pojaviti različite komplikacije, uključujući i kontrastnu nefropatiju,[22] emboliju ateromom[23] i druge.[24] Za bolesnika na programu kronične dijalize koji je u postupku procjene za transplantaciju rizik od kontrastne nefropatije nije toliko važan i koronarografija može biti razuman početni postupak za mnoge visokorizične bolesnike. Za razliku od toga, teško je izabrati način obrade visokorizičnog kandidata za transplantaciju bubrega koji želi preemptivnu transplantaciju sa živog donora, prije nego što započne s programom kronične dijalize. Rizik od nastanka kontrastne nefropatije može biti dovoljno velik da bolesnik nakon postupka, zbog komplikacija, uđe u TSZB. Dakle, kliničaru su ostavljena dva razočaravajuća izbora: čekati s postupkom koronarografije dok bolesnik ne započne s programom kronične dijalize ili napraviti koronarografiju i suočiti se s rizikom od kontrastne nefropatije i ranijeg nastupa TSZB-a.

U zaključku, neinvazivni kardiološki testovi stresa vjerojatno nisu dovoljno točni da bi se njima mogla isključiti značajna koronarna bolest u visokorizičnih kandidata za transplantaciju bubrega. Ti testovi daju lažan osjećaj sigurnosti, no ostavljaju mnoge bolesnike bez dijagnoze, trajno izložene povećanom srčanožilnom riziku, a s puno mogućnosti za povoljne terapijske intervencije. Potrebni su bolji neinvazivni testovi i bolja tehnologija za uspješniju budućnost u ovom području teškog postavljanja kliničke odluke. Idealan test bi bio precizan i ne bi zahtijevao upotrebu radiokontrastnih sredstava. Do pronalaženja takvog testa kliničari moraju biti veoma oprezni u procjeni srčanožilnog statusa u visokorizičnih kandidata za transplantaciju bubrega.

Petar Kes, Bruna Brunetta i Nikolina Bašić-Jukić
Zavod za dijalizu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

LITERATURA

1. *Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S i sur*. American Society of Transplantation: The evaluation of renal transplantation candidates: Clinical practice guidelines. Am J Transplant 2001;1(Suppl 2):3–95.
2. *Eagle KA, Berger PB, Calkins H i sur*. American College of Cardiology; American Heart Association: ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery–executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). J Am Coll Cardiol 2002;39:542–53.
3. *Stewart G, Jardine AG, Briggs JD*. Ischaemic heart disease following renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2000;15:269–77.
4. *Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK*. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. Kidney Int 2000;57:307–13.
5. *Kramer BK, Zulke C, Kammerl MC i sur*. European Tacrolimus vs. Cyclosporine Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Cardiovascular risk factors and estimated risk for CAD in a randomized trial comparing calcineurin inhibitors in renal transplantation. Am J Transplant 2003; 3:982–7.
6. *Rabbat CG, Treleaven DJ, Russell JD, Ludwin D, Cook DJ*. Prognostic value of myocardial perfusion studies in patients with end-stage renal disease assessed for kidney or kidney-pancreas transplantation: A meta-analysis. J Am Soc Nephrol 2003;14:431–9.
7. *Le A, Wilson R, Douek K i sur*. Prospective risk stratification in renal transplant candidates for cardiac death. Am J Kidney Dis 1994;24: 65–71.
8. *De Lima JJ, Sabbaga E, Vieira ML i sur*. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. Hypertension 2003;42:263–8.
9. *Marwick TH, Steinmuller DR, Underwood DA i sur*. Ineffectiveness of dipyridamole SPECT thallium imaging as a screening technique for coronary artery disease in patients with end-stage renal failure. Transplantation 1990;49:100–3.
10. *Holley JL, Fenton RA, Arthur RS*. Thallium stress testing does not predict cardiovascular risk in diabetic patients with end-stage renal disease undergoing cadaveric renal transplantation. Am J Med 1991;90:563–70.
11. *Schmidt A, Stefenelli T, Schuster E, Mayer G*. Informational contribution of noninvasive screening tests for coronary artery disease in patients on chronic renal replacement therapy. Am J Kidney Dis 2001; 37:56–63.
12. *Herzog CA, Marwick TH, Pheley AM, White CW, Rao VK, Dick CD*. Dobutamine stress echocardiography for the detection of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. Am J Kidney Dis 1999;33:1080–90.
13. *Boudreau RJ, Strony JT, duCret RP i sur*. Perfusion thallium imaging of type I diabetes patients with end stage renal disease: Comparison of oral and intravenous dipyridamole administration. Radiology 1990;175:103–5.
14. *Bennett WM, Kloster F, Rosch J, Barry J, Porter GA*. Natural history of asymptomatic coronary arteriographic lesions in diabetic patients with end-stage renal disease. Am J Med 1978;65:779–84.
15. *Weinrauch LA, D'elia JA, Healy RW i sur*. Asymptomatic coronary artery disease: angiography in diabetic patients before renal transplantation. Relation of findings to postoperative survival. Ann Intern Med 1978;88:346–8.
16. *Braun WE, Phillips DF, Vidt DG i sur*. Coronary artery disease in 100 diabetics with end-stage renal failure. Transplant Proc 1984;16:603 –7.
17. *Lorber MI, Van Buren CT, Flechner SM i sur*. Pretransplant coronary arteriography for diabetic renal transplant recipients. Transplant Proc 1987; 19:1539–41.
18. *Manske CL, Wilson RF, Wang Y, Thomas W*. Prevalence of, and risk factors for, angiographically determined coronary artery disease in type I-diabetic patients with nephropathy. Arch Intern Med 1992;152:2450–5.
19. *Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H i sur*. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: An angiographic examination. J Am Soc Nephrol 2005;16:1141–8.
20. *Valentine RJ, Grayburn PA, Eichhorn EJ, Myers SI, Clagett GP*. Coronary artery disease is highly prevalent among patients with premature peripheral vascular disease. J Vasc Surg 1994;19:668–74.
21. *Manske CL, Wang Y, Rector T, Wilson RF, White CW*. Coronary revascularisation in insulin-dependent diabetic patients with chronic renal failure. Lancet 1992;340:998–1002.
22. *Lindholt JS*. Radiocontrast induced nephropathy. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003;25:296–304.
23. *Saklayen MG, Gupta S, Suryaprasad A, Azmeh W*. Incidence of atheroembolic renal failure after coronary angiography. A prospective study. Angiology 1997;48:609–13.
24. *Ammann P, Brunner-La Rocca HP, Angehrn W, Roelli H, Sagmeister M, Rickli H*. Procedural complications following diagnostic coronary angiography are related to the operator's experience and the catheter size. Catheter Cardiovasc Interv 2003;59:13–8.

In memoriam
Obituaries

Prof. dr. sc. Kajetan Blečić
(3. 8. 1917. – 13. 9. 2005.)



Saznali smo tužnu vijest da nas je napustio naš dragi profesor Kajetan Blečić, istaknuti javnozdravstveni radnik, dugogodišnji direktor Doma narodnog zdravlja i ravnatelj Zavoda za zaštitu zdravlja u Rijeci te profesor Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci. Sav svoj život posvetio je unapređenju struke, odgoju mladih kadrova i čuvanju i unapređenju zdravlja svakog čovjeka bez obzira na njegov svjetonazor, naciju, boju kože, socijalni status ili položaj na društvenoj ljestvici. Od diplomiranja pa do danas prof. dr. Kajetan Blečić aktivno sudjeluje u organizaciji javnozdravstvene službe u našoj zemlji, a posebno na području Rijeke i riječke regije. Poznat zbog svojih organizacijskih i rukovodećih sposobnosti, stalno se borio za primjenu novih principa javnog zdravstva u našoj zdravstvenoj službi te je kao takav bio viđeni član raznih odbora, komisija i savjeta u području organizacije javnog zdravstva.

Prof. dr. Kajetan Blečić rođen je u radničkoj obitelji 3. kolovoza 1917. godine na Zametu u Rijeci. Gimnaziju je završio u Sušaku, a Medicinski fakultet u Zagrebu 1941. godine. Nakon završetka studija radio je u bolnicama na Sušaku i Rijeci do 9. rujna 1943. godine, kada je stupio u Narodnooslobodilačku borbu. Za vrijeme rata u bolnicama je vršeći svoju liječničku dužnost aktivno sudjelovao u Narodnooslobodilačkom pokretu. U ratu je obavljao i druge dužnosti, od bolničara do zapovjednika medicinsko-sanitetskog bataljuna. Svoj rad u Narodnooslobodilačkoj vojsci završio je kao vršilac dužnosti upravitelja vojne bolnice u Kastvu, zatim za sanitetskog inspektora Kotara Sušak, a od 1. siječnja 1953. za direktora Doma zdravlja, Rijeka. Na toj je dužnosti ostao do 30. lipnja 1960. godine, kada je prešao na dužnost ravnatelja Zavoda za zaštitu zdravlja Rijeka. U toj djelatnosti nalazi se do umirovljenja 1983. godine.

U toku svoje karijere prof. dr. Kajetan Blečić je 1948. završio 6-mjesečni tečaj javnog zdravstva u Školi narodnog zdravlja »Andrija Štampar« u Zagrebu i 6-mjesečni tečaj za rukovodioce domova narodnog zdravlja. Godine 1959. završio je 2-mjesečni seminar Saveznog zavoda za narodno zdravlje iz predmeta: Ispitivanje zdravstvenog stanja naroda, a 1960. seminar Svjetske zdravstvene organizacije o korištenju epidemioloških metoda u zdravstvenoj administraciji. Godine 1956. stekao je naslov specijalista Higijene i socijalne medicine, a 1969. obranio je doktorsku disertaciju pod naslovom: »Poliomijelitis i cijepljenje na području općine Rijeka«. Kao stipendist Svjetske zdravstvene organizacije boravio je 6 mjeseci na studijskom putovanju po zapadnoeuropskim zemljama, gdje je proučavao organizaciju i nastavu. Tijekom svoga rada prisustvovao je brojnim kongresima i domaćim i međunarodnim sastancima. Prof. Blečić razvio je veliku aktivnost u brojnim stručnim i političkim organizacijama naše zemlje.

Odlukom Znanstveno-nastavnog vijeća Medicinskog fakulteta u Rijeci od 1960. godine povjerena mu je nastava iz predmeta »Socijalna medicina i organizacija javnog zdravstva«. Mnogi od nas, njegovih učenika sjećaju se s kolikim je entuzijazmom, energijom i volonterskim radom prof. Blečić započeo i radio u nastavničkom zvanju. Želio je i uspio afirmirati primarnu zdravstvenu zaštitu, što u pionirskom radu i nije bilo lako. Pokazao je put nama mlađima da ćemo isto tako s mnogo žara i truda trebati raditi u daljnjoj potrebnoj afirmaciji primarne zdravstvene zaštite i u daljnjoj edukaciji i odgoju budućih zdravstvenih kadrova.

Godine 1963. dr. Kajetan Blečić izabran je za višeg predavača za predmet »Higijena i socijalna medicina«, i to za područje »Javno zdravstvo«. Za izvanrednog profesora socijalne medicine i higijene izabran je 1973. godine kada je imenovan i predsjednikom Katedre za higijenu, epidemiologiju i javno zdravstvo. Poslije ova Katedra dobiva naziv Katedra za socijalnu medicinu i zdravstvenu ekologiju koju vodi prof. dr. Kajetan Blečić do 1983. kada odlazi u mirovinu.

Prof. dr. Kajetan Blečić je u cjelokupnom svom dugogodišnjem radu u izvanbolničkome javnom zdravstvu posebnu važnost pridavao zdravstvenom odgoju naroda i zdravstvenom prosvjećivanju pa je stoga još 1958. godine osnovao i utemeljio »Narodni zdravstveni list«, jedinstvenu zdravstvenu publikaciju za zdravstveno prosvjećivanje koje neprekidno izlazi do naših dana, a na koji smo i mi, današnji javnozdravstveni djelatnici, posebno ponosni.

Prof. dr. Kajetan Blečić, uvijek usmjeren prema zdravlju svakog čovjeka, ponajprije preventivnom zaštitom, ostao je vjeran svojim korijenima – radništvu koje se borilo s neimaštinom i lošom javnozdravstvenom skrbi. Neumoran zagovornik javnog zdravstva, često je oštro i kritički otvoreno isticao svoje ideje i vizije i uspijevao nametnuti socijalnu orijentaciju, suprotstavljajući se tadašnjoj liječničkoj praksi. Bio je svijetao primjer, putokaz mogim drugim sredinama u stvaranju uvjeta za provođenje zdravstvene zaštite, gradnjom zdravstvenih ustanova, nabavom aparata, a sve radi bolje dostupnosti zdrav-

stvene zaštite, jednakosti i pravednosti u ostvarivanju prava na zaštitu, očuvanje i unapređenje zdravlja – krajnjih, i danas aktualnih ciljeva javnoga zdravstva. Veliko je značenje pridavao zdravstvenom prosvjećivanju te bio stalan lučonoša i promotor zdravlja. Njegove ideje često su bile ispred vremena u kojem je aktivno djelovao. Stoga ne iznenađuje što nije uvijek bio shvaćen ili što je imao idejne protivnike.

Prof. dr. Kajetan Blečić dao je nemjerljiv doprinos razvoju ukupnoga javnog zdravstva, posebno izvanbolničke zdravstvene zaštite, osnivanjem Zavoda za zaštitu zdravlja, jedinstvene zdravstvene ustanove, čime je ostavio snažan doprinos ukupnoj javnozdravstvenoj misli i djelovanju na ovim prostorima. Naime, sjedinjavajući izvanbolničko zdravstvo, funkcionalno i organizacijski, postavio je nov temelj djelovanja ustanove, usku i logičku povezanost preventivnog i kurativnog dijela medicine, što je bila njegova ideja vodilja još od studentskih dana. Ustanova je uskoro postala uzor i primjer dobre prakse, model kvalitetno vođene zdravstvene skrbi institucijama javnoga zdravstva, koju su posjećivali mnogi zdravstveni djelatnici tadašnje Jugoslavije i brojne inozemne delegacije.

Poznat kao strastven zaljubljenik u svoj rodni kraj, odbijao je primamljive ponude Svjetske zdravstvene organizacije za mjesta međunarodnog savjetnika za organizaciju javnoga zdravstva u Indiji, Kini, Somaliji. Uvijek okrenut novim spoznajama, kako sam navodi »gladan znanja«, stalno se i neumorno usavršavao, ali i poticao kolege na razmjenu iskustava. Neki sadržaji i organizacijska rješenja, kao npr. laktarij – sabirnica ženskog mlijeka, patronažni rad medicinskih sestara, dispanzerski način rada za vodeće zdravstvene probleme, tuberkulozu te venerične bolesti u vrijeme neposredno nakon Drugoga svjetskog rata, bili su od vitalne važnosti, a neki su se zadržali i do danas.

Zaslugom prof. dr. Kajetana Blečića, u Zavodu za zaštitu zdravlja također su sjedinjene sve tadašnje zdravstvene stanice u radnim kolektivima, nakon čega se znatno unaprijedila preventivna zdravstvena zaštita radnika. Reorganizirao je i unaprijedio zubnu zaštitu, osiguravajući veći broj zubnih liječnika, potrebnu dijagnostičku opremu te specijaliste konzilijarne zdravstvene zaštite.

Prof. dr. Kajetan Blečić zaslužan je za izgradnju tada nove, a i danas reprezentativne zgrade Zavoda za zaštitu zdravlja, svečano otvorene i useljene 1972. godine, a koja je sjedište ustanova – sljednika, danas Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije i Doma zdravlja Primorsko-goranske županije.

Stalno ističući značenje preventive i unapređenja zdravlja, zagovarajući princip ulaganja u zdravlje, predstavljajući zdravstvo kao investiciju, a ne potrošnju, humanist iznad svega, prof. dr. Kajetan Blečić i danas je uzor mnogima, posebno nama, njegovim učenicima.

U trajnom sjećanju zadržat ćemo njegovu veliku pojavu i ulogu u našem zdravstvu, a njegovo će ime ostati trajno zapamćeno u riječkoj medicini i cjelokupnome hrvatskom javnom zdravstvu.

Prof. dr. Anto Jonjić
Prof. dr. Vladimir Mićović

Dr. Bartol Paršić
(25. 12. 1932.–17. 8. 2005.)

Dr. Bartol Paršić, specijalist opće medicine, preminuo je nakon kraće bolesti 17. kolovoza 2005. u Domu umirovljenika u Pojatnom (Zaprešić).

Rodio se u Svetoj Nedjelji na otoku Hvaru. U Zagrebu je završio klasičnu gimnaziju i maturirao 1952. god. te u istom gradu završio medicinski fakultet (1959.). U Medicinskom centru u Zadru proveo je cijeli svoj radni vijek (od 1960.), gdje je i umirovljen. Od 1974. radio je kao specijalist opće medicine. Bio sam s njime za Uskrs ove godine i ništa nije dalo slutiti da će njegov zemaljski život tako brzo završiti. U travnju se već liječio na internom odjelu Opće bolnice u Zadru, a odatle je bio premješten u Dom unirovljenika u Pojatno, odakle se ga mrtva vratili u Zadar, gdje je pokopan 20. kolovoza 2005. Paršić je imao temeljitu klasičnu naobrazbu, bio je uvijek marljiv, volio je medicinu i dobro ju je poznavao, osobito teoriju medicine, fiziologiju. Smatrao je čovjeka cjelinom, što znači da se u liječenju služio i psihosomatskom medicinom. Bio je savjestan liječnik, rado je pomagao bolesniku. U razgovoru je znao često ponavljati Hipokratovu prisegu, što bi moglo značiti daje uvijek nastojao raditi temeljem tih pravila:

Prisežem Apolonom liječnikom, Eskulapom, Higijom
i Panacejom... da ću ispunjavati svim svojim
snagama i sposobnostima ovu prisegu...

Dr. Paršić nije imao slobodnog vremena, zapravo nije ga želio imati. Nije imao hobija, jer mu je medicina bila zvanje, zanimanje i hobi. Nastojao je, želio je i znao medicinski misliti.

Dr. Bartol Paršić bio je bolesnicima uvijek na raspolaganju, danju i noću, pa su ga zato mnogi Zadrani zvali da im pomogne. Odlazio je on bolesnicima – *opus divinum est dolorem sedare*! Radovao se kada bi uspio riješiti složene medicinske slučajeve. Kroz njegovu su ambulantu tijekom gotovo četiri desetljeća prošli premnogi bolesnici.

Na pogrebu, iako je bio vruć ljetni dan, našlo se mnoštvo ljudi, koji su ga ispratili na vječni počinak. Mogli smo čuti komentare: pomogao je mom ocu, liječio moju majku, tetku, strinu, mene – drgi, ili kraći, niz godina itd.

Na Medicinskom fakultetu u Beču stoji natpis: Samo dobar čovjek može biti i dobar liječnik. Smijemo kazati da je uza sve ljudske slabosti, nedostatke, ograničenosti, što prate svačiji život, dr. Paršić bio dobar čovjek. I – zato je bio i dobar liječnik. *Requiescat in pace*!

Dr. Pavao Galić

Dr. Ivan Dumbović
(1924.–2005.)



Dana 3. kolovoza 2005. g. ispratili smo na gradskome groblju Zadar na vječni počinak dragog i nezaboravnog kolegu dr. Ivana Dumbovića kojeg smo odmilja zvali Dumbek.

Dr. Ivan Dumbović rodio se 26. rujna 1924. godine u Žažini kraj Siska u obitelji učiteljâ. Osnovnu školu i realnu gimnaziju završio je u Sisku, a medicinski studij na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 1952. g. Jednogodišnji bolnički staž proveo je u bolnici Rijeka, u kojoj je ostao na zamjenama do 1955. g. kada odlazi na dužnost rukovoditelja Zdravstvene stanice u Obrovcu.

Do njegova dolaska Obrovac nije imao stalnog liječnika, nego su povremeno liječnici dolazili iz Benkovca. Stoga je lako shvatiti kakav je golem posao čekao mladog liječnika u Bukovici koja je bila »bogata« raznovrsnom patologijom. Kolega Dumbović prihvatio se ozbiljno posla i radeći predano, neumorno i tako reći permanentno, bez radnog vremena, uspio je unaprijediti zdravstveno stanje populacije za koju je radio. Postao je istinski obiteljski liječnik koji je posao liječnika obavljao ne samo u ordinaciji Zdravstvene stanice u Obrovcu nego i u kućama svojih bolesnika te u područnim pomoćnim ambulantama, Kruševu, Jasenicama, Medviđi, Krupi, Žegaru.

Ubrzo nakon dolaska uvodi konzilijarnu službu specijalista iz Opće bolnice, kasnije Medicinskog centra u Zadru, čime se zdravstvena zaštita proširuje na poliklinički nivo. Osnovao je Antituberkulozni dispanzer, osigurao redoviti posjet pedijatra, ginekologa i oftalmologa. Provodio je zdravstveno prosvjećivanje stanovništva općine Obrovac gdje je vladalo siromaštvo, nepismenost i nehigijenske prilike. Izuzetno komunikativan ubrzo je zadobio simpatije svih stanovnika Bukovice i postao ne samo kućni liječnik nego i kućni prijatelj.

U Obrovcu ostaje do 1960. g. kada prelazi na dužnost rukovoditelja Zdravstvene stanice u tekstilnom kombinatu »Boris Kidrič« u Zadru. Ni ova zdravstvena stanica nije imala stalnog nego honorarnog liječnika do dolaska dr. Dumbovića. Uskoro je došlo do značajnih promjena i u organizaciji i u prostoru, opremi i proširenju rada Stanice. I ovdje dr. Dumbović uvodi konzilijarnu specijalističku službu potrebnih specijalista te proširuje djelatnost novim jednicama i stručnim kadrovima. Zdravstvena stanica se osamostaljuje, zapošljava se još jedan liječnik stomatolog, viši laborant, administrator-statističar, pet medicinskih sestara, zubni tehničar i pomoćni radnik. Konzilijarnu specijalističku djelatnost obavljaju ginekolog, neurolog i internist. Da bi što bolje odgovorio novom zadatku koji je pred njim kao tvorničkim liječnikom, uskoro nakon stupanja na ovu dužnost završava poslijediplomski studij iz medicine rada pri Školi narodnog zdravlja »Andrija Štampar«. Može se s pravom ustvrditi da je industrijska zdravstvena stanica pri tekstilnom kombinatu »Boris Kidrič« u Zadru više sličila malom domu zdravlja nego zdravstvenoj stanici u radnoj organizaciji. Zasluga za ovo pripada dr. Ivanu Dumboviću. Uz opsežne poslove u tvorničkoj zdravstvenoj stanici kolega dr. Dumbović obnašao je dugi niz godina dužnost člana liječničke komisije, a potom i člana i zamjenika predsjednika prvostupanjske invalidske komisije u Zadru.

Na svim funkcijama, u cjelokupnome njegovu radu dolazile su do izražaja njegove vrline: susretljivost prema bolesniku, kojega je liječio svojim veselim duhom i ohrabrenjem, temeljitost i humanost te zavidna profesionalnost. I kao tvornički liječnik jednako je liječio svoje radnice i radnike u njihovim domovima i posjećivao ih u bolnici za vrijeme hospitalizacije. Takozvani mali čovjek, radnik, poljoprivrednik, radnica, kućanica, ribar i službenik (činovnik) bili su njegovi omiljeni pacijenti čije je ne samo zdravstvene nego i socijalne probleme dobro razumio i želio ih rješavati.

Bio je dobar suprug, otac, djed koji je jednako dobro i uspješno vodio svoju obitelj kao i zdravstvene jedinice kojima je stajao na čelu. Stoga, neće ga zaboraviti ni oni kojima je pružao liječničku pomoć ni njegovi članovi obitelji nad kojima je stalno bdio. Međutim život mu je bio težak i trnovit. Prerano je izgubio svoju životnu suputnicu zbog čega je na sebe preuzeo i dužnost majke svoje djece. A nemila ga je bolest dugo držala i nije mu dopuštala ni život ni smrt. Lako je umrijeti – teško je umirati, bile su riječi koje smo počesto komentirali.

Vječna hvala i slava dragomu kolegi, neumornom djelatniku, humanistu, dobrom ocu i vrsnom liječniku iz kruga obiteljske medicine odnosno medicine iz prvog kontakta.

Počivaj u miru, dragi kolega dr. Ivane Dumboviću. Odmori se na onome svijetu jer na ovome nisi imao vremena odmarati se. Neka Ti je laka ova naša lijepa i napaćena zemlja.

Prim. dr. sc. Ivan Maljković

Vijesti
News

Izvještaj s Tečaja trajnog medicinskog usavršavanja »Šećerna bolest u djece i odabrana poglavlja iz pedijatrijske endokrinologije – edukacija timova«

5., 6. i 7. svibnja 2005. godine u hotelu »Millenium«, HTN Solaris u Šibeniku održan je 8. tečaj trajnog medicinskog usavršavanja pod nazivom »Šećerna bolest u djece i odabrana poglavlja iz pedijatrijske endokrinologije – edukacija timova«. Za organizaciju ovog, već tradicionalnog tečaja, kao i dosadašnjih godina zaslužni su Zavod za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju, KBC Zagreb – Referentni centar za pedijatrijsku endokrinologiju i dijabetes, Hrvatsko društvo za pedijatrijsku dijabetologiju i endokrinologiju Hrvatskoga liječničkog zbora i »Novo Nordisk«. Okupilo se 30 timova iz cijele Hrvatske te iz Bosne i Hercegovine s ukupno 117 liječnika, medicinskih sestara, psihologa, socijalnih pedagoga, nutricionista i dijetetičara.

U uvodnoj riječi prof. dr. sc. Miroslav Dumić i vms. Katica Šešo upozorili su na važnost timskog pristupa šećernoj bolesti. Naglašena je važnost i uloga svakog člana u stručnom timu. Na principima timskog rada te nastojanja da se iz procesa edukacije ne izostavi ni jedan član tima organiziran je i ovaj tečaj.

Radni dio programa sudionicima je donio niz novih saznanja o kontroli šećerne bolesti u djece. Posebno zanimanje privuklo je predavanje prof. Tadeja Battelina iz Slovenije o primjeni inzulinskih pumpi u liječenju dijabetesa u djece. Nakon prvih iskustava s primjenom ovog oblika terapije i u naše djece mogli smo ih usporediti s iskustvima iz susjedne zemlje. Kako je postotak bolesnika s inzulinskim pumpama u Sloveniji znatno veći, imali smo priliku steći i neka nova praktična saznanja. Tijekom prvog dana tečaja koji je ponajprije posvećen šećernoj bolesti mogli smo čuti i sve aktualnije teme vezane uz dob obolijevanja od te bolesti. Naime, u svijetu je osim prepoznatog seksualnog trenda u incidenciji šećerne bolesti, uočeno da se bolest javlja u sve ranijoj dobi. Tomu su bila posvećena dva predavanja: »Šećerna bolest u djece mlađe od 5 godina« i »Novorođenački dijabetes«. Nakon predavanja prikazani su bolesnici koji su od dijabetesa oboljeli u dojenačkoj dobi, a tijekom rasprave vezane uz predavanje i spomenute prikaze moglo se zaključiti da iste trendove u incidenciji slijedi i naša zemlja.

Istog su dana predstavljeni i prvi rezultati uporabe informatičkog programa za praćenje djece sa šećernom bolešću »PEnDi NET-a«, korištenog u četiri pedijatrijska dijabetološka centra u Hrvatskoj.

Kao što je već uvriježeno, drugog dana tečaja na programu je bila pedijatrijska endokrinologija. Teme ovog dijela programa bile su vezane uz endokrinološke posljedice liječenja tumora u dječjoj dobi o kojima je govorila prof. Jadranka Popović koja je kao gost predavač došla iz Kansasa, SAD. Dr. Gordana Stipančić posebno je govorila o liječenju hormonom rasta u djece s tumorima hipotalamo-hipofizne regije, kontroverznoj temi koja je u kliničkoj praksi uvijek vezana uz dvojbe pri donošenju odluka.

Kako u regulaciji šećerne bolesti važnu ulogu ima tjelesna aktivnost, ona nije zaobiđena ni u edukacijskom programu. U petak, nakon predavanja i radionica, organiziran je turnir u odbojci gdje su timovi odmjerili snage uz svesrdnu potporu svojih kolega.

Dobar odabir tema, cijenjeni predavači te zanimljiva edukativna predavanja odrazili su se i na rezultate Tečaja. Testovi znanja pokazali su zadovoljavajuću razinu stečenog znanja, a zaključak anketa mogao bi se sažeti u tri riječi: »Vidimo se dogodine!«

Anita Špehar Uroić, dr. med.
Zavod za endokrinologiju i dijabetes,
Klinika za pedijatriju Rebro, KBC Zagreb,
Referentni centar za pedijatrijsku endokrinologiju
i dijabetes

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR – CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
HRVATSKO DRUŠTVO ZA GINEKOLOŠKU ENDOSKOPIJU
CROATIAN SOCIETY FOR GYNAECOLOGICAL ENDOSCOPY
www.hdge-hr.com

II. HRVATSKI KONGRES GINEKOLOŠKE ENDOSKOPIJE S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM

Dubrovnik, 21.—24. lipnja 2006.

Informacije: Doc. dr. sc. Miroslav Kopjar, e-mail: miroslav.kopjar@zg.t-com.hr; igor.maricic2@zg.t-com.hr
Mob.: 091/42 40007, fax: 01/48 54 671

Prikazi knjiga
Book reviews

Nenad Horvat: O ALKOHOLIZMU – ŠTO, KAKO I ZAŠTO? Stanek d.o.o., Varaždin, 2003. (pogovor prim. dr. sc. Darko Breitenfeld, str. 141, tvrdi uvez)

Već sama zahvala autora na početku knjige govori o njemu kao o nekonvencionalnom, širokogrudnom i širokoumnom čovjeku, humanistu. Članci su kratki, anegdotni, ali puni poruka onima, kako dr. Horvat duhovito kaže, koje sredina neoprezno naziva pacijentima, kao i onima koji bi to mogli postati. Stoga knjiga ima veliko značenje za promociju profilakse alkoholnih poremećaja.

Ova po mnogome neobična knjiga čita se lako i isto tako usvaja *credo* koji ona u sebi nosi. Neštedimice darujući taj svoj *vjerujem*, autor na čitatelja prenosi čvrstinu svojih uvjerenja, a koja su sukus alkohološke doktrine prof. Hudolina i njegovih sljedbenika, promicatelja profesorovih ideja.

Kao specijalizant psihijatrije i neurologije u Klinici za neurologiju, psihijatriju, alkoholizam i druge ovisnosti i profesorov suradnik na nekim alkohološkim projektima (1971.–1976.), mogu potvrditi da je ova knjiga na tragu učenja našega velikog alkohologa.

Dr. Horvat iznosi mnoštvo istinitih podataka koji su inače kao suhoparne informacije prosječnim – a pogotovo nezainteresiranim – ljudima dosadni i čak odbojni. Međutim, na način kojim se u ovoj knjizi o realijama alkoholizma govori te se činjenice donose osvježene, dostupne i onima koji ih ne žele čuti. A to reći na takav način predstavlja veliko umijeće (a i sadržeće kvalitetno znanje). Prošla su vremena u kojima su i način na koji su o alkoholizmu pisali npr. dr. Gundrum Oriovčanin u XX. stoljeću te dr. A. Štampar, dr. M. Jovanović Batut, Z. J. Jovanović, T. Seliškar, G. de Maupassant, L. N. Tolstoj, što je uvršteno u Narodnu čitanku o alkoholu (Zagreb, 1954, III. izdanje), a kasnije V. Hudolin, M. Gorki, J. London i drugi znameniti autori.

Članci su dr. Horvata bez izmjena preneseni iz feljtona objavljenog u tjednome tisku. Svaki podlistak ima poentu koja duhovito naglašava cilj članka. Česta je upotreba narodne mudrosti oformljene u nekoj poslovici i to pridonosi životnosti, edukativnosti i nenametljivosti po(r)uke teksta.

Kao što su neki veliki pisci dotakli alkohol kao zahvalnu temu, a neki i doslovno bocu, tako je i naš autor uspio u ovu temu, pišući o alkoholizmu, unijeti svojim vještim zanatskim zahvatom i dimenziju književničkog pristupa. To nije, dakle, samo popularno-znanstveni, zdravstveno-prosvjetiteljski tekst, nego se ponegdje radi o umjetničkim dosezima, jednom riječju – dr. Horvat zna dobro pisati.

Posebno bih pohvalio vrsnog ilustratora knjige, slikara iz Bednje g. Srećka Bačića koji je i formalno (metjerski) i sadržajno majstorski likovno prikazao ovu tematiku. Sjenčanjem u perocrtežu tušem, kao i laviranjem, dočarao je psihološki vizualno svijet alkoholičara. Slikar kao da je obilazio krčme ili odjel i portretirao alkoholičare.

Alkoholizam ima tisuće faseta. Autor ih na katkada vrlo lucidne načine osvjetljava. Ne podastire – ili rijetko to radi – gole čimbenike koji su sami za sebe šturi. Ali način na koji su servirani u ovoj knjizi jedinstven je – dani su indirektno, zavijeno. No ne u celofan ili oblatu, nego pogađaju iskosa – ravno u cilj. To je najbolji način – putem emocije doseći do nutrine života. Jer emocije su dublje od puke racionalnosti. Dosežu u nesvjesno i ondje su djelatne, dok znanje – kao razum – kompjutor-mozak, manje pomaže. Svi znaju da je štetno piti, ali se svejedno pije. Ali ako se priđe putem osjećaja, što je teži način i dublja instancija, starija, ima neke koristi. Autor to vrlo dobro radi.

Dobar je imperativ dr. Horvata: »Prestanite prestajati!« Ne dopušta se da bolesnik može racionalizirati, da ima izgovor za neuspjeh, da »će pokušati ili potruditi se« učiniti to i to. Zato kažem: »Pokušajte dignuti nogu!« Tada pacijent shvati da nema pokušaja – ili digne, ili ne digne.

Kakav je autorov diskurs – prosede u ovoj knjizi? Rekao bih kolokvijalni. Nema tu nikakvog dociranja. To je autor kao vješt znalac svojih (potencijalnih) i stalnih čitatelja dobro znao i izbjegao kao nešto nepopularno, neefikasno, uglavnom promašeno. Osim toga, ne barata se izravno znanošću – knjiškom, školničkom. Lakše, naime, istina dopire posredno, ublaženo, te biva prihvaćena.

Dr. Horvat je osvijetlio gotovo sve alkohološke fenomene i mnogo pridonio ovom knjigom na suzbijanju alkoholizma, odnosno zdravstvenom prosvjećivanju. Knjiga je u cjelini spontana, kreativna, provokativna, kako sam kaže – »off the road«.

Autor ne odustaje od hudolinskog nauka, filozofije i shvaćanja, koncepcije sprečavanja i liječenja alkoholizma, ali se toga ne drži »kao pijan plota«. Iako polazi s tih pozicija, dočarava ih na nov i specifičan, ležeran način, ponekad se žaleći i prigovarajući, kako bi ostvario svoj cilj pomoći od alkohola unesrećenomu čovjeku i onomu koji bi to mogao postati.

Između redaka prosijava – ne iznenađujući verziranog čitatelja – dublje znanje autora o sveukupnosti psihopatologije, psihoanalize (iako se vrlo rijetko koristi tom terminologijom) i novih pravaca psihoterapije. Stoga je i bio u stanju napisati tako dobru primjensku knjigu.

Knjiga je bogata zagorskim leksikom, poslovicama kajkavskog izričaja, što sve divno ocrtava mentalitet alkoholičara u njegovu lokalnom habitatu i daje poseban čar čitanju.

Autor se u teksu oslikava kao pronicav promatrač tananih finesa alkoholizma i svjetonazora alkoholičara, znalac ljudske duše općenito; uspješno se služi metaforama, ironijom i drugim figurama te projicira svoju načitanost i informiranost.

Stil mu je raznovrstan u izlaganju, što pridonosi zanimljivosti, a forma odgovara sadržaju. Oslikana je dramatika, tragika, jad i bijeda alkoholizma, mnogo realija i marginalija ovog područja ovisnosti i ljudske izgubljenosti.

Dobro izabrani primjeri, anegdote, priče, navedene u knjizi, karakteristične su i ilustrativne.

Mr. sc. dr. Horvat prilazi alkoholizmu nerijetko izokola. Govori npr. o nekoj općoj temi, kao nadi, ljudskim karakterima ili služeći se brojnim interesantnim prispodobama – pa tako onda na kraju daje alkohološku primjenu, kao poruku u basni. Crvena ili svilena nit znanstvenog pristupa prati se kroz cijelu knjigu, zapravo moderno psihoterapijski intoniranu, ali lišenu američkih filozofija na tragu Freudovih interpretacija.

Idući sve dalje, autor se ne zadovoljava površinom stvari. Sve se više upušta u tumačenje zapravo psihoterapije – i filozofije življenja. Stekavši mudrost, savjetuje druge – citirajući filozofe. S tehničke, tj. zanatske strane, stvar se također produbljuje. Dr. Horvat uspijeva dotaći, služeći se metaforama, slikama, alegorijama i više razine analize svakodne-

vice ne samo alkoholičara nego i neurotika pa i tzv. »društvenog potrošača«.

Upušta se u dublje (ili više, gotovo literarne) sfere, vrlo zanimljivim usporedbama, prelazeći s lakoćom žanr feljtonističkih gabarita.

Tako tekst postaje slojevit te razni profili čitatelja mogu doći na svoje i ostati zadovoljni. Od površinskog nivoa do onog sofisticiranijeg, koliko tko može profilirati.

Prim. dr. sc. Ljubomir Radovančević

Mirko Štifanić: IMA LI NADE ZA KUTE I PIDŽAME? Rijeka, Udruga »Pacijent danas«, 2003., 138 str.

Knjiga *Kute i pidžame* važan je doprinos koji M. Štifanić daje raspravi o pravima pacijenata, i to u vrijeme kada je posebno aktualno pitanje donošenja i provođenja *Zakona o pravima pacijenata u Hrvatskoj.*

Stručna će javnost knjigu ocjenjivati prema načinu pisanja, analizi i znanstveno-stručnom doprinosu što ga autor daje ovom važnom pitanju. Najšira će, pak, javnost knjigu ocijeniti prema tome koliko ona može pomoći u rješavanju konkretnih pitanja i problema s kojima se svaki čovjek može suočiti u odnosu liječnika i drugih zdravstvenih djelatnika prema njemu kao pacijentu te u drugim pitanjima vezanim uz položaj pacijenta u društvu.

Od samoga početka do kraja autor nas vodi kroz situacije u kojima su već bili drugi, s opomenom da se u sličnim situacijama možemo naći i sami već danas. U tu svrhu na samom početku knjige u formi »Neposlanih pisama liječniku« aktualizira praktične primjere kontakata pacijenata s medicinskim i zdravstvenim djelatnicima. I što je još važnije, načine na koje pacijenti doživljavaju susrete s njima. Upravo u tom dijelu Štifanić najavljuje i razloge zbog kojih je nastala ova knjiga. Riječ je, prije svega, o životnoj priči liječnika koji je i sam »iskusio« ulogu pidžame. To je profesor Paolo Cornaglia, koji je našavši se u ulozi pacijenta, kako on kaže »pidžame«, napisao knjigu u kojoj svoje kolege opominje na promjenu odnosa prema pacijentima te pacijentima savjetuje da u javnosti govore, iznose svoja iskustva, slobodno pišu o njima, a ako je potrebno, i optužuju one koji su optužbu zaslužili.

Njegove riječi »mislio sam da sam kao liječnik veliki humanist i da mi stručno obrazovanje i stečene vještine daju potvrdu za to« postale su i za njega upitne u trenucima u kojima se suočavao sa svojim kolegama, o tom pitanju, dotadašnjim istomišljenicima. Vođen tom mišlju Štifanić se zalaže za uvođenje vrijednosnih komponenti u obrazovanje liječnika i drugih budućih zdravstvenih djelatnika te podcrtava da obrazovanje za buduće medicinske djelatnike uključuje i obrazovanje o humanističkim vrijednostima i odgovarajućim standardima odnosa prema pacijentima. Jer skrb za pacijenta se uči – nije prirodni talent niti samopodrazumijevajuća komponenta zanimanja u medicini.

Kompozicijski gledano knjiga sadržava predgovor i 14 poglavlja koja se tematski mogu promatrati u četiri cjeline. Iz prve cjeline, koju svodimo pod zajednički nazivnik *pacijent i bolest* (inače tako je naslovljeno poglavlje knjige od 17. do 36. str.) ističemo autorov doprinos u objašnjavanju pacijentova doživljaja bolesti, upozorenju za brigu o personaliziranom pristupu pacijentu kao osobi, upozoravaju na to da kulturno-civilizacijski kontekst u kojem pacijent živi i zadovoljava svoje materijalne i duhovne potrebe utječe na njegovo shvaćanje samoga sebe kao pacijenta te na njegov odnos prema bolesti i doživljaju boli. Sastavni dio ove cjeline je i prikaz rada udruga za promicanje prava pacijenata, kojima autor daje zadaću kooperativnog odnosa koji je moguće, prema njegovu viđenju, ostvariti tako što bi te udruge, temeljem informacija koje su njima dostupne trebale ostvariti svoje veze s obrazovnim institucijama – srednjim školama i fakultetima – na kojima se školuju budući medicinski i zdravstveni djelatnici, s javnosti preko dnevnog i revijalnog tiska, sa zdravstvenim ustanovama te u konačnici s lokalnim, regionalnim i državnim uredima čija je zadaća briga o zdravstvenoj zaštiti i zaštiti prava pacijenata.

U drugoj tematskoj cjelini autor konkretizira teorijske i praktične odnose između liječnika i pacijenta. Napominje da je plemenitost, oduvijek shvaćenu kao tradicionalnu osobinu liječnika, danas potrebno promatrati pod utjecajem stvarnog položaja medicine i zdravstva, poglavito u ostvarivanju »tržišnog principa zdravstva«. O njemu ovise i konkretni odnosi liječnika prema pacijentima te se s pomoću njega formiraju i profesionalni modeli odnosa prema pacijentima. U konačnici oni stalno vraćaju pacijenta u položaj bespogovornog poslušnika svega onoga što od njega zahtijevaju medicinski i zdravstveni djelatnici, i to u vremenu u kojem se brojne profesije i zanimanja zalažu za osuvremenjivanje odnosa prema pacijentima, odnosno za poštivanje prava pacijenata da budu informirani, da priopćavaju, komentiraju i odlučuju o svojim stanjima, načinima liječenja i pristupima i njegovanju.

Treću cjelinu Štifanić posvećuje modelima i načinima komunikacije u medicini. Vrijedan je njegov doprinos u objašnjavanju komunikacijskih modela i njima odgovarajućih pristupa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti te s pacijentima u bolnicama i na kliničkom liječenju. Sastavni dio te cjeline je iskazana potreba o uvođenju komunikacijskih vještina u nastavne programe budućih medicinskih i zdravstvenih djelatnika.

Prava pacijenata i udruge za zaštitu i promicanje prava pacijenata četvrta je tematska cjelina. U njoj autor daje pregled međunarodnih dokumenata i zakona o pravima pacijenata. Temeljna poruka koja se iz te cjeline iščitava jest da donošenje zakona o pravima pacijenata u Hrvatskoj, kao, uostalom i svakog drugog zakonskog dokumenta treba biti prilagođeno stvarnim uvjetima u kojima se nalazi zdravstvo u Hrvatskoj.

Smatramo da je sve navedeno dostatna preporuka ove knjige udrugama za promicanje prava pacijenata, udrugama bolesnika za snalaženje u ostvarivanju njihovih zadaća, zdravstvenim djelatnicima za razumijevanje njihovih uloga i položaja koje profesionalno ostvaruju te najširoj publici za snalaženje u pitanjima ostvarivanja i zaštite prava pacijenata.

Nada Gosić