LIJEČNIČKI VJESNIK

Utemeljen 1877. Founded 1877

SAVJET / ADVISORY BOARD

PREDSJEDNIK / PRESIDENT

Mladen Belicza

TAJNIK / SECRETARY

Miroslav Hromadko

ČLANOVI / MEMBERS

Tomislav Dasović (Zagreb) – Hedviga Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Mladen Križ (Rijeka) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pećina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Petar Reić (Split) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich) – Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb) – Živojin Žagar (Zagreb)

UREDNIČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) – Darko Antičević (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Želimir Bradamante (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Nada Čikeš (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Rudolf Gregurek (Zagreb) – Smilja Kalenić (Zagreb) – Nikola Mandić (Osijek) – August Mijić (Zagreb) – Davor Miličić (Zagreb) – Mislav Planinc (Zagreb) – Stojan Polić (Split) – Željko Reiner (Zagreb) – Darko Richter (Zagreb) – Zvonko Rumboldt (Split) – Juraj Sepčić (Rijeka) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka)

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR-IN-CHIEF

Branimir Anić

TAJNIK UREDNIČKOG ODBORA / SECRETARY OF THE EDITORIAL BOARD

Željko Ferenčić

Osnivač i izdavač / Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača / For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik / Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Tajnica redakcije / Secretary of the Editorial Office
DRAŽENKA KONTEK

Lektor za hrvatski jezik / Croatian Language Revision
BRANKO ERDELJAC

Lektorica za engleski jezik / English Language Revision
MIRJANA MAREČIĆ

Deskriptori / Descriptors
ANAMARIJA LABOŠ

Rješenje naslovne stranice / Front Page Design
BRANKO VUJANOVIĆ

Tehnički urednik / Technical Editor
JOSIP VLAHOVIĆ

Korektorica / Proof Reader
DANKA STARČEVIĆ

Slog / Typesetting
»GREDICE« – Zagreb, Horvaćanska 67

Tisak / Printed by
PRINTERA – Sveta Nedelja

Web stranica / Web page
ALEN BABACANLI

Zagreb 2016.

Naklada 8.200 primjeraka

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika,* Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, odnosno na žiro račun br. 2360000-1101214818 ili devizni račun br. 2100060384, Zagrebačka banka d.d., Savska c. 60, Zagreb, Swift: Zaba HR 2X, IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna. Pretplata za Liječnički vjesnik je 315 kuna (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u Liječničkom vjesniku; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 187,50 kuna.

Liječnički vjesnik citiraju: MEDLINE/Index Medicus i EMBASE/Excerpta Medica.

UPUTA AUTORIMA

Liječnički vjesnik, glasilo Hrvatskoga liječničkog zbora, objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga, referate iz literature i druge priloge uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni u drugim časopisima ili knjigama. LV obavještava o djelatnostima HLZ i stručnih društava te o društvenim teškoćama zdravstvenih djelatnika. Svi radovi šalju se na adresu: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb. Radno vrijeme uredništva za stranke je utorkom i četvrtkom od 17 do 19 sati, telefon (01) 46-93-300.

Uputa autorima u skladu je s tekstom – *International Committee of Medical Journal Editors.* Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997;336:309–15.

1. TEKST ČLANKA

Čitav rad, uključujući sve priloge, treba poslati u triplikatu (uz original, drugi primjerci slika i tablica mogu biti fotokopije). Rad mora biti tipkan dvostrukim proredom, na jednoj strani lista, tako da na jednoj stranici bude najviše 30 redaka, pri računalnom ispisu veličinom slova 11 točaka ili s razmjerno manjim brojem redaka po stranici, ako su veća slova; s obje strane teksta valja ostaviti bijeli rub širok najmanje 2,5 cm. Pregledi, stručni i znanstveni radovi smiju imati do 15 stranica teksta, a prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna priopćenja te osvrti do 8 stranica. Svaki dio članka treba započeti na novoj stranici. Sve stranice trebaju biti numerirane, počevši s naslovnom. Broj stranice treba otipkati u donjem desnom kutu. Sve osobe navedene kao autori rada moraju ispunjavati sljedeće uvjete: a) da su značajno pridonijele planiranju i izradi rada ili analizi i interpretaciji rezultata, i b) da su sudjelovale u pisanju i ispravljanju rada te da se slažu s krajnjom inačicom teksta. Osobe koje su samo sudjelovale u prikupljanju podataka ili su nadređene istraživačima, ali nisu aktivno sudjelovale u izradi rada ne mogu biti autori. Urednik ima pravo tražiti od autora da objasne doprinos svakog od njih. Redoslijed autora određuju dogovorno autori. Radovi moraju imati ovaj sadržaj:

1.1. Naslovnu stranicu s naslovom na hrvatskom i engleskom jeziku te imenima, prezimenima autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade i naziv ustanova u kojima je rad napravljen te ponoviti ime i prezime svakog autora s akademskim stupnjem uz naziv ustanove u kojoj radi (kao što je objavljeno u LV). Zatim slijedi adresa autora kojem se Uredнički odbor može obraćati i adresa autora od kojeg će se moći tražiti separati, a koja se kasnije objavljuje u članku. Potom treba navesti poduzeća, organizacije i ustanove koji su na bilo koji način pomogli (novčano, lijekovima, kemikalijama ili opremom) izradu rada. Na dnu stranice trebaju autori predložiti skraćeni naslov članka do 40 slova koji će se kao tekući naslov tiskati na stranicama na kojima će rad biti objavljen.

1.2. Sažetak se prilaže na posebnom papiru, a ne smije biti duži od 150 riječi. Mora sadržavati sve bitne činjenice iznesene u radu: svrhu rada, metodu, bitne rezultate s brojčanim podacima, osnovne zaključke.

1.3. Sažetak na engleskom jeziku piše se također na posebnom papiru. On sadrži i naslov članka na engleskom jeziku. Neprevedene ili loše prevedene sažetke uredništvo će dati na popravak ili prijevod lektoru engleskog jezika na autorov trošak. Mogu se, dakle, slati i neprevedeni sažeci.

1.4. Ključne riječi. Na listu papira koji sadrži hrvatski odnosno engleski sažetak ispod teksta valja napisati 3–10 ključnih riječi koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju rada. U pravilu treba kao ključne riječi rabiti glavne natuknice (MeSH) iz Index Medicusa.

1.5. Uvod je kratak i jasan prikaz biti problema i svrhe istraživanja. Kratko se spominju radovi koji su u izravnoj vezi s problemom što ga prikazuje članak.

1.6. Metode primijenjene u radu prikazuju se kratko, ali dovoljno da se čitatelju omogući ponavljanje opisanog istraživanja. Metode poznate iz literature opisuju se okvirno, a navodi se izvorni literaturni podatak. Lijekovi se navode generičkim imenom. Uređaje kojima se radilo treba navesti, navodeći u zagradi naziv i adresu proizvođača. Korištene statističke metode treba objasniti dovoljno detaljno da bi čitatelj mogao iz originalnih rezultata izračunati navedene vjerojatnosti.

Za pokuse na ljudima treba navesti jesu li provedeni u skladu s etičkim načelima i Deklaracijom iz Helsinkija iz 1975. godine i njezinim izmjenama iz 1983. godine. Također treba navesti je li i koji etički odbor dao pristanak za provođenje pokusa. U radu se ne smiju navoditi imena, inicijali ili matični brojevi bolesnika. Potrebno je navesti kriterije izbora odnosno isključivanja bolesnika iz pokusne skupine, kao i detalje randomizacije. Treba navesti kako je postignuta jednostruka odnosno dvostruka sljepoća pokusa, komplikacije liječenja i broj bolesnika izgubljenih iz praćenja.

U preglednim člancima treba objasniti kako su podaci pronalaženi, birani i sintetizirani. To treba ukratko navesti i u sažetku.

1.7. Rezultate treba jasno i precizno prikazati. Značajnost rezultata potrebno je statistički obraditi. Treba se služiti SI jedinicama.

1.8. Rasprava i zaključci. Svrha rasprave jest tumačenje rezultata i njihova usporedba s postojećim značajnijim spoznajama na tom području iz čega mogu proizaći jasni zaključci.

2. TABLICE I SLIKE

Rad treba popratiti razumnim brojem slika i tablica; treba priložiti samo reprezentativne ilustracije koje dokumentiraju rad.

Naslovi tablica, opisi slika te tekstualni dio tablica i slika moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

2.1. Tablice. Svaka se tablica piše na posebnom listu papira, mora imati svoj redni broj koji je povezuje s tekstom, i naslov. U tablicama valja izbjegavati okomite naslove stupaca. Umjesto njih mogu se upotrijebiti rimske brojke ili velika slova kojima se označava svaki pojedini stupac, a objašnjavaju se legendama na dnu tablice. U tablicama se ne smiju upotrebljavati kratice osim uobičajenih mjernih jedinica. Unutar tablica ne treba rabiti okomite i vodoravne crte.

2.2. Slike. Svaka slika također ima svoj redni broj prema redoslijedu kojim se pojavljuje u tekstu. Opisi slika – legende – tipkaju se na posebnom listu papira, također prema svom rednom broju.

Prilažu se crno-bijele slike na sjajnom papiru. Na poleđini slike treba nalijepiti naljepnicu s brojem slike, imenom prvog autora i oznakom vrha slike. Preporučuje se bitna mjesta na slikama označiti strelicama. Na mikroskopskim fotografijama mora postojati mjerilo. Bolesnici sa slika ne smiju biti prepoznatljivi ili je uz slike potrebno dostaviti pismeni pristanak bolesnika, odnosno roditelja ili skrbnika za malodobnike, za njihovo objavljivanje. Nije dovoljno prekriti oči bolesnika crnom trakom.
Crteži se mogu izraditi tušem na bijelom ili paus papiru ili otisnuti na računalnom štampaču. U prvom slučaju treba priložiti originale. Ako se crteži izrađuju na računalu, moraju biti otisnuti na laserskom ili tintanom pisaču (Ink-Jet) grafičkim tehnikama visoke rezolucije. Slova i znakovi moraju biti jasni, jednake jačine, proporcija koje će smanjivanjem u tisku dopuštati da svaki podatak ostane dovoljno jasan.
Reprodukcije slika i tablica iz drugih izvora potrebno je popratiti pismenom dozvolom njihova izdavača i autora.

3. POPIS LITERATURE

Literatura se navodi rednim brojem, prema redoslijedu citiranja u tekstu. (Prva referenca nosi broj 1.) Ako rad ima šest ili manje autora, treba ih navesti sve, a ako ih je sedam ili više, treba navesti prva tri i dodati: i sur.

Literatura se citira ovako:

Članak u časopisu

Golubić D, Rapić D, Breitenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi. Liječ Vjesn 1985;107:11–4.

Zajednički autor

The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. Lancet 1977;2:242–4.

Bez autora

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). Br Med J 1981;283:628.

Suplement časopisa

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol 1983;85Suppl 2:53–60.

Časopis označen brojem

Seaman WB. The case of the pancreatic pseudocyst. Hosp Pract 1981 Sep;16:24–5.

Knjige i monografije
Autor(i) pojedinci

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5. izd. New York: Harper and Row; 1974, str. 406.

Urednik

Dausset J, Colombani J, ur. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard; 1973, str. 12–8.

Poglavlje u knjizi

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA jr, Sodeman WA, ur. Pathogenic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, str. 457–72.

Zbornik radova

DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. U: White HJ, Smith R, ur. Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Haematology. Houston: International Society for Experimental Haematology; 1974, str. 44–6.

Monografija u seriji

Hunninghake GW, Gadek JE, Szapiel SV, i sur. The human alveolar macrophage. U: Harris CC ur. Cultured human cells and tissues in biomedical research. New York: Academic Press; 1980, str. 54–6. (Stoner GD, ur. Methods and respectives in cell biology; vol 1).

Publikacije agencija, društava, itd.

Ranofsky AL. Surgical operations in short-stay hospitals: United States – 1975. Hyattsville, Maryland: National Centre for Health Statistics; 1978. DHEW publication no. (PHS) 78–1785. (Vital and health statistics; series 13; no 34).

Disertacija ili magisterij

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen (disertacija). Berkeley, California: University of California; 1965, str. 156.

Drugi članci
Novinski članak

Martinović S. Dnevno boluje sto tisuća zaposlenih. Vjesnik 1985 Feb 19; 5 (col. 1).

Članci iz magazina (periodičnih časopisa)

Wallis C. Chlamydia: the silent epidemic. Time 1985 Feb 4; 33.

Časopise treba prikazivati kraticom koju upotrebljava Index Medicus.

4. POPRATNO PISMO

Popratno pismo trebaju potpisati svi autori. U njemu treba navesti (a) je li, gdje i koji dio članka već objavljen ili javno prikazan; (b) financijske i druge interese autora koji bi mogli dovesti do sukoba interesa; (c) izjavu da su svi autori članak pročitali i s njim se složili, da svi ispunjavaju uvjete da budu autori i da svaki od njih vjeruje da je članak rezultat poštenog rada; te (d) navesti ime, adresu i telefonski broj autora koji će preuzeti na sebe da s ostalim autorima dogovori potrebne izmjene i ispravi probne otiske. U pismu treba navesti i mišljenje autora o kojoj se vrsti članka radi.
Prispjele radove Uredнички odbor šalje dvojici recenzenata anonimno. Ako recenzent predlaže izmjene ili dopune, kopija recenzije, bez imena recenzenta, dostavlja se autoru radi njegove konačne odluke i ispravka teksta.
Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.
Rukopisi se ne vraćaju, a svi tiskani prilozi vlasništvo su Hrvatskoga liječničkog zbora.
Sadržaj Liječničkog vjesnika može se reproducirati uz navod »preuzeto iz Liječničkog vjesnika«.

PRAĆENJE ONKOLOŠKIH BOLESNIKA – KLINIČKE PREPORUKE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA INTERNISTIČKU ONKOLOGIJU HLZ-a
1. dio: rak dojke, rak tijela maternice, rak vrata maternice, rak jajnika

CANCER PATIENTS FOLLOW-UP – CROATIAN SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY CLINICAL GUIDELINES
Part I: breast cancer, uterine cancer, cervical cancer, ovarian cancer

AUTORI UIME HDIO-a: ROBERT ŠEPAROVIĆ, TAJANA SILOVSKI, NATALIJA DEDIĆ PLAVETIĆ, ALAN ŠERMAN, FILIP GRUBIŠIĆ ČABO, IVA KARDUM FUCAK, DRAGAN TRIVANOVIĆ, ANA TEČIĆ VUGER, DAMIR VRBANEC*

Deskriptori: Tumori dojke – epidemiologija, dijagnoza, liječenje; Tumori jajnika – epidemiologija, dijagnoza, liječenje; Tumori tijela maternice – epidemiologija, dijagnoza, liječenje; Tumori vrata maternice – epidemiologija, dijagnoza, liječenje; Recidiv tumora – dijagnoza; Hrvatska – epidemiologija; Medicinska onkologija – standardi; Studije praćenja

Sažetak. Liječenje onkoloških bolesnika mora se temeljiti na multidisciplinarnom pristupu, a provodi se u specijaliziranim onkološkim centrima. Nakon završetka specifičnog onkološkog liječenja daljnje praćenje uglavnom provode onkolozi, ali je uloga liječnika primarne zdravstvene zaštite (PZZ) sve važnija i potrebno ju je jasno definirati. Trenutačno se većina preporuka za praćenje ne temelji na prospektivnim studijama, već se zasniva na stručnim mišljenjima pojedinih onkoloških centara ili specijalista. Hrvatsko društvo za internističku onkologiju (HDIO) ovim preporukama želi standardizirati i racionalizirati dijagnostičke postupke u praćenju onkoloških bolesnika nakon završetka primarnog liječenja.

Descriptors: Breast neoplasms – epidemiology, diagnosis, therapy; Ovarian neoplasms – epidemiology, diagnosis, therapy; Endometrial neoplasms – epidemiology, diagnosis, therapy; Uterine cervical neoplasms – epidemiology, diagnosis, therapy; Neoplasm recurrence, local – diagnosis; Croatia – epidemiology; Medical oncology – standards; Follow-up studies; Practice guidelines as topic

Summary. Treatment of oncological patients must be based upon multidisciplinary approach, and takes place in specialized oncological centers. By the end of a specific oncological treatment further follow-up is managed mostly by the oncologists, but the role of the general practitioners becomes more important every day and therefore should be precisely defined. Nowadays, most of the existing follow-up guidelines are not based on prospective studies, but on the experts opinion of a particular oncological center or specialists. The aim of the Croatian Society of Medical Oncology (CSMO) with these recommendations is to standardise and rationalise the diagnostic procedures algorithm in the follow-up of oncological patients after primary treatment.

Liječ Vjesn 2016;138:63–68

Od invazivnog raka u Republici Hrvatskoj (RH) na godinu obolijeva više od 20.000 ljudi, a više od 13.000 umire. Rak je drugi najvažniji uzrok smrti, iza bolesti srca i krvnih žila. Sve se češće otkriva u ranijim stadijima, terapijske su mogućnosti sve uspješnije i dostupnije, što utječe na sve veći broj bolesnika koji su preboljeli rak ili imaju dugotrajne kontrole bolesti. Liječnici primarne zdravstvene zaštite u RH moraju imati i imaju sve veću ulogu u praćenju onkoloških bolesnika. Zbog dosadašnjeg sustava edukacije oni nemaju dovoljno informacija, a izostaje i odgovarajuća komunikacija s bolničkim onkologom. Onkološki se bolesnik stoga na neki način stigmatizira, usmjerava samo na brigu onkologu, što je olakšano činjenicom da se bolesnici osjećaju sigurnijima ako ih prati onkolog. Nakon provedenog onkološkog liječenja (kirurgija, zračenje, sustavna antineoplastična terapija) učestalost povrata bolesti najveća je u prve dvije do tri godine. Ranije otkrivanje povrata bolesti u mnogim vrstama raka ne utječe na ukupno preživljenje. Međutim, zbog straha od povrata bolesti liječnici su izloženi velikom pritisku bolesnikâ, što utječe na neracionalan broj često vrlo skupih dijagnostičkih postupaka. Povećan broj pretraga, ovisno o nalazu, dodatno generira nove pretrage. Sve to utječe na kvalitetu života bolesnika, povećava rizik od nastanka komplikacija, smanjuje broj radnih sati radno sposobnih preživjelih bolesnika i znatno povećava troškove zdravstvenog sustava. Stoga je HDIO donio preporuke radi prevladavanja navedenih problema, definiranja skupine bolesnika koja će imati koristi od ranijeg otkrivanja recidiva bolesti te racionalizacije i standardizacije dijagnostičkih postupaka u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U preporukama su

* **Klinika za tumore KBC-a Sestre milosrdnice** (prim. dr. sc. Robert Šeparović, dr. med.; dr. sc. Tajana Silovski, dr. med.; Ana Tečić Vuger, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Vrbanec, dr. med.), **KB Sveti Duh** (Alan Šerman, dr. med.), **OB Šibenik** (Filip Grubišić Čabo, dr. med.), **OB Koprivnica** (Iva Kardum Fucak, dr. med.), **OB Pula** (Dragan Trivanović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Vrbanec, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: dvrbanec@kbc-zagreb.hr

Primljeno 7. ožujka 2015., prihvaćeno 21. ožujka 2016.

sadržana najčešća sijela malignih tumora u RH. Izrada preporuka nije financijski potpomognuta. Preporuke se odnose na praćenje nakon završenoga primarnog antineoplastičnog liječenja. Sve navedene preporuke razine su dokaza 2A ako nije drugačije navedeno. Liječenje i praćenje bolesnika s metastatskom bolesti, kao i zbrinjavanje nuspojava onkološkog liječenja uglavnom je u djelokrugu onkologa.

Metodologija

U izradi preporuka sudjelovali su internistički onkolozi okupljeni u HDIO. Imenovani su koordinatori pojedinih tematskih područja* koji su izabrali odgovarajuću, relevantnu medicinsku literaturu, uključujući *National Cancer Comprehensive Network* (NCCN) i smjernice *European Society of Medical Oncology* (ESMO). Popis literature proslijeđen je elektroničkom poštom svim članovima HDIO-a na reviziju, nadopunu i odobrenje. Na osnovi odobrenih literaturnih podataka koordinatori tematskih područja predložili su tvrdnje o kojima su potom mogli glasovati svi članovi HDIO-a. Tvrdnje su proslijeđene elektroničkom poštom svim članovima HDIO-a na reviziju, nadopunu i odobrenje. Od članova HDIO-a zatraženo je da iznesu svoje slaganje, neslaganje ili suzdržanost (zbog potencijalnog sukoba interesa ili činjenice da se ne radi o užem području rada) za svaku pojedinu tvrdnju i povratno odgovore elektroničkom poštom. Ukupno je sudjelovalo 40 članova HDIO-a. Na završnoj sjednici svih koordinatora tematskih područja obrađeni su dobiveni podaci. Razine dokaza** navedene su u zagradama na kraju rečenice.

Rak dojke

Preporuke za praćenje

Prema podacima Hrvatskog registra za rak, u Hrvatskoj je 2013. godine rak dojke dijagnosticiran u 2557 žena. Nalazi se na prvome mjestu prema učestalosti i čini 26% svih novootkrivenih tumora u žena. Incidencija raka dojke u Hrvatskoj 2013. godine bila je 115,3/100.000, a mortalitet od raka dojke 44,8/100.000. Najčešće se dijagnosticira u lokaliziranom stadiju bolesti ili kao lokoregionalna bolest (sa zahvaćenim limfnim čvorovima pazuha).[1]

Rak dojke čini više bolesti. Nisu svi tumori dojke jednaki. Postoji više bioloških podtipova koji se međusobno razlikuju na temelju patohistoloških i imunohistokemijskih karakteristika.[2–4]

U liječenju ranog raka dojke primjenjuju se lokoregionalni (kirurgija i zračenje) i sustavni (kemoterapija – KT, endokrina terapija – ET i biološka terapija) pristup.[2,3,5–10]

Adjuvantna endokrina terapija indicirana je u liječenju svih tumora s izraženim estrogenskim (ER) i/ili progesteronskim (PR) receptorima, bez obzira na razinu izraženosti hormonskih receptora (IB).[2,3,6,7] Izbor lijeka temelji se ponajprije na menopauzalnom statusu bolesnica. U prijemenopauzalnih bolesnica primjenjuje se uglavnom tamoksifen, ali se u određenim slučajevima mogu raditi i druge manipulacije endokrinom terapijom (IB, IA, IB),[2,3,5,6,10–12] a poslijemenopauzalne bolesnice mogu se inicijalno liječiti i inhibitorima aromataze (IA). Sveukupno, adjuvantno liječenje ET-om traje različito dugo, uglavnom između pet i deset godina, ovisno o podnošenju terapije, neželjenim posljedicama i riziku od povrata bolesti, ali i menopauzalnom statusu bolesnica u različitim fazama liječenja.

Nakon adjuvantnog liječenja bolesnica glavne su svrhe praćenja detekcija nuspojava liječenja i ranije otkrivanje tumora u istoj i/ili drugoj dojci.

Bolesnice s agresivnijim podtipovima (trostruko negativni i Her2-pozitivni podtipovi) raka dojke ili višim stadijima bolesti (pozitivni limfni čvorovi u pazuhu i/ili veliki primarni tumori) prate se češće (svaka tri do četiri mjeseca tijekom prve tri godine od postavljanja dijagnoze) u odnosu prema bolesnicama s manje agresivnim podtipovima i ranijim stadijima bolesti.[5,13]

Bolesnice treba educirati da redovito, jedanput na mjesec, provode samopregled dojki, pazušnih jama i vrata.

Sve bolesnice koje su preživjele rak dojke trebaju jedanput na godinu napraviti mamografiju radi otkrivanja drugog tumora u istoj ili drugoj dojci. U bolesnica s obiteljskim rakom dojke, s dokazanom mutacijom gena BRCA ili bez nje, preporučuje se umjesto mamografije ili uz nju jedanput na godinu napraviti i magnetsku rezonanciju (MR) dojki (IB, IB, IA).[14–16] MR dojki preporučuje se i u bolesnica u kojih se primarni tumor nije mogao vizualizirati standardnim slikovnim metodama ili kada se radilo o okultnome primarnom tumoru dojke. Ultrazvuk (UZ) dojki i/ili prsne stijenke te područnih limfnih čvorova i vrata preporučuje radiolog u slučaju dvosmislenog nalaza mamografije ili gustoga žljezdanog tkiva dojki, koje onemogućuje primjerenu interpretaciju mamografskog nalaza i otežava otkrivanje tumora u dojci, a time i povećava rizik od razvoja raka dojke u bolesnica u kojih je učinjena obostrana mastektomija.

Rutinske laboratorijske pretrage ne preporučuju se tijekom standarnog praćenja, uz izuzetak bolesnica koje se liječe adjuvantnim ET-om. U tih se bolesnica preporučuje povremeno učiniti kompletnu krvnu sliku, hepatogram, elektrolite, kreatinin i lipidogram (IA, IB).[17–19]

Slikovne morfološke pretrage, kao što su rendgen/kompjutorizirana tomografija (CT) pluća, UZ/CT/MR abdomena, scintigrafija kostiju, PET-CT, kao i određivanje vrijednosti tumorskih biljega Ca 15-3, CEA i Ca 27-29, nisu dio rutinskog praćenja bolesnica s ranim rakom dojke. Spomenute pretrage ima smisla napraviti samo ako se pojave simptomi i/ili kod patoloških laboratorijskih nalaza i one se rade prema preporuci onkologa (IIA, IB).[20,21]

Bolesnice koje su na adjuvantnom ET-u tamoksifenom, a imaju maternicu, trebaju barem jedanput na godinu napraviti ginekološki pregled i TVCD (transvaginalni *color doppler*), a češće ovisno o preporuci ginekologa te u slučaju pojave nepravilnih krvarenja (IA).[22] Prijemenopauzalne bolesnice, liječene adjuvantnim ET-om tamoksifenom, trebaju se tijekom uzimanja te tri mjeseca nakon prestanka uzimanja tamoksifena pridržavati mjera mehaničke kontracepcije.

U bolesnica koje su postale poslijemenopauzalne tijekom antitumorskoga citotoksičnog liječenja, a koje su kandidati za liječenje inhibitorima aromataze (IA), prije uvođenja i tijekom uzimanja IA, potrebno je serijski određivati folikulostimulirajući hormon (FSH) i estradiol kako bi se potvrdio menopauzalni status. FSH i estradiol trebalo bi određivati svaka četiri mjeseca, tijekom dvije godine (IB).[13]

Bolesnice koje primaju IA i/ili LHRH-agoniste (hormon hipotalamusa koji potiče izlučivanje luteinizirajućeg hormona iz hipofize), a inicijalni im je nalaz denzitometrije kostiju uredan ili upućuje na osteopeniju, trebaju ponavljati denzitometriju svake dvije do tri godine. U bolesnica koje su prije početka liječenja s IA imale osteoporozu denzitometriju kostiju treba ponavljati jedanput na godinu ili prema preporuci endokrinologa.

* Popis koordinatora tematskih područja nalazi se u Dodatku 1.
** Podjela prema razini dokaza nalazi se u Dodatku 2.

Bolesnice koje primaju trastuzumab svaka tri mjeseca trebaju učiniti UZ srca, s određivanjem istisne frakcije lijeve klijetke (EFLV).[2,3]

Tijekom praćenja bolesnica koje su na ET-u potrebno je stalno procjenjivati uzimaju li preporučenu terapiju. Bolesnice treba podsjećati na važnost redovitog uzimanja terapije te ih poticati na njezino provođenje (IA).[23] Valja ih poticati da žive zdravo jer su zdrav životni stil, održavanje optimalne tjelesne mase (indeks tjelesne mase (BMI) 20 – 25), redovita tjelesna aktivnost i konzumacija velikih količina voća i povrća povezani s boljim ishodom; pušenje, debljina, tj. indeks tjelesne mase (BMI) ≥ 30 te konzumacija alkohola povezani su s lošijim ishodom (IIB, IB).[24,25]

Plan praćenja

Potrebno je raditi samopregled dojki, pazušnih jama i vrata jedanput na mjesec.

Valja poticati zdrav životni stil, tjelesnu aktivnost i održavanje idealne tjelesne mase.

Treba poticati i kontrolirati redovito uzimanje ET-a.

Potrebna je ponavljana i učestala edukacija bolesnica o pojavi simptoma zbog kojih bi se trebale javiti liječniku (opipljive lezije u području dojki, prsne stijenke, područnih limfnih čvorova i vrata, lokalizirana koštana bol, otežano disanje i kašalj, umor, tegobe u trbušnim organima, gubitak apetita i tjelesne mase).

Valja paziti na anamnezu i napraviti klinički pregled svaka četiri do šest mjeseci tijekom pet godina, a potom jedanput na godinu.

Potrebno je napraviti mamografiju i/ili MR dojki jedanput na godinu +/- UZ dojki/prsne stijenke/područnih limfnih čvorova.

Valja napraviti laboratorijske pretrage jedanput do dvaput na godinu u bolesnica na adjuvantnom ET-u.

Treba napraviti ginekološki pregled + TVCD jedanput na godinu u bolesnica na terapiji tamoksifenom.

U bolesnica u kojih je menopauza inducirana KT-om, a koje su kandidati za endokrinu terapiju IA, potrebno je serijski određivati FSH i estradiol svaka tri mjeseca.

Valja napraviti denzitometriju kostiju svake godine ili svake dvije godine u bolesnica na IA i/ili LHRH.

UZ srca treba napraviti svaka tri mjeseca u bolesnica na terapiji trastuzumabom.

LITERATURA

1. *Registar za rak.* Incidencija raka u Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten br. 37, 2014.
2. *Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL i sur.* Breast cancer version 3.2014. J Natl Compr Canc Netw 2014;12(4):542–90.
3. *Tomek R, Beketić Orešković L, Vrdoljak E i sur.* Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka dojke. Liječ Vjesn 2012;134:1–5.
4. *The World Health Organization.* The World Health Organization Histological Typing of Breast Tumors–Second Edition. The World Health Organization. Am J Clin Pathol 1982;78(6):806–16.
5. *Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F i sur.* Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24 Suppl 6(suppl 6):vi7–23.
6. *Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS i sur.* Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol 2013;24(9):2206–23.
7. *Gianni L, Dafni U, Gelber RD i sur.* Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2011;12(3):236–44.
8. *Perez EA, Romond EH, Suman VJ i sur.* Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol 2011;29(25): 3366–73.
9. *Slamon D, Eiermann W, Robert N i sur.* Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011;365(14):1273–83.
10. *Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ i sur.* 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2013;382(9897): 1021–8.
11. *Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J i sur.* American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2010;28(23):3784–96.
12. *Davies C, Pan H, Godwin J i sur.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet 2013;381(9869):805–16.
13. *Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R i sur.* Breast Cancer, Version 1.2016. J Natl Compr Canc Netw 2015;13(12):1475–85.
14. *Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A i sur.* Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. Eur J Cancer 2005;41(15):2304–11.
15. *Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P i sur.* Risk of ipsilateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat 2011;127(1):287–96.
16. *Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR i sur.* Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. J Clin Oncol 2006;24(16):2437–43.
17. *Ghezzi P, Magnanini S, Rinaldini M i sur.* Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. JAMA 1994;271(20):1587–92.
18. *Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V.* Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. JAMA 1994;271(20):1593–7.
19. *Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV i sur.* American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. J Clin Oncol 1999;17(3):1080–2.
20. *Bast RC, Ravdin P, Hayes DF i sur.* 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19(6):1865–78.
21. *Podoloff DA, Advani RH, Allred C i sur.* NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer. J Natl Compr Canc Netw 2007;5 Suppl 1:S1–22; quiz S23–2.
22. *American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice.* ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. Obstetr Gynecol 2006;107(6):1475–8.
23. *Lüscher TF, Vetter W.* Adherence to medication. J Hum Hypertens 1990;4 Suppl 1(5):43–6.
24. *Li CI, Daling JR, Porter PL, Tang M-TC, Malone KE.* Relationship between potentially modifiable lifestyle factors and risk of second primary contralateral breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor-positive invasive breast cancer. J Clin Oncol 2009;27 (32):5312–8.
25. *Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW i sur.* Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. J Clin Oncol 2007;25(17):2345–51.

Rak tijela maternice

Preporuke za praćenje

Prema podacima Hrvatskog registra za rak, u 2013. godini od raka maternice oboljelo je 936 žena, što čini 9% svih malignoma u žena. Od raka tijela maternice oboljelo je 597 žena, što čini 6% svih malignoma u žena. Rak tijela maternice najčešći je rak ženskoga spolnog sustava. Više od 90% bolesnica starije je od 50 godina. Broj novooboljelih u 2013. godini iznosio je 26,9/100.000.

Stadiji raka tijela maternice u svakodnevnom se radu određuju prema klasifikaciji *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). Bolest se u vrlo velikom postotku prezentira nepravilnim prijemenopauzalnim ili poslijemenopauzalnim krvarenjem pa se i rano započinje s dijagnostičkim postupcima, što rezultira ranim otkrićem bolesti i petogodišnjim preživljenjem u više od 80% bolesnica (IA).[1]

Nakon završetka operativnog, kemoterapijskog ili radioterapijskog liječenja, bilo da se radi o ranom ili uznapredovalom stadiju bolesti, potrebno je daljnje praćenje bolesnice, radi otkrivanja povrata ili reaktivacije postojeće bolesti. Povrat bolesti može biti dijagnosticiran klinički, biokemijski ili slikovnim metodama. Može se očekivati u 10-ak posto bolesnica s ranim stadijem bolesti te u polovine bolesnica s uznapredovalim stadijem ili nepovoljnom biologijom bolesti (IB).[2,3] Većina povrata bolesti događa se u prve tri godine nakon završetka liječenja njezina ranog stadija.

Najvažniju ulogu u praćenju imaju fizikalni pregled i procjena simptoma, čijom se kombinacijom može otkriti povrat bolesti u do 80% bolesnica (IA),[4] a u 41 – 83% svih bolesnica povrat se utvrdi upravo zbog pojave simptoma (III, IIA).[5–7]

Unatoč činjenici da se većina povrata bolesti događa lokalno, postoje neslaganja oko smisla redovitog uzimanja obriska za citološku analizu s vaginalne zaraslice. Naime, na taj se način otkriva do 7% lokalnog povrata bolesti, uz znatno povećanje zdravstvenih troškova (IIA).[8] Tumorski biljeg CA 125 povišen je u svega 15% asimptomatskih bolesnica s rakom endometrija (III)[9] te u više od 50% bolesnica s uznapredovalim stadijem bolesti.[10] Upitna je i redovita uporaba CT-a u asimptomatskih bolesnica, jer je dokazano da nema razlike u ukupnom preživljenju u usporedbi sa skupinom bolesnica u kojih je povrat bolesti utvrđen kliničkim pregledom (IIA).[11] PET-CT se pokazao specifičnijim i osjetljivijim od CT-a u razotkrivanju sumnje na povrat bolesti.

Plan praćenja

Bolesnicu treba educirati o važnosti prepoznavanja simptoma koji mogu upućivati na povratak ili reaktivaciju bolesti (vaginalno krvarenje, bol u trbuhu i/ili zdjelici, otok trbuha ili nogu, gubitak tjelesne mase, umor, kašalj).

Potrebno je s bolesnicom dodatno prokomentirati promjene u kvaliteti života, uključujući i promjene u spolnom životu te ju dodatno educirati o načinima unapređenja kvalitete života.

Valja procijeniti simptome i napraviti fizikalni pregled svaka tri do šest mjeseci tijekom prve dvije godine, potom svakih šest mjeseci tijekom iduće tri godine i zatim jedanput na godinu.

Fizikalni pregled uključuje pregled u spekulima, rektovaginalni pregled i pregled zdjelice.

Potrebno je uzeti citološki obrisak s vaginalne zaraslice (PAPA-test) prema procjeni mjerodavnog liječnika.

Rutinsko određivanje tumorskog biljega CA 125 opravdano je u skupini bolesnica s uznapredovalom bolesti, u kojih je prethodno ustanovljena njegova povišena vrijednost.

Ne preporučuju se redoviti rendgenogrami srca i pluća, CT i UZ zdjelice u asimptomatskih bolesnica.

Pri postojanju kliničke indikacije moguće je učiniti dodatne pretrage, uključujući i PET-CT, u visoko selekcioniranoj skupini bolesnica, a na prijedlog multidisciplinarnog tima.

LITERATURA

1. *Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M i sur.* SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007, National Cancer Institute. Cancer 2010;1975–2007.
2. *Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC i sur.* Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. Gynecol Oncol 2003;89(2):201–9.
3. *Greven KM, Lanciano RM, Corn B, Case D, Randall ME.* Pathologic stage III endometrial carcinoma. Prognostic factors and patterns of recurrence. Cancer 1993;71(11):3697–702.
4. *Tjalma WAA, van Dam PA, Makar AP, Cruickshank DJ.* The clinical value and the cost-effectiveness of follow-up in endometrial cancer patients. Int J Gynecol Cancer 2004;14(5):931–7.
5. *Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, Gambino A, Odicino F, Pecorelli S.* Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. Gynecol Oncol 2007;107(1 Suppl 1):S241–7.
6. *Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani AR.* An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. Anticancer Res 2000;20(3B):1977–84.
7. *Smith CJ, Heeren M, Nicklin JL i sur.* Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer. Gynecol Oncol 2007;107(1): 124–9.
8. *Bristow RE, Purinton SC, Santillan A, Diaz-Montes TP, Gardner GJ, Giuntoli RL.* Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. Gynecol Oncol 2006;103(2):709–13.
9. *Reddoch JM, Burke TW, Morris M, Tornos C, Levenback C, Gershenson DM.* Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme. Gynecol Oncol 1995;59(2):221–5.
10. *Rose PG, Sommers RM, Reale FR, Hunter RE, Fournier L, Nelson BE.* Serial serum CA 125 measurements for evaluation of recurrence in patients with endometrial carcinoma. Obstetr Gynecol 1994;84(1):12–6.
11. *Connor JP, Andrews JI, Anderson B, Buller RE.* Computed tomography in endometrial carcinoma. Obstetr Gynecol 2000;95(5):692–6.

Rak jajnika

Preporuke za praćenje

Prema rezultatima Hrvatskog registra za rak, u 2013. godini od raka jajovoda, jajnika i adneksa oboljelo je 446 žena, što čini 5% svih malignoma u žena. Incidencija u 2013. godini iznosila je 20,1/100.000.[1] Incidencija je najveća u petom i šestom desetljeću života.[2] Stadiji raka jajnika u svakodnevnom se radu određuju prema klasifikaciji *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). Bolest se najčešće otkriva u III. stadiju, a IV. je stadij diseminirana bolest (isključuje metastaze potrbušnice) (IA).[3]

Nakon završetka operativnog ili kemoterapijskog liječenja, bilo da se radi o ranom ili uznapredovalom stadiju bolesti, potrebno je daljnje praćenje bolesnice radi otkrivanja povrata ili reaktivacije postojeće bolesti. Povrat bolesti može biti dijagnosticiran klinički, biokemijski ili slikovnim metodama. Može se očekivati u četvrtine bolesnica s ranim stadijem bolesti te u više od 80% bolesnica s uznapredovalim stadijem (IB).[4]

Poseban je problem rutinsko određivanje tumorskog biljega CA 125 tijekom praćenja. Naime, porast vrijednosti tumorskog biljega CA 125 može se zabilježiti i dva do pet mjeseci prije otkrivanja povrata bolesti (klinički ili slikovnom metodom) (IA).[5] Klinički je važan progresivni porast vrijednosti tumorskog biljega u određenom razdoblju, barem tjedan dana.[6] Nije dokazana prednost u ukupnom preživljenju u slučaju ranijeg započinjanja kemoterapijskog liječenja na osnovi povišenja vrijednosti tumorskog biljega CA 125 u bolesnica s asimptomatskom bolešću (IB, IA).[7,8] Toj je skupini bolesnica kvaliteta života lošija. Još nema rezultata studija koje bi dokazale utjecaj kirurškog liječenja, u slučaju povrata bolesti, na ukupno preživljenje.

Plan praćenja

Bolesnicu treba educirati o važnosti prepoznavanja simptoma koji mogu upućivati na povratak ili reaktivaciju bolesti (bol u zdjelici, gubitak tjelesne mase, vaginalno krvarenje, opća slabost, teškoće s disanjem).

Potrebno je s bolesnicom prokomentirati smisao ranog otkrivanja povrata bolesti, utjecaj kirurškog zahvata i prijašnje primjene kemoterapije na ukupno preživljenje te smisao određivanja vrijednosti tumorskog biljega CA 125.

Valja procijeniti simptome i napraviti fizikalni pregled svaka tri mjeseca tijekom prve dvije godine, potom svaka četiri do šest mjeseci tijekom iduće tri godine, a zatim jedanput na godinu.

Fizikalni pregled uključuje i pregled zdjelice.

Valja odrediti vrijednosti tumorskog biljega CA 125 prema procjeni mjerodavnog liječnika.

Nema dovoljno podataka o koristi od rutinske primjene slikovnih ili laboratorijskih metoda u redovitom praćenju.

Pri sumnji na povratak ili reaktivaciju bolesti mogu se dodatno učiniti rendgenogram, CT, PET-CT ili MR pretrage te odrediti vrijednost tumorskog biljega CA 125.

LITERATURA

1. *Registar za rak.* Incidencija raka u Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten br. 38, 2015.
2. *Jelovac D, Armstrong DK.* Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. CA Cancer J Clin 2011;61(3):183–203.
3. *Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology.* Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet 2014;124(1):1–5.
4. *Trimbos JB, Parmar M, Vergote I i sur.* International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst 2003;95(2):105–12.
5. *Gadducci A, Cosio S, Zola P, Landoni F, Maggino T, Sartori E.* Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature. Int J Gynecol Cancer 2007;17(1):21–31.
6. *Rustin GJS, Vergote I, Eisenhauer E i sur.* Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). Int J Gynecol Cancer 2011;21(2):419–23.
7. *Rustin GJS, van der Burg MEL, Griffin CL i sur.* Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. Lancet (London, England). 2010;376(9747):1155–63.
8. *Salani R, Backes FJ, Fung MFK i sur.* Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. Am J Obstet Gynecol 2011;204(6):466–78.

Rak vrata maternice

Preporuke za praćenje

Prema podacima Hrvatskog registra za rak, u 2013. godini od raka vrata maternice oboljelo je 339 žena, što čini 3% svih malignoma u žena. Incidencija je iznosila 15,3/100.000.

Stadiji raka vrata maternice u svakodnevnom se radu određuju prema klasifikaciji *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). U polovine bolesnica bolest se otkriva u najranijem stadiju, a njihovo petogodišnje preživljenje veće je od 90%. Povrat bolesti može se očekivati u 10 do 20% bolesnica. Lokalni povrat bolesti potencijalno je izlječiv, a diseminirana je bolest u načelu neizlječiva. Većina povrata bolesti otkriva se u prve dvije do tri godine nakon primarnog liječenja (IA).[1]

Fizikalni pregled jednostavan je način kojim se može otkriti povrat bolesti u velikom postotku. Unatoč redovitom praćenju pojava simptoma često može biti prvi znak koji će uputiti na povrat bolesti. Redovito uzimanje citološkog obriska nije pokazalo znatnu učinkovitost u ranom utvrđivanju lokalnog povrata bolesti (IIA, IA).[2,3] Slikovne metode (CT, MR) i UZ zdjelice nisu pokazale opravdanost u rutinskom praćenju (IIA).[4] Međutim, te pretrage mogu pružiti dodatne podatke ako postoje kliničke indikacije. U bolesnica s visokim rizikom od povrata bolesti može biti opravdana primjena PET-CT-a tri do šest mjeseci nakon završetka liječenja (IIA).[5]

Plan praćenja

Bolesnice treba educirati o važnosti prepoznavanja simptoma koji mogu upućivati na povratak ili reaktivaciju bolesti (vaginalni iscjedak, bol u trbuhu i/ili zdjelici, bol u leđima, gubitak tjelesne mase, umor, kašalj).

Potrebna je dodatna edukacija bolesnica o posljedicama provedenog liječenja i načinu reguliranja nedostatne vlažnosti rodnice primjenom lubrikanata i vaginalnih ovlaživača.

Potrebno je procijeniti simptome i napraviti fizikalni pregled svaka tri do šest mjeseci tijekom prve dvije godine, potom dva puta na godinu tijekom iduće tri godine i zatim jedanput na godinu. Visokorizične bolesnice mogu se kontrolirati i češće.

Potrebno je uzeti citološki obrisak jedanput na godinu, a moguće ga je i izbjeći u bolesnica u kojih je provedeno zračenje zdjelice.

Nema dovoljno podataka o koristi od rutinske primjene slikovnih ili laboratorijskih metoda u redovitom praćenju osim u visokorizičnih bolesnica u vezi s lokalnim povratom bolesti.

Primjena PET-CT-a može biti opravdana u bolesnica sa simptomima koji upućuju na povrat bolesti, a na prijedlog multidisciplinarnog tima.

LITERATURA

1. *Elit L, Fyles AW, Oliver TK, Devries-Aboud MC, Fung-Kee-Fung M, members of the Gynecology Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care.* Follow-up for women after treatment for cervical cancer. Curr Oncol 2010;17(3):65–9.
2. *Morice P, Deyrolle C, Rey A i sur.* Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. Ann Oncol 2004;15(2):218–23.
3. *Zanagnolo V, Minig LA, Gadducci A i sur.* Surveillance procedures for patients for cervical carcinoma: a review of the literature. Int J Gynecol Cancer 2009;19(3):306–13.
4. *Connor JP, Andrews JI, Anderson B, Buller RE.* Computed tomography in endometrial carcinoma. Obstetr Gynecol 2000;95(5):692–6.
5. *Brooks RA, Rader JS, Dehdashti F i sur.* Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer. Gynecol Oncol 2009;112(1):104–9.

Popis sijela tumora za koja su priređene preporuke HDIO-a

Kliničke preporuke HDIO-a namijenjene liječniku PZZ-a, o praćenju onkološkog bolesnika nakon dijagnoze, odnosno liječenja maligne bolesti formirane su za praćenje bolesnika s rakom bubrega, dojke, gušterače, jajnika, jednjaka, jetre i debelog crijeva, s malignim melanomom, rakom mokraćnog mjehura, NEN, planocelularnim rakom glave i vrata, rakom pluća, prostate, završnog crijeva, sarkomom, tumorima središnjega živčanog sustava, rakom testisa, rakom tijela maternice, vrata maternice, rakom želuca i tumorima žučnih vodova.

DODATAK 1
Popis koordinatora tematskih područja

Rak bubrega – dr. Milena Gnjidić, Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Zagreb

Rak dojke – dr. sc.Tajana Silovski, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice

Rak gušterače – doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Zagreb

Rak jajnika – prim. dr. sc. Robert Šeparović, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice

Rak jednjaka – prim. dr. sc. Darko Županc, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice

Rak kolona – dr. sc. Tajana Silovski, Klinika za tumore

Melanom – prim. Davorin Herceg, Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Zagreb

Rak mokraćnog mjehura – dr. Milena Gnjidić, Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Zagreb

NET/NEC – prof. dr. sc. Damir Vrbanec, KBC Zagreb
Planocelularni karcinom glave i vrata – prim. dr. sc. Robert Šeparović, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice
Rak pluća – prof. dr. sc. Branka Čučević, Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb
Rak prostate – dr. Milena Gnjidić, Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Zagreb
Rak rektuma – dr. sc. Tajana Silovski, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice
Sarkomi – prim. Davorin Herceg, Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Zagreb
Zloćudni tumori središnjega živčanog sustava – prim. Davorin Herceg, Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Zagreb
Rak tijela i vrata maternice – prim. dr. sc. Robert Šeparović, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice
Rak žučnih vodova – doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Zagreb
Rak želuca – prof. dr. sc. Renata Dobrila Dintinjana, KBC Rijeka
Rak jetre – prof. dr. sc. Renata Dobrila Dintinjana, KBC Rijeka
Rak testisa – dr. Milena Gnjidić, Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Zagreb

DODATAK 2
Razine dokaza

IA	Dokaz proizašao iz metaanalize randomiziranih kontroliranih studija
IB	Dokaz proizašao iz barem jedne randomizirane kontrolirane studije
IIA	Dokaz proizašao iz barem jedne kontrolirane studije bez randomizacije
IIB	Dokaz proizašao iz barem jedne pseudoeksperimentalne studije drugog tipa
III	Dokaz iz neeksperimentalnih deskriptivnih studija, poput usporednih studija, korelacijskih studija ili studija kontrole slučaja
IV	Dokaz proizašao iz izvješća ili mišljenja odbora stručnjaka ili iz kliničkog iskustva nedvojbenog autoriteta ili oboje

* * *

Vijesti
News

3. HRVATSKI GERONTOLOŠKI I GERIJATRIJSKI KONGRES
s međunarodnim sudjelovanjem

3rd Croatian Congress on Gerontology and Geriatrics
with international participation

Opatija, Hrvatska / Croatia
Grand Hotel Adriatic
15.–17. studenoga 2016.

Glavne teme:
1. Gerontologija u Europi i Hrvatskoj - interdisciplinarni pristup u zaštiti zdravlja starijih osoba uz razvoj gerontoprofilakse
2. Gerijatrija i gerijatrijska zdravstvena njega u Hrvatskoj i Europi s konkretnim primjerima iz prakse i projekcija gerijatrijske zdravstvene skrb
3. Gerontostomatologija
4. Razvoj gospodarstva i mirovinski fondovi te gerontotehnologija
5. Znanstvene spoznaje o teorijama starenja

Kongresni servis: Studio Hrg d.o.o.
Hrvatske bratske zajednice 4, 10000 Zagreb, Hrvatska
Tel.: +385 1 6110 449, 6183 140
Fax: +385 1 6110 452
e-mail: kongres@studiohrg.hr
www.studiohrg.hr

Dodatne informacije su dostupne na službenoj web stranici 3. hrvatskoga gerontološkog i gerijatrijskog kongresa s međunarodnim sudjelovanjem:

www.gerontology2016.com
www.stampar.hr/gerontologija

DOPRINOS FIBERBRONHOSKOPIJE DIJAGNOSTICI PLUĆNE TUBERKULOZE U INICIJALNIM, DIREKTNO NEGATIVNIM UZORCIMA SPUTUMA

THE CONTRIBUTION OF THE FIBEROPTIC BRONCHOSCOPY IN DIAGNOSING OF SMEAR NEGATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

BORIS VRGA*

Deskriptori: Tuberkuloza pluća – dijagnoza, mikrobiologija, patologija; Mycobacterium tuberculosis – izolacija; Sputum – mikrobiologija; Bronhoskopija; Pluća – patologija; Biopsija; Fiberoptička tehnologija; Retrospektivne studije

Sažetak. U radu su analizirane uloga i važnost fiberbronhoskopije u ranoj i konačnoj dijagnozi aktivne tuberkuloze pluća u 102 bolesnika liječena u razdoblju od 1. siječnja 2007. do 31. prosinca 2012. godine na Odsjeku za plućne bolesti Opće bolnice »Dr. Ivo Pedišić« u Sisku – lokacija Petrinja, a čiji su inicijalni uzorci sputuma bili direktno negativni na acidorezistentne bacile. Analizirana je dijagnostička uspješnost pojedinih bronhoskopskih procedura, kao i njihovih kombinacija. Rana dijagnoza aktivne tuberkuloze pluća postavljena je kod 31 bolesnika (30,39%), a konačna dijagnoza kod 67 bolesnika (65,68%). Dijagnoza aktivne plućne tuberkuloze postavljena je jedino na bazi uzoraka uzetih tijekom fiberbronhoskopije kod 28 bolesnika (9,65%). Statistički značajan broj bolesnika u kojih je dijagnoza postavljena fiberbronhoskopijom ističe važnost ove metode u dijagnostici aktivne tuberkuloze pluća u bolesnika čiji su sputumi mikroskopski direktno negativni i/ili u onih koji ne mogu spontano iskašljati primjeren uzorak.

Descriptors: Tuberculosis, pulomonary – diagnosis, microbiology, pathology; Mycobacterium tuberculosis – isolation and purification; Sputum – microbiology; Bronchoscopy; Lung – pathology; Biopsy; Fiber optic technology; Retrospective studies

Summary. The study has analysed the role and significance of fibrobronchoscopy in the early and definitive diagnosis of active pulmonary tuberculosis in 102 patients treated on the Pulmonary Ward of 'Dr Ivo Pedišić' hospital in Sisak – location Petrinja from 1st January 2007 to 31st December 2012 and whose initial sputum specimens directly tested negative for acid resistant bacilli. What has been analysed is the diagnostic efficiency of particular bronchoscopic procedures themselves and their combinations. An early diagnosis of active tuberculosis has been made in 31 patients (30,39%), and definitive diagnosis in 67 patients (65,68%). The etiological diagnosis of active pulmonary tuberculosis has been made only on the basis of specimens taken during fibrobronchoscopy in 28 patients (9,65%). A statistically significant number of patients in whom diagnosis has been made by fibrobronchoscopy emphasizes the importance of this method in the etiological diagnostics of active pulmonary TB in those patients whose sputum samples are microscopically directly negative and/or in those who cannot spontaneously expectorate valid sputum.

Liječ Vjesn 2016;138:69–74

Tuberkuloza je jedan od najvažnijih javnozdravstvenih problema u Sisačko-moslavačkoj županiji tako da se ona prema njezinoj incidenciji nalazi u samom vrhu, a ponajčešće na prvome mjestu, između svih dvadeset županija u Republici Hrvatskoj. U usporedbi s prosječnom incidencijom Republike Hrvatske incidencija tuberkuloze u Sisačko-moslavačkoj županiji je, prema podacima Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, posljednje desetljeće i pol gotovo dvostruka veća (tablica 1.). Premda je vidljiv silazni trend pobola, epidemiološka je situacija u Sisačko-moslavačkoj županiji zbog ekonomskog siromaštva i velikih promjena u strukturi stanovništva, izazvanih nedavnim ratnim i poratnim migracijama, krajnje nepovoljna, pogotovo uzmu li se u obzir strateški ciljevi Nacionalnog programa za suzbijanje i liječenje tuberkuloze u Republici Hrvatskoj koji inzistiraju na ubrzavanju pada incidencije na prihvatljivih 10 na 100.000 stanovnika.

Dokaz mikobakterija tuberkuloze u materijalu uzorkovanom iz bolesnih pluća zlatni je standard u dijagnostici aktivne tuberkuloze pluća. Budući da fiberbronhoskopija omogućava direktnu vizualizaciju dišnih putova i bronhalnih ušća do sedme generacije grananja bronha te uzimanje valjanih uzoraka za mikrobiološke, citološke, histološke i imunološke pretrage, cilj je ove studije utvrđivanje njezine uloge u dijagnostici plućne tuberkuloze u inicijalnim, direktno negativnim uzorcima sputuma.

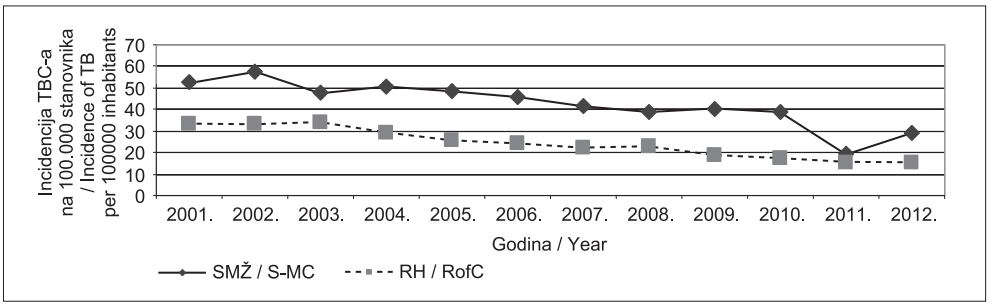
Bolesnici i metode istraživanja

U ovoj retrogradnoj studiji analizirana je skupina od 290 bolesnika koji su u razdoblju od 1. 1. 2007. do 31. 12. 2012. godine liječeni od aktivne tuberkuloze na Odsjeku za plućne bolesti Opće bolnice »Dr. Ivo Pedišić« u Sisku – lokacija Petrinja, na kojoj je do 1991. godine funkcionirala Bolnica

* **Opća bolnica »Dr. Ivo Pedišić«, Sisak – lokacija Petrinja** (Boris Vrga, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. B. Vrga, Opća bolnica »Dr. Ivo Pedišić«, Sisak – lokacija Petrinja, Vinogradi bb, 44250 Petrinja, e-mail: vrgaboris@gmail.com

Primljeno 11. ožujka 2015., prihvaćeno 26. veljače 2016.



Tablica 1. *Dobno standardizirana stopa incidencije TBC-a u Republici Hrvatskoj i Sisačko-moslavačkoj županiji od 2001. do 2012.*
Table 1. *Age standardised rate of incidence of TB in Croatia and the Sisak-Moslavina county from 2001 to 2012*

za plućne bolesti i tuberkulozu. U spomenutom razdoblju na području Sisačko-moslavačke županije registrirano je 377 bolesnika s aktivnom tuberkulozom, pri čemu je na Odsjeku za plućne bolesti liječeno njih 290 (76,92%). Među njima bilo je 167 muškaraca (58,6%) i 123 žene (42,4%), što je omjer od 1,3 : 1, a najveći broj bolesnika nalazio se u dobnoj skupini od 61 do 80 godina (40,69%). Jednostrana lokalizacija bolesti registrirana je kod 169 bolesnika (58,27%), a obostrane plućne lezije kod njih 84 (28,97%), dok je 37 bolesnika (12,76%) imalo izvanplućnu tuberkulozu, ponajčešće tuberkulozni pleuritis. Novootkrivenih bolesnika bilo je 259 (89,31%), bolesnika s recidivom 28 (9,65%), kroničara 1 (0,03%) i liječenih poslije prekida 2 (0,06%).

U svih 290 bolesnika s kliničkim simptomima i radiološkim nalazom pluća indikativnim za aktivnu tuberkulozu rutinski su, prema algoritmu tada vrijedećega nacionalnog Naputka za suzbijanje i sprečavanje tuberkuloze, uzeta po tri uzorka ranojutarnjeg iskašljaja tijekom tri uzastopna dana i dostavljena na pregled u Laboratorij za dijagnostiku tuberkuloze pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo u Zagrebu gdje su obavljeni mikroskopski pregled i kultivacija na hraništima. Premda smo rezultate kultivacije na mikobakterij tuberkuloze katkad dobivali i nakon 4 tjedna, nalaz kultura najčešće je pristizao tek nakon 6 – 8 tjedana. Unatoč činjenici da se spomenuti referentni laboratorij mogao koristiti novim dijagnostičkim metodama koje omogućuju brže otkrivanje mikobakterija tuberkuloze u raznim uzorcima, treba reći da one zbog skupoće, kao i činjenice da u rutinskom dokazivanju još ne zamjenjuju mikroskopiju i kultivaciju, nisu upotrebljavane.

Postoje brojna literaturna izvješća o važnosti i uspješnosti fleksibilne bronhoskopije u dijagnozi aktivne tuberkuloze pluća koja je zasnovana na upotrebi različitih dijagnostičkih postupaka, kao što su aspiracija bronhalnog sekreta, bronhoalveolarna lavaža, četkanje sluznice bronha, endobronhalna i transbronhalna biopsija. Spomenute metode mogu se međusobno nadopunjavati, pa i kombinirati s uzimanjem postbronhoskopskog sputuma. Fiberbronhoskopija je indicirana kod svih bolesnika u kojih postoje klinička i radiološka sumnja na aktivnu tuberkulozu pluća, a u kojih su tri uzorka jutarnjeg iskašljaja na mikobakterij tuberkuloze direktno negativna ili pak u bolesnika koji ne mogu spontano producirati primjeren iskašljaj. Budući da su spomenute bronhoskopske metode komplementarne i da upotrijebljene zajedno daju znatno bolje rezultate, dijagnostiku smo zasnivali na aspiraciji bronhalnog sekreta, četkanju bronha te endobronhalnoj i transbronhalnoj biopsiji u slučajevima kada je ona bila izvediva ili posebice indicirana.

Fiberbronhoskopiju smo izvodili transoralnim putem u lokalnoj anesteziji injiciranjem 2 mL 2%-tnog lidokain klorida transkrikoidno ili primjenom 10%-tnog lidokaina u obliku aerosola u bolesnika s hemoptizom ili povećanom štitnjačom. Za transkrikoidnu anesteziju odlučili smo se jer se tako ubrizgan anestetik dobro rasprostire po dušniku i oba glavna bronha, čime se smanjuje potreba za dodavanjem anestetika tijekom pretrage.[1] Tijekom injiciranja anestetika bolesnici kašlju i time dostatno anesteziraju glasnice.[1] Za anesteziju orofarinksa koristili smo se 10%-tnim lidokainom u obliku spreja (1 – 2 potisne doze). Budući da je poznato da lidokain ima antimikrobno djelovanje i da u *in vitro* uvjetima inhibira rast mikobakterija tuberkuloze na hraništu,[2,3,4] prigodom pregleda hemisustava iz kojeg je uziman materijal za bakteriološku analizu, nastojali smo ne dodavati anestetik. Kada je to bilo nužno zbog kašlja, koji je ometao tijek i produžavao trajanje pretrage, kroz radni kanal bronhoskopa aplicirali smo dodatnu količinu anestetika koja nije prelazila 4 mL/80 mg 2%-tnog lidokain klorida. Nakon uzimanja aspirata bronha nastavljali smo inspekciju bronhalnih ogranaka uz dodatnu anesteziju 2%-tnim lidokainom kroz radni kanal bronhoskopa i aplikaciju 5 mL adrenalina 1 : 20.000 u onim slučajevima kada su rađene endobronhalna ili transbronhalna biopsija.

Bronhoskopija je provođena prema standardnoj kliničkoj proceduri, uz pristanak informiranog bolesnika i propisane mjere zaštite osoblja koje sudjeluje pri pregledu (maske, rukavice, kape i pregače) te dezinfekcije i sterilizacije instrumentarija nakon obavljenog pregleda radi eliminacije prijenosa tuberkuloze i drugih infekcija. Tijekom pregleda svi su bolesnici primali kisik kroz nazalni kateter radi prevencije laringospazma i korekcije popratne hipoksemije. Kod svih je bolesnika aspiriran sekret bronha i učinjen obrisak četkicom sa sluznice segmentalnih ili supsegmentalnih bronha u kojima je locirana lezija. Biopsija je učinjena u slučajevima postojanja ulceracija na sluznici bronha, granulacijskog tkiva ili drugih endobronhalnih lezija, a transbronhalna biopsija pluća bez direktne kontrole rendgena u slučajevima kada je to bilo indicirano, primjerice kod sumnje na milijarnu tuberkulozu. Uzorci uzeti tijekom fiberbronhoskopije upućivani su na bakteriološki, citološki i patohistološki pregled, pri čemu valja napomenuti da bioptički materijali i razmazi četkica, zbog nemogućnosti dijagnostike mikobakterija tuberkuloze u okvirima matične ustanove, nisu upućivani na bakteriološki pregled.

Premda postoje izvješća o jednostavnosti i znatnoj uspješnosti bronhoalveolarne lavaže u dijagnostici tuberkuloze pluća izotoničnom fiziološkom otopinom, mi se nismo odlučili za njezinu rutinsku primjenu, ponajprije stoga što nam se čini da nije precizno standardizirana u pogledu optimalne količine tekućeg sadržaja koji se aplicira u segmentalne odnosno lobarne bronhe. Izostanak konsenzusa o volumenu instilirane tekućine dokazuje i raznolikost primjenjivanih protokola čije se aplikacijske količine, prema podacima iz literature, kreću od 20 mL,[5] 40 mL,[6] 50 – 60 mL[7] i 60 – 100 mL 0,9%-tnog NaCl.[8] Osim što ne postoje jedinstveni standardi o idealnom obujmu tekućine nužne za kultivaciju, kao i o broju uzetih uzoraka, iz iskustva znamo da se endobron-

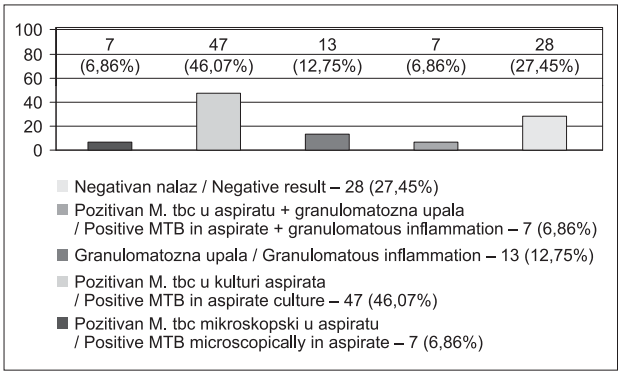
halnom i alveolarnom lavažom inkriminiranog područja nerijetko provocira dodatni kašalj, to jači što je količina instilirane tekućine veća. Kašalj otežava pretragu i indicira dodatno administriranje anestetika koji, kao što rekosmo, može inhibirati rast mikobakterija tuberkuloze na hraništu. Već pri upotrebi 2 mL 2%-tnog lidokaina aspirat može sadržavati do 1% lidokaina, a dokazano je da rast mikobakterija tuberkuloze inhibira koncentracija od 0,5% lidokaina.[9] Premda se očekuje da će se primjenom veće količine tekućeg sadržaja lavirati (isprati) veća površina pluća, pa se samim time povećava i vjerojatnost detekcije mikobakterija tuberkuloze, citirani literaturni podaci pokazuju da taj odnos nije uvijek proporcionalan.

Unatoč postojanju literaturnih navoda o dijagnostičkoj uspješnosti, pa i osjetnoj ekonomskoj isplativosti detekcije mikobakterija tuberkuloze posredstvom sputuma induciranoga 3%-tnom hipertoničnom otopinom,[7] zbog nepostojanja specijalno dizajniranih prostora s negativnom tlačnom ventilacijom, UV čistačima zraka i HEPA-filtracijom, a samim time i povećanog rizika od nozokomijalne tuberkuloze, spomenuti postupak ne primjenjujemo rutinski.

Rezultati i rasprava

Od ukupno 290 liječenih bolesnika dijagnoza tuberkuloze pluća postavljena je bakteriološkom identifikacijom acidorezistentnih bacila direktnom mikroskopijom i kulturama na mikobakterij tuberkuloze u uzorcima iskašljaja u 151 bolesnika (52,06%). Samo kultivacijom na hraništu, a kod direktno negativnih bolesnika, dijagnoza je dodatno postavljena u još 54 bolesnika (18,62%), što ukupno iznosi 205 bolesnika (70,68%) u kojih je dijagnoza bolesti potvrđena temeljem bakteriološke identifikacije uzoraka iskašljaja. U usporedbi s pojedinim literaturnim navodima – primjerice s podacima J. A. Caminera koji je pozitivne kulture iskašljaja registrirao u 53,8% bolesnika[10] ili pak U. Kalawata koji izvještava o svega 26,4% pozitivnih kultura sputuma kod radiološki suspektnih slučajeva plućne tuberkuloze[11] – spomenuti je vrlo visok nivo bakteriološke dijagnostike bolesti posljedica prevlasti ekstenzivnih i eksudativno-destruktivnih plućnih lezija u naših bolesnika, ali i dobre educiranosti i iskustva osoblja koje sudjeluje pri uzorkovanju iskašljaja.

U skupini od 290 liječenih bolesnika fiberbronhoskopija je provedena u njih 102 (35,17%). Riječ je o bolesnicima čiji su kliničko-radiološki nalazi bili sumnjivi na tuberkulozu pluća, a nalazi inicijalnih uzoraka sputuma direktno negativni na acidorezistentne bacile. Najveći broj ovih bolesnika imao je na radiogramu pluća fibroproduktivne lezije – 47 (46,07%), potom kazeozno-kavitarne – 28 (27,45%), izolirane nodusne – 16 (15,68%) te difuzne mikronodularne i intersticijske lezije – 11 bolesnika (10,78%). Najčešći nalaz koji smo detektirali tijekom fiberbronhoskopije bila je hiperemija sluznice koju smo registrirali u 61 bolesnika (59,8%). U 41 bolesnika (40,19%) uočena je hipersekrecija sluzi s primjesama gnoja ili bez njega, a u 32 bolesnika (31,57%) uočena je antrakoza. Antrakotični ožiljci, potekli od tuberkulozno promijenjenih limfnih čvorova koji su fistulirali u bronhe, karakterističan su nalaz koji upućuje na »tuberkulozni teren«, no bez značenja za procjenu aktivnosti tuberkuloze. Edem sluznice registrirali smo u 28 (27,45%) bolesnika, suženje lumena bronha ili bronhalnih ušća u 14 (13,72%), deformacije ušća u 13 (12,74%), krv u 10 (9,8%), endobronhalno granulacijsko tkivo, nastalo diseminacijom kazeoznog materijala iz aktivnih parenhimskih lezija ili limfnom propagacijom iz reaktiviranih limfnih čvorova u 9 (8,82%), ulceriranu sluznicu u 7 (6,86%) i proširenje karine u 3 bolesnika (2,94%). Nalaze uzoraka uzetih tijekom bronhoskopije, nužnih za dijagnostiku tuberkuloze pluća, prikazali smo tablično (tablica 2.).



Tablica 2. *Bronhoskopija u dijagnostici plućnog TBC-a*
Table 2. *Bronchoscopy in pulmonary TB diagnostics (n = 102)*

Iz tablice se razabire da je dijagnoza tuberkuloze pluća postavljena direktnim mikroskopskim pregledom aspirata bronha na mikobakterij tuberkuloze u 7 bolesnika (6,86%), a u kulturama aspirata bronha u 47 bolesnika (46,07%). Zanimljivo je da sličan nesklad nalazimo i kod drugih autora, npr. kod Bachha i sur.,[12] koji su direktan pozitivitet aspirata bronha registrirali kod 35%, a u kulturama kod 65% bolesnika te Tamure i sur.,[13] kod kojih je direktan pozitivitet aspirata bronha registriran u 44%, a u kulturama u 87% bolesnika. Slijedom općepoznate činjenice da senzibilnost direktnog razmaza ovisi o broju bacila u patološkome materijalu, razloge ovoj pojavi nalazimo u paucibacilarnosti plućnih lezija koja je zastupljenija u skupini bolesnika koja je imala negativan iskašljaj na mikobakterij tuberkuloze pa je stoga i bila podvrgnuta bronhoskopskom pregledu.

Temeljem patohistološkog nalaza granulomatozne upale s nekrozom, dijagnoza aktivne tuberkuloze pluća postavljena je u 13 bolesnika (12,75%), dok su istodobno prisutnost granulomatozne upale i pozitivnost aspirata bronha na mikobakterij tuberkuloze registrirani u 7 bolesnika (6,86%), i to u njih četvero direktnom mikroskopijom i kulturama, a u troje oboljelih samo pozitivnim kulturama.

Iz spomenutih rezultata razvidno je da je, zahvaljujući bronhoskopiji, rana dijagnoza tuberkuloze pluća temeljem direktne pozitivnosti aspirata bronha na mikobakterij tuberkuloze postavljena u 11 bolesnika, a temeljem nalaza granulomatozne upale u bioptičkim materijalima u 20 bolesnika, što praktički znači da je rana dijagnoza tuberkuloze pluća postavljena kombinacijom ovih dvaju dijagnostičkih postupaka u 31 bronhoskopiranog bolesnika (30,39%).

Prema podacima iz literature, ranu dijagnozu aktivne tuberkuloze pluća Charoenratanakul i sur.[5] postavili su temeljem bronhoskopskih procedura u 25% bolesnika, Danek i Bower[14] u 34%, Al-Kassimi i sur.[15] u 38%, Fujii i sur.[16] u 44%, Kulpati i Hira[17] u 50%, a Sarkar i sur.[18] u 73% bolesnika. Napominjemo da smo samo na bazi nalaza granulomatozne upale etiološku dijagnozu postavili u 13 bolesnika (12,75%), što odgovara rezultatu koji su objavili So i sur.[19] koji izvještavaju o 12% slučajeva. No, za razliku od nas, koji smo temeljem nalaza granulomatozne upale etiološku dijagnozu postavili u svega 20 bolesnika (19,6%), drugi autori izvještavaju o višem postotku, npr. Danek i Bower[14] kod 27%, Wallace i sur.[20] u 30% te So i sur.[19] u 58% slučajeva. Ovaj nesklad posljedica je činjenice da smo biopsiju bronha obavili u 27 bolesnika, a transbronhalnu biopsiju,

zbog nedostatka rendgenske kontrole *in situ*, u svega 5 slučajeva pri čemu je biopsijom bronha dijagnoza potvrđena u 18, a transbronhalnom biopsijom u 2 bolesnika.

Neovisno o tome broj bolesnika u kojih je postavljena rana dijagnoza aktivne tuberkuloze (30,39%) za kliničara je iznimno važan jer omogućuje brže dijagnosticiranje, a samim time i diferenciranje aktivne tuberkuloze pluća prema drugim plućnim bolestima, prije svega malignomima. Osim toga, ovakav nalaz omogućuje ranije započinjanje adekvatne terapije, čime se skraćuje vrijeme hospitalizacije, prevenira transmisija i napredovanje bolesti te mortalitet. Navodimo da su u šestorice bolesnika iz skupine od 20 bolesnika, u kojih je patohistološki ustanovljena granulomatozna upala, stanični elementi te upale (epiteloidne stanice, multinuklearne orijaške stanice Langhansova tipa) verificirani i citološkim pregledom materijala uzetih obriskom četkice. Uzimajući u obzir činjenicu da se histološka slika slična tuberkulozi može detektirati i kod sarkoidoze, kao i nekih gljivičnih bolesti, potrebno je posebnu pozornost posvetiti imunokompromitiranim bolesnicima i testirati ih na HIV.

Pribrojimo li onih 7 bolesnika u kojih je registrirano istodobno postojanje pozitivne kulture aspirata bronha i granulomatozne upale skupini od 47 bolesnika u kojih su ustanovljene pozitivne kulture aspirata bronha, možemo konstatirati da je konačna dijagnoza tuberkuloze pluća metodom pozitivnosti kultura aspirata bronha na mikobakterij tuberkuloze postavljena u 54 bronhoskopirana bolesnika (52,94%).

Konačna fiberbronhoskopska dijagnoza aktivne tuberkuloze pluća, temeljena na pozitivnosti kultura aspirata bronha na mikobakterij tuberkuloze, ali i pozitivnom patohistološkom nalazu, postavljena je ukupno u 67 bolesnika (65,68%) s napomenom da je kod sedmorice njih dijagnoza postavljena na bazi dvostrukih kriterija: pozitivnim kulturama aspirata bronha i nalazom granulomatozne upale. Spomenuti je broj statistički značajan, i u odnosu prema broju bronhoskopiranih bolesnika ($\chi^2 = 7,24$; $p = 0,007$) i u odnosu prema ukupnom broju bolesnika liječenih od aktivne tuberkuloze pluća ($\chi^2 = 139,29$; $p = 0,007$).

Prema navodima iz literature, postotak konačne dijagnoze plućne tuberkuloze postignut raznim bronhoskopskim procedurama vrlo je varijabilan i kreće se od 35,7% u Shingala i sur.,[21] 56% u Jaiswala i sur.,[22] 63,3% u Wongthima i sur.,[23] 67,4% u Willcoxa i sur.[24] i 74% u Purohita i sur.[25] do 85% u Chana i sur.,[26] 87% u Sarkara i sur.,[18] 90% u Chawla i sur.[27] te 95% u De Gracije i sur.[28]

Premda su istraživanja spomenutih autora selektivna, svedena na različito brojne skupine bolesnika i različita geografsko-incidencijska područja te brojčano i sadržajno varijabilne kombinacije komplementarnih bronhoskopskih procedura, koje se donekle razlikuju prema efikasnosti, podnošljivosti i mogućim komplikacijama, pa ih stoga nije preporučljivo generalizirati i međusobno uspoređivati, vrijedi konstatirati da su naši rezultati, postignuti u ranoj i konačnoj dijagnostici aktivne tuberkuloze pluća raznim bronhoskopskim procedurama, uklopivi u raspon uspješnosti koji je naveden u citiranoj literaturi.

Temeljem naših rezultata pozitivnost kultura aspirata bronha na mikobakterij tuberkuloze pokazala se najuspješnijom metodom u dijagnostici aktivne tuberkuloze pluća, što je samo po sebi razumljivo, jer je jedino ona primijenjena u sva 102 bronhoskopirana bolesnika, za razliku od biopsije koja je učinjena u 32 bolesnika. Upravo stoga, a radi što pouzdanijeg utvrđivanja vrijednosti pojedinih dijagnostičkih postupaka upotrijebljenih tijekom izvođenja bronhoskopije, izračunali smo medijane broja dana kao prave mjere prosjeka vremena koje je proteklo između uzimanja pojedinog materijala i pristizanja rezultata koji je potvrdio dijagnozu aktivne tuberkuloze i omogućio početak liječenja (tablica 3.).

Tablica 3. *Aritmetička sredina i medijan broja dana proteklih od uzimanja uzorka do pristizanja rezultata*
Table 3. *Arithmetic mean and median of the number of days elapsed from taking samples to getting results*

	N	M	Medijan Median
Aspirat bronha pozitivan u kulturi na M. tbc / Bronchial aspirate positive in culture for MTB	54	47,30	47,00
Granulomatozna upala / Granulomatous inflammation	20	12,62	11,50
Aspirat bronha pozitivan direktno na M. tbc / Bronchial aspirate positive directly for MTB	11	6,00	7,00

Iz tablice se razabire da je dijagnoza aktivne tuberkuloze pluća najbrže postavljena temeljem direktnog pozitiviteta aspirata bronha na mikobakterij tuberkuloze (7 dana) i nalaza granulomatozne upale (11,5 dana). Premda prva skupina ima medijan 7, a druga 11,5, razlika u brzini dijagnosticiranja nije dostatno velika da bi bila statistički značajna ($U = 281,00$; $p = 0,544$). Izračunom medijana, koji dijeli statistički niz na 50%, ustanovili smo da je za postavljanje dijagnoze aktivne tuberkuloze pluća na bazi nalaza pozitivnih kultura aspirata bronha na mikobakterij tuberkuloze, medijan iznosio 47 dana. Mann-Whitneyjevim U-testom utvrdili smo da postoji statistički značajna razlika u vremenu koje je potrebno za postavljanje dijagnoze aktivne plućne tuberkuloze između one skupine bolesnika u kojih je bolest dokazana na osnovi granulomatozne upale i direktne pozitivnosti aspirata bronha na acidorezistentne bacile (medijan 9,26) s obzirom na vrijeme koje je bilo potrebno da se bolest dijagnosticira na bazi pozitivnih kultura aspirata bronha (medijan 47,00; $U = 48,00$; $p = 0,000$). Premda je ova statistička značajnost itekako važna za neposrednog kliničara, jer mu omogućuje raniju dijagnozu bolesti i brži početak liječenja, smatramo da, unatoč tomu što je udio jednostruke (0,79%) i multiple rezistencije (0,39%) kod naših bolesnika bio izrazito nizak, uvijek treba inzistirati na bakteriološkoj potvrdi bolesti jer jedino ona omogućuje ispitivanje osjetljivosti soja mikobakterija tuberkuloze koji je prouzročio bolest. Mann-Whitneyjevim U-testom utvrdili smo statistički značajnu razliku u brzini dijagnosticiranja tuberkuloze pluća na temelju direktne i kulturalne pozitivnosti aspirata bronha ($U = 46,00$; $p = 0,00$) te direktne pozitivnosti aspirata bronha i nalaza granulomatozne upale spram pozitivnosti kultura aspirata bronha ($U = 48,00$; $p = 0,000$).

Analizirajući skupinu od 28 bolesnika u kojih je etiološka dijagnoza tuberkuloze postavljena samo na podlozi materijala uzetih tijekom bronhoskopije (tablica 4.), konstatirali smo da je u 12 bolesnika (4,14%) dijagnoza postavljena na osnovi nalaza mikobakterija tuberkuloze u aspiratu bronha, u 13 na bazi patohistološkog nalaza granulomatozne upale (4,48%), a u troje bolesnika (1,03%) na temelju istodobne mikrobiološke pozitivnosti aspirata bronha i nalaza granulomatozne upale. Statističkom analizom dobivenih rezultata Hi-kvadrat-testom, može se zaključiti da je broj od 28 bolesnika kod kojih je tuberkuloza pluća dijagnosticirana samo na osnovi materijala uzetih tijekom bronhoskopije statistički značajan, i u odnosu prema ukupnom broju bolesnika

Tablica 4. *Dijagnoza TBC-a pluća u bronhoskopiranih bolesnika*
Table 4. *TB lung diagnosis in the bronchoscoped patients*

	N	%
Samo u materijalima uzetim tijekom bronhoskopije / Only in materials taken during bronchoscopy	*28*	*9,65*
Pozitivan mikrobiološki nalaz aspirata bronha / Positive microbiological result of bronchial aspirate	12	4,14
Granulomatozna upala / Granulomatous inflammation	13	4,48
Pozitivan mikrobiološki nalaz + granulomatozna upala / Positive microbiological result + granulomatous inflammation	3	1,03

Tablica 5. *Bronhoskopija u dijagnostici TBC-a*
Table 5. *Bronchoscopy in pulmonary TB diagnostics*

	Frekvencije Frequencies	Postotak Percent (%)	
Bolesnici kod kojih je tuberkuloza dijagnosticirana samo na osnovi bronhoskopije / Patients diagnosed with TB only on the basis of bronchoscopy	28	9,65	χ^2=188,81 p=0,000
Ostali bolesnici s tuberkulozom / Other patients with TB	262	90,35	
Ukupno / Total	290	100	

	Frekvencije Frequencies	Postotak Percent (%)	
Bolesnici kod kojih je tuberkuloza dijagnosticirana samo na osnovi bronhoskopije / Patients diagnosed with TB only on the basis of bronchoscopy	28	11,07	χ^2=153,39 p=0,000
Bolesnici s plućnom tuberkulozom / Patients with pulmonary TB	225	88,93	
Ukupno / Total	253	100	

	Frekvencije Frequencies	Postotak Percent (%)	
Bolesnici kod kojih je tuberkuloza dijagnosticirana samo na osnovi bronhoskopije / Patients diagnosed with TB only on the basis of bronchoscopy	28	27,45	χ^2=20,74 p=0,000
Ostali bronhoskopirani bolesnici / Other bronchoscoped patients	74	72,55	
Ukupno / Total	102	100	

χ-kvadrat testom je ustanovljeno da su sve tablice statistički značajne.
/ χ-square test shows that all the tables are statistically significant.

oboljelih od tuberkuloze (χ^2 = 188,81; p = 0,000) i u odnosu prema broju bolesnika oboljelih od plućne tuberkuloze (χ^2 = 153,39; p = 0,000). Na bazi statističke obrade rezultata prezentiranih tablicom 5. može se zaključiti da je broj od 28 bolesnika, kod kojih je tuberkuloza pluća dijagnosticirana samo bronhoskopijom, statistički značajan u odnosu prema zbroju koji čini 28 bolesnika u kojih su bronhoskopije bile lažno negativne te 46 bolesnika u kojih je dijagnoza postavljena i u bronhoskopskim materijalima i u uzorcima iskašljaja (χ^2 = 20,74; p = 0,000).

Broj od 28 bolesnika, kod kojih je bolest dijagnosticirana samo bronhoskopijom, važan je u epidemiološkom smislu jer bi bez ovih bolesnika incidencija tuberkuloze u Sisačko-moslavačkoj županiji u razdoblju od 2007. do 2012. godine bila manja za 7,42%. Spomenuti broj važan je i za neposrednog kliničara jer da ti bolesnici nisu bili bronhoskopirani, ne bi bili ni medikamentno tretirani ili bi pak primali antituberkuloznu terapiju empirijski, sa svim rizicima koje takav postupak podrazumijeva (pogrešna dijagnoza, dugotrajno uzimanje potencijalno toksičnih lijekova, nepotrebni trošak).

U 28 bronhoskopiranih bolesnika (27,45%) nismo uspjeli dokazati aktivnu plućnu tuberkulozu. Budući da je ona dijagnosticirana kasnijom detekcijom mikobakterija tuberkuloze u uzorcima sputuma, ovaj smo rezultat nazvali lažno negativnim. Osim utjecaja anestetika na inhibiciju rasta bacila, ova lažna negativnost mogla bi biti posljedica činjenice da smo tijekom fiberbronhoskopskog pregleda multilokularnih ili bilateralnih specifičnih plućnih lezija, kakve su evidentirane kod 37 bronhoskopiranih bolesnika (36,27%) čiji su inicijalni uzorci sputuma bili direktno negativni na mikobakterij tuberkuloze, uzimali materijal iz manje bacilogenog, odnosno slabije virulentnog područja. Neovisno o tome ovi su rezultati podudarni s literaturnim podacima prema kojima lažno negativni rezultati variraju u rasponu od 44%, o koliko referiraju Jaisw i sur.[22] do 10%, koliko ih navode Chawla i sur.[27]

Zaključci

Retrogradnom evaluacijom rezultata bronhološke obrade učinjene na skupini od 102 bolesnika kod kojih je postavljena klinička i radiološka sumnja na aktivnu tuberkulozu pluća, a kod kojih su tri inicijalna uzorka sputuma bila mikroskopski negativna na acidorezistentne bacile, došli smo do ovih zaključaka:

1) Temeljem bronhoskopskih procedura rana dijagnoza tuberkuloze pluća postavljena je u 31 bolesnika (30,39%) pri čemu je konstatirana statistički značajna razlika u vremenu koje je potrebno za postavljanje dijagnoze aktivne plućne tuberkuloze između one skupine bolesnika kod koje je bolest dokazana na osnovi nalaza granulomatozne upale i direktne pozitivnosti aspirata bronha na mikobakterij tuberkuloze u odnosu prema onoj kod koje je bolest dijagnosticirana na bazi pozitivnih kultura aspirata bronha.

2) Na podlozi materijala uzetih tijekom bronhoskopije (aspirat bronha, endobronhalna i transbronhalna biopsija), konačna dijagnoza aktivne tuberkuloze pluća kreirana je u 67 bolesnika (65,68%), što je statistički značajno i u odnosu prema broju bronhoskopiranih bolesnika i u odnosu prema ukupnom broju bolesnika liječenih od aktivne tuberkuloze pluća.

3) Kod najvećeg broja bolesnika bolest je dijagnosticirana na osnovi pozitivnosti kultura aspirata bronha na mikobakterij tuberkuloze (46,07%), potom nalazom granulomatozne upale (12,75%) i naposljetku direktnom bakteriološkom pozitivnošću aspirata bronha (6,86%) te istodobnom bakteriološkom i patohistološkom potvrdom (6,86%).

4) Najbrže dijagnosticiranje tuberkuloze pluća bronhoskopskim procedurama, počevši od dana uzimanja uzorka do dana pristizanja rezultata, postignuto je direktno pozitivnim nalazom mikobakterija tuberkuloze u aspiratu bronha (7 dana), a potom nalazom granulomatozne upale (11,5 dana).

5) Samo na bazi materijala uzetih tijekom bronhoskopije etiološka je dijagnoza aktivne plućne tuberkuloze postavljena u 28 bolesnika, što čini 9,65% od ukupno 290 bolesnika liječenih na odjelu. Taj je broj statistički značajan i u odnosu prema broju bronhoskopiranih bolesnika i prema ukupnom broju bolesnika koji su u promatranom razdoblju liječeni od plućne tuberkuloze.

LITERATURA

1. *Triller N, Eržen D, Debeljak A, Kecelj P, Osolnik K.* Bronhoskopija z upogljivim bronhoskopom. Primerjava anestezije skozi delovni kanal bronhoskopa s transkrikoidno lokalno anestezijo z atropinom ali brez v premedikaciji – randomizirana študija. Zdrav Vestn 2001;70:543–5.
2. *Schmidt RM, Rosenkranz HS.* Anti microbial activity of local anaesthetics lidocains and procaine. J Infect Dis 1970;121:597–607.
3. *Kato H, Fukuhara T, Mashimo K, Matsushima S, Saito T.* Transbronchial bacteriological culture study using flexible fiberoptic bronchoscope: A bacteriological study of lidocaine solutions. J Jpn Broncho-esophagol Soc 1978;29:291–8.
4. *Erlich H.* Bacteriological studies and effects of anesthetic solutions on bronchial secretions during bronchoscopy. Am Rev Resp Dis 1961;84: 414–21.
5. *Charoenratanakul S, Dejsomritruati E, Chaiprasert A.* Diagnostic role od fiberoptic bronchoscopy in suspected of smear negative pulmonary tuberculosis. Respir Med 1995,89(9):621–3.
6. *McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, Lindstrom S, Cameron RJ, Foskin E.* Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Thorax 2002;57:1010–4.
7. *Anderson C, Inhaber N, Menzies D.* Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnoses of tuberculosis. Am J Resp Crit Care Med 1995;152:1570–4.
8. *Brown M, Varia H, Bassett P i sur.* Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. Clin Inf Dis 2007;44:1415–20.
9. *Barlet JG, Aleksander J, Mayhew J, Sullivansigler N, Gorbach SL.* Should fiberoptic bronchoscopy aspirates be cultured. Am Rev Respir Dis 1976;114;73–8.
10. *Caminero Luna JA, Rodríguez de Castro F, Campos-Herrero I i sur.* The efficacy of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Arch Bronconeum 1994,30(5):236–9.
11. *Kalawat U, Sharma KK, Reddy PN, Kumar AG.* Study od bronchoalveolar lavage in clinically and radiologically suspected cases of pulmonary tuberculosis. Lung India 2010;27(3):122–4.
12. *Bachh AA, Gupta R, Hag I, Varudkar HG.* Diagnosing sputum/smear--negative pulmonary tuberculosis: Does fiberoptic bronchoscopy play a significant role? Lung India 2010;27(2):58–62.
13. *Tamura A, Shimada M, Matsui Y i sur.* The value of fiberoptic bronchoscopy in culture-positive pulmonary tuberculosis patients whose pre-bronchoscopic sputum specimens were negative both of smear and PCR analyses. Intern Med 2010;49(2):95–102.
14. *Danek SJ, Bower JS.* Diagnosis of pulmonary tuberculosis by flexible fiberoptic bronchoscopy. Am Rev Respir Dis 1979;119:677–9.
15. *Al-Kassimi FA, Azhar M, Al-Majed S, Al-Wazzan AD, Al-Hajjaj MS, Malibray T.* Diagnostic role of fiberoptic bronchoscopy in the presence of typical x-ray pictures and adequate sputum. Tubercle 1991;72: 145–8.
16. *Fujii H, Ishihara J, Fukaura N i sur.* Early diagnosis of tuberculosis by fiberoptic bronchoscopy. Tubercle Lung Dis 1993;73:167–9.
17. *Kulpati DDS, Hira HS.* Diagnosis of smear negative pulmonary tuberculosis by flexible fiberoptic bronchoscopy. Indian J Tub 1986;33: 179–82.
18. *Sarkar SK, Sharma GS, Gupta PR, Sharma RK.* Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Tubercle 1980;61:97–99.
19. *So SY, Lam WK, Yu DY.* Rapid diagnosis of suspected pulmonary tuberculosis by fiberoptic bronchoscopy. Tubercle 1982;63(3):195–200.
20. *Wallace JM, Deutsch AL, Harrel JH, Moser KM.* Bronchoscopy and transbronchial biopsy in evaluation of patients with suspected active tuberculosis. Am J Med 1981;70:1189–94.
21. *Singhal S, Abhay MG, Khatib N i sur.* Use of flexible bronchoscopy for rapid diagnosis of suspected tubercular cases in rural India. J Infect Develop Countr 2009;3(11):860–4.
22. *Jaiswal AK, Kulpati DD, Jain NK, Singh MM.* Role of bronchoscopy in the early diagnosis of suspected smear negative cases of pulmonary tuberculosis. Indian J Tub 1989;36:223–6.
23. *Wongthim S, Udompanich V, Limthongkul S, Charoenlap P, Nuchproyoom C.* Fiberoptic bronchoscopy in diagnosis of patients with suspected active pulmonary tuberculosis. J Med Assoc Thai 1989;72: 154–9.
24. *Willcox PA, Benatar SR, Potgieter PD.* Use of fiberoptic bronchoscopy in diagnosis of sputum negative pulmonary tuberculosis. Thorax 1982; 37:598–601.
25. *Purohit SD, Sisodia RS, Gupta PR, Sarkar SK, Sharma TN.* Fiberoptic bronchoscopy in diagnosis of smear negative pulmonary tuberculosis. Lung India 1983;4:143–6.
26. *Chan HS, Sun HMA, Hoheisel GB.* Bronchoscopic aspiration and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of sputum smear negative pulmonary tuberculosis. Lung 1990;168:215–20.
27. *Chawla R, Pant K, Jaggi OP, Chandradekhar S, Thukral SS.* Fiberoptic bronchoscopy in smear negative pulmonary tuberculosis. Eur Respir J 1988;1:804–6.
28. *De Gracia J, Curull V, Vidal R, Riba A, Orriols R, Martin N i sur.* Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in suspected pulmonary tuberculosis. Chest 1988;93:329–32.

PRIJELOMI NADLAKTIČNE KOSTI U DJECE – OKOLNOSTI I UZROCI NASTANKA

FRACTURE OF THE HUMERUS IN CHILDREN – CAUSES AND MECHANISMS OF INJURY

ANKO ANTABAK, MATEJ ANDABAK, BRANIMIR BARIŠIĆ, DINO PAPEŠ, IVAN ROMIĆ, NINO FUCHS, TOMISLAV LUETIĆ*

Deskriptori: Prijelomi nadlaktične kosti – epidemiologija, etiologija, prevencija; Nezgodan pad – statistički podatci; Sportske ozljede – epidemiologija; Hrvatska – epidemiologija, učestalost; Dobna raspodjela; Spolna raspodjela; Dijete

Sažetak. Zbog hiperaktivnosti djeca su često izložena ozljedama nadlaktice, a prijelomi nadlaktične kosti i nakon operativnog liječenja mogu ostaviti trajne posljedice. Visoka pojavnost prijeloma opravdava propitivanje o mogućoj prevenciji nastanka. Preventivna postupanja moguća su jedino uz poznavanje uzroka i okolnosti nastanka prijeloma. Cilj je ovog rada analizirati okolnosti nastanka, kritična mjesta i aktivnosti djece pri prijelomu nadlaktične kosti prema dobnim skupinama. U radu je analizirano 102-je djece liječene u KBC-u Zagreb zbog prijeloma nadlaktične kosti, u periodu od 2010. do 2014.

* **Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb** (izv. prof. dr. sc. Anko Antabak, dr. med.; Matej Andabak, dr. med.; Branimir Barišić, dr. med.; Dino Papeš, dr. med.; Nino Fuchs, dr. med.; Ivan Romić, dr. med.; prof. dr. sc. Tomislav Luetić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. A. Antabak, Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: aantabak@kbc-zagreb.hr

Primljeno 30. studenoga 2015., prihvaćeno 26. veljače 2016.

U studiji je analizirano 45 djevojčica (44%) i 57 dječaka (56%). Prosječna dob djece iznosila je 8,3 godine. Prijelomi distalne trećine nadlaktične kosti čine 4/5 svih analiziranih prijeloma. Nešto je češće bila zahvaćena desna ruka. Gotovo 80% prijeloma bilo je nestabilno i oni su redovito nalagali operacijsko liječenje. Najviše ozlijeđenih bilo je u dobi od 5 do 9 godina. Najčešće su se ozljede događale na rekreacijskome mjestu (47%), zatim kod kuće (31%), na ulici ili cesti (15%) te u školi ili vrtiću (7%). Način nastanka ozljede uglavnom je pad na ruku (94%), a ostatak ozljeda posljedica je izravnog udarca. Gotovo polovina djece ozlijedila se u sportskim ili rekreacijskim aktivnostima. Daleko najčešće stradaju djeca u predškolskoj i ranoj školskoj dobi u igri i kontaktu s drugom djecom slične dobi. Kako bi se smanjila učestalost ovakvih ozljeda, preventivne aktivnosti treba usmjeriti prema najugroženijoj dobnoj skupini (5 – 9 godina) kod dnevnih aktivnosti pod nadzorom roditelja, ali i povećati nadzor u predškolskim i školskim ustanovama. Od svih aktivnosti najopasniji za nastanak prijeloma nadlaktične kosti jesu sportska igrališta i mjesta rekreativnih aktivnosti predškolske djece i djece u nižim razredima osnovne škole.

Descriptors: Humeral fractures – epidemiology, etiology, prevention and control; Accidental falls – statistics and numerical data; Athletic injuries – epidemiology; Croatia – epidemiology; Incidence; Age distribution; Sex distribution; Child

Summary. Due to hyperactivity, children are often exposed to injuries of the upper arm and fractures of the humerus can leave permanent damage even after the surgical treatment. The high incidence of fractures justifies questioning the possible prevention of this injury. Preventive actions are possible only with the knowledge of the causes and circumstances of the fracture. Aim is to analyze the circumstances of the injury, critical places and activities engaged in at the time of the humeral fracture by age groups. The paper analyzed 102 children that were treated at the University Hospital Centre in Zagreb due to fractures of the humerus in the period from 2010 to 2014. In this study, we analyzed 45 girls (44%) and 57 boys (56%). The average age of children was 8.3 years. Fractures of the distal third of the humerus accounted for 4/5 of all analyzed fractures. The right hand was affected more frequently. Nearly 80% of fractures were unstable, which generally require surgical treatment. The injury occurred most often among the 5-9 year-olds. Most injuries took place at the recreational facilities (47%), followed by injuries at home (31%), on streets or roads (15%) and at school or kindergarten (7%). Mechanism of the injury was mainly a fall onto the arm (94%) and the rest of the injuries were due to a direct blow. Almost half of the children got injured in sports or recreational activities. Due to close physical contact and engagement in games, children in preschool and early school age are by far the most susceptible to injuries. To reduce the incidence of such injuries, preventive actions should be taken during daily activities under the supervision of parents towards the most vulnerable age group (5-9 years), along with increasing the supervision in preschools and schools. Of all the activities, the most dangerous to cause fractures of the humerus occur in sports grounds and recreational facilities of preschool children and children in the lower grades of elementary school.

Liječ Vjesn 2016;138:74–78

Prijelomi nadlaktice u djece česta su pojava i čine nešto više od 10% ukupnih prijeloma u djece.[1] Na nadlaktičnoj kosti češći su prijelomi u gornjoj trećini od prijeloma u srednjoj trećini, dok prijelome u donjoj trećini svrstavamo u prijelome lakta.[2]

Glavni uzrok nastanka ovakvih prijeloma jest pad na ruku s laktom u ekstenziji, a prijelomi zbog izravnog udarca u ruku izuzetno su rijetki. Dijagnostika prijeloma nadlaktice jednostavna je i temelji se na radiogramima u antero-posteriornoj i lateralnoj projekciji,[3] dok su ostale slikovne metode (CT, MR) uglavnom rezervirane za djecu s patološkim frakturama.[4]

Prijelome humerusa u gornjem dijelu liječimo repozicijom i imobilizacijom Desaultovim gipsanim zavojem tijekom tri tjedna, a kirurški samo nereponibilne i otvorene prijelome. Ako prijelom zahvati dijafizu nadlaktične kosti, tada se liječenje također provodi imobilizacijom i repozicijom, a kirurški će se liječiti samo nereponibilni i otvoreni prijelomi te prijelomi uz koje postoji ozljeda radijalnog živca ili brahijalne arterije.

Kada govorimo o prijelomima distalnog humerusa, tada moramo imati u vidu da su to najčešće nestabilni prijelomi, teški za repoziciju i retenciju ulomaka pa se zbog toga najčešće liječe kirurškim metodama. Za retenciju ulomaka najčešće se rabi metoda perkutanog uvođenja dviju ukriženih Kirschnerovih žica uvedenih kroz distalne ulomke humerusa.[5]

Pojavnost prijeloma nadlaktične kosti u djece, uzroka i okolnosti nastanka uvjetovana je interakcijom više čimbenika. Najvažniji od njih je razina zaštite koju provodi zajednica u čijem okružju djeca žive, a prevencija može znatno mijenjati statistiku pobolijevanja od ozljeda.[6,7] Moderna civilna društva ulažu velike napore u prevenciju nastanka ozljeda u djece i svih loših učinaka takvih ozljeda. Preduvjet za prevenciju ozljeđivanja djece jest otkrivanje, odnosno sustavno praćenje najčešćih mjesta i uzroka nastanka ozljede, prema tipu prijeloma i životnoj dobi djeteta. Za praćenje ozljeđivanja najčešće se rabe standardizirana bolnička izvješća, odnosno kodiranje vanjskih uzroka morbiditeta prema 20. poglavlju međunarodne klasifikacije ozljeda.[8–10] Prema nekim izvješćima manje od polovice bolnički liječenih ozlijeđenika ima potpuno izvješće, kodiranu vrstu, okolnost, uzrok i mjesto nastanka ozljede.[11] Prema ukupnoj ocjeni stanja sigurnosti djece u Hrvatskoj (Europsko izvješće o sigurnosti djece u 2011.), prevencija ozljeđivanja djece u nas je tek prosječna.[11] U uvjetima naše legislative sveobuhvatan dohvat podataka na nacionalnoj razini o ambulantno liječenoj ozlijeđenoj djeci nije moguć, stoga pojedinačni radovi o toj temi imaju posebnu vrijednost. Autori u ovom radu analiziraju prijelome nadlaktične kosti, uzroke i lokacije njihova nastanka u bolnički i ambulantno liječene djece, prema dobnim skupinama i spolu, odnosno pronalaze rizične čimbenike za prijelome nadlaktične kosti. Namjera je ovim izvornim radom pomoći nacionalnom programu prevencije ozljeda djece, odnosno uistinu smanjiti broj ozlijeđene djece u Hrvatskoj.

Bolesnici i metode

U ovu retrospektivnu studiju uključeno je 102-je djece mlađe od 18 godina, liječene od 2010. do 2014. u KBC-u

Tablica 1. *Pojavnost uzroka i okolnosti nastanka prijeloma nadlaktične kosti (MBK-10, šifre V, W)*
Table 1. *Prevalence of causes and circumstances under which humerus fractures occurred (ICD-10 codes V and W)*

MBK-10, šifre V, W ICD-10 codes V, W	Broj djece Number of children
W01.0	46
W09.0	18
V18.0	9
W02.0	5
W08.0	5
W17.0	5
W50.0	3
W06.0	2
W14.0	2
V03.0	2
W30.0	1
V28.0	1
V86.5	1
W10.0	1
V80.0	1
Ukupno / Total	102

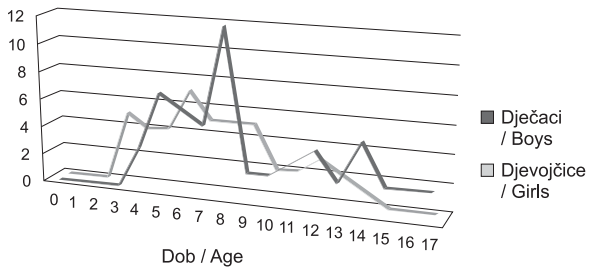
Zagreb, zbog prijeloma nadlaktične kosti. Podaci su prikupljeni retrogradno iz bolničkog informacijskog sustava i arhivirane medicinske dokumentacije (povijesti bolesti i protokola ambulantnog i bolničkog liječenja), a naknadno dopunjavani telefonskim razgovorom s roditeljima. Za svako su dijete bilježeni ovi podaci: godina, mjesec i dan prijma, dob pri prijelomu, spol, strana prijeloma, dio nadlaktične kosti (gornji, srednji, donji), način i uzrok ozljede, mjesto gdje je ona nastala, pridružene ozljede, postupak liječenja (ambulantno ili bolničko). Način, uzrok i mjesto ozljede kodirani su prema MKB-10 klasifikaciji (Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema 10. revizija) rabeći šifre vanjskih uzroka pobola. Šifre su grupirane u skupine dovoljno velike za analizu uzroka prijeloma i mjesta na kojem se on dogodio. Kao uzrok prijeloma navedeni su padovi i izravni udarci u šaku. Za statističku analizu upotrijebljene su funkcije i grafikoni iz računalnog programa za tabličnu pohranu i obradu podataka *Microsoft Excel* 2010.

Rezultati

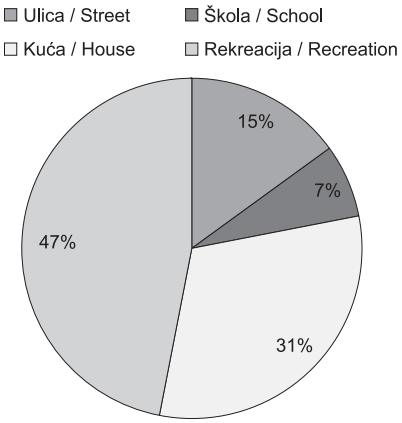
Od 102-je djece uključene u studiju bilo je 45 djevojčica (56%) i 57 dječaka (44%). Desna ruka bila je ozlijeđena u 57 (44%), a lijeva u 45 (56%) navrata. Ukupna prosječna dob djece bila je 8,3 godine, dječaka 9,2, a djevojčica 7,1 godina. Bolnički je liječeno 79-ero djece (78%), a ambulantno 23-je djece (22%). 12-ero djece bilo je u dobi od 0 do 4 godine, 58-ero u dobi od 5 do 9 godina, 20-ero u dobi od 10 do 13 godina i 12-ero u najstarijoj dobnoj skupini od 14 do 18 godina. Pojavnost prijeloma nadlaktične kosti prema dobi i spolu prikazana je u grafikonu 1. Čak 84% prijeloma otpada na prijelome donje, 14% na gornje, a svega 2% na prijelome srednje trećine nadlaktične kosti. Od ukupnog broja prijeloma njih 15 (14,7%) nastalo je u zimu, 26 (25,4%) u proljeće, 30 (29,4%) u jesen i 31 (30,3%) ljeti.

Mjesto i uzrok nastanka prijeloma

Prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10) naša djeca s prijelomom nad-

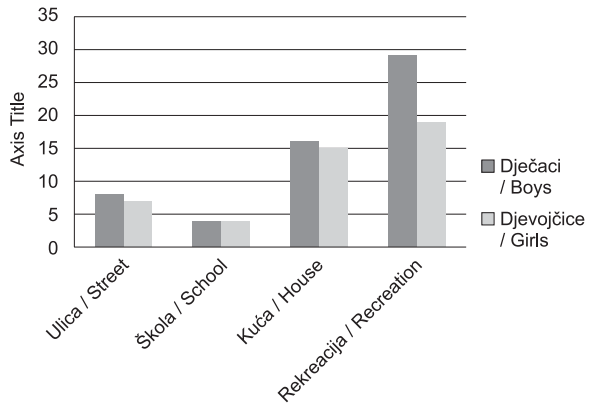


Slika 1. *Pojavnost prijeloma nadlaktične kosti prema dobi i spolu*
Figure 1. *The incidence of humerus fractures by sex and age*



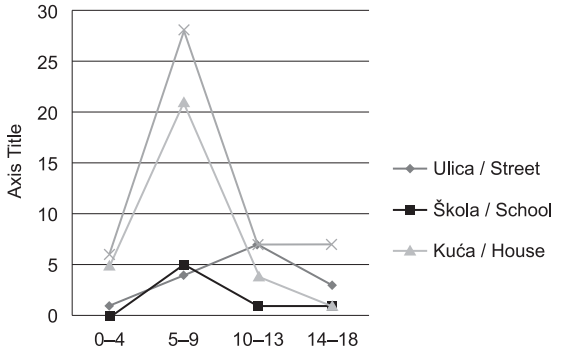
Slika 2. *Lokacije nastanka prijeloma u 102 djeteta s prijelomom nadlaktične kosti*
Figure 2. *Location where the fractures occurred in 102 children with humerus fractures*

laktične kosti imala su 15 različitih šifara vanjskih uzroka pobola (tablica 1.) iz podskupina: (V01-V99) ozljede u prometu ili (W00-X59) nezgode i nesreće. U prometu (udarac automobila) prijelome je zadobilo dvoje djece (1,96%), a u nezgodama njih 100 (98,04%). U nezgodama prijelome padom zadobilo je 96-ero djece, što čini 94,11% svih ispitivanih prijeloma. Najčešći oblik pada, i to u 46 slučajeva bio je pad na istoj razini prilikom okliznuća, spoticanja i posrtanja (W01.0), a prednjačila je dobna skupina od 5 do 9 godina s 26 slučajeva, zatim slijedi skupina od 10 do 13 godina (s 11 slučajeva) te dobne skupine od 14 do 18 i od 0 do 4 godine sa 6 odnosno s 3 slučaja. Pad na istoj razini prilikom okliznuća, spoticanja i posrtanja najčešće se dogodio na rekreacijskome mjestu, a slijede padovi kod kuće, na ulici ili cesti te padovi u vrtiću i školi. Pad s penjalice, tobogana, ljuljačke, trampolina i vrtuljka bio je uzrok prijeloma nadlaktične kosti u 18-ero djece, a najugroženija dobna skupina bila je od 5 do 9 godina s 12 slučajeva. Padom prilikom vožnje bicikla prijelome je zadobilo 9-ero djece, i to 4-ero u skupini od 10 do 13 godina, 1 u skupini od 0 do 4 te po 2-je u ostalim dobnim skupinama. Šifra W08.0, koja prema MKB-10 klasifikaciji označava pad s drugih dijelova pokućstva (fotelja, trosjed) uzrok je 5 prijeloma i najugroženija dobna skupina bila je od 0 do 4 godine s 3, odnosno skupina od 5 do 9 godina s 2 slučaja. Drugi pad s jedne razine na drugu (W17.0), koji je u našem istraživanju uključivao padove s visine od 0,5 do 2 metra na pod, uzrokovao je prijelome u 5-ero djece i sva su pripadala skupini od 5 do 9 godina. Prilikom klizanja, skijanja, koturaljkanja ili vožnje na dasci (*skateboard*) ozlijedilo se također 5-ero djece, a najpogođenije dobne skupine bile su od 5 do 9 godina s 3



Slika 3. *Lokacije nastanka prijeloma prema spolu (102-je djece s prijelomom nadlaktične kosti)*

Figure 3. *Location where the fractures occurred by sex (102 children with humerus fractures)*



Slika 4. *Lokacije nastanka prijeloma prema dobnim skupinama (102-je djece s prijelomom nadlaktične kosti)*

Figure 4. *Location where the fractures occurred by age groups (102 children with humerus fractures)*

te od 10 do 13 godina s 2 slučaja. Pad s kreveta (W06.0) uzrok je dvaju prijeloma i oba su pripadala skupini od 0 do 4 godine. Također 2 su prijeloma zadobivena padom sa stabla (W14.0), a prijelomima su bili pogođeni devetogodišnji dječaci. Po jedan slučaj otpadao je na pad s konja, pad sa stuba, pad s motorkotača u nezgodi bez sudara izvan prometa te pad s *quada*.

Izravnim udarcem u ruku prilikom tučnjave u školi te na treningu juda ozlijeđeno je troje djece, 2 slučaja u skupini od 5 do 9 te jedan u skupini od 14 do 18 godina. Jedna četverogodišnja djevojčica prijelom nadlaktične kosti zadobila je strojem za mljevenje mesa. S obzirom na mjesto nastanka ozljede, određene su 4 kategorije u kojima se promatra učestalost ozljeđivanja (slika 2.). Mjesto ozljede pobliže ćemo proučiti u odnosu prema spolu (slika 3.) i dobnoj skupini (slika 4.).

Rasprava

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da su ozljede nadlaktične kosti vrlo česte u predškolskoj i ranoj školskoj dobi. Najčešće su posljedica nesretnih slučajeva kod sportskih aktivnosti na sportskim terenima ili rekreacijskim mjestima. Dječaci su više zastupljeni od djevojčica u ukupnom broju ozlijeđenih (56%). Najveća učestalost prijeloma nadlaktične kosti pojavljuje se u dobi od 5 do 9 godina. Do sedme je godine pojavnost prijeloma gotovo podjednaka u djevojčica i dječaka, a zatim pojavnost kod dječaka naglo raste i doseže vrhunac u dobi od 8 godina, dok se vrh incidencije prijeloma nadlaktične kosti kod djevojčica uočava već oko 6. godine života. Kako do prijeloma najčešće dolazi u distalnome dijelu nadlaktice te zbog toga što je u velikoj većini slučajeva riječ o nestabilnim prijelomima, najveći je broj djece trebao bolničko liječenje (78%). Prema uzrocima nastanka prijeloma znatno su učestaliji padovi nego izravni udarci u ruku. Najčešće su to bili padovi u razini, s bicikla, kod kuće, s visine te padovi u parku. Što se tiče izravnih udaraca u ruku, koji su jako rijetki uzroci ovakvih prijeloma, spominjemo udarac automobila u prometu te udarce u ruku za vrijeme treninga, natezanja te tučnjave. Sportske ozljede nadlaktične kosti jako su česte. Od pojedinih sportova prema broju prijeloma dominira nogomet, a izuzetno su rijetke ozljede nastale na rukometu, skijanju i borilačkim sportovima. Mlađa se djeca uglavnom ozljeđuju na nogometu, što je posljedica popularnosti ovoga sporta u našem području te bavljenja njime profesionalno ili rekreativno već od prvih dječjih koraka. Nadalje valja spomenuti da bi nas trebale zabrinjavati ozljede nastale na dječjim igralištima, točnije padovi s dječjih naprava kao što su tobogani, ljuljačke, vrtuljci, penjalice i mnoge druge, jer smo u istraživanju imali 18 takvih slučajeva. Biciklističkih ozljeda bilo je 9, a uzrok je bio pad s bicikla, dok je troje djece ozljedu zadobilo padom prilikom koturaljkanja.

Prema mjestu na kojem su prijelomi zadobiveni, pacijenti su svrstani u četiri skupine (rekreacijsko mjesto, kod kuće, škola ili vrtić, ulica ili cesta). Dominiraju ozljede zadobivene na rekreacijskome mjestu (47%), nešto je manje bilo ozljeda kod kuće (31%), zatim na ulici ili cesti (15%) te svega 7% ozljeda u školi ili vrtiću. Broj ozljeda zadobivenih na rekreacijskome mjestu naglo raste nakon 4. godine života te doseže vrhunac u dobnoj skupini od 5 do 9 godina, a mnogo su češće kod dječaka. Ozljede zadobivene kod kuće također su češće kod dječaka. Zanimljivo je da su one kod dječaka rijetke od 0 do 4 godine, a nakon toga razdoblja broj naglo raste i vrhunac doseže između 5 – 9 godina, zatim neprestano pada sve do 18. godine, dok kod djevojčica imamo veću incidenciju u razdoblju od 0 do 4 godine, zatim slijedi vrh incidencije od 5 do 9 godina, no on je položen niže nego što je to slučaj u dječaka, i poslije toga razdoblja slijedi linearan pad sve do 18. godine. Kod kuće se djeca ozljeđuju padovima u razini, zatim s namještaja te padovima s drveta, a učestalost ozljeda gotovo je u svim dobnim skupinama veća u dječaka s vrhom incidencije između 5 – 9 godina. Na ulici ili cesti učestalost je ozljeda veća sve do 10 godina u djevojčica kada vodstvo preuzimaju dječaci i vrhunac učestalosti dosežu od 10 do 13 godina. Djeca se na ulici ili cesti najčešće ozljeđuju padovima s bicikla, koturaljka i udarcem automobila. U školi i vrtiću ovakve su ozljede rijetke te je njihova učestalost gotovo podjednaka kod dječaka i djevojčica u svim razdobljima, također s vrhom incidencije od 5 do 9 godina. U školi i vrtiću djeca se ozljeđuju padovima u razini, s penjalice, s karika, potezanjem i udarcem. Pridružene dijagnoze susreli smo u devetero djece i sva su liječena bolnički. Najčešće se radilo o kontuzijama prsne stijenke, trbušne stijenke, prijelomima podlaktičnih kostiju, ali smo susretali i ozljede živaca te u jednom slučaju i ozljedu brahijalne arterije. Ambulantno liječena djeca bila su maksimalno pošteđena od izlaganja zračenju te je kod većine napravljena svega 1 do 2 rendgenske snimke. Bolnički liječeni bili su izloženiji zračenju, najčešće 2 – 4 puta, a količina zračenja povećava se i zbog intraoperacijske dijaskopije. Pošteda od napora prosječno je trajala oko 16,8 tjedana, s tim da je najkraća bila u skupini od 0 do 4

godine, nešto dulja u djece do 10 godina i najdulja kod djece od 14 do 18 godina.

LITERATURA

1. *Lutz von Laer.* Paediatric fractures and dislocations. Thieme 2004: 102–6.
2. *Bumči I i sur.* Ozljede, 10-godišnje iskustvo. Paediatr Croat 2007;51 (Supl 1):203–11.
3. *Sherr-Lurie N, Bialik GM, Ganel A, Schindler A, Givon U.* Fractures of the humerus in the neonatal period. Isr Med Assoc J 2011;13:363–5.
4. http://www.em-consulte.com/en/article/864157.
5. *Šoša T i sur.* Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007, str. 1065.
6. *Rivara FP, Mueller AB.* The Epidemiology and Causes of Childhood Injuries. J Soc Issues 2010;43:13–3.
7. *Scholer SJ, Mitchel EF Jr, Ray WA.* Predictors of injury mortality in early childhood. Pediatrics 1997;100:342–7.
8. *Svjetska zdravstvena organizacija.* MKB-10 – Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. Deseta revizija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
9. *Meštrović J, Milunović P, Skelin A i sur.* Children with injuries treated in hospital emergency departments. Liječ Vjesn 2012;134:305–9.
10. *Crnica V, Mujkić A, Young T, Miškulin M, Peek-Asa C.* Healthcare providers' knowledge, attitudes and counselling on injury prevention for preschool children in Croatia. Matern Child Health J 2013;17:1718–24.
11. *Mujkić A.* Injury prevention and safety promotion for pre-school children. Zagreb: UNICEF Ured za Hrvatsku; 2010.

* * *

Vijesti
News

Hrvatsko internističko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora

9. hrvatski internistički kongres
s međunarodnim sudjelovanjem

Opatija, Hotel Royal, 23.–25. rujna 2016.

Organizacija: Da Riva turistička agencija

Kontakt osoba: doc. dr. sc. Ivan Gornik, predsjednik Kongresa
telefon: 01-2367-427

Web stranica: www.ik-2016.com/

Kotizacija: 1200 kuna, besplatno za specijalizante koji su prvi autori postera.

LIJEČENJE OŠTEĆENJA PROBAVNE CIJEVI PRIMJENOM ENDOSKOPSKE STEZALJKE: PRIKAZ SERIJE BOLESNIKA

THE OVER-THE-SCOPE-CLIP FOR THE TREATMENT OF THE DIGESTIVE TUBE LEAKS AND TEARS: A CASE-SERIES

HRVOJE IVEKOVIĆ, JADRANKA BRLJAK, BRANKO BILIĆ, PAVE MARKOŠ, ROLAND PULANIĆ, RAJKO OSTOJIĆ, NADAN RUSTEMOVIĆ*

Deskriptori: Gastrointestinalna endoskopija – instrumentarij, metode; Gastrointestinalno krvarenje – kirurgija; Endoskopska hemostaza – instrumentarij, metode; Fistula – kirurgija; Perforacija crijeva – kirurgija; Anastomotsko propuštanje – kirurgija; Kirurški instrumenti; Ishod liječenja

Sažetak. Oštećenja probavne cijevi terapijski su izazov za liječnike koji se bave gastrointestinalnom endoskopijom. Nedavno je u kliničku praksu uvedena endoskopska stezaljka za nekirurško liječenje fistula, perforacija, anastomotskih propuštanja i refraktornih krvarenja. U članku prikazujemo iskustva o primjeni stezaljke u našoj seriji bolesnika. Endoskopska stezaljka primijenjena je kod devet ispitanika (šest muškaraca, tri žene, medijan dobi 72 godine, raspon 58 – 86 godina). Indikacije za primjenu stezaljke uključivale su: krvarenje iz gornjeg dijela probavne cijevi (neuspjeh endoskopske hemostaze kod pet ispitanika te velik promjer krvne žile kod jednog ispitanika), endoskopsko liječenje fistula probavne cijevi kod dva ispitanika te liječenje ijatrogene perforacije sigme kod jednog ispitanika. Upotrebljavane su stezaljke s oštrim i tupim zupcima i dvostruki hvatač. Kod svih ispitanika iskorištena je samo jedna stezaljka i nije se rabila dodatna endoskopska terapija. Registrirana je 100%-tna tehnička primjena stezaljke. U podgrupi bolesnika s krvarenjima klinički uspjeh iznosio je 50%, a kod ispitanika s perforacijama i fistulama 67%. Prosječno vrijeme praćenja bolesnika bilo je 34 dana (raspon 3 – 452). Endoskopska stezaljka siguran je i učinkovit pribor za endoskopsko liječenje oštećenja probavne cijevi. Ipak, klinički uspjeh procedure bio je manji u podgrupi bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela probavne cijevi, uglavnom zbog primjene stezaljki s oštrim zupcima.

Descriptors: Endoscopy, gastrointestinal – instrumentation, methods; Gastrointestinal hemorrhage – surgery; Hemostasis, endoscopic – instrumentation, methods; Fistula – surgery; Intestinal perforation – surgery; Anastomotic leak – surgery; Surgical instruments; Treatment outcome

Summary. Digestive tube damages represent a therapeutic challenge for the gastrointestinal endoscopists. Recenty, a novel device – the-over-the-scope clip (OTSC) – has been introduced for non-surgical treatment of gastrointestinal perforations, fistula, anastomotic leaks and refractory gastrointestinal bleeds. This study aimed to evaluate the therapeutic efficacy of OTSC in our case series. A total of nine patients were included (six males, medain age 72 years, range 58-86). The indications were upper gastrointestinal bleeding (refractory to standard endoscopic treatment: five patients, a vessel with a large caliber: one patient), fistula in two patients, and iatrogenic perforation of the sigmoid colon in one patient. Atraumatic and traumatic versions of OTSCs with twin graspers were used. All of the patients were treated with only one OTSC, and none of the patients required additional endoscopic treatment. The OTSC procedure had 100% technical success. In a subgroup of patients with perforation and fistulae, the clinical success was 67%, whereas in those with the bleedings it was 50%. The median follow-up was 34 days (range: 3-452). OTSC is a safe and effective device for closure of perforations and leaks. However therapeutic efficacy was subopimal in patients with the upper gastrointestinal bleedings possibly due to the application of the sharp-teeth OTSC.

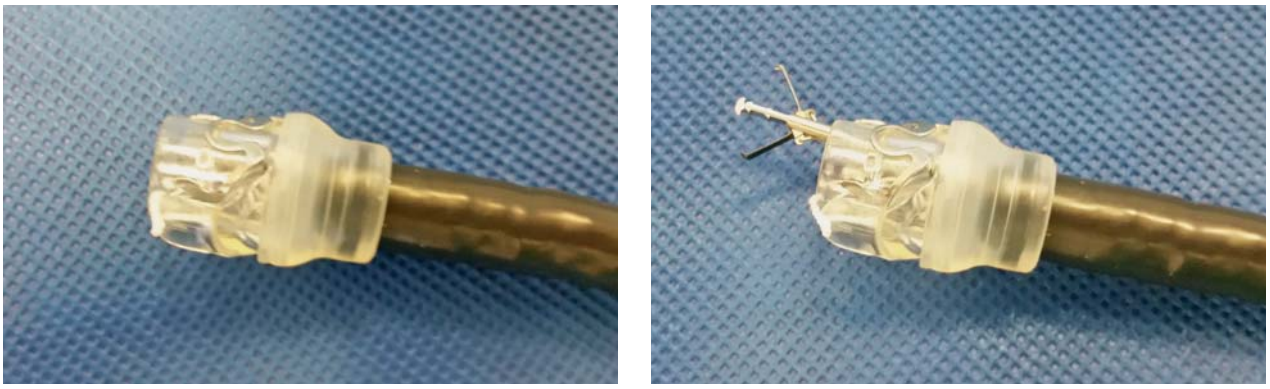
Liječ Vjesn 2016;138:79–84

Oštećenja probavne cijevi mogu nastupiti spontano (prilikom ingestije stranih tijela ili pri Boerhaaveovu sindromu), ijatrogeno (pri izvođenju endoskopskih ili kirurških zahvata u abdomenu) ili kao posljedica patoloških procesa (fistulizirajući oblik Crohnove bolesti ili perforacije i penetracije kod malignoma). Neovisno o etiologiji ova su stanja terapijski izazov za liječnike koji se bave gastrointestinalnom endoskopijom. Posebno neugodnu situaciju čine ijatrogene endoskopske perforacije, koje, iako rijetke, znatno pogoršavaju morbiditet i mortalitet bolesnika.[1,2] Prema prijavljenim podatcima ovaj se rizik kreće u rasponu od 0,01 do 0,3% pri izvođenju dijagnostičkih procedura, sve do 0,2 – 5% prilikom izvođenja naprednih endoskopskih intervencija poput endoskopske mukozne resekcije i submukozne disekcije.[3,4]

* **Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (dr. sc. Hrvoje Iveković, dr. med.; Jadranka Brljak, mag. med. techn.; Branko Bilić, dr. med.; Pave Markoš, dr. med.; prof. dr. sc. Roland Pulanić, dr. med.; prof. dr. sc. Rajko Ostojić, dr. med.; prof. dr. sc. Nadan Rustemović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. H. Iveković, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 11. ožujka 2015., prihvaćeno 21. ožujka 2015.



a) b)

Slika 1. *a) Endoskopska stezaljka postavljena na vrh endoskopa; b) endoskopska stezaljka s dvostrukim hvatačem plasiranim kroz radni kanal endoskopa*

Figure 1. *a) The over-the-scope clip mounted at the tip of the endoscope; b) the over-the-scope clip with a twin grasper insterted through the working channel of the endoscope*

S druge strane, prema podatcima iz kirurških serija bolesnika, anastomotsko propuštanje prilikom Roux-en-Y želučane premosnice prijavljeno je u rasponu od 0,4 do 5,2% bolesnika, pri resekciji želudca zbog malignoma u 1,6 – 13,6% slučajeva, a prilikom resekcije kolorektalnog karcinoma u njih 3 – 33%.[5–7] Mortalitet u bolesnika s kirurškim komplikacijama kreće se u rasponu od 5 do 20%.[6,8–10]

Tradicionalan način zbrinjavanja oštećenja probavne cijevi, kao i krvarenja refraktornih na endoskopsku terapiju, bio je kirurški. Pod uvjetom da je perforacija rano prepoznata moguće je endoskopsko zbrinjavanje na mjestu uporabom pribora poput kvačica i proširnica, gumiligatura ili ljepila.[11] K tomu, u endoskopsku je praksu 2008. godine uvedena stezaljka koja povećava potencijal intraluminalnog liječenja oštećenja probavne cijevi.[12,13] Stezaljka se sastoji od nitinolske kvačice nasađene na transparentnu kapicu, koja se postavlja na vrh endoskopa (engl. *the over-the-scope clip*), slično ligatoru s gumicama za liječenje varikoziteta jednjaka (slika 1. a). Kvačica na svojem vrhu ima zupce pa oblikom podsjeća na zamku za medvjede (*bear-claw*).[14] Uporabom specijaliziranog pribora poput dvostrukog hvatača (*twin grasper*) (slika 1. b) ili sidra (*anchor*) moguće je navlačenje rubova oštećenja pod transparentnu kapicu i potom mehaničko zatvaranje stezaljkom.[12]

Endoskopska stezaljka uvedena je u rutinsku praksu Centra intervencijske gastroenterologije Kliničkoga bolničkog centra Zagreb 2012. godine i u članku prikazujemo svoja iskustva u radu s tim suvremenim endoskopskim priborom.

Materijal i metode

U ispitivanje su bili uključeni bolesnici liječeni u Referentnom centru za intervencijsku gastroenterologiju KBC-a Zagreb u periodu od svibnja 2012. godine do siječnja 2015. godine s krvarenjem iz probavne cijevi, u kojih hemostaza nije bila postignuta standardnim endoskopskim priborom, te bolesnici s gastrointestinalnim fistulama i perforacijama. Ispitanici mlađi od 18 godina i oni koji nakon informiranja o zahvatu nisu pristali na izvođenje endoskopije bili su isključeni iz ispitivanja.

Sve procedure učinjene su standardnim gastrointestinalnim endoskopom (Olympus Evis Exera II, HD-180, Olympus, Tokio, Japan), uz potpisan pristanak informiranog bolesnika. Pribor u ispitivanju sastojao se od endoskopske stezaljke (*over-the-scope-clip*, OVESCO Gmbh, Tübingen, Njemačka) s oštrim (traumatskim) i tupim (atraumatskim) zupcima.

Stezaljku su postavili liječnici endoskopičari iskusni u radu sa standardnim hemostatskim priborom i omčama. Prilikom primjene endoskopske stezaljke uglavnom se upotrebljavala tehnika *usiši i zahvati* (*suck-and-entrap*). Zahvati su učinjeni u endoskopskim salama, s time da se u ispitanika s defektima probavne cijevi uspjeh procedure naknadno provjeravao radiološki. Tehnički uspjeh zahvata bio je definiran adekvatnom primjenom stezaljke na ciljnu leziju, a klinički rješavanjem problema u podlozi (adekvatna hemostaza ili zatvaranje defekta stijenke probavne cijevi). Neuspjeh zahvata bio je definiran kao neadekvatna primjena stezaljke i/ili nerješavanje kliničkog problema.

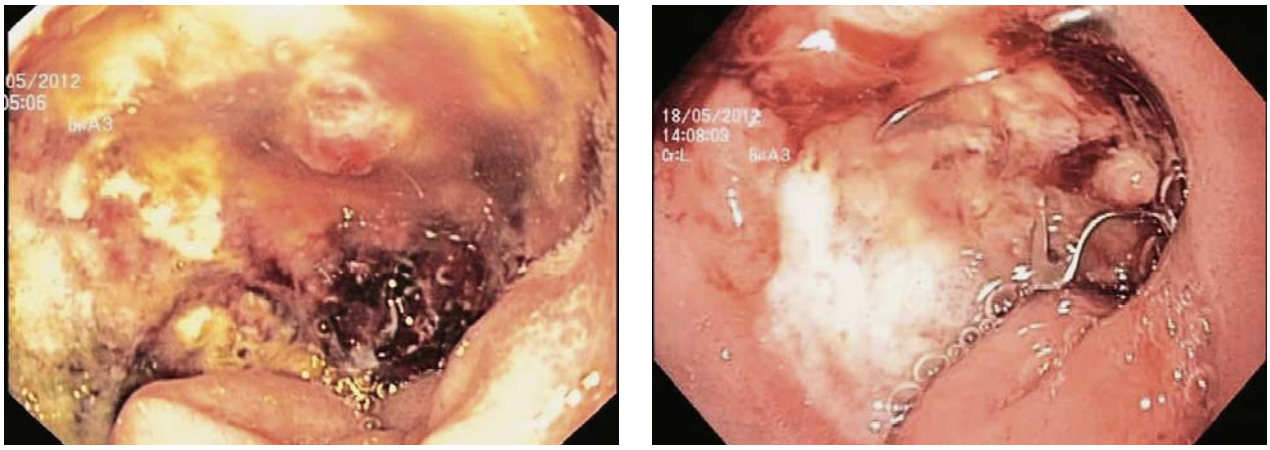
Prikupljeni su ovi podatci: demografske karakteristike bolesnika, indikacija za primjenu endoskopske stezaljke, tip stezaljke (s oštrim ili tupim zupcima), pripadajući pribor (hvatač ili sidro) te pomoćna terapija (plasiranje endoskopske proširnice, fibrinskog ljepila itd.), komplikacije prilikom zahvata (anesteziološke, endoskopske ili one povezane sa samom stezaljkom) i vrijeme praćenja bolesnika nakon zahvata.

Rezultati

U ispitivanje je bilo uključeno 9 bolesnika (šest muškaraca, tri žene, medijan dobi 72 godine, raspon 58 – 86 godina). Kod ovih bolesnika učinjena je 21 endoskopija (17 gornjih i 4 donje), a prosječno vrijeme praćenja bilo je 34 dana (raspon 3 – 452 dana). Kliničke karakteristike ispitanika i uspjeh procedure prikazani su u tablici 1.

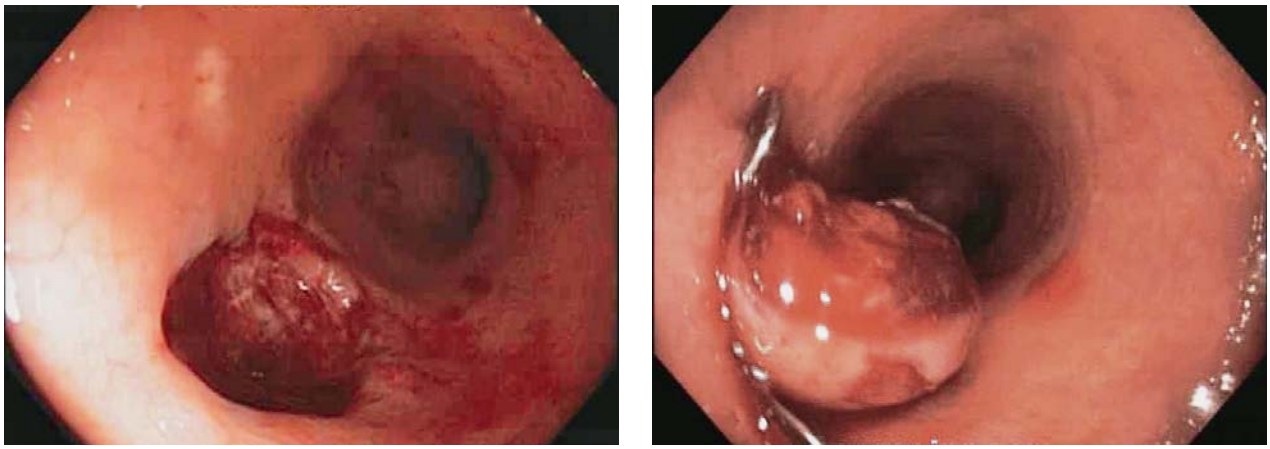
Stezaljka s oštrim zupcima upotrijebljena je u 7 ispitanika, a s tupim zupcima u 2 ispitanika. Od pomoćnog pribora hvatač je upotrijebljen u dva zahvata, dok upotreba sidra nije zabilježena.

U našoj seriji bolesnika stezaljka je primijenjena kao druga linija endoskopske hemostaze kod bolesnika s recidivom krvarenja iz gornjeg dijela probavne cijevi, a nakon neuspjeha primarne hemostaze s pomoću kvačica. Kod dvije bolesnice radilo se o recidivu krvarenja iz želučanog vrijeda (ispitanici br. 5 i 9), dok se kod trojice ispitanika radilo o krvarenju iz: duodenalnog vrijeda (ispitanik br. 1), duodenalnog divertikula (ispitanik br. 6) i laceracije kardije (ispitanik br. 8). Kod bolesnice s krvarenjem iz duodenalnog



a) b)

Slika 2. *a) Peptički vrijed s krvnom žilom velikog promjera; b) uspješna hemostaza primjenom endoskopske stezaljke (ispitanik br. 1)*
Figure 2. *a) Peptic ulcer with a large caliber vessel; b) successful hemostasis with the over-the-scope clip (patient no 1)*



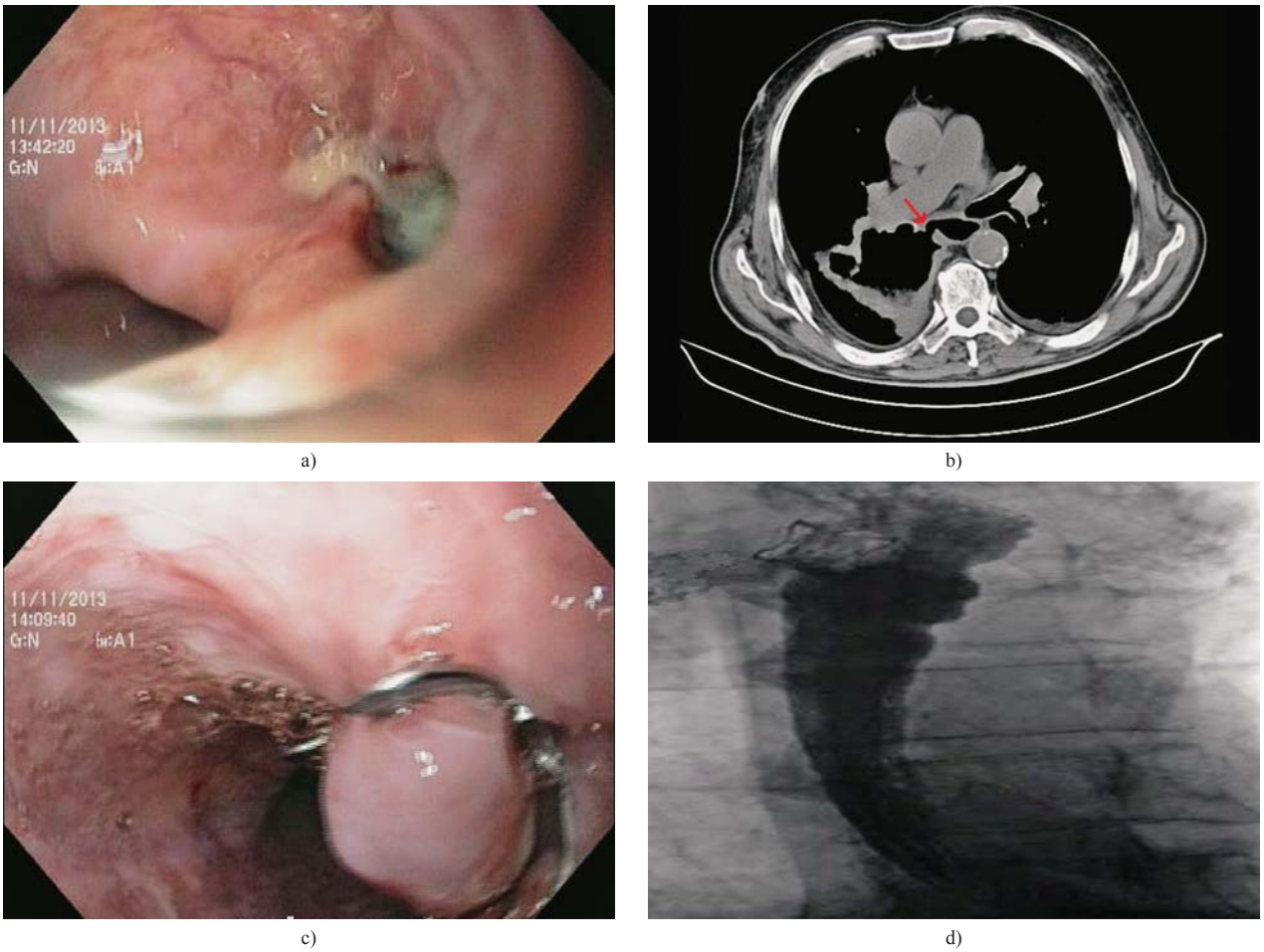
a) b)

Slika 3. *a) Ijatrogena perforacija u sigmi; b) uspješno zatvaranje oštećenja primjenom endoskopske stezaljke (ispitanik br. 4)*
Figure 3. *a) Iatrogenic perforation in the sigmoid colon; b) a full thickness closure with the over-the-scope clip (patient no 4)*

Tablica 1. *Kliničke karakteristike ispitanika i uspjeh procedure*
Table 1. *Clinical characteristics and procedure success*

Br. ispitanika Patient No	Dob/spol Age/Sex	Dijagnoza Diagnosis	Prethodna endoth. Previous endoth.	Tehnički uspjeh Technical success	Klinički uspjeh Clinical sucess	Period praćenja (d) Follow-up period (d)
1	M/58	recidiv krvarenja iz DU rebleeding from DU	kvačice hemoclips	Da Yes	Ne No	365
2	Ž/86 F/86	rektovaginalna fistula rectovaginal fistula	bez none	Ne No	Ne No	13
3	M/72	DU s velikom žilom DU with a large vessel	bez none	Da Yes	Da Yes	82
4	M/85	ijatrogena perforacija sigme iatrogenic perforation of sigmoid colon	bez none	Da Yes	Da Yes	452
5	Ž/62 F/62	recidiv krvarenja iz ŽU rebleeding from VU	kvačice hemoclips	Da Yes	Da Yes	34
6	M/70	rediciv krvarenja iz duod. divertikula rebleeding from duodenal diverticulum	kvačice hemoclips	Da Yes	Ne No	3
7	M/75	ezofagotrahealna fistula esophagotracheal fistula	bez none	Da Yes	Da Yes	48
8	M/72	Mallory-Weissov sindrom Mallory-Weiss syndrome	kvačice hemoclips	Da Yes	Ne No	4
9	Ž/71 F/71	recidiv krvarenja iz ŽU rebleeding from VU	kvačice hemoclips	Da Yes	Da Yes	32

Kratice/Legends:
M = muški/male, Ž/F = ženski/female, DU = duodenalni ulkus/duodenal ulcer, ŽU/VU = želučani ulkus/ventricular ulcer, endoth = endoskopska terapija/endoscopic treatment, d = dan/days



a) b)

c) d)

Slika 4. *Uspješno endoskopsko liječenje ezofagomedijastinalne fistule primjenom endoskopske stezaljke: a) fistulozni otvor u proksimalnoj trećini jednjaka; b) MSCT toraksa s prikazom komunikacije između jednjaka i medijastinuma (crvena strelica); c) uspješna aplikacija endoskopske stezaljke; d) kontrolni rendgenogram jednjaka bez ekstraluminacije kontrasta (ispitanik br. 7)*

Figure 4. *Successful endoscopic treatment of an esophagomediastinal fistula with the over-the-scope clip: a) a fistulous orifice located at the proksimal third of the esophagus; b) MSCT of the thorax, indicating communication between esophagus and mediastinum (red arrow); c) successful application of the over-the-scope clip; d) no extraluminal contrast was seen at the follow-up esophagogram (patient no 7)*

vrijeda i velikim promjerom krvne žile (ispitanica br. 3) endoskopska stezaljka bila je primijenjena kao primarni oblik endoskopske hemostaze (slika 2.). Iako je ukupni tehnički uspjeh procedure u ovoj podskupini bolesnika bio 100% (6/6), kod muških ispitanika registrirane su komplikacije nakon postavljene stezaljke u smislu ponovne pojave krvarenja koje su nalagale kirurško liječenje, i to resekciju želudca tipa Billroth II (kod ispitanika br. 1), duodenotomiju i direktno prešivanje mjesta krvarenja (ispitanik br. 6) te gastrotomiju i eksciziju mjesta krvarenja (ispitanik br. 8).

Drugu podgrupu u našem prikazu činili su bolesnici s intraluminalnim defektima probavne cijevi. Kod ispitanika br. 4 radilo se o ijatrogenoj perforaciji sigme nakon dijagnostičke kolonoskopije koja je uspješno sanirana primjenom stezaljke (slika 3.). Kod ispitanika br. 7 s adenokarcinomom bronha endoskopska je stezaljka primijenjena u liječenju ezofagotrahealne fistule (slika 4.), a kod bolesnice s rektovaginalnom fistulom nakon prethodne sklerozacije hemoroida (ispitanica br. 2) postavljanje stezaljke nije bilo uspješno zbog neadekvatnog skupljanja rubova defekta u kapicu uređaja. Ukupni tehnički uspjeh procedura u našoj seriji bolesnika (neovisno o indikaciji) bio je 89% (8/9), a klinički 56% (5/9).

Rasprava

Općenito, endoskopsko liječenje oštećenja probavne cijevi imitira kirurške principe poput zatvaranja samog oštećenja primjenom kvačica ili diverzijom intraluminalnog sadržaja primjenom proširnica (stentova). Međutim, u ovom kontekstu, postoje stanovita ograničenja standardnog endoskopskog pribora. Kvačice koje se plasiraju kroz radni kanal endoskopa nemaju adekvatnu tenzijsku snagu za zatvaranje oštećenja većih od 5 mm, niti su učinkovite kod fibroznih rubova fistula ili perforacija.[11] K tomu, endoskopska intervencija nije uvijek moguća kod krvarećih lezija s velikim promjerom krvnih žila ili kod onih lociranih na zahtjevnim pozicijama u probavnoj cijevi, poput stražnje stijenke dvanaesnika.[15] Također primjena proširnica nosi stanovite rizike vezane uz samu proceduru, kao i pripadajuće komplikacije nakon njihova postavljanja poput migracije ili penetracije.[16]

Za razliku od standardnih kvačica, stezaljka se plasira »na endoskop«, pa je – zahvaljujući većoj tenzijskoj snazi, s jedne strane, te dizajnu zubaca i promjeru stezaljke, s druge strane, – moguće snažnom sukcijom i/ili primjenom pripadajućeg pribora »uhvatiti« lezije većeg promjera te zatvoriti defekt stezanjem cijele stijenke probavne cijevi (*full*

thickness closure).[12] Ovime se obilaze ograničenja postojećeg endoskopskog pribora u liječenju oštećenja probavne cijevi.

Do sada su provedena brojna ispitivanja kojima je dokazana vrijednost endoskopske stezaljke pri raznim intraluminalnim poremećajima probavne cijevi, u rasponu od refraktornih krvarenja, preko anastomotskih propuštanja, fistula i perforacija.[13,14,17–27] Tehnički uspjela primjena stezaljke prijavljena u ovim ispitivanjima kreće se u rasponu od 87,5 do 100%, a klinički uspjeh u rasponu od 57 do 100%. Iako su naši ukupni rezultati u skladu s navedenim podatcima, nameću se neka pitanja vrijedna diskusije. Naime, kod tri bolesnika u našoj seriji, kod kojih se radilo o recidivu krvarenja iz gornjeg dijela probavne cijevi (ispitanici br. 1, 6 i 8), registriran je klinički neuspjeh procedure. Moguće objašnjenje uključuje primjenu stezaljki s oštrim vrhom kod navedenih bolesnika.

Naime, za sada ne postoje jasne preporuke u kojim kliničkim scenarijima treba rabiti koji tip zubaca. Prema našim rezultatima, traumatski zupci primjereniji su za hemostazu kod krvarećih vrjedova s tvrdom, kaloznom bazom i kod onih u želudcu. S obzirom na tanku stijenku, stezaljke s ovim tipom zubaca trebalo bi izbjegavati u dvanaesniku i jednjaku. U ovim lokacijama primjerenija je primjena tupih, atraumatskih zubaca.

Osim tehničkih osobitosti neuspjeha endoskopske hemostaze kod ova tri bolesnika treba imati u vidu i popratni komorbiditet. Diseminirana maligna bolest (karcinoid lijevog bubrega sa zahvaćanjem paraaortalnih limfnih čvorova, ispitanik br. 1), bubrežno zatajenje u sklopu sistemskog vaskulitisa (ispitanik br. 6) te ishemička kardiomiopatija (ispitanik br. 8), *per se* su čimbenici rizika od pojave krvarenja iz gornjeg dijela probavne cijevi.[28]

Iako u ovom ispitivanju nismo registrirali komplikacije vezane za samu proceduru, na umu treba imati nekoliko tehničkih aspekata prilikom postavljanja stezaljke. Kapica na vrhu endoskopa znatno ograničava vidno polje pa je adekvatna priprema bolesnika za pregled veoma važna. Ovo se napose odnosi na intervencije u kolonu, kada ostatci stolice zaprljaju vanjsku plohu kapice ili prilikom sukcije ulaze u njezin radni prostor. Nadalje, okidanje stezaljke kritični je moment procedure pa u slučajevima kada se rabi pomoćni pribor poput hvatača ili sidra, posebnu pozornost treba posvetiti tomu da se distalni kraj pribora zajedno s rubovima lezije nalazi u kapici. U suprotnome neće biti postignuto mehaničko zatvaranje defekta, već će se – još pogubnije – »zarobiti« upotrijebljeni pribor. Također postoji rizik od zatvaranja cijelog lumena probavne cijevi ako stezaljka nije adekvatno postavljena. Rješavanje ovih komplikacija moguće je jedino kirurškom intervencijom. Konačno, uklanjanje neadekvatno plasirane stezaljke poseban je izazov. Prema nekim ispitivanjima neadekvatno plasirana stezaljka može se osloboditi primjenom argonske plazme.[29]

Manjkavosti našeg prikaza serije bolesnika uključuju malen broj i heterogenu skupinu bolesnika te primjenu različitih tipova stezaljki. Također treba imati na umu da su ove procedure izvedene u tercijarnoj ustanovi, s ispitivačima koji su eksperti u intervencijskoj endoskopiji. Stoga je otvoreno pitanje valjanosti rezultata u ustanovama sekundarnog tipa.

U zaključku ističemo da endoskopska stezaljka ima potencijal u endoskopskom liječenju oštećenja probavne cijevi. Analogno krvarenjima iz gornjeg dijela probavne cijevi, gdje je endoskopska intervencija gotovo potpuno zamijenila kirurško liječenje, valja očekivati da će slična paradigma »štednje kirurga« zaživjeti i u složenim kliničkim scenarijima poput pojave recidiva krvarenja iz gornjeg dijela probavne cijevi nakon neuspjeha primarne endoskopske hemostaze i liječenja intraluminalnih oštećenja probavne cijevi.

LITERATURA

1. *Hagel AF, Boxberger F, Dauth W, Kessler HP, Neurath MF, Raithel M.* Colonoscopy-associated perforation: a 7-year survey of in-hospital frequency, treatment and outcome in a German university hospital. Colorectal Dis 2012;14(9):1121–5.
2. *Shi X, Shan Y, Yu E i sur.* Lower rate of colonoscopic perforation: 110,785 patients of colonoscopy performed by colorectal surgeons in a large teaching hospital in China. Surg Endosc 2014;28(8):2309–16.
3. *Panteris V, Haringsma J, Kuipers EJ.* Colonoscopy perforation rate, mechanisms and outcome: from diagnostic to therapeutic colonoscopy. Endoscopy 2009;41(11):941–51.
4. *Samalavicius NE, Kazanavicius D, Lunevicius R i sur.* Incidence, risk, management, and outcomes of iatrogenic full-thickness large bowel injury associated with 56,882 colonoscopies in 14 Lithuanian hospitals. Surg Endosc 2013;27(5):1628–35.
5. *Sakuramoto S, Kikuchi S, Futawatari N i sur.* Laparoscopy-assisted pancreas- and spleen-preserving total gastrectomy for gastric cancer as compared with open total gastrectomy. Surg Endosc 2009;23(11): 2416–23.
6. *Griffith PS, Birch DW, Sharma AM i sur.* Managing complications associated with laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. Can J Surg 2012;55;329–36.
7. *Kim MG, Kim BS, Kim TH i sur.* The effects of laparoscopic assisted total gastrectomy on surgical outcomes in the treatment of gastric cancer. J Korean Surg Soc 2011;80:245–50.
8. *Fullum TM, Aluka KJ, Turner PL.* Decreasing anastomotic and staple line leaks after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. Surg Endosc 2009;23(6):1403–8.
9. *Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P.* Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2011;253(5):890–9.
10. *Branagan G, Finnis D.* Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. Dis Colon Rectum 2005;48(5):1021–6.
11. *Baron TH, Wong Kee Song LM, Zielinski MD, Emura F, Fotoohi M, Kozarek RA.* A comprehensive approach to the management of acute endoscopic perforations (with videos). Gastrointest Endosc 2012;76(4): 838–59.
12. *Schurr MO, Arezzo A, Ho C-N, Anhoeck G, Buess G, Di Lorenzo N.* The OTSC clip for endoscopic organ closure in NOTES: device and technique. Minim Invas Ther Allied Technol 2008;17(4):262–6.
13. *Repici A, Arezzo A, De Caro G i sur.* Clinical experience with a new endoscopic over-the-scope clip system for use in the GI tract. Dig Liver Dis 2009;41(6):406–10.
14. *Mönkemüller K, Peter S, Toshniwal J i sur.* Multipurpose use of the »bear claw« (over-the-scope-clip system) to treat endoluminal gastrointestinal disorders. Dig Endosc 2014;26(3):350–7.
15. *Anastassiades CP, Baron TH, Wong Kee Song LM.* Endoscopic clipping for the management of gastrointestinal bleeding. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008;5(10):559–68.
16. *Van Boeckel PGA, Dua KS, Weusten BLAM i sur.* Fully covered self-expandable metal stents (SEMS), partially covered SEMS and self-expandable plastic stents for the treatment of benign esophageal ruptures and anastomotic leaks. BMC Gastroenterol 2012;12(1):19.
17. *Mennigen R, Colombo-Benkmann M, Senninger N, Laukoetter M.* Endoscopic closure of postoperative gastrointestinal leakages and fistulas with the Over-the-Scope Clip (OTSC). J Gastrointest Surg 2013;17(6): 1058–65.
18. *Manta R, Galloro G, Mangiavillano B i sur.* Over-the-scope clip (OTSC) represents an effective endoscopic treatment for acute GI bleeding after failure of conventional techniques. Surg Endosc 2013;27(9):3162–4.
19. *Sandmann M, Heike M, Faehndrich M.* Application of the OTSC system for the closure of fistulas, anastomosal leakages and perforations within the gastrointestinal tract. Z Gastroenterol 2011;49(8):981–5.
20. *Albert JG, Friedrich-Rust M, Woeste G i sur.* Benefit of a clipping device in use in intestinal bleeding and intestinal leakage. Gastrointest Endosc 2011;74(2):389–97.
21. *Kirschniak A, Kratt T, Stüker D, Braun A, Schurr M-O, Königsrainer A.* A new endoscopic over-the-scope clip system for treatment of lesions and bleeding in the GI tract: first clinical experiences. Gastrointest Endosc 2007;66(1):162–7.
22. *Haito-Chavez Y, Law JK, Kratt T i sur.* International multicenter experience with an over-the-scope clipping device for endoscopic mana-

gement of GI defects (with video). Gastrointest Endosc 2014;80(4): 610–22.
23. *Seebach L, Bauerfeind P, Gubler C.* »Sparing the surgeon«: clinical experience with over-the-scope clips for gastrointestinal perforation. Endoscopy 2010;42(12):1108–11.
24. *Weiland T, Fehlker M, Gottwald T, Schurr MO.* Performance of the OTSC System in the endoscopic closure of iatrogenic gastrointestinal perforations: a systematic review. Surg Endosc 2013;27(7):2258–74.
25. *Weiland T, Fehlker M, Gottwald T, Schurr MO.* Performance of the OTSC System in the endoscopic closure of gastrointestinal fistulae–a meta-analysis. Minim Invas Ther Allied Technol 2012;21(4): 249–58.
26. *Arezzo A, Verra M, Reddavid R, Cravero F, Bonino MA, Morino M.* Efficacy of the over-the-scope clip (OTSC) for treatment of colorectal postsurgical leaks and fistulas. Surg Endosc 2012;26(11):3330–3.
27. *Parodi A, Repici A, Pedroni A, Blanchi S, Conio M.* Endoscopic management of GI perforations with a new over-the-scope clip device (with videos). Gastrointest Endosc 2010;72(4):881–6.
28. *Barkun A, Bardou M, Marshall JK.* Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann Intern Med 2003;139:843–57.
29. *Mönkemüller K, Toshniwal J, Zabielski M.* Endoscopic removal of an over-the-scope-clip (»bear claw«). Gastrointest Endosc 2012;76(5): 1077–8.

* * *

Vijesti
News

HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

organizira

18. GODIŠNJI KONGRES HRD

od 19. do 23. listopada 2016.

Kongres će se održati u hotelima Solaris, Šibenik.

Teme kongresa: Bol u reumatologiji
Pedijatrijska reumatologija za adultne reumatologe

Tijekom kongresa održat će se ultrazvučna radionica.

Organizacija kongresa: AB Travel, kontakt 091/9752465; e-mail: info@hrd-kongres.org

RACIONALNA PRIMJENA SERUMSKIH TUMORSKIH BILJEGA U DIJAGNOSTICI I LIJEČENJU SOLIDNIH TUMORA

RATIONAL USE OF SERUM TUMOUR MARKERS IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF SOLID TUMOURS

NATALIJA DEDIĆ PLAVETIĆ, MILENA GNJIDIĆ, ANA KULIĆ, MARIJA IVIĆ, IVANA KUKEC, MARINA VIDOVIĆ*

Deskriptori: Tumorski biljezi – analiza, u krvi; Tumori – dijagnoza; Tumori prostate – dijagnoza; Prostata specifični antigen – u krvi; Tumori dojke – dijagnoza; Karcinoembrionalni antigen – u krvi; Tumorski ugljikohidratni antigeni – u krvi; Humani korionski gonadotropin, podskupina beta – u krvi; Tumori jajnika – dijagnoza; Tumori testisa – dijagnoza; Kolorektalni tumori – dijagnoza; Rano otkrivanje karcinoma; Tumorski recidiv – dijagnoza

Sažetak. Optimalno zbrinjavanje oboljelih od malignih bolesti, ovisno o vrsti tumora, uključuje i određivanje serumskih tumorskih biljega. Ti su biljezi heterogena skupina molekula čija je koncentracija povišena kod ljudi oboljelih od zloćudnih tumora, ali se u niskim koncentracijama mogu naći i u plazmi zdravih pojedinaca. Povišene koncentracije u plazmi nastaju zbog: promjena u samoj stanici, nekroze stanice te promjene izražaja ili izlučivanja različitih molekula. Kod nekih tumora same tumorske stanice mogu potaknuti druge stanice na lučenje određenih spojeva. U kliničkoj primjeni u ovom je trenutku između ostalih dostupno određivanje nekoliko serumskih tumorskih biljega: CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA 125, CYFRA, NSE, PSA, HCG, AFP, LDH i tiroglobulin. Veći broj serumskih tumorskih biljega primjenjuje se eksperimentalno i čeka svoje mjesto u svakodnevnoj kliničkoj primjeni. Smjernice o primjeni tumorskih biljega Nacionalne akademije kliničke biokemije (*National Academy of Clinical Biochemistry* – NACB) osmišljene su da bi poticale prikladniju upotrebu testova tumorskih biljega od liječnika primarne zaštite, kirurga, onkologa, ginekologa te ostalih specijalista koji se bave bolesnicima sa solidnim tumorima.

Descriptors: Biomarkers, tumor – analysis, blood; Neoplasms – diagnosis; Prostatic neoplasms – diagnosis; Prostate-specific antigen – blood; Breast neoplasms – diagnosis; Carcinoembryonic antigen – blood; Antigens, tumor-associated, carbohydrate – blood; Chorionic gonadotropin, beta subunit, human – blood; Ovarian neoplasms – diagnosis; Testicular neoplasms – diagnosis; Colorectal neoplasms – diagnosis; Early detection of cancer; Neoplasm recurrence, local – diagnosis

Summary. Optimal management of patients with solid tumors, depending on the tumour type, includes measurement of serum tumour markers levels. Serum tumour markers are heterogeneous molecules with concentrations elevated in persons with solid tumours, but could also be found in small amounts in plasma of healthy individuals. Elevated plasma concentrations are caused by cell changes, necrosis, changed expression or secretion of different molecules. In some tumour types tumour cells by themselves could stimulate other cells to secrete particular molecules. There are several serum tumour markers in the routine clinical praxis: CEA, CA 19-9, CA15-3, CA 125, CYFRA, NSE, PSA, HCG, AFP, LDH, thyreoglobulin. There are also several serum tumour markers in experimental use, waiting to be included into the routine clinical use. National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) practice guidelines for use of tumour markers in clinical practice are designated to encourage more appropriate use of serum tumour marker tests by general medicine practitioners, surgeons, oncologists, and other health care professionals giving care to patients with solid tumours.

Liječ Vjesn 2016;138:85–92

Optimalno zbrinjavanje oboljelih od malignih bolesti, ovisno o vrsti tumora, uključuje i određivanje tumorskih biljega. Tumorski su biljezi heterogena skupina molekula čija je koncentracija povišena kod ljudi oboljelih od zloćudnih tumora, nekih netumorskih bolesti, ali se u niskim koncentracijama mogu naći i u plazmi zdravih pojedinaca. Povišene vrijednosti u plazmi nastaju zbog promjena u samoj stanici, nekroze stanice, promjene izražaja ili izlučivanja različitih molekula. Kod nekih tumora same tumorske stanice mogu potaknuti druge stanice na lučenje određenih spojeva.

U kliničkoj primjeni u ovom je trenutku dostupno određivanje nekoliko serumskih tumorskih biljega, a to su: CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA 125, CYFRA, NSE, PSA, HCG, AFP, LDH i tiroglobulin. Veći broj serumskih tumorskih biljega primjenjuje se eksperimentalno i čeka svoje mjesto u svakodnevnoj kliničkoj primjeni. Smjernice o primjeni tumorskih biljega Nacionalne akademije kliničke biokemije

* **Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, dr. med.; Ivana Kukec, dr. med.; Milena Gnjidić, dr. med.), **Laboratorij za patofiziologiju i eksperimentalnu onkologiju, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (dr. sc. Ana Kulić, dipl. ing. biochem.), **Zavod za probavne tumore, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Marina Vidović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. N. Dedić Plavetić, Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: natalija.dedic-plavetic@zg.t-com.hr

Primljeno 19. rujna 2015., prihvaćeno 26. veljače 2016.

(*National Academy of Clinical Biochemistry* – NACB) osmišljene su da bi poticale prikladniju upotrebu testova tumorskih biljega od strane liječnika obiteljske medicine, ginekologa, kirurga, onkologa te ostalih profesionalaca u pružanju zdravstvene zaštite.[1] Prilikom izrade smjernica rabljena je opsežna literatura temeljena u prvom redu na dokazima. Jasno su iznesene i jačina i vrsta dokaza koji potkrjepljuju svaku od preporuka, što znatno olakšava korisnicima smjernica razlikovanje preporuka temeljenih na rezultatima istraživanja od onih temeljenih na konsenzusu mišljenja ekspertne skupine.

Određivanjem koncentracije tumorskih biljega u plazmi ili drugim tjelesnim tekućinama koristimo se u probiru (*screeningu*), dijagnozi i procjeni prognoze, a njihova je najvažnija primjena u praćenju učinka liječenja i otkrivanju ranog relapsa.[2] Povišenje koncentracije tumorskih biljega iznad referentne vrijednosti u odsutnosti tumora smatra se lažno pozitivnim rezultatom. Lažno pozitivni rezultati mogu se prema uzroku nastanka podijeliti u tri glavne skupine: 1) metodološki (zbog pogrešaka u mjernom sistemu – npr. križna reakcija s drugim molekulama), 2) fiziološki (povišenje CA 125 i CA 15-3 u različitim fazama menstruacijskog ciklusa), 3) patološki (zbog upalnog procesa u tijelu, nekroze pojedinih tkiva ili oštećenja funkcije organa koji sudjeluju u eliminaciji pojedinih tumorskih biljega).[3]

I. PREGLED NAJVAŽNIJIH TUMORSKIH BILJEGA U RUTINSKOJ PRIMJENI

1. α-FETOPROTEIN (AFP)

AFP je glikoprotein koji sintetiziraju stanice žumanjčane vreće, jetre i probavnog sustava za vrijeme intrauterinog života. Povišena vrijednost AFP-a rabi se kod germinativnih tumora u testisima, jajnicima ili ekstragonadalno te kod hepatocelularnog karcinoma. Kod trudnica koncentracija AFP-a katkad može biti viša od 250 μg/L. AFP je obavezan onkološki biljeg u određivanju prognoze i stadija germinativnih tumora. Uz to se rabi kao dijagnostički kriterij kod bolesnika s palpabilnom masom u testisima. Međutim, treba uzeti u obzir činjenicu da koncentracija AFP-a ovisi o histološkom tipu tumora. Lažno pozitivni rezultati uočeni su kod niza fizioloških i patoloških stanja. Tako su npr. u novorođene djece koncentracije ovog biljega jako visoke (do čak 41.000 μg/L), ali tijekom prvih nekoliko mjeseci života padaju na fiziološke vrijednosti odraslih osoba.[4] Srednje vrijednosti koncentracije AFP-a u djece rođene u 34. tjednu trudnoće iznose 400.000 μg/L, dok kod djece rođene na vrijeme one iznose oko 35.000 μg/L.[5] U odraslih povišenje koncentracije AFP-a može biti posljedica različitih jetrenih lezija: u procesima nekroze, upale ili regeneracije (npr. akutni virusni hepatitis, oštećenje uzrokovano paracetamolom ili kronični hepatitis bilo koje etiologije). Povišene koncentracije AFP-a mogu se također naći kod bolesnika liječenih različitim hepatotoksičnim lijekovima (kao što su npr. antiepileptici, anestetici). Povišene koncentracije opisane su i kod nasljedne tirozinemije tipa 1 te kod ataksije-teleangiektazije. Znatno povišenje koncentracije primijećeno je također kod ljudi oboljelih od peritonealne tuberkuloze te trudnica oboljelih od sistemskog eritematoznog lupusa.[6]

2. Korionski gonadotropin-beta podjedinica (βHCG)

Korionski gonadotropin (HCG) jest glikoprotein koji se sastoji od alfa i beta-podjedinice. Alfa-podjedinica prisutna je i u drugim hormonima hipofize, dok beta-podjedinica osigurava funkcionalnu specifičnost humanoga gonadotropina. Najvećim dijelom βHCG sintetizira placentarno trofoblastično tkivo, a manjim dijelom hipofiza i drugi organi (testisi, jetra i debelo crijevo). Povišena vrijednost βHCG-a javlja se kod germinativnih tumora i tumora nastalih od zaostalih stanica sinciciotrofoblasta, odnosno placente. Najčešće su lažno pozitivni rezultati prisutni kod kroničnoga bubrežnog zatajenja. U bolesnika na hemodijalizi nalaze se deset puta više vrijednosti od gornje referentne vrijednosti. Katkad se uzrok lažno pozitivnih rezultata ne može naći, tj. nije povezan ni s jednom bolesti. Trudnice vegetarijanke imaju 1,2 puta više vrijednosti βHCG-a od gornjih referentnih vrijednosti i negativno su povezane s razinom vitamina B12. Kod 24% bolesnika oboljelih od sistemskog eritematoznog lupusa prisutne su visoke vrijednosti βHCG-a, a povezane su s prisutnošću antiovarijskih i antiendometrijskih protutijela.[7] Noviji rezultati govore da i konzumiranje marihuane povisuje koncentraciju βHCG-a.[3]

3. Antigen specifičan za prostatu (PSA)

PSA je serinska proteaza, specifična za organ i pomaže mobilnosti spermija. Povišena vrijednost PSA u serumu iznad 4 ng/mL ne nalazi se samo kod karcinoma prostate već i u benignoj hiperplaziji, prostatitisu, akutnoj retenciji urina, nakon ejakulacije, digitorektalnog pregleda i transuretralne resekcije.[3] Na rezultat određivanja PSA utječu neka stanja prije uzimanja uzorka (manipulacije oko prostate, priprema i skladištenje uzorka), vrsta testa (preporučljivo testiranje uvijek u istom laboratoriju) te individualne razlike, zbog čega nikada nije dovoljno jedno mjerenje. Utjecaj hemodijalize na koncentraciju PSA nije jasan. Postoje rezultati koji govore da utječe na razinu ukupnog PSA, ali razina slobodnog PSA ostaje jednaka. Povišene vrijednosti nađene su i kod hepatitisa C (vrijednosti dvostruko iznad gornje granice) te pri liječenju multiple skleroze interferonom gama.[8]

4. Ugljikohidratni antigen 125 (CA 125)

Antigen CA 125 jest glikoprotein koji proizvode stanice Müllerovih vodova i mezotela i najviše koristi donosi u praćenju liječenja i otkrivanju relapsa karcinoma jajnika. Lažno pozitivni rezultati najčešće su prisutni kod bolesnika s izljevima ili retencijom tekućine. Kod benignih izljeva koncentracije antigena CA 125 mogu biti i stotinu puta više od gornje referentne vrijednosti. Slične se vrijednosti nalaze i kod oboljelih od različitih jetrenih bolesti, osobito uz pridružen ascites. U 10% oboljelih od jetrene bolesti bez ascitesa nalaze se vrijednosti više od gornje granice. Povišenje koncentracije CA 125 zabilježeno je i kod teške hipotireoze, pogotovo uz izljeve. U benignim bolestima jajnika vrijednosti mogu biti 2 – 3 puta više od gornje granice normale. Međutim, u Meigsovu sindromu vrijednosti su i do 50 puta više od gornje granice. U srčanom zatajenju povišene vrijednosti koncentracije CA 125 u korelaciji su s težinom stanja i koncentracijom BNP-a (*Brain Natriuretic Peptid*). Tako u srčanoj dekompenzaciji klasificiranoj kao NYHA-1 ili NYHA-2 povišene vrijednosti CA 125 nisu primijećene, dok su u NYHA-3 bile dva puta, a kod NYHA-4 i do sedam puta iznad gornje granice.[9]

U 5% žena opisane su promjene vrijednosti u pojedinim fazama menstruacijskog ciklusa. Tijekom menstruacijske faze u 5,5% žena vrijednosti su bile i do dva puta više od gornje granice. U folikularnoj i luteinskoj fazi lažno povišene vrijednosti bile su prisutne u manje od 2% žena. U periovulatornoj fazi nikada nisu zabilježene povišene vrijedno-

Tablica 1. *Pregled najvažnijih serumskih tumorskih biljega u rutinskoj kliničkoj primjeni*
Table 1. *Review of the most important serum tumour markers in routine clinical praxis*

Naziv / Name		Benigna stanja / Benign conditions	Tumorska sijela / Tumour locations
Karcinoembrionalni antigen CEA / Carcinoembrional antigen CEA	Do 3,4 μg/L / Up to 3.4 μg/L	Pušači, ciroza jetre, polipi, hepatitis, bolesti pluća, ulcerozni kolitis / Smokers, liver cirrhosis, polyps, hepatitis, lung diseases, ulcerous colitis	Dojka, pluća, kolon, jajnik, grlo maternice / Breast, lung, colon, ovaries, uterine cervix
Ugljikohidratni antigen CA 15-3 / Carbohydrate antigen CA 15-3	Do 25 kIU/L / Up to 25 kIU/L	Upalne bolesti jetre, tbc, reumatske bolesti, mastopatija, fibroadenom, benigne bolesti pluća / Inflammatory liver diseases, tuberculosis, rheumatic diseases, mastopathia, fibroadenoma, benign lung diseases	Dojka, jajnik, endometrij, želudac, jetra, gušterača / Breast, ovaries, endometrium, gastric, liver, pancreas
Ugljikohidratni antigen CA 125 / Carbohydrate antigen CA 125	Do 35 kIU/L / Up to 35 kIU/L	Folikularna faza ciklusa, ciroza, hepatitis, endometrioza, ciste jajnika / Follicular phase of menstrual cycle, liver cirrhosis, hepatitis, endometriosis, ovarial cysts	Jajnik, dojka, maternica, endometrij, kolon, rektum, pluća / Ovaries, breast, uterus, endometrium, colon, rectum, lungs
Ugljikohidratni antigen CA 19-9 / Carbohydrate antigen CA 19-9	Do 39 kIU/L / Up to 39 kIU/L	Pankreatitis, kolecistitis, kolangitis, ciroza, hepatitis, cistična fibroza, neregulirani diabetes mellitus, plućne bolesti, hemodijaliza, pseudociste i ciste gušterače i drugih lokacija / Pancreatitis, cholecystitis, cholangitis, cirrhosis, cystic fibrosis, unregulated diabetes mellitus, lung diseases, haemodialysis, pancreatic cysts and pseudocysts	Gušterača i svi gastrointestinalni tumori s jetrenim metastazama / Pancreatic tumours and gastrointestinal tumours with liver metastases
Korionski gonadotropin HCG-beta-podjedinica / Chorionic gonadotropin HCG beta subunit		Trudnoća, hidatiformna mola / Pregnancy, hydatiform mole	Koriokarcinom / Choriocarcinoma
Alfa-fetoprotein αFP / Alpha-foetoprotein αFP	Do 13,6 μg/L / Up to 13.6 μg/L	Trudnoća, ciroza, hepatitis, fetus, novorođenče, dojenče / Pregnancy, cirrhosis, hepatitis, foetus, newborns, babies	Testis, jetra / Testis, liver

sti. U periodu od tri tjedna nakon kirurških zahvata u trbušnoj se šupljini mogu naći vrijednosti i do tri puta više od gornje granice normale. Slično nalazimo i u bubrežnom zatajenju. U 17% bolesnika koji nisu bili na hemodijalizi vrijednosti su bile pet puta iznad gornje granice. Suprotno tomu, u manje od 10% ljudi na hemodijalizi vrijednosti su bile dva puta više od gornje granice. Povišene vrijednosti zabilježene su i kod različitih plućnih bolesti (akutna tuberkuloza, intersticijske bolesti, KOPB, pneumonija). Tijekom trudnoće vrijednosti CA 125 rastu od desetog tjedna gestacije i ostaju visoke sve do kraja trudnoće. Primijećene su i lažno povišene vrijednosti u prisutnosti heterofilnih protutijela.[1]

5. Karcinoembrionalni antigen (CEA)

CEA je glikoprotein visoke molekularne mase koji pripada porodici imunoglobulina. Stvara se u različitim tkivima, kao što su želudac, debelo crijevo, gušterača i pluća. Zbog toga upalni procesi i nekroza ovih organa znatno povisuju koncentraciju CEA.[1] Povišene koncentracije ovoga tumorskog biljega zabilježene su u pankreatitisu, divertikulitisu i peptičkom ulkusu, zatim u upalnim bolestima crijeva, gdje razina koncentracije ovisi o težini bolesti. Povišene vrijednosti zabilježene su i u pneumoniji uzrokovanoj različitim mikroorganizmima. Vrlo visoke vrijednosti primijećene su kod ljudi oboljelih od kronične opstruktivne plućne bolesti i idiopatske plućne fibroze.

Metabolizam i eliminacija ovog antigena zbivaju se u jetri i bubrezima, zato se njegovo znatno povišenje javlja kod njihove smanjene funkcije. Povišene vrijednosti u kroničnome bubrežnom zatajenju u korelaciji su s koncentracijom kreatinina, a znatno više lažno pozitivnih rezultata zabilježeno je u ljudi na hemodijalizi. Kod opstruktivne žutice vrijednosti mogu biti dva puta iznad gornje referentne granice. Koncentracije oko 20 μg/L zabilježene su kod benignih tumora, sklerozirajućeg kolangitisa i ciste koledokusa. Najviše vrijednosti zabilježene su upravo kod ciste koledokusa. Osim toga, povišena koncentracija CEA nalazi se i kod ciroze jetre. Povišenje je ovisilo o stadiju bolesti; kod Child Pugh A povišene su vrijednosti zabilježene u 28% bolesnika, a kod Child Pugh B i C u 42%.[10] Povišene koncentracije primijećene su i kod hipotireoze. Razina koncentracije ovisila je o duljini bolesti i bila je obrnuto proporcionalna razini tiroksina u krvi. I konačno, vrlo visoke vrijednosti zabilježene su kod ljudi bez ikakvih dokazanih bolesti ili stanja.

6. Ugljikohidratni antigen 15-3 (CA 15-3)

CA 15-3 i CA 27.29 različiti su epitopi istoga proteinskog antigena, koji je proizvod gena MUC1 povezanog s rakom dojke. Deset puta više vrijednosti od gornje referentne vrijednosti zabilježene su u bolesnika s deficitom vitamina B12 i makrocitnom anemijom te kod snižene koncentracije laktat dehidrogenaze (LDH). Kod 22% bolesnika s različitim upalnim miopatijama također su primijećene povišene vrijednosti CA 15-3. Povišene vrijednosti mogu se vidjeti i kod različitih jetrenih bolesti: 11% bolesnika s cirozom jetre i 6% bolesnika s drugim jetrenim bolestima bez ciroze ima povišene vrijednosti CA 15-3. Druge su studije, pak, pokazale da se povišene koncentracije CA 15-3 mogu naći i kod osoba s povišenom koncentracijom imunoglobulina A (IgA). Deset puta više vrijednosti od gornje granice normale nađene su i u bolesnika s intersticijskim plućnim bolestima te dva puta više vrijednosti kod bolesnika s pneumonitisom udruženim s bolestima kolagena.[11] U pojedinim slučajevima zabilježene su dva puta više koncentracije CA 15-3 kod bolesnika liječenih faktorom stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF). U 14% oboljelih od sistemske skleroze također se nalazi povišena koncentracija CA 15-3 povezana s povišenom koncentracijom C-reaktivnog proteina (CRP) i antinuklearnih antitijela. Žene koje boluju od cističnih bolesti jajnika također imaju primjetno povišenje koncentracije CA 15-3, a oboljeli od polimiozitisa imaju pet puta više vrijednosti od referentnih. Kod žena je također primijećena pojava lažno povišenih vrijednosti tijekom različitih faza menstruacijskog ciklusa (u 3% žena zabilježeni su lažno pozitivni rezultati tijekom menstruacijske faze, u 7% tijekom folikularne, u 6% tijekom periovulatorne te u

6% tijekom luteinske faze). Zbog toga se danas preporučuje određivanje koncentracije CA 15-3 tijekom menstruacijske faze radi smanjenja broja lažno pozitivnih rezultata. Vrijednosti dva puta više od normale zabilježene su kod različitih bolesti probavnog sustava: ulceroznog kolitisa, Crohnove bolesti, kolecistitisa i hepatitisa. Kod bolesti bubrega zabilježeni su različiti rezultati: neke studije potvrđuju da se u 4,5% bolesnika javljaju 5% više vrijednosti, dok druge navode da nema povišenja koncentracije CA 15-3.

7. Ugljikohidratni antigen 19-9 (CA 19-9)

CA 19-9 mucinozni je antigen visoke molekularne mase. Epitop koji prepoznaje ovaj antigen jest glikolipid silalaktin-N-fukopentanoza 2 gangliozid. To je derivat krvnog antigena Lewis A. Bolesnici s fenotipom Lewis a-b nemaju ekspresije ovog antigena i čine 5% ukupne populacije. Povišena koncentracija ovog antigena može se naći u 1–4% populacije bez znakova maligne bolesti, ali i kod različitih benignih bolesti, npr. različitih hepatobilijarnih bolesti, gdje koncentracije CA 19-9 mogu biti ekstremno visoke. Kod 20–25% bolesnika s cirozom jetre vrijednosti su iznad gornje granice, a osobito visoke vrijednosti primijećene su u osoba sa žuticom.[11] U akutnom kolecistitisu 74% bolesnika ima povišene vrijednosti CA 19-9. Bolesnici s kalkulozom bilijarnog trakta imaju vrijednost CA 19-9 i tisuću puta iznad referentne vrijednosti. Povišene koncentracije primijećene su i kod oboljelih od kolangitisa ili onih s pseudocistom gušterače. Svi ovi podaci upozoravaju na važnost jetre kao glavnog eliminacijskog puta CA 19-9. U 88% bolesnika s akutnim i 5% s kroničnim pankreatitisom bilježe se povišene vrijednosti CA 19-9.[10] Povišene vrijednosti primijećene su i kod nekontrolirane šećerne bolesti te kod različitih plućnih bolesti, npr. tuberkuloze, bronhiektazija i idiopatske pulmonalne fibroze. Ciste i pseudociste različitih lokacija također mogu uzrokovati povišene koncentracije CA 19-9. Bolesnici na hemodijalizi mogu imati vrijednosti CA 19-9 i 60% iznad gornje vrijednosti. U 9% oboljelih od peptičkog ulkusa vrijednosti su također iznad gornje granice, kao i kod nekih drugih bolesti probavnog trakta, npr. Crohnove bolesti, ciroze i gastritisa. U hipotiroidizmu vrijednost CA 19-9 može biti povišena 1,5 puta.

II. ULOGA TUMORSKIH BILJEGA U POJEDINAČNIM TUMORSKIM SIJELIMA

1. Antigen specifičan za prostatu (PSA) u karcinomu prostate

PSA je tumorski biljeg koji se određuje u svim stadijima karcinoma prostate: 1. u probiru (*screening*) i ranom otkrivanju karcinoma, 2. pri određivanju rizika od širenja bolesti i odabiru primarnog liječenja, 3. praćenju učinka primarne lokalne terapije (radikalna prostatektomija ili radikalno zračenje), 4. ranom otkrivanju relapsa bolesti, 5. praćenju učinka sistemske terapije (androgena blokada, kemoterapija).[12]

PSA u probiru i ranom otkrivanju karcinoma prostate

U posljednja dva desetljeća redovito određivanje PSA u muškaraca starijih od 50 godina dovelo je do porasta incidencije karcinoma prostate, otkrivanja bolesti u ranom stadiju i smanjenja smrtnosti. Međutim, dovelo je i do porasta nepotrebnog liječenja indolentnih karcinoma. Zato postoje dvojbe je li uopće potreban probir za karcinom prostate i u kojoj populaciji. Prema najvećoj studiji ERSCP, smatra se da testiranje PSA smanjuje smrtnost od karcinoma prostate za 21%, no bez utjecaja na sveukupno preživljenje, na račun povećanja broja onih koji se nepotrebno liječe. Zato se sve više naglašava individualizirani pristup i *screeningu* i ranom liječenju. Europsko udruženje urologa (EAU) predlaže probir prema individualnom riziku u onih koji imaju očekivano trajanje života 10 – 15 godina. Visoko rizični bolesnici jesu: stariji od 50 godina ili od 45 godina ako imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu, Afroamerikanci te oni koji s 40 godina imaju PSA > 1 ng/mL ili sa 60 godina imaju PSA > 2 ng/mL. U onih koji imaju takve rizike predlaže se testiranje PSA svake dvije godine, a za one koji nemaju rizika testiranje se može ponoviti za osam godina. Onima koji imaju očekivano trajanje života manje od 15 godina ne preporučuje se provođenje probira.[13,14]

Za gornju granicu PSA u serumu dogovorno je uzeta vrijednost 4 ng/mL, jer se pokazalo da se iznad te vrijednosti karcinom otkrije u oko 70% slučajeva. To znači da što je viša vrijednost PSA, veća je šansa da postoji karcinom. Međutim, ta granica nije fiksna, već fleksibilna i individualna. 20% karcinoma otkrije se kod vrijednosti PSA nižih od 4 ng/mL. U svakodnevnoj praksi najčešće postoji nedoumica kod koje se vrijednosti PSA mora učiniti biopsija uz uredan digitorektalni pregled. S obzirom na to da se PSA u cirkulaciji u najvećem postotku veže za alfa1-antikimotripsin, ukupni PSA je zbroj vezanog i slobodnog PSA. Postotak slobodnog PSA (% fPSA) pokazao se korisnim u razlikovanju benigne hiperplazije od karcinoma kod vrijednosti PSA između 4 i 10 ng/mL. Biopsija se radi kada je vrijednost fPSA manja od 10%, ali treba biti oprezan u tumačenju tog testa, jer rezultati mogu biti pod utjecajem npr. temperature na kojoj se čuvao uzorak ili ako su istodobno prisutni benigna hiperplazija i karcinom.[14]

Najnoviji testovi za rano otkrivanje karcinoma prostate još nisu zaživjeli u svakodnevnoj praksi, ali s pomoću njih se nastoji smanjiti broj nepotrebnih biopsija. To su npr. *Prostate Health Index* (PHI) – test koji kombinira fPSA, tPSA i (-2) pro PSA isoform (p2PSA) i PCA3-test, koji određuje nekodirajući mRNA specifičan za prostatu u sedimentu urina nakon masaže prostate (Progensa test).

Prema vrijednosti PSA, TNM-stadiju bolesti i Gleasonovu zbroju, bolesnici se svrstavaju u rizične skupine s pomoću kojih se određuje vrsta liječenja: samo praćenje, prostatektomija, radioterapija, hormonska terapija, kombinacija zračenja i hormonske terapije.

PSA nakon primarne terapije
(prostatektomije ili radioterapije) i u relapsu bolesti

Sve smjernice preporučuju praćenje vrijednosti ukupnog PSA nakon primarne terapije kako bi se ocijenio učinak liječenja i rano otkrio relaps bolesti. Praćenje PSA ima veću senzitivnost nakon radikalne prostatektomije nego nakon radikalnog zračenja. Učestalost praćenja nije standardizirana, ali nije dovoljna samo jedna povišena vrijednost. Nakon primarne terapije od određivanja postotka fPSA nema više koristi, ali promjene PSA tijekom vremena (PSA *velocity*, PSA *doubling time*) pomažu. Nakon radikalne prostatektomije vrijednost PSA postaje nemjerljiva u roku od šest tjedana. Ako nakon radikalne prostatektomije PSA nije palo na nemjerljivu vrijednost, tada postoji lokalno ostatna bolest ili mikrometastaze. Relaps bolesti postoji ako PSA poraste na 0,2 ng/mL ili više u dva uzastopna mjerenja, iako je ta vrijednost PSA još predmet rasprave (0,2 ili 0,4 ng/mL). Brzo povišenje PSA govori u prilog sistemskoj diseminaciji bolesti, a sporije povišenje PSA za lokalni relaps. Nakon radikalnog zračenja PSA pada sporije i nikada ne dosegne nemjerljivu razinu te obično padne na 1 ng/mL ili manje u

tri godine. Svaki bolesnik ima svoju najnižu vrijednost PSA (*nadir*), ali se vrijednost PSA < 0,5 ng/mL smatra dobrim prognostičkim znakom. Biokemijski relaps bolesti definira se prema smjernicama ASTRO kao porast PSA za 2 ng/mL ili više od postignutog *nadira* nakon radikalnog zračenja.[14,15]

PSA u praćenju učinka sistemskog liječenja (hormonske terapije, kemoterapije)

Karcinom prostate je tumor ovisan o androgenu pa je prva linija liječenja metastatske bolesti androgena blokada, što znači blokada testosterona iz testisa (orhidektomija ili LHRH-agonisti / antagonist) s blokadom proizvodnje ostalih androgena ili bez (antiandrogeni). PSA je vrlo koristan u praćenju učinka hormonske terapije. Što je niža vrijednost PSA (< 0,2 ng/mL) nakon hormonske terapije, to je duže preživljenje. Porast PSA tijekom hormonskog liječenja pokazuje da karcinom raste unatoč niskoj razini testosterona, tj. da je postao kastracijski rezistentan, zato je potrebno uz PSA pratiti i razinu testosterona. Važno je znati da može postojati progresija bolesti i bez porasta PSA, kao što se to događa kod slabo diferenciranih karcinoma prostate.

Kastracijski rezistentan karcinom prostate jest onaj kod kojeg je došlo do povišenja PSA i/ili kliničke progresije bolesti unatoč kastracijskoj razini testosterona < 50 ng/dL (1,7 nmol/L). Porast PSA mora biti dokazan u tri mjerenja u razmaku od tjedan dana, povišenje u dva mjerenja mora biti 50% vrijednosti nadira i mora biti veće od 2 ng/mL. Učinak kemoterapije u metastatskom, kastracijski rezistentnom karcinomu kontrolira se ne samo praćenjem PSA, već i kliničkog i radiološkog odgovora kao kod ostalih solidnih tumora. Pri liječenju kemoterapijom vrijednost PSA može pasti tek nakon 12 tjedana terapije ili čak može porasti iako postoji klinički odgovor, zato se samo prema vrijednosti PSA ne može ocijeniti učinak liječenja. Neke nove terapije kao imunoterapija (sipuleucel-T) produžuju preživljenje bez promjene PSA.[14,15]

2. Tumorski biljezi u tumorima dojke

Vrijednost serijskog određivanja karcinoembrionalnog antigena (CEA) i CA 15-3 u postoperativnom praćenju asimptomatskih osoba s prethodnom dijagnozom karcinoma dojke i kurativnom resekcijom jest dvojbena. Premda povišenje CA 15-3 može detektirati udaljene metastaze u otprilike 70% asimptomatskih bolesnica, nema studije s visokom razinom dokaza o tome da rana dijagnoza asimptomatskog udaljenog rasapa i posljedično ranije liječenje imaju pozitivan učinak na preživljenje ili kvalitetu života. S druge strane, nekoliko manjih studija pokazalo je pozitivan učinak.[16,17] Također, nema ni univerzalno prihvaćene ni studijom utvrđene razine porasta CA 15-3 koja bi značila rasap bolesti. U svjetlu ovih činjenica preporuke se razlikuju.

Prema Europskoj grupi za tumorske biljege (*European Group on Tumor Markers,* – EGTM), tumorski biljezi (CA 15-3 i CA 27.29) povezani s CEA i MUC-1 trebali bi se određivati u postoperativnom praćenju bolesnica s karcinomima dojke. Nasuprot tomu, ekspertni panel Američkog društva kliničke onkologije (*American Society of Clinical Oncology*, ASCO) suprotnog je stajališta što se tiče primjene serumskih tumorskih biljega u praćenju asimptomatskih osoba nakon kurativnoga kirurškog zahvata.[18] Ni recentno ažurirane smjernice NCCN ne podupiru upotrebu CA 15-3 i CEA u ovoj indikaciji.[19]

Međutim, određivanje tumorskih biljega CEA i CA 15-3 uz radiološke pretrage preporučuje se pri praćenju učinka liječenja u metastatskoj bolesti. Osobito je važna uloga tumorskih biljega u situacijama kada je praćenje radiološkim pretragama neprikladno ili otežano.[20] Ipak, tumorski se biljezi ne smiju rabiti sami u praćenju odgovora na terapiju uznapredovale bolesti.[18] Valja naglasiti da je moguć i prolazni porast tumorskih biljega nakon započinjanja kemoterapijskog liječenja metastatske bolesti, ali on nije odraz njezine progresije.[21]

3. CA 125 u karcinomima jajnika

U žena s epitelnim rakom jajnika njih 80% ima vrijednosti CA 125 iznad 35 kU/L, od toga 50 – 60% u kliničkom stadiju I, 90% u stadiju II te više od 90% u stadijima III i IV. Koncentracije koreliraju s proširenošću bolesti i njezinim stadijem.[22]

Zbog nedostatka osjetljivosti i specifičnosti određivanje CA 125 ne smatra se prikladnom metodom probira zdravih, asimptomatskih žena na rak jajnika. Iznimka su žene s hereditarnim sindromima raka jajnika, kod kojih se određivanje CA 125 u kombinaciji s transvaginalnim ultrazvučnim pregledom smatra prikladnom metodom koja bi mogla biti korisna pri ranom otkrivanju raka jajnika te posljedično tomu i intervenciji.[23] Smatra se da se tumorski biljeg CA 125 ne bi trebao rabiti kao metoda probira za rak jajnika kod zdravih žena izvan kontroliranih kliničkih studija.[22,24]

Najveća vrijednost CA 125 je u razlikovanju benignih od malignih masa u zdjelici kod postmenopauzalnih žena te pri praćenju učinka kemoterapije kod žena oboljelih od karcinoma jajnika.[24]

Korist od praćenja CA 125 nakon završenog liječenja karcinoma jajnika istraživala se u prospektivnoj kontroliranoj kliničkoj studiji čiji su rezultati preliminarno objavljeni na godišnjem sastanku ASCO-a 2009. godine,[25] a potom i publicirani.[26] Unatoč tomu što je studija utvrdila da nema koristi od rane terapije relapsa temeljene na ranom otkrivanju određivanjem CA 125 u asimptomatskih bolesnica, NCCN ipak preporučuje da se CA 125 određuje kod žena u kojih je inicijalna vrijednost bila povišena.[24] To objašnjava time da europska studija ima određena ograničenja i manjkavosti te da same bolesnice većinom nisu sklone prestati s određivanjem tumorskog biljega.

Serumski biljeg CA 125 smatra se i prognostičkim biljegom jer njegova koncentracija, preoperativna i postoperativna, nosi znatnu prognostičku informaciju kod žena s dijagnosticiranim rakom jajnika.[27]

Istražuju se brojni drugi serumski tumorski biljezi (inhibin, CEA, CASA) kod raka jajnika, ali njihovo pravo značenje još se ispituje te se stoga ne preporučuju za uporabu u svakodnevnome kliničkom radu.

4. Tumorski biljezi u germinativnim tumorima

Germinativni tumori su tumori zametnih stanica koji nastaju najčešće u testisu, ali i u jajniku, a rjeđe ekstragonadalno; to su tzv. tumori središnje linije (retroperitoneum, medijastinum, pinealna žlijezda). Javljaju se većinom kod mladih muškaraca između 15. i 35. godine. Dijele se na seminome i neseminome (embrionalni karcinom, koriokarcinom, teratom, *yolk sac* – obično su miješani tumori). Kod germinativnih tumora određuju se tumorski biljezi AFP (alfa-fetoprotein), βHCG (beta-podjedinica korionskoga gonadotropina) i LDH (laktat dehidrogenaza). Koji će biljeg ili kombinacija biti povišeni ovisi o histološkom tipu germinativnog tumora. Tako je AFP obično povišen kod *yolk sac* tumora (tumora žumanjčane vreće), ali može biti i kod teratoma i embrionalnog karcinoma. βHCG je povišen kod ko-

riokarcinoma i miješanih tumora koji sadržavaju koriokarcinom ili stanice sinciciotrofoblasta te kod seminoma. LDH je biljeg tkivne destrukcije i ima manju specifičnost za germinativne tumore, a može biti povišen i kod seminoma (češće) i kod neseminoma te obično odražava volumen tumorske mase. Međutim, kod germinativnih tumora ne mora biti povišen ni jedan od ovih biljega.[28]

Određivanje ovih triju tumorskih biljega obavezno je pri postavljanju dijagnoze germinativnog tumora, određivanju stadija i prognoze bolesti, u praćenju učinka liječenja te u praćenju i otkrivanju relapsa bolesti nakon primarnog liječenja.

Vrijednost tumorskih biljega poslije orhidektomije određuje pripadnost rizičnoj grupi na osnovi koje se određuje liječenje. Važno je pritom znati da je vrijeme poluživota u serumu za AFP 5 – 7 dana, a za βHCG 2 – 3 dana.[29]

Međunarodna kolaborativna grupa za tumore zametnih stanica (*International Germ Cell Cancer Collaborative Group* – IGCCCG) još je 1997. godine napravila klasifikaciju bolesnika u tri rizične grupe (dobra, srednja i loša prognoza), analizirajući pet tisuća bolesnika koji su bili liječeni kemoterapijom na bazi cisplatine. Našli su da je kod neseminoma vrijednost tumorskih biljega prije liječenja, uz lokalizaciju primarnog tumora (testis, retroperitoneum, medijastinum), prisutnost ili odsutnost neplućnih metastaza (jetra, mozak, kosti), neovisni prognostički čimbenik o kojem ovisi vrijeme do progresije bolesti. Kod seminoma je važnija prisutnost ili odsutnost neplućnih metastaza.[30]

Koliko je važna uloga tumorskih biljega u germinativnim tumorima pokazuje ovo: 1. katkad se samo na osnovi povišenih vrijednosti AFP-a i/ili βHCG-a, bez histološke potvrde o kojoj se vrsti tumora radi, započinje hitno liječenje kemoterapijom na bazi cisplatine ako je bolesnik u težem općem stanju, kao npr. kod koriokarcinoma, 2. što je veće povišenje vrijednosti tumorskih biljega, to je lošija prognoza bolesti, 3. praćenje pada vrijednosti tumorskih biljega tijekom liječenja kemoterapijom jasno pokazuje odgovor na liječenje, kao što povišenje vrijednosti pokazuje refraktornost na kemoterapiju, 4. tumorski biljezi mogu biti prvi znak relapsa bolesti bez još vidljiva radiološkog dokaza.

5. Tumorski biljezi u kolorektalnim tumorima

Kolorektalni karcinom bio je jedno od prvih tumorskih sijela u kojima je serumski tumorski biljeg, karcinoembrionalni antigen (CEA) upotrijebljen kao pomoć u otkrivanju i liječenju oboljelih. CEA se rabi pri određivanju prognoze, praćenju nakon kurativne resekcije te u praćenju učinka liječenja.

CEA u ranom otkrivanju kolorektalnog karcinoma

Nedostatak senzitivnosti i specifičnosti u kombinaciji s niskom prevalencijom u zdravoj populaciji sprječavaju upotrebu CEA u probiru kolorektalnog karcinoma.[31–33] Ni ASCO ni EGTM, kao ni panel NACB ne preporučuju CEA kao metodu probira zdrave populacije za rani kolorektalni karcinom.[34,35]

CEA pri određivanju prognoze i praćenju nakon kurativne resekcije

Preoperativna razina CEA može nam dati prognostičku informaciju neovisnu o stadiju bolesti.[33,36] Međutim, ne bi se smjela rabiti pri selekcioniranju bolesnika za adjuvantno liječenje.[34,35] Prema rezultatima nekoliko metaanaliza, intenzivno praćenje bolesnika, koje uključuje redovito serijsko određivanje CEA, nakon kurativne resekcije pokazuje umjerenu, ali statistički značajnu prednost u preživljenju u odnosu prema onima s minimalnim praćenjem, odnosno bez njega. Prema preporuci panela EGTM, značajnim porastom CEA smatra se porast za najmanje 30% u odnosu prema prethodnoj vrijednosti. Takav se porast mora potvrditi uzimanjem drugog uzorka nakon mjesec dana. Ako i ta vrijednost bude povišena, bolesnika treba podvrgnuti dodatnoj slikovnoj obradi.[35] Međutim, takav porast nije potvrđen u kliničkim studijama. Prema ASCO-ovim smjernicama, CEA bi se trebalo mjeriti svaka tri mjeseca kod bolesnika stadija II i III CRC-a tijekom najmanje tri godine nakon dijagnoze.[34,37] Panel NACB podupire ovu preporuku,[20] dok NCCN-ove smjernice za praćenje bolesnika s kolorektalnim karcinomom preporučuju mjerenje CEA svaka tri do šest mjeseci postoperativno tijekom prve dvije godine, a potom svakih šest mjeseci do ukupno pet godina.[21,38]

CEA u praćenju učinka sistemskog liječenja metastatske bolesti

U posljednje se vrijeme prognoza bolesnika s uznapredovalim CRC-om znatno poboljšala zahvaljujući uvođenju novih lijekova irinotekana i oksaliplatine te monoklonskih protutijela, kao što su bevacizumab (Avastin), panitumumab (Vectibix), cetuksimab (Erbitux).[39] Kod bolesnika s metastatskom bolešću koji su podvrgnuti sistemskom liječenju također se preporučuje određivanje vrijednosti CEA, a potvrđeni porast njegove vrijednosti veći od 30% uglavnom upućuje na progresiju bolesti. ASCO-ove i EGTM-ove smjernice upozoravaju na oprez u interpretaciji porasta CEA tijekom rane faze sistemskog liječenja jer određeni lijekovi (npr. 5-fluorouracil i leukovorin, oksaliplatina) mogu uzrokovati prolazni porast razine CEA u odsutnosti progresije bolesti.[35]

6. CA 19-9 u karcinomima gušterače

CA 19-9 dobro je validiran i klinički koristan serumski biljeg u karcinomima gušterače i bilijarnog stabla, ali nije tumorski specifičan jer može biti povišen u mnogim vrstama tumora, osobito u prisutnosti bilijarne opstrukcije, bilo maligne ili benigne.[40] Njegova se vrijednost ispitivala u probiru, tijekom dijagnostičke obrade, u procjeni stadija, određivanju resektabilnosti, kao prognostičkog čimbenika nakon resekcije te kao prediktivnog čimbenika odgovora na sustavnu terapiju.[41] U simptomatskih bolesnika osjetljivost ovog biljega je 79 – 81%, specifičnost 82 – 90%, ali uz nisku prediktivnu vrijednost, što ga čini neprikladnim za uporabu u probiru.[42]

Iako preoperativni CA 19-9 korelira sa stadijem i resektabilnošću karcinoma gušterače, ne preporučuje se njegova samostalna upotreba u tu svrhu, već samo kao dodatak uobičajenim slikovnim metodama i histološkoj analizi. Postoperativna vrijednost CA 19-9 bolji je prognostički čimbenik od preoperativne.[43,44]

Postoperativni porast CA 19-9 ne može se smatrati potvrdom povrata ili diseminacije bolesti, već se mora potvrditi slikovnim radiološkim metodama ili/i biopsijom. Kod bolesnika s lokalno uznapredovalom ili metastatskom bolešću podaci o samostalnoj uporabi CA 19-9 u praćenju odgovora na kemoterapiju nisu potpuno konzistentni.[45–47] Uobičajeno je mjerenje na početku liječenja uznapredovale bolesti te potom svakih jedan do tri mjeseca. Porast sugerira progresiju bolesti, ali se ona mora potvrditi i drugim metodama, slikovnim i/ili patohistološkim.[34]

7. Tumorski biljezi u ostalim solidnim tumorima

Analizirajući publicirane studije koje su ispitivale značenje serumskih tumorskih biljega u ostalim tumorskim sijelima (jetri, štitnjači, plućima, mokraćnome mjehuru, grlu maternice i želucu), došlo se do ovih zaključaka: alfa-fetoprotein (AFP) može se koristiti za rano otkrivanje hepatocelularnog karcinoma (HCC) u bolesnika s kroničnim hepatitisom ili cirozom povezanima s infekcijom virusom hepatitisa B ili C. Kod takvih bolesnika preporučuje se praćenje serumske koncentracije AFP-a u šestomjesečnim intervalima. Pritom je važno imati na umu da je kod 20 – 40% bolesnika s hepatitisom ili jetrenom cirozom prisutna povišena koncentracija AFP-a iznad 10 μg/L. Za potvrdu dijagnoze hepatocelularnog karcinoma potrebna je koncentracija AFP-a viša od 200 μg/L, kod bolesnika s cirozom jetre uz tipičnu hipervaskularnu leziju veću od dva centimetra. Uz radiološke pretrage AFP je važan i u praćenju odgovora na liječenje HCC-a.[48]

Serumski tiroglobulin određuje se poslije inicijalne ablativne terapije (tiroidektomija ili radiojodna ablacija) kod karcinoma štitnjače svakih 6 – 12 tjedana radi otkrivanja rezidualne ili rekurentne bolesti. Prije samog zahvata i radiojodne terapije njegovo određivanje nije specifično. Nije se pokazala ni korist od određivanja razine TSH i tiroglobulina u probiru. Može se određivati dok bolesnik uzima tiroksin, ali test je senzitivniji ako ga prestane uzimati ili se uzme rekombinantni TSH kako bi se podigla serumska razina TSH. Ako je serumska razina Tg prilikom supresije TSH-om iznad 2 ng/L, u 50% bolesnika otkrije se lokalizirana rezidualna ili rekurentna bolest, dok se u daljnjih 30% bolesnika s takvim vrijednostima Tg ona otkrije u iduće 3 – 5 godina.[49,50]

U tumorima pluća osim CEA ispitivani su još i CYFRA 21-1 (fragment citokreatin 19) čije su povišene vrijednosti nađene kod oboljelih od tumora nemalih stanica (tumori pločastih stanica i adenokarcinomi), te NSE (enolaza specifična za neuron) kod mikrocelularnih tumora. Senzitivnost im nije velika, tako kod CYFRA 21-1 iznosi 65% za sve tumore nemalih stanica, 70,3% za tumore pločastih stanica, dok je za adenokarcinome još i manja (oko 45,5%). Iako se razine navedenih tumorskih biljega znatno povisuju u uznapredovalim stadijima tumora pluća, većina trenutačno aktualnih smjernica za dijagnostiku, liječenje i praćenje oboljelih od tumora pluća ne podupire njihovo određivanje u rutinskome kliničkom radu.[51,52]

Nekoliko je tumorskih biljega iz urina ispitivano u karcinomu mokraćnog mjehura, ali do sada nijedan ne može zamijeniti rutinsku cistoskopiju i citologiju u postupcima s oboljelima od ove vrste tumora.[53]

Premda su karcinoembrionalni antigen i CA 19-9 pretpostavljeni biljezi za karcinom želuca i karcinom pločastih stanica cerviksa, nijedan od njih još se ne preporučuje u rutinskome kliničkom radu.[54]

Zaključak

Prema trenutačno dostupnim spoznajama, najveća korist od određivanja tumorskih biljega jest u postoperativnom praćenju radikalno operiranih bolesnika i praćenju učinka terapije kod bolesnika s uznapredovalom bolesti. Unatoč relativno dobro ustaljenoj primjeni tumorskih biljega u gore navedene svrhe, potrebno je naglasiti nekoliko činjenica.

Nijedan od trenutačno dostupnih tumorskih biljega nije povišen u serumu svih bolesnika s određenom malignom bolesti, pa čak ni u situaciji kada se radi o uznapredovalom stadiju.

Jednokratno povišenje ili sniženje vrijednosti tumorskog biljega ne bi smjelo uzrokovati automatsku promjenu terapijskog pristupa, već bi prvo trebalo ponoviti testiranje.

Prolazan porast vrijednosti tumorskog biljega može se zamijetiti i nakon početka onkološkog liječenja. Obično se pojavljuje kao prolazna vršna vrijednost (*peak*), a rezultat je bilo apoptotičke, bilo nekrotičke smrti tumorskih stanica posredovane specifičnim liječenjem, a nije posljedica progresije bolesti.

Benigne bolesti također mogu dovesti do porasta vrijednosti tumorskih biljega, a taj porast može biti prolazan ili trajan, ovisno o specifičnom poremećaju. Porast primijećen kod benignih bolesti rijetko je kada toliko velik kao što je to u uznapredovaloj malignoj bolesti.

Učinak serijskog mjerenja razine tumorskih biljega na ishod bolesnika u brojnim malignim bolestima još je nerazjašnjen. Međutim, postoje neki tumori u kojima je uloga tumorskih biljega nezamjenjiva, kao što je to kod germinativnih tumora i karcinoma prostate. Isto tako, određivanje CEA u praćenju bolesnika nakon kurativne resekcije kolorektalnog karcinoma ima statistički značajan učinak na preživljenje. Ipak, za mnoge tumorske biljege nema dovoljno čvrstih dokaza da njihovo određivanje donosi kliničku korist. To se osobito odnosi na CA 19-9 u karcinomu gušterače, zatim NSE, kromogranin i kalcitonin u neuroendokrinim tumorima te na specifične citokeratine u nekoliko različitih tipova karcinoma.

Najvažniji preduvjet za racionalnu primjenu tumorskih biljega u dijagnostici i praćenju tijeka malignih tumora jest stjecanje potrebnih teoretskih znanja, ali isto tako i pažljivo promišljanje financijskih i psiholoških učinaka njihova nekritičkog određivanja. Osim generiranja velikih i često nepotrebnih troškova neopravdano i prečesto određivanje tumorskih biljega znatno smanjuju kvalitetu života onkoloških bolesnika i njihovih obitelji. Osobito se to odnosi na nepotrebno određivanje u sklopu »defenzivne« medicine i propisivanje svih dostupnih tumorskih biljega u sklopu sistematskih pregleda. Stoga je ovaj pregledni članak malen doprinos racionalizaciji primjene tumorskih biljega u svakodnevnoj praksi.

LITERATURA

1. *Sturgeon CM, Hoffman BR, Chan DW i sur.* National Academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. Clin Chem 2008;54:e1–10.
2. *Schmoll HJ, Van't Veer L, Vermorken J, Schrijvers D.* Handbook of cancer diagnosis and treatment evaluation. Informa Healthcare N Y 2009, str. 13–20.
3. *Trape J, Fielella X, Alsina-Donadeu M, Juan-Pereira L, Bosch-Ferrer A, Rigo-Bonnin R.* Increased plasma concentrations of tumour markers in the absence of neoplasia. Clin Chem Lab Med 2011;49(10):1605–20.
4. *Mizejewski GJ, Bellisario R, Beblowski DW, Carter TP.* Commercial radioimmunoassay kit for measurement of alpha-fetoprotein adapted for use with dried blood specimens from newborns. Clin Chem 1982; 28:1207–10.
5. *Bellini C, Bonacci W, Paridu E, Serra G.* Serum alpha-fetoprotein in newborns. Clin Chem 1998;44:2548–50.
6. *Petri M, Ho AC, Patel J, Demers D, Joseph JM, Goldman D.* Elevation of maternal alpha-fetoprotein in systemic lupus erythematosus: a controlled study. J Rheumatol 1995;22:1365–8.
7. *Moncayo R, Moncayo HE.* A new endocrinological and immunological syndrome in SLE: elevation of human chorionicgonadotropin and of antibodies directed against ovary and endometrion antigens. Lupus 1995;4:39–45.
8. *Scagnolari C, Bellomi F, Trombetti S i sur.* Expression of biomarkers of interferon type I in patients suffering from chronic diseases. Clin Exp Immunol 2007;147:270–6.
9. *Faggiano P, D'Aloia A, Brentana L i sur.* Serum levels of different tumour markers in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2005;7:57–61.
10. *Klapdor U, Klapdor R, Helferich G i sur.* CA 19-9 and CA 125 in the course of acute and chronic non-malignant disease of the gastrointesti-

nal tract. U: Greten H, Klapdor R, ur. New tumour associated antigens. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1985, str. 60–8.
11. *Wong RC, Klingberg S, Wilson R.* CA 15-3 and cancer associated serum antigen assays are alternatives to the KL-6 assay for measuring serum MUC-1 levels in patients with interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. J Rheumatol 2002;29:2021–2.
12. *Zelefsky MJ, Eastham JA, Sartor AO.* Cancer of the prostate. U: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, ur. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011, str. 1220–79.
13. *NCCN [National Comprehensive Cancer Network] Clinical Practice Guidelines in Oncology.* Prostate Cancer Early Detection. Version 1. 2014. Datum posljednjeg pristupa: 28. 3. 2015.
14. *Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J i sur.* Prostate Cancer. European Association of Urology 2014.
15. *NCCN [National Comprehensive Cancer Network] Clinical Practice Guidelines in Oncology.* Prostate Cancer. Version 1.2015. Datum posljednjeg pristupa: 28. 4. 2015.
16. *Nicolini A, Anselmi L, Michelassi C, Carpi A.* Prolonged survival by 'early' salvage treatment of breast cancer patients: a retrospective 6-year study. Br J Cancer 1997;76:1106–11.
17. *Kovner F, Merimsky O, Hareuveni M, Wigler N, Chaitchik S.* Treatment of disease-negative butmucin-like carcinoma-associated antigen-positive breast cancer patients with tamoxifen: preliminary results of a prospective controlled randomized trial. Cancer Chemother Pharmacol 1994;35:80–3.
18. *Harris L, Fritsche H, Mennel R i sur.* American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. J Clin Oncol 2007;25:5287–312.
19. *NCCN [National Comprehensive Cancer Network] Clinical Practice Guidelines in Oncology.* Breast Cancer. Version 2.2015. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Datum posljednjeg pristupa: 28. 3. 2015.
20. *Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman U-H i sur.* National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast and ovarian cancers. Clin Chem 2008;54:e11-79.
21. *Hayes DF, Kiang DT, Korzum AH, Tondini C, Wood WC, Kufe DW.* CA 15-3 and CEA spikes during chemotherapy for metastatic breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1998;7:38.
22. *Munkarah A, Chatterjee M, Tainsky MA.* Update on ovarian cancer screening. Curr Opin Obstetr Gynecol 2007;19:22– 6.
23. *NCCN [National Comprehensive Cancer Network] Clinical Practice Guidelines in Oncology.* Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 2.2014. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf. Datum posljednjeg pristupa: 28. 3. 2015.
24. *NCCN [National Comprehensive Cancer Network] Clinical Practice Guidelines in Oncology.* Ovarian cancer. Version 1.2015. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Datum posljednjeg pristupa: 28. 3. 2015.
25. *Society of Gynecologic Oncology.* Dostupno na: https://www.sgo.org/newsroom/position-statements-2/use-of-ca125-for-monitoring-ovarian-cancer/ Datum posljednjeg pristupa: 28. 3. 2015.
26. *Rustin G, van der Burg ME, Griffin CL i sur.* Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. Lancet 2010;376(9747):1155–63.
27. *Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Negri S, Cristofani R, Genazzani AR.* The predictive and prognostic value of serum CA 125 half-life during paclitaxel/platinum-based chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2004;93:131–6.
28. *Bosl GJ, Feldman DR, Bajorin DF i sur.* Cancer of the testis. U: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, ur. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011, str. 1280–1301.
29. *Albers P, Albrecht W, Algaba F i sur.* Guidelines on Testicular Cancer. European Association of Urology 2015.
30. *NCCN [National Comprehensive Cancer Network] Clinical Practice Guidelines in Oncology.* Testicular Cancer. Version 1.2015. Datum posljednjeg pristupa: 28. 3. 2015.
31. *Fletcher RH.* Carcinoembryonic antigen. Ann Intern Med 1986;104: 66–73.
32. *Duffy MJ.* Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? Clin Chem 2001;47:624–30.
33. *Goldstein MJ, Mitchell EP.* Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. Cancer Invest 2005; 23:338–51.
34. *Locker GY, Hamilton S, Harris J i sur.* ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Clin Oncol 2006;24:5313–27.
35. *Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C i sur.* Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. Eur J Cancer 2003;39:718–27.
36. *Watine J, Miedouge M, Friedberg B.* Carcinoembryonic antigen as an independent prognostic factor of recurrence and survival in patients resected for colorectal liver metastases: a systematic review. Dis Colon Rectum 2001;44:1791–9.
37. *Desch CE, Benson AB 3rd, Somerfield MR i sur.* Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. J Clin Oncol 2005;23:8512–9.
38. *NCCN [National Comprehensive Cancer Network] Clinical Practice Guidelines in Oncology.* Colon cancer. Version 2.2015. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Datum posljednjeg pristupa: 28. 3. 2015.
39. *Meyerhardt JA, Mayer RJ.* Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med 2005;352:476–87.
40. *Safi F, Roscher R, Bittner R, Schenkluhn B, Dopfer HP, Beger HG.* High sensitivity and specificity of CA 19-9 for pancreatic carcinoma in comparison to chronic pancreatitis. Serological and immunohistochemical findings. Pancreas 1987;2(4):398–403.
41. *Morris-Stiff G, Taylor MA.* CA 19-9 and pancreatic cancer: Is it really that good? J Gastrointest Oncol 2012;3(2):88–9.
42. *Ballehaninna UK, Chamberlain RS.* The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. J Gastrointest Oncol 2012; 3:105–19.
43. *Hartwig W, Strobel O, Hinz U i sur.* CA 19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. Ann Surg Oncol 2013;20(7):2188–96.
44. *Kondo N, Murakami Y, Uemura K i sur.* Prognostic impact of perioperative serum CA 19-9 levels in patients with resectable pancreatic cancer. Ann Surg Oncol 2010;17(9):2321–9.
45. *Wong D, Ko AH, Hwang J, Venook AP, Bergsland EK, Tempero MA.* Serum CA 19-9 decline compared to radiographic response as a surrogate for clinical outcomes in patients with metastatic pancreatic cancer receiving chemotherapy. Pancreas 2008;37(3):269–74.
46. *Pelzer U, Hilbig A, Sinn M i sur.* Value of carbohydrate antigen 19-9 in predicting response and therapy control in patients with metastatic pancreatic cancer undergoing first-line therapy. Front Oncol 2013;14;3:155.
47. *Hess V, Glimelius B, Grawe P i sur.* CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2008 9(2):132–8.
48. *Jelic S.* Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:iv41–5.
49. *NCCN [National Comprehensive Cancer Network] Clinical Practice Guidelines in Oncology.* Thyroid Carcinoma. Version 2.2015. Datum posljednjeg pristupa: 13. 1. 2016.
50. *Gibelli B, Tredici P, De Cicco C i sur.* Preoperative determination of serum thyroglobulin to identify patients with differentiated thyroid cancer who may present recurrence without increased thyroglobulin. Acta Otorhinolaryngol Ital 2005;25(2):94–9.
51. *Burghuber OC, Worofka B, Schernthaner G i sur.* Serum neuron-specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer. Cancer. 1990;65(6):1386–90.
52. *Wieskopf B, Demangeat C, Purohit A i sur.* Cyfra 21-1 as a biologic marker of non-small cell lung cancer. Evaluation of sensitivity, specificity, and prognostic role. Chest 1995;108(1):163–9.
53. *Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofmann BR i sur.* National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Liver, Bladder, Cervical, and Gastric Cancers. Clin Chem 2010;56:e1-48.
54. *Jackson C, Cunningham D, Oliveira J, On behalf of the EGWG.* Gastric cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:iv34–6.

ULOGA TRANZICIJSKE KLINIKE U ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI ADOLESCENATA S KRONIČNOM UPALNOM BOLESTI CRIJEVA

THE ROLE OF TRANSITION CLINIC IN THE HEALTH CARE OF ADOLESCENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

TENA TRBOJEVIĆ, IVA HOJSAK, LANA IVKOVIĆ, SANJA KOLAČEK*

Deskriptori: Upalne bolesti crijeva – liječenje; Kronična bolest – liječenje; Kontinuirana zdravstvena skrb – organizacija, trend; Prelaz u zdravstvenu skrb odraslih – organizacija, trend; Timska skrb o bolesniku; Adolescenti

Sažetak. Upalne bolesti crijeva jesu kronične bolesti probavnog sustava koje se u trećine bolesnika klinički očituju u prvih 18 godina života. Stjecanjem punoljetnosti pedijatrijski bolesnici prelaze u zdravstvenu skrb odraslih, koja od njih zahtijeva samostalnost i odgovornost. Adolescenti s kroničnim bolestima često nisu spremni samostalno se brinuti za svoje zdravlje. Radi osiguranja kontinuiteta zdravstvene skrbi i premošćivanja dostupnosti specijalističko-konzilijarne skrbi u odrasloj dobi nametnula se potreba za jasno strukturiranim i organiziranim prijelazom koji se naziva tranzicijskom skrbi, gdje nadzor nad bolesnikom istodobno provode liječnici pedijatrijske i internističke struke radi osposobljavanja oboljelih adolescenata za samostalno preuzimanje kontrole, bez nadzora i pomoći roditelja. Takva je skrb organizirana u mnogim razvijenim zemljama za različite kronične bolesti, a ne samo za upalne bolesti crijeva. Namjena je ovoga preglednog članka prikazati dosadašnja iskustva u organizaciji tranzicijske skrbi u razvijenim zemljama Europe te obrazložiti na koji način i zašto se to namjerava učiniti i u Zagrebu.

Descriptors: Inflammatory bowel diseases – therapy; Chronic disease – therapy; Continuity of patient care – organization and administration, trends; Transition to adult care – organization and administration, trends; Patient care team; Adolescent

Summary. Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic disease of the digestive system that occurs in one third of cases in childhood and adolescence. In the majority of patients IBD persists and relapses more or less frequently during their whole life and therefore pediatric patients, at some point, are transferred to the adult health care where autonomy and responsibility are required. However, adolescents with inflammatory bowel disease are mostly insufficiently competent in respect to disease specific knowledge and self-management skills what can lead to poor disease outcome. Therefore, to enable adolescent patients continuing healthcare and bridging the gap between pediatric and adult services, gain independence and manage disease without parental assistance, structured and organized transition (transitional care) is required, whereby for a defined period of time health care is provided by both pediatricians and internal medicine specialists. That kind of care is carried out in many developed countries through transition clinics which have been organized for patients with a wide spectrum of chronic diseases, IBD included. The aim of this review is to investigate current organizational aspects of the transition care for adolescents with chronic diseases, namely IBD, and to present the published experience in the developed European countries. The final goal is to justify organization of the transition care for IBD patients in Zagreb and to provide methods of the implementation of this kind of care in Zagreb.

Liječ Vjesn 2016;138:93–98

Kronična upalna bolest crijeva (engl. *inflammatory bowel disease* – IBD) zajednički je naziv za Crohnovu bolest, ulcerozni kolitis i neklasificirani kolitis. Riječ je o kroničnoj upali stijenke probavnog sustava koja se u 25 – 30% slučajeva klinički očituje već u prvih 18 godina života, a čija učestalost u posljednjim desetljećima bilježi znatan porast.[1,2] Fenotipske značajke bolesti razlikuju se u djece od onih u odraslih; u djece je češće prisutna teža klinička slika i opsežnija proširenost bolesti već prilikom dijagnoze.[3,4] Zbog toga u dječjoj dobi postoje posebni protokoli za dijagnozu bolesti,[5] praćenje i liječenje,[6,7] a zbog svih specifičnosti i zasebna – Pariška – klasifikacija bolesti.[8] Od brojnih specifičnosti dječje dobi izdvajamo da su u dijagnostici uz kolonoskopiju nužne i ezofagoduodenoskopija te enterografija magnetskom rezonancijom,[5] dok se radi terapije preferira enteralna prehrana u odnosu prema uporabi steroida.[9] Zaostatak u rastu osobitost je pedijatrijskog IBD-a, a omogućavanje normalnog rasta i spolnog razvoja važno je obilježje dobre kontrole bolesti.[9] Budući da je riječ o kroničnoj bolesti, za povoljnu dugoročnu prognozu važna je i dobra suradnja s roditeljima, koji u djece preuzimaju gotovo sve obaveze glede kontrole uzimanja terapije i kontrole simptomatskog očitovanja bolesti. U adolescenciji, međutim, nastupaju brojne psihofizičke promjene koje dovode u pitanje kvalitetu zbrinjavanja.[10] Štoviše, promjena zdravstvenog nadzora iz mjerodavnosti pedijatra u mjerodavnost internista sljedeći je rizični čimbenik u kontinuitetu zbrinjavanja oboljelog adolescenta koji može pridonijeti pogoršanju bolesti. Slijedom svega navedenoga u mnogim se razvijenim zemljama organizira tzv. tranzicijska skrb koja podrazumijeva planirano i svrhovito usmjeravanje adolescenata s kroničnim bolestima prema zdravstvenoj zaštiti odraslih.[11] Taj važni vid zdravstvene zaštite, nažalost, u Republici Hrvatskoj nedostaje.

Ciljevi ovoga preglednog članka jesu prikazati obilježja adolescentnog razdoblja u zbrinjavanju kroničnih bolesti općenito i IBD-a specifično, razloge zbog kojih je preporuč-

* **Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu Klinike za dječje bolesti Zagreb, Zagreb** (prof. dr. sc. Sanja Kolaček, dr. med.; dr. sc. Iva Hojsak, dr. med.; Lana Ivković, dr. med., Tena Trbojević, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. T. Trbojević, Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, e-mail: tena.trbojevic@gmail.com

Primljeno 3. srpnja 2015., prihvaćeno 21. ožujka 2016.

ljivo utemeljiti tranzicijsku skrb, prikazati dosadašnja iskustva i moguće načine njezina provođenja te ukratko opisati na koji to način namjeravamo učiniti u Zagrebu.

Metode

Radi sažimanja postojećih znanja i iskustava s tranzicijskom skrbi općenito te poglavito u adolescenata s IBD-om pregledana je sva literatura dostupna u bazama *(PubMed, Ovid, Google Scholar)* od 1990. godine do veljače 2015. godine. Prilikom pretraživanja ključne su riječi bile tranzicija, transfer, kronična bolest, pedijatrijska i adultna skrb te IBD. Također, pretražili smo listu referencija članaka radi pronalaska potencijalnih publikacija koje smo mogli propustiti u pretraživanju.

Tablica 1. *Razlike u skrbi bolesnika s IBD-om u dječjoj i odrasloj dobi*
Table 1. *Differences between pediatric and adult care system in IBD patients*

Skrb u dječjoj dobi / Pediatric care	Skrb u odrasloj dobi / Adult care
Praćenje rasta i razvoja / Screening for pubertal delay and growth failure	Očuvanje plodnosti i trudnoće, prevencija karcinoma / Reproductive health and carcinoma surveillance
Orijentirano obitelji, roditelji odlučuju / Family focused, parents make decisions	Partnerski odnos bolesnika i liječnika / Partnership between patient and healthcare provider
Pasivna uloga bolesnika, minimalna autonomnost / Passive participation of patient, reduced autonomy	Samostalnost u dogovaranju kontrolnih pregleda i osiguranju potrebne terapije / Autonomy in appointment booking and management of care
Pedijatri provode više vremena s bolesnikom / Pediatricians provide more time with patient	Kraći pregledi / Business like, short appointments
Endoskopski pregledi u općoj anesteziji ili sedaciji / Endoscopy in general anesthesia or sedation	Endoskopski pregledi bez anestezije, rijetko u sedaciji / Endoscopy without anesthesia, rarely in sedation
Sklonost bolesnika rizičnom ponašanju i utjecaju vršnjaka, upis na fakultet, traženje posla / Risk behavior and peer pressure, admission to college, employment	Ostvarenje karijere, roditeljstvo / Career progression, becoming a parent

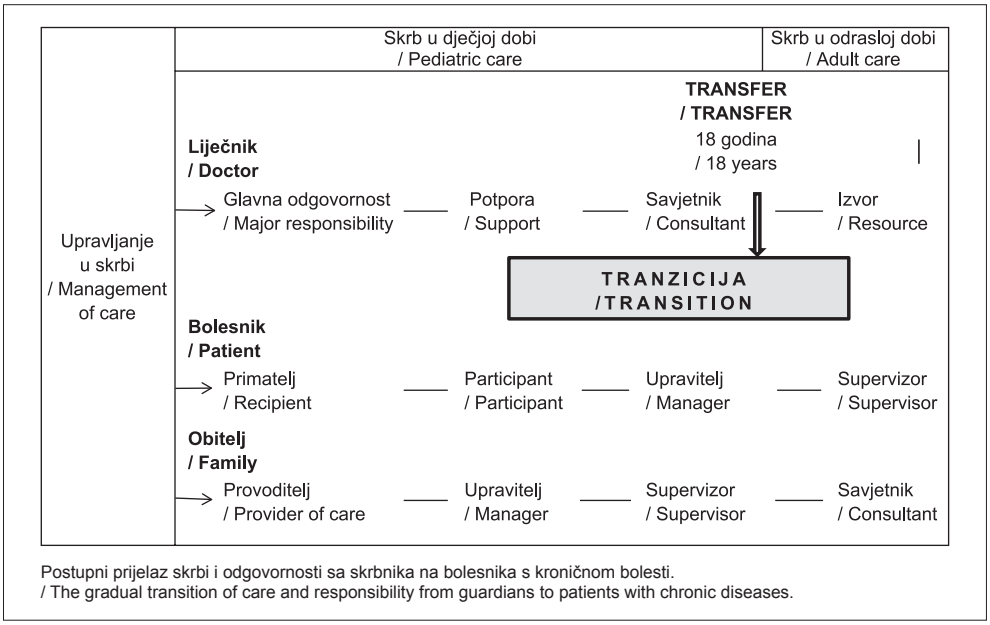
Specifičnosti adolescentnog razdoblja u zbrinjavanju kroničnih bolesti

Prijelaz u zdravstvenu skrb odraslih javlja se u osjetljivu razvojnom razdoblju – adolescenciji.[2,10,12] Adolescenciju karakteriziraju nagli rast i spolni razvoj te specifične psihosocijalne promjene koje uključuju razvoj identiteta, stajališta i samostalnosti, kao i sklonost rizičnom ponašanju i utjecaju vršnjaka.[2,10,13] Adolescenti s kroničnim bolestima negiraju tegobe kako bi se manje razlikovali od zdravih vršnjaka, skloni su neredovito uzimati terapiju i slabije prihvaćaju mišljenja roditelja i liječnika, što utječe na uspješnost liječenja.[14] Primjerice, studije su pokazale da upravo u toj dobi bolesnici s dijabetesom pokazuju lošiju glikemijsku kontrolu, češće su hospitalizirani zbog akutnih komplikacija, dok transplantirani bolesnici imaju veći rizik od gubitka transplantata.[9,15]

Prijelaz u zdravstvenu skrb odraslih osoba dodatno otežavaju razlike pedijatrijske i adultne skrbi koje se zbog svoje važnosti navode u zasebnoj tablici 1.[16,17] Skrb u dječjoj dobi orijentirana je praćenju rasta i razvoja, a brigu za bolesnika vodi liječnik u suradnji s roditeljima bolesnika.[16] U odrasloj je dobi skrb usmjerena prevenciji komplikacija poput maligne alteracije te očuvanju reproduktivnih funkcija, a odluke o liječenju donosi i provodi bolesnik sam u konzultaciji s liječnikom.[17]

Specifičnosti adolescenata s IBD-om

Crohnova bolest u djece i adolescenata često zahvaća i tanko i debelo crijevo te gornji probavni sustav, a 3/4 djece i adolescenata s ulceroznim kolitisom u trenutku dijagnoze imaju zahvaćeno cijelo debelo crijevo.[13] Slijedom navedenoga bolest je najčešće puno teža u usporedbi s odraslim bolesnicima. Štoviše, u trenutku prijelaza u skrb internista adolescenti s IBD-om najčešće su već na dugotrajnoj imunomodulatornoj ili biološkoj terapiji, mnogi su već bili na kirurškom zahvatu, a zbog dugotrajnosti bolesti posebno su opterećeni rizikom od razvoja maligniteta.[16,18] IBD u ado-



Postupni prijelaz skrbi i odgovornosti sa skrbnika na bolesnika s kroničnom bolesti.
/ The gradual transition of care and responsibility from guardians to patients with chronic diseases.

Slika 1. *Tranzicijski proces i promjena odgovornosti o bolesti*
Figure 1. *Management of care and transition process*

lescenciji ima znatan učinak ne samo na fizičko već i na psihosocijalno zdravlje. U usporedbi s mlađim bolesnicima adolescenti s IBD-om skloniji su depresiji, znatno češće izostaju s nastave i izvanškolskih »slobodnih« aktivnosti te imaju lošiju kvalitetu života.[13] Promjene doživljaja tijela i seksualnosti (posebice u djevojaka i operiranih bolesnika s IBD-om) te slabije samopouzdanje, uza sve prije navedeno, može rezultirati sporijim emocionalnim sazrijevanjem i nesamostalnošću zbog čega adolescenti s IBD-om, poglavito u zdravstvenoj zaštiti, ovise o roditeljima.[13,19] Prema istraživanjima gotovo trećina adolescenata s IBD-om starijih od 18 godina nije sigurna u znakove pogoršanja bolesti, a polovini je potrebna pomoć u pribavljanju lijekova ili pri naručivanju na kontrolni pregled.[1] Štoviše, i znanje o bolesti u adolescenata s IBD-om znatno je niže od očekivanoga;[17,20,21] samo je 22% upućeno u stupanj proširenosti svoje bolesti, a 55% zna kada je bolest dijagnosticirana.[18] Adolescenti s IBD-om rjeđe dolaze na kontrolne preglede i ne uzimaju redovito lijekove,[22] a kao najčešće razloge za to navode nedostatak vremena, nuspojave lijekova, višestruku terapiju, kozmetske učinke lijekova ili smatraju da im terapija nije potrebna jer se dobro osjećaju.[23,24]

Razlozi zbog kojih je preporučljivo utemeljiti tranzicijsku skrb

Temeljem prije navedenoga ne iznenađuje podatak da 79% internista gastroenterologa smatra da mladi s IBD-om nisu spremni za prijelaz u njihovu skrb[17,19] te da i sami liječnici pokazuju nesigurnost u pristupu bolesnicima adolescentne dobi.[17] Roditeljima je svojstveno nepovjerenje u sposobnosti i adolescenta i budućih liječnika zbog čega prijelaz bez organizirane tranzicijske skrbi obično rezultira anksioznošću čitave obitelji.[2,25]

Ukupno gledajući, nepostojanje tranzicijske skrbi može uzrokovati slabiji zdravstveni nadzor, lošiji ishod liječenja, češće hospitalizacije i povećanu učestalost komplikacija bolesti.[2,25] Prema dosad provedenim istraživanjima, 40% mladih s dijabetesom i 27 – 90% mladih s kongenitalnim srčanim greškama nakon prijelaza u adultnu skrb suočeno je s gubitkom odgovarajućega zdravstvenog nadzora.[2,26] Upravo se to smatra mogućim uzrokom učestalijih kirurških zahvata, nedosljednosti u uzimanju terapije, nižeg stupnja obrazovanja, češće nezaposlenosti te veće kumulativne izloženosti zračenju u adolescenata s IBD-om koji više nisu u skrbi pedijatrijskoga gastroenterologa.[27]

U gornjem tekstu navedeni su rezultati ispitivanja u odnosu prema slabijoj kontroli bolesti u adolescenata s IBD-om nakon prestanka pedijatrijskog nadzora. S druge strane, postoje jasni podaci o pozitivnim učincima organizirane tranzicijske skrbi u bolesnika s kroničnim bolestima općenito. Nekoliko je istraživanja na primjeru šećerne bolesti pokazalo statistički značajno poboljšanje u kontroli bolesti, dok je u adolescenata s juvenilnim idiopatskim artritisom organizacija tranzicijskih programa znatno unaprijedila kvalitetu života.[9,15] Što se tiče važnosti i učinkovitosti tranzicijske skrbi u bolesnika s IBD-om dosad je objavljen samo jedan sažetak,[28] ali se trenutačno o toj temi provode opsežna istraživanja u SAD-u i Kanadi.[29,30]

Tranzicijska skrb – kada i kako organizirati

Tranzicija je dugotrajan aktivan proces prilagođen dobi, koji donosi stupnjevitu promjenu u znanju, ponašanju i stajalištima tijekom koje adolescenti trebaju naučiti biti proaktivni u svojoj medicinskoj skrbi, odnosno donositi odluke i učinkovito komunicirati s medicinskim timom.[10,31] Naglasak je pritom na postupnom prijelazu brige, ali i odgovornosti sa skrbnika (najčešće roditelja) na bolesnika s kroničnom bolesti (slika 1.).[26] Tranzicija započinje u pedijatrijskoj dobi, a završava u centrima za odrasle bolesnike koji su odgovorni za njezin uspješni završetak.[18,32,33] Što se tiče pedijatrijske skrbi, najvažnije je prepoznati u kojem je trenutku dijete spremno preuzeti dio brige za vlastitu bolest; najčešće se to događa između 10. i 12. godine života. Zadaća je pedijatra uključiti dijete već od te, relativno rane životne dobi, u proces liječenja uzimajući u obzir dob i psihofizičke sposobnosti. Prema tomu, preuzimanje brige za svoje zdravlje (odnosno bolest) valja započeti rano, ali razdoblje u kojemu se taj proces privodi kraju upravo je adolescencija.[18,32] Razvoj vještina i znanja u zbrinjavanju bolesti temelj je uspješne tranzicije.[22,31,35] Slijedom navedenoga postoje različiti upitnici, općeniti (TRAQ, UNxTRANSITION i drugi) ili specifični za određenu bolest, koji se rabe u evaluaciji potrebnih znanja i sposobnosti odnosno spremnosti za prijelaz.[1,18,20,34,36] Za bolesnike s IBD-om broj upitnika je ograničen,[14] a razvijeni su nedavno; to su IBD-*yourself*,[37] IBD – KID[38] i IBD – SES.[39]

Naspram tranziciji koja se zbiva u duljem ili kraćem vremenskom intervalu transfer je trenutačni događaj koji znači fizički prijelaz medicinske skrbi od pedijatara k internistima.[26,31,36,40] Potpuni prijelaz u skrb internista najčešće je u dobi između 16. i 20. godine života. Dosezanje punoljetnosti smatra se prihvatljivim jer se podudara sa završetkom srednjoškolskog obrazovanja i spolnog razvoja.[2,25,33,40] Stoga u Kanadi i Europi adolescenti u internističku skrb prelaze najčešće oko 18. godine, a u SAD-u oko 21. godine ili kasnije.[18,21] No, bez obzira na kronološku dob i punoljetnost, vrijeme transfera ovisno je i o zrelosti individualnog bolesnika, stanju bolesti, stupnju neovisnosti i odgovornosti u primjeni terapije, samostalnosti u brizi za zdravlje i dostupnosti liječnika adultne zdravstvene skrbi.[2,25,41] Transfer je potrebno planirati minimalno godinu dana unaprijed, a u trenutku prijelaza važno je objasniti razlike između prethodne i buduće skrbi, razmotriti buduće dijagnostičke i terapijske postupke, organizirati zajednički prvi pregled kod budućeg liječnika te sumirati medicinsku dokumentaciju jer internistima nerijetko nedostaju informacije o provedenoj dijagnostici i liječenju bolesnika kojeg prihvaćaju.[2,17,18,25,40,42] Važno je naglasiti da jedan zajednički pregled ne bi trebao biti zamjena za organizirani tranzicijski proces.[33]

Modeli organiziranja i iskustva s tranzicijskom skrbi u svijetu

Termin tranzicijskih klinika u praksi prvi se put javlja 1999. godine.[43] Razlikujemo tri skupine tranzicijskih programa: programi orijentirani adolescentima (za različite bolesti), programi specifični za bolest i programi specifični za specijalnost.[44] Tranzicijska klinika može biti organizirana u pedijatrijskom ili adultnom okružju ili postojati kao intermedijarna samostalna klinika, a u provođenju sudjeluje multidisciplinarni tim zdravstvenih radnika, liječnici i/ili medicinske sestre, pedijatrijske i adultne zdravstvene zaštite.[45] Zlatni standard u organizaciji tranzicijske klinike ne postoji.[46]

Tranzicijska se skrb danas provodi diljem svijeta u adolescenata s različitim kroničnim bolestima, a tranzicijske programe nalazimo u SAD-u, Kanadi i mnogim razvijenim zemljama Europe.[2,26] Nacionalni centar za tranzicijsku skrb u SAD-u navodi šest elemenata tranzicijske skrbi kojima bi se pedijatri i internisti trebali rukovoditi, a uključuju ade-

Tablica 2. *Iskustva u tranzicijskim programima za različite kronične bolesti*
Table 2. *Experiences of transition programs in different chronic diseases*

Kronična bolest / Chronic disease	Model tranzicijske skrbi / Models of transition care	Ishod / Outcome
Šećerna bolest/ Diabetes mellitus	Pedijatrijski koordinator i internist / Pediatrician transition coordinator and internist	↓HbA1c, veće zadovoljstvo /↓ HbA1c, favorable experience
	Klinika za mlade: pedijatrijski i adultni liječnik te medicinska sestra / Young person's diabetes clinic: diabetologist, pediatrician, pediatric and adult nurse specialist	Redovitije kontrole, ↓HbA1c / Better clinic attendance, ↓HbA1c
	Klinika za mlade: koordinator i dijabetički edukator / Young adult diabetes clinic: transition coordinator, diabetes educator	↓HbA1c, ↓hospitalizacija zbog ketoacidoze / ↓HbA1c, ↓diabetic ketoacidosis admissions
	Klinika za mlade: endokrinolozi, medicinska sestra i dijetetičar / Young adult diabetes clinic: endocrinologist, nurse educator, dietitian	U najvišoj tercili HbA1c najveći pad / Within the highest tertile of HbA1c was the largest decrease
	Koordinator / Coordinator	↓gubitka praćenja / ↓dropout rate in healthcare
	Edukacija, koordinirani transfer / Education, coordinated transfer	↓HbA1c i hipoglikemijskih epizoda / ↓HbA1c and number of hypoglycemic episodes
	Upoznavanje s adultnim sustavom prije transfera, pedijatar na prvom sastanku u adultnoj skrbi / Introduction to the adult healthcare system before transition, pediatrician attendance at the first adult healthcare visit	↓HbA1c / ↓HbA1c
Transplantirani bolesnici/ Transplanted patients	Udružena klinika; pregled bez roditelja / Joint transition clinic; without parental presence	↓odbijanja transplantata / ↓ transplant failures
	Alternirajući pregledi / Alternating visits	Bez kliničkog učinka, veće zadovoljstvo / No difference in clinical outcomes, better satisfaction
	Multidisciplinarni tim, edukacija / Multidisciplinary team, education	Kasniji gubitak presatka i nastup smrtnog ishoda, ↓godišnjih troškova za liječenje / Better time to graft loss or death, ↓annual treatment costs
	Koordinator, udružena klinika / Coordinator, joint clinic	Redovitije kontrole / Better clinic attendance
	Koordinator / Coordinator	Redovitije uzimanje terapije / Better adherence in therapy
Bolest srpastih stanica /Sickle cell disease	Upoznavanje s adultnim sistemom / Introduction to the adult healthcare system	Većina je u 3 mjeseca obavila pregled kod internista / Majority had their first adult healthcare visit within 3 months
Spina bifida /Spina bifida	Edukacija / Education	Nije bilo učinka / No difference in clinical outcomes
Kongenitalna adrenalna hiperplazija /Congenital adrenal hyperplasia	Upoznavanje s adultnim liječnikom prije transfera / Introduction to the adult healthcare provider before transfer	
Sindrom stečene imunodeficijencije /Acquired immune deficiency syndrome	Samostalna klinika s pedijatrom i adultnim liječnikom / Independent clinic with pediatrician and adult healthcare provider	Veće zadovoljstvo nakon implementacije programa / Better satisfaction after program implementation
Cistična fibroza/ Cystic fibrosis	Koordinator, pedijatar i internist / Coordinator, pediatrician, internist	
Epilepsija/ Epilepsy	Medicinska sestra / Nurse	
Juvenilni idiopatski artritis/ Juvenile idiopathic arthritis	Koordinator, edukacija / Coordinator, education	

kvatan tranzicijski program, registar bolesnika koji ulaze u tranziciju, pripremu za tranziciju (procjene spremnosti), planiranje (individualizirano provođenje tranzicije), čin transfera (priprema medicinske dokumentacije) i završetak (dostupnost pedijatra određeno vrijeme nakon transfera).[36] Do danas ne postoji suglasje o optimalnom vremenu tranzicije, odnosno kada ona mora započeti i koliko dugo treba trajati.[11,33,47] Također, postoji izrazita heterogenost u tranzicijskim modelima i ishodima, što je razvidno iz tablice 2.[47] U nekim se tranzicijskim klinikama tranzicijski proces provodi simultanim ili alternirajućim sastancima pedijatara i internista, dok se u drugima temelji na samo jednom sastanku ili se sve obavlja telefonskim putem.[15] Budući da je tranzicija uspješnija ako je dobro koordinirana, neke tranzicijske klinike imaju koordinatora – obično je to liječnik ili medicinska sestra.[16,33,36] Za adolescente s dijabetesom često se organiziraju posebne adolescentne klinike, odnosno klinike za mlade jer su odrasli bolesnici s dijabetesom obično starije dobi te su zajedničke poliklinčke ambulante mladima teže prihvatljive.[26,33]

Iskustva s tranzicijskom skrbi za adolescente s IBD-om

Baldassano i suradnici objavili su 2002. godine preporuke Sjevernoameričkoga pedijatrijskoga gastroenterološkog društva (*North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition* – NASPGHAN) za provođenje tranzicije bolesnika s IBD-om u SAD-u.[42] U Engleskoj i Irskoj oko polovine tranzicijskih klinika provodi se u pedijatrijskom okružju, četvrtina kod internista i četvrtina naizmjenično u pedijatrijskim i internističkim ambulantama, dok tranzicijski tim većinom čine mjerodavni pedijatri i internisti te specijalizirana (tranzicijska) medicinska se-

Tablica 3. *Modeli tranzicijskih klinika u bolesnika s IBD-om*
Table 3. *Models of transition care clinics in patients with IBD*

Autori (godina) /Authors (Year)	Dob ulaska u tranziciju /Age of transition	Broj intervencija /Number of visits	Tranzicijski proces /Transition process
		Multipli / Multiple	Alternirajući pregledi kod internista i pedijatra / Alternating visits with internist and pediatrician
Escher 2009. Nizozemska / Holland (16)	>14	1× na godinu / 1 yearly	
		3	
Brynt 2013. Australija /Australia (19)	–	Multipli / Multiple	Medicinska sestra / Nurse
Benchimol 2011. Kanada / Canada (21)	Kod dijagnoze bolesti / At time of diagnosis	Multipli /Multiple	Edukacija / Education
Dabadie 2008. Francuska / France (25)	18	1	Internist i pedijatar / Internist and pedatrician
Muhammed 2010. Engleska i Irska / United Kingdom and Ireland (48)	14 – 19	1 – 6 (3)	Pedijatar, internist i specijalizirana medicinska sestra / Pediatrician, internist and specialized nurse
Morgan 2012. Engleska / United Kingdom (49)	16	>1	Internist i pedijatrijska sestra za IBD ili pedijatar i medicinska sestra adultne skrbi / Internist and pediatric IBD nurse or pediatrician and adult IBD nurse

stra. U tranziciju ulaze mladi većinom u dobi od 16 godina, a prosječno se sastoji od tri sastanka prije konačnog transfera.[45] U Londonu postoje i intermedijarne adolescentne klinike u kojima se tranzicijski program provodi dva puta na tjedan za mlade između 16. i 24. godine.[12] U tranzicijskoj klinici u Nizozemskoj tranzicija se provodi na višestrukim zajedničkim sastancima oboljelog adolescenta i članova obitelji s mjerodavnim pedijatrom i internistom.[16] U Francuskoj je dobro prihvaćen jedan sastanak s pedijatrom i internistom prije transfera,[25] dok u Engleskoj 80% adolescenata i roditelja takav skraćeni pristup smatra nedostatnim i predlažu program u kojem adolescenti ostaju dok se sami ne osjete spremnim za prijelaz.[49] U Kanadi (Sickkids – the Hospital for Sick Children, Toronto) postoji tranzicijski program za različite kronične bolesti uključujući i IBD pod nazivom *The Good 2 Transition Program* u koji bolesnici ulaze od trenutka postavljanja dijagnoze.[21]

Kao što je razvidno iz gornjih podataka i iz tablice 3. najčešće se primjenjuje model zajedničke tranzicijske klinike (engl. *joint handover clinic*), odnosno razdoblje preklapajuće pedijatrijske i adultne skrbi s jednim ili nekoliko sastanaka. Međutim, organizacija tranzicijske skrbi u konačnici ovisi i o brojnim drugim čimbenicima, primjerice o zemljopisnoj povezanosti, dostupnosti liječnika i lokalnim resursima.[19,50]

Tranzicijska klinika za adolescente s IBD-om u Hrvatskoj

U Republici Hrvatskoj adolescenti s kroničnim bolestima upućuju se na liječenje internistima nakon navršene 18. godine života, odnosno poslije završetka srednjoškolskog obrazovanja. Prema našim saznanjima, organizirana tranzicijska skrb u Republici Hrvatskoj postoji samo u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta KBC-a Zagreb u suradnji s Dječjom bolnicom Srebrnjak za oboljele od kroničnih reumatskih i sistemskih upalnih bolesti dječje dobi.[51] Danas, s porastom incidencije IBD-a u dječjoj dobi, sve više adolescenata oboljelih od IBD-a prelazi u zdravstvenu skrb odraslih te se posljedično pojavljuje i problem njihove tranzicije. Znatan udio mladih s IBD-om u Republici Hrvatskoj liječi se u Referentnom centru za dječju gastroenterologiju i prehranu Klinike za dječje bolesti Zagreb, gdje je krajem 2014. godine pokrenuto osnivanje tranzicijske klinike za adolescente s IBD-om koju od 2015. godine zajednički provode pedijatrijski gastroenterolozi i internisti gastroenterolozi kliničkih odjela/zavoda s područja grada Zagreba (Klinika za dječje bolesti Zagreb, KBC Zagreb, KBC Sestre milosrdnice, KB Dubrava), uz sudjelovanje posebno educiranog koordinatora. Tranzicija se provodi na tri sastanka: a. zajednički sastanak pedijatra i internista gastroenterologa; b. zajednički sastanak obaju liječnika s oboljelim adolescentom i njegovim roditeljima i c. posljednja kontrola kod pedijatra gastroenterologa nakon čega uslijedi transfer. Učinkovitost te skrbi, praćenjem klinički mjerljivih ishoda liječenja i kvalitete života, namjerava se evaluirati nakon dvije godine.

Postojeće modele tranzicijske skrbi u Republici Hrvatskoj danas nažalost nije prepoznao Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Važnost je ovoga preglednog rada i u tome da naglasi potrebu za osnivanjem tranzicijskih ambulanta u Republici Hrvatskoj za adolescente oboljele od IBD-a i drugih kroničnih bolesti u centrima gdje se ti bolesnici liječe. Te bi bolesti trebale prepoznati i odgovarajuće institucije.

Zaključak

Tranzicijska je skrb poseban oblik zdravstvene zaštite kojom se adolescentni bolesnik priprema za prijelaz iz pedijatrijske ovlasti u ovlast internističke struke. Radi bolje kontrole bolesti i sprječavanja komplikacija provodi se za različite kronične bolesti, uključujući i IBD, u većini razvijenih zemalja svijeta.

Prvi put u Hrvatskoj u tijeku je njezino osnivanje i za adolescente s kroničnim upalnim bolestima crijeva s namjerom da ovaj oblik zdravstvene zaštite postane rutinskom praksom, to prije ako se praćenjem potvrdi poboljšana kontrola aktivnosti bolesti i/ili kvalitete života oboljelog adolescenta.

ZAHVALE

Zahvaljujemo farmaceutskim tvrtkama AbbVie, Dr. Falk Pharma/Würth, MSD, PharmaS i Alvogen/Hospira što su

prepoznale važnost osnivanja Tranzicijske klinike i uključile se u provedbu projekta.

LITERATURA

1. *Whitfield EP, Fredericks EM, Eder SJ, Shpeen BH, Adler J.* Transition readiness in pediatric patients with inflammatory bowel disease: patient survey of self-management skills. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015; 60(1):36–41.
2. *Goodhand J, Hedin CR, Croft NM, Lindsay JO.* Adolescents with IBD: the importance of structured transition care. J Crohns Colitis 2011;5: 509–19.
3. *de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S i sur.* Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. Inflamm Bowel Dis 2013;19:378–85.
4. *Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM i sur.* Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50Suppl1:S1–13.
5. *Levine A, Koletzko S, Turner D i sur.* ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58(6):795–806.
6. *Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL i sur.* Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohns Colitis 2014;8(10):1179–207.
7. *Turner D, Levine A, Escher JC i sur.* Management of Pediatic Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;55(3):340–61.
8. *Levine A, Griffiths A, Markowitz J i sur.* Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. Inflamm Bowel Dis 2011;17:1314–21.
9. *Désir B, Seidman EG.* Transitioning the paediatric IBD patient to adult care. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2003;17(2):197–212.
10. *Lu Y, Markovitz J.* Inflammatory bowel disease in adolescents: What problems does it pose? W J Gastroenterol 2011;17(22):2691–5.
11. *Blum RW, Garell D, Hodgman CH i sur.* Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. J Adolesc Health 1993;14:570–6.
12. *Goodhand J, Dawson R, Hefferon M i sur.* Inflammatory bowel disease in young people: the case for transitional clinics. Inflamm Bowel Dis 2010;16(6):947–52.
13. *Bishop J, Lemberg DA, Day A.* Managing inflammatory bowel disease in adolescent patients. Adolesc Health Med Ther 2014;5:1–13.
14. *Michaud PA, Suris JC, Viner R.* The adolescent with a chronic condition. Part II: healthcare provision. Arch Dis Child 2004;89(10):943–9.
15. *Crowley R, Wolfe I, Lock K, McKee M.* Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review. Arch Dis Child 2011;96(6):548–53.
16. *Escher JC.* Transition from pediatric to adult health care in inflammatory bowel disease. Dig Dis 2009;27:382–6.
17. *Hait EJ, Barendse RM, Arnold JH i sur.* Transition of adolescents with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care: a survey of adult gastroenterologists. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;48(1): 61–5.
18. *de Silva PS, Fishman LN.* Transition of the patient with IBD from pediatric to adult care-an assessment of current evidence. Inflamm Bowel Dis 2014;20(8):1458–64.
19. *Bryant RV, Trott MJ, Bennett A, Bampton PA, Moore DJ, Andrews JM.* Transition of care in inflammatory bowel disease: mind the gap! Theory, practice and recommendations for an Australian context. Intern Med J 2013;43(11):1171–6.
20. *Sebastian S, Jenkins H, McCartney S i sur.* The requirements and barriers to successful transition of adolescents with inflammatory bowel disease: differing perceptions from a survey of adult and paediatric gastroenterologists. J Crohns Colitis 2012;6(8):830–44.
21. *Benchimol EI, Walters TD, Kaufman M i sur.* Assessment of knowledge in adolescents with inflammatory bowel disease using a novel transition tool. Inflamm Bowel Dis 2011;17:1131–7.
22. *Bollegala N, Brill H, Marshall JK.* Resource utilization during pediatric to adult transfer of care in IBD. J Crohns Colitis 2013;7(2):e55–60.
23. *Dubinsky M.* Special issues in pediatric inflammatory bowel disease World J Gastroenterol 2008;14(3):413–420.
24. *Greenley RN, Stephens M, Doughty A, Raboin T, Kugathasan S.* Barriers to adherence among adolescents with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2010;16(1):36–41.
25. *Dabadie A, Troadec F, Heresbach D, Siproudhis L, Pagenault M, Bretagne JF.* Transition of patients with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care. Gastroentérol Clin Biol 2008;32:451–459.
26. *Philpott JR.* Transitional Care in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2011;7(1):26–32.
27. *Cole R, Ashok D, Kumar P, Razack A, Azaz A, Sebastian S.* Comparative evaluation of outcomes in adolescents with IBD on transfer from paediatric to adult health care services: a case for structured transition [abstract OC-052]. Gut 2012;61Suppl 2:A23.
28. *Ron Y, Yerushalmy-Feler A, Nachum A, Dotan I, Cohen S.* Transitional care in Inflammatory Bowel Disease – a single center experience [P421]. J Crohns Colitis 2015;9Suppl1:S291.
29. *Nguyen G, Griffiths A.* Improving OutcoMes in the Pediatric to Adult Care Transition in Inflammatory Bowel Disease (IMPACT-IBD). Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02085083.
30. *Schwartz D.* Transition study of IBD patients from pediatric gastroenterologist to adult gastroenterologist. National Library of Medicine. Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00360022.
31. *Zeisler B, Hyams JS.* Transition of management in adolescents with IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014;11(2):109–15.
32. *Pinzon JL, Jacobson K, Reiss J.* Say goodbye and say hello: the transition from pediatric to adult gastroenterology. Can J Gastroenterol 2004; 18(12):735–42.
33. *Viner R.* Transition from paediatric to adult care. Bridging the gaps or passing the buck? Arch Dis Child 1999;81(3):271–5.
34. *Fishman LN, Ziniel SI, Adrichem ME, Fernandes SM, Arnold J.* Provider Awareness Alone Does Not Improve Transition Readiness Skills in Adolescent Patients With Inflammatory Bowel Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;59(2):221–224.
35. *Van Staa A, van der Stege HA, Jedeloo S, Moll HA, Hilberink SR.* Readiness to transfer to adult care of adolescents with chronic conditions: exploration of associated factors. J Adolesc Health 2011;48:295–302.
36. *Sharma N, O'Hare K, Antonelli RC, Sawicki GS.* Transition care: future directions in education, health policy, and outcomes research. Acad Pediatr 2014;14(2):120–7.
37. *Zijlstra M, De Bie C, Breij L i sur.* Self-efficacy in adolescents with inflammatory bowel disease: a pilot study of the »IBD-yourself«, a disease-specific questionnaire. J Crohns Colitis 2013;7:e375–85.
38. *Haaland D, Day AS, Otley A.* Development and validation of a pediatric IBD knowledge inventory device: the IBD-KID. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58(3):313–9.
39. *Izaguirre MR, Keefer L.* Development of a self-efficacy scale for adolescents and young adults with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;59(1):29–32.
40. *Hait E, Arnold JH, Fishman LN.* Educate, communicate, anticipate-practical recommendations for transitioning adolescents with IBD to adult health care. See comment in PubMed Commons below Inflamm Bowel Dis 2006;12(1):70–3.
41. *El-Matary W.* Transition of children with inflammatory bowel disease: big task, little evidence. W J Gastroenterol 2009;15(30):3744–7.
42. *Baldassano R, Ferry G, Griffiths A, Mack D, Markowitz J, Winter H.* Transition of the patient with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;34:245–248.
43. *Westwood A, Henley L, Willcox P.* Transition from paediatric to adult care for persons with cystic fibrosis: patient and parent perspectives. J Paediatr Child Health 1999;35(5):442–5.
44. *Callahan ST, Winitzer RF, Keenan P.* Transition from pediatric to adult-oriented health care: a challenge for patients with chronic disease. Curr Opin Pediatr 2001;13(4):310–6.
45. *Davies IH, Jenkins HR.* Transition clinics for adolescents with chronic gastrointestinal disease in the UK and Ireland. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;36(4):505–6.
46. *Leung Y, Heyman MB, Mahadevan U.* Transitioning the Adolescent Inflammatory Bowel Disease Patient: Guidelines for the Adult and Pediatric Gastroenterologist. Inflamm Bowel Dis 2011;17(10):2169–73.
47. *McPheeters M, Davis AM, Taylor JL, Brown RF, Potter SA, Epstein RA.* Transition Care for Children With Special Health Needs. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2014. AHRQ Publication No.14-EHC027-EF. (Vanderbilt University Evidence-based Practice Center; Technical Brief No. 15.). Dostupno na: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
48. *Muhammed R, Jenkins H.* Transition clinics in paediatric gastroenterology in the United Kingdom: room for improvement. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;51(2):242.
49. *Morgan N, Greveson K, Murray C, Torrente F, Salvestrini C.* A new joint inflammatory bowel disease transition service [P072]. J Crohns Colitis 2009;3(1):17.
50. *McCartney Sara.* Inflammatory bowel disease in transition: challenges and solutions in adolescent care. Frontline Gastroenterol 2011;2:237–24.
51. *Vidović M, Mayer M, Perica M i sur.* Tranzicijska reumatološka ambulanta – naša prva iskustva. Reumatizam 2014;61(2):144.

Osvrt
Editorial

ODGOVOR ZDRAVSTVENOG SUSTAVA REPUBLIKE HRVATSKE NA MIGRANTSKU KRIZU U RAZDOBLJU OD 16. RUJNA DO 31. PROSINCA 2015.

RESPONSE OF CROATIAN HEALTH CARE SYSTEM TO MIGRANT CRISIS IN THE PERIOD FROM SEPTEMBER 16 TO DECEMBER 31, 2015

MAJA GRBA-BUJEVIĆ, MAJA DRAGOSAVAC, NATAŠA JANEV-HOLCER, DAMIR VAŽANIĆ*

Deskriptori: Migranti – statistički podatci; Zdravstvo – organizacija; Zdravstvene službe; Hrvatska

Sažetak. Dolaskom prvog vala migranata u Republiku Hrvatsku 16. rujna 2015. godine Vlada Republike Hrvatske donosi odluku o osnivanju Stožera za koordinaciju aktivnosti u povodu dolaska migranata. U rad državnog Stožera uključeno je i Ministarstvo zdravlja. Sukladno zakonskim ovlastima Krizni stožer Ministarstva zdravlja provodio je aktivnosti radi organizacije i funkcioniranja odgovarajuće zdravstvene zaštite migranata. U početnome migrantskom valu zdravstvena skrb za migrante pružana je u privremenom izbjegličkom kampu Opatovac i na graničnim prijelazima, a zatim u zimskome prihvatno-tranzitnom centru Slavonski Brod. Od početka migrantske krize pa do kraja 2015. godine kroz Hrvatsku je prošlo više od 550 tisuća migranata, a 21.694 osobe zatražile su zdravstvenu skrb.

Descriptors: Transients and migrants – statistics an numerical data; Delivery of health care – organization and administration; Health services – utilization; Croatia

Summary. With the arrival of the first wave of migrants in the Republic of Croatia on September 16, 2015, the Croatian Government adopted a Decision on the establishment of the State's Headquarters for coordination of migrant related activities, in whose work the Ministry of Health was included as well. In accordance with the statutory powers, the Crisis Headquarters of the Ministry of Health carried out the activities with the goal of organization and functioning of healthcare. In the initial wave of migration, health care was provided in the temporary refugee camp Opatovac, as well as at border crossings, after which followed the Winter Transit Center in Slavonski Brod. Since the beginning of the migrant crisis until the end of 2015 more than 550 thousand migrants passed through Croatia, out of which 21.694 people requested medical care.

Liječ Vjesn 2016;138:99–103

Kao posljedica ratova i opće nestabilnosti na području Sirije, Afganistana, Iraka i drugih zemalja Bliskog istoka i Afrike na europski je kontinent morskim putem samo u 2015. godini migriralo više od 920 tisuća ljudi. Od tog broja njih više od 769 tisuća u Europu je ušlo tzv. balkanskom rutom preko Grčke, Makedonije i Srbije.[1] Migrantska kriza u Republici Hrvatskoj započela je 16. rujna 2015. godine kada je kao posljedica migrantskog vala te zatvaranja granice između Srbije i Mađarske prvih 1300 migranata iz Sirije, Afganistana i drugih zemalja Bliskog istoka i Afrike prešlo granicu s Hrvatskom. Do 31. prosinca 2015., u razdoblju od tri mjeseca, broj migranata koji su ušli u Republiku Hrvatsku te nastavili put preko Slovenije i Mađarske prema zemljama zapadne Europe premašio je broj od 550 tisuća.[2]

Na temelju članka 31. stavka 2. Zakona o Vladi Republike Hrvatske[3] Vlada je na 253. sjednici, održanoj 17. rujna 2015., donijela Odluku o osnivanju Stožera za koordinaciju aktivnosti u povodu dolaska migranata u Republiku Hrvatsku.[4] Sukladno navedenoj Odluci za organizacijske i administrativno-tehničke poslove u ime Stožera zaduženo je Ministarstvo unutarnjih poslova, a uz Državnu upravu za zaštitu i spašavanje, Ministarstvo socijalne politike i mladih, Ministarstvo vanjskih i europskih poslova, Ministarstvo rada i mirovinskog sustava te Glavni stožer Oružanih snaga Republike Hrvatske Ministarstva obrane, a u rad državnog Stožera uključeno je i Ministarstvo zdravlja.

Na osnovi Zakona o međunarodnoj i privremenoj zaštiti[5] migranti koji prolaze kroz Hrvatsku tretiraju se kao migranti pod privremenom zaštitom, koja označava zaštitu odobrenu u izvanrednom postupku, u slučajevima masovnog priljeva ili predstojećega masovnog priljeva osoba iz trećih zemalja ako postoji rizik da zbog toga nije moguće učinkovito provesti postupak odobrenja međunarodne zaštite. U smislu zdravstvene zaštite migranata pod privremenom zaštitom članci 83. i 87. Zakona predviđaju osiguranje pružanja hitne medicinske skrbi i odgovarajuće medicinske i druge pomoći za ranjive skupine, i to u razdoblju najdulje do tri godine. Od 16. rujna do 31. prosinca 2015. godine odgovarajuću zdravstvenu skrb primilo je više od 21 tisuće migranata.

U navedenom razdoblju zdravstveni sustav ukupno je angažirao 355 timova hitne medicinske službe koji su obavili 4343 intervencije i pregleda, 485 timova obiteljske medicine koji su obavili 16.130 pregleda, 630 obrada pacijenata u stacionaru zimskoga prihvatno-tranzitnog centra Bjeliš kraj

* **Hrvatski zavod za hitnu medicinu** (prim. mr. sc. Maja Grba-Bujević, dr. med. spec.; Maja Dragosavac, dipl. pol.; Damir Važanić, mag. med. techn.), **Hrvatski zavod za javno zdravstvo** (doc. dr. sc. Nataša Janev-Holcer, dipl. ing. biol.)

Adresa za dopisivanje: M. Dragosavac, Planinska 13, 10000 Zagreb, e-mail: maja.dragosavac@hzhm.hr

Primljeno 1. veljače 2016., prihvaćeno 21. ožujka 2016.

Tablica 1. *Prikaz broja migranata i pružene zdravstvene skrbi na dan 31. 12. 2015.*
Table 1. *Overview of the number of migrants and provided health care services on December 31, 2015*

Broj migranata u Republici Hrvatskoj The number of migrants in the Republic of Croatia	Broj migranata kojima je pružena zdravstvena zaštita The number of migrants who received health care	%
554.703	21.694	3,9%

Tablica 2. *Struktura pružene zdravstvene skrbi na dan 31. 12. 2015.*
Table 2. *The structure of provided health care services on December 31, 2015*

Pružena zdravstvena skrb Provided health care	Broj slučajeva Number of cases	% od ukupnog broja slučajeva % of total cases
Hitna medicinska skrb* Emergency medical care*	4.343	20,0
Obiteljska medicina General medicine	16.130	74,4
Stacionar** Infirmary**	630	2,9
Bolnička obrada Hospital treatment	591	2,7
Ukupno / Total	21.694	100

* Uključuje i slučajeve ispomoći timovima obiteljske medicine u kampu u Opatovcu / Includes cases of support to general medicine teams in Opatovac camp
** U funkciji od 2. 11. 2015. / In function since November 2, 2015

Slavonskog Broda te 591 bolničku obradu od čega su 73 pacijenta, odnosno njih 12,3% od ukupnog broja obrađenih u bolnici, primljena na daljnje bolničko liječenje.[6]

Najčešće dijagnoze pacijenata odnosile su se na respiratorne infekcije (32%), promjene na koži stopala (22%), opću slabost i umor (7%), pothlađenost (6%), komplikacije u trudnoći (5%), dehidraciju (4%), dijareju (3%) i ostale zdravstvene probleme (21%). U cjelokupnome navedenom razdoblju dogodila su se tri smrtna slučaja te tri porođaja, a troje je djece boravilo u bolnici na dugotrajnoj intenzivnoj skrbi.[7]

Aktivnosti Kriznog stožera Ministarstva zdravlja

Prije dolaska migrantskog vala i osnivanja državnog Stožera za koordinaciju aktivnosti, a u skladu s događajima u Republici Makedoniji i Republici Srbiji, Krizni se stožer Ministarstva zdravlja, zadužen za obavljanje poslova upravljanja i koordiniranja provoditelja zdravstvene zaštite u incidentnim/kriznim situacijama, sastajao radi utvrđivanja potreba i organizacije zdravstvenog sustava u slučaju priljeva migranata. Sukladno Zakonu o međunarodnoj i privremenoj zaštiti, Zakonu o obveznome zdravstvenom osiguranju i zdravstvenoj zaštiti stranaca u Republici Hrvatskoj,[8] Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti,[9] Pravilniku o sadržaju zdravstvenog pregleda tražitelja azila, azilanata, stranaca pod privremenom zaštitom i stranaca pod supsidijarnom zaštitom[10] te Odluci Vlade Republike Hrvatske o premještanju i preseljenju državljana trećih zemalja ili osoba bez državljanstva koje ispunjavaju uvjete za odobrenje međunarodne zaštite,[11] Krizni je stožer izradio dokument o postupanju zdravstvenog sustava u slučaju migrantskog vala pod nazivom »Mjere za zaštitu od zaraznih bolesti i sadržaj zdravstvenog pregleda osoba tražitelja azila i azilanata, stranaca pod privremenom zaštitom i stranaca pod supsidijarnom zaštitom«.

Navedeni je dokument radi organizacije i funkcioniranja odgovarajuće zdravstvene zaštite propisao postupke provođenja mjera dezinfekcije, dezinsekcije i deratizacije u prihvatnim centrima, organizacijske jedinice prihvatilišta i minimalne uvjete koje treba osigurati kako bi se zadovoljili higijensko-sanitarni uvjeti, osiguranje mjera osobne higijene migranata, odgovarajuću zdravstvenu skrb migranata u obliku hitne medicinske skrbi, ambulantnog pregleda i sanitetskog prijevoza u bolničku ustanovu akutno bolesnih osoba, zdravstveni nadzor migranata za vrijeme boravka u prihvatilištu u slučaju postavljanja epidemiološke indikacije, suradnju koordinatora zdravstvenog sektora u prihvatilištu s mjerodavnim epidemiolozima, mjere zaštite djelatnika službi koje rade u bliskom kontaktu s migrantima te izradu dnevnih epidemioloških i zbirnih izvještaja o zdravstvenoj zaštiti pruženoj migrantima. Na temelju podataka s terena i brzog protoka migranata dokument je naknadno nadopunjen mjerama za zaštitu stranaca u tranzitu, koji iz organizacijskih i efektivnih razloga isključuje mogućnost provođenja trijaže u slučaju masovnog dolaska migranata i njihova tranzita u roku od 1 do 3 dana.

Za potrebe svakodnevnog izvještavanja i upravljanja informacijama Krizni je stožer Ministarstva zdravlja, koji se u razdoblju od tri mjeseca radi upravljanja migrantskom krizom sastao 33 puta, utvrdio komunikacijske kanale te je osnovao Operativni tim zadužen za prikupljanje i obradu podataka od zdravstvenih ustanova uključenih u aktivnosti zbrinjavanja migranata. Također, razvijene su i procedure za prijavu potencijalnih zdravstvenih radnika – volontera, kao i za potencijalno ostvarivanje donacija lijekova, medicinskih proizvoda i opreme, na osnovi popisa potreba zdravstvenog sustava koji je izradilo Stručno povjerenstvo Ministarstva zdravlja. Od početka migracijske krize do kraja prosinca 2015. ostvarene su donacije od države Katar, Crvenog križa Slatina, Medike, Oktal Pharme, Svjetske zdravstvene organizacije, International Medical Corpsa, Luftfahrt ohne Grenzen, Zavoda za hitnu medicinu Brodsko-posavske županije, Liječnika bez granica, kao i donacija njemačkih zdravstvenih radnika. Krizni je stožer prema potrebama za odgovarajuće pružanje zdravstvene skrbi obavljao interventnu nabavu lijekova, otopina, sanitetskog materijala, dezinficijensa, potrošnog materijala, opreme i medicinskih uređaja, a nakon Odluke Vlade Republike Hrvatske od 22. listopada 2015. o traženju međunarodne pomoći[12] Državnoj upravi za zaštitu i spašavanje dostavljen je popis potreba zdravstvenog sustava koje su zatražene putem Mehanizma Unije za civilnu zaštitu.

Kontinuirano prateći situaciju i potrebe na terenu, Krizni je stožer radi prevencije širenja eventualnih pojava zaraznih bolesti u suradnji s Hrvatskim zavodom za javno zdravstvo izradio i postupnike u slučaju pojave pedikuloza, svraba, vodenih kozica i meningokokne bolesti, a radi poboljšanja zdravstvenog odgovora prema potrebi se izrađuju i drugi dokumenti. Na temelju dobre prakse i iskustva stečenog prema sistemu rada u prijašnjim kriznim stanjima za zdravstveni sustav te sukladno osnivanju Stožera za koordinaciju aktivnosti u povodu dolaska migranata u Republiku Hrvatsku uz redovite sastanke Zapovjedništva Kriznog stožera Ministarstva zdravlja u Zagrebu, na terenu u prihvatnim centrima i na drugim lokacijama prema potrebi kontinuirano je prisutan i koordinator za zdravstvo, koji kao predstavnik Kriznog stožera upravlja radom zdravstvenih službi te surađuje s drugim službama, uključujući Policiju, Oružane

snage, Državnu upravu za zaštitu i spašavanje, Crveni križ i ostale nevladine organizacije.

Prvi migrantski val

U prva tri dana migrantske krize u Republiku Hrvatsku ušlo je preko graničnih prijelaza s Republikom Srbijom više od 15 tisuća migranata.[13] Najveći teret ponijeli su općina Tovarnik u Vukovarsko-srijemskoj županiji s ukupno 2775 stanovnika, a u kojoj su migranti privremeno zbrinjavani, te grad Beli Manastir u Osječko-baranjskoj županiji s ukupno 10.068 stanovnika, u čijoj su vojarni migranti privremeno smještani. Kako bi navedene lokacije bile rasterećene, organiziranim prijevozom migranti su prevoženi u smještajne kapacitete u Luč, Kutinu, Sisak, Ježevo i Zagreb (Zagrebački velesajam i hotel Porin) te dalje na granične prijelaze s Republikom Slovenijom i Republikom Mađarskom. Iako je dokument »Mjere za zaštitu od zaraznih bolesti i sadržaj zdravstvenog pregleda osoba tražitelja azila i azilanata, stranaca pod privremenom zaštitom i stranaca pod supsidijarnom zaštitom« akterima zdravstvenog sustava dao podlogu za odgovor na zdravstvene izazove migrantske krize i postupanje u prihvatnim centrima, kako bi zdravstveni sustav omogućio odgovarajuću i propisanu zdravstvenu zaštitu migranata u tranzitu, bilo je potrebno osigurati i mehanizme angažiranja dodatnih timova hitne medicinske službe, obiteljske medicine i epidemiološke timove te pripravnost bolnica prema *ad hoc* potrebama na područjima pod pritiskom većeg broja migranata.

Sukladno tomu ministar zdravlja Republike Hrvatske i predsjednik Kriznog stožera Ministarstva zdravlja 17. rujna 2015. godine temeljem članka 165. Zakona o zdravstvenoj zaštiti[14] i odluke Kriznog stožera Ministarstva zdravlja donio je Odluku o selektivnom proglašavanju stanja pripravnosti za sve zdravstvene ustanove u Vukovarsko-srijemskoj, Osječko-baranjskoj, Zagrebačkoj i Sisačko-moslavačkoj županiji te Gradu Zagrebu,[15] a 18. rujna za sve zdravstvene ustanove u Brodsko-posavskoj, Virovitičko-podravskoj, Međimurskoj i Varaždinskoj županiji, uključujući zavode za hitnu medicinu, domove zdravlja, zavode za javno zdravstvo, bolničke ustanove i privatne zdravstvene radnike.[16] Također, na temelju istog članka Zakona, kao ispomoć Vukovarsko-srijemskom Zavodu za hitnu medicinu prvih pet dana migrantske krize na području Tovarnika privremeno su raspoređeni timovi Zavoda za hitnu medicinu Požeško-slavonske, Karlovačke i Krapinsko-zagorske županije. U razdoblju od 16. do 20 rujna 2015. ukupno je angažirano 67 timova hitne medicinske službe koji su obavili 2200 hitnih intervencija, 79 timova obiteljske medicine koji su obavili 1315 pregleda, a obavljena su i 63 bolnička pregleda od čega je 12 migranata primljeno na daljnje liječenje.[17]

Privremeni izbjeglički kamp u Opatovcu

Nakon prvih pet dana migrantske krize u Republici Hrvatskoj 20. rujna 2015. na području Opatovca kraj Iloka uspostavljen je privremeni izbjeglički kamp kapaciteta oko 4000 ljudi. Za migrante koji su u početku u kamp stizali iz Tovarnika ili pješke preko graničnog prijelaza Bapska, naknadno je organiziran autobusni prijevoz pod policijskom pratnjom od Bapske do Opatovca, čime je uspostavljen nadzor nad migrantskim valom i olakšana organizacija rada mjerodavnih službi. U kampu, u kojem je zadržavanje migranata bilo predviđeno najviše 48 sati, iako u praksi nije bilo zadržavanja dužih od 24 sata, obavljala se registracija migranata, dijelile su se hrana, voda, deke, obuća i odjeća, omogućeno je tuširanje radi održavanja higijene te je organizirana i pružana odgovarajuća zdravstvena skrb. Kamp je zbog organizacijskih i sigurnosnih razloga bio podijeljen u četiri sektora sa šatorima, uz poseban sektor za ranjive skupine u kojem su bili dostupni i grijani kontejneri. Ovisno o dinamici daljnjeg prihvata migranata od Republike Slovenije i Republike Mađarske migranti su nakon kratkotrajnog prihvata u kampu bili vlakom iz Tovarnika odvoženi do hrvatsko-slovenskih i hrvatsko-mađarskih graničnih prijelaza.

Zdravstvena skrb u kampu bila je organizirana u suradnji Kriznog stožera Ministarstva zdravlja i državnog Stožera za koordinaciju aktivnosti. Sukladno zakonskim odredbama i potrebama na terenu u kampu je kontinuirano bio prisutan po jedan tim hitne medicinske službe u sastavu liječnik/ca, medicinska sestra/medicinski tehničar i vozač te po jedan tim obiteljske medicine u sastavu liječnik/ca i medicinska sestra/medicinski tehničar za svaku od dvije opremljene ambulante. Za potrebe prijevoza u bolnicu organizirana je i prisutnost tima sanitetskog prijevoza u sastavu medicinski tehničar i vozač. Također, još je jedan tim hitne medicinske službe, zbog kontinuiranog ukrcaja velikog broja ljudi u autobuse, bio angažiran na graničnom prijelazu u Bapskoj, dok je tim iz kampa u Opatovcu prema potrebi odlazio na intervencije na željezničku postaju u Tovarniku. Pod pripravnosti su djelovale i Opća županijska bolnica Vukovar te Opća županijska bolnica Vinkovci. Sve navedene usluge zdravstvene skrbi za migrante bile su dostupne 24 sata. Takvom organizacijom rada ukinute su i odluke o selektivnom proglašenju stanja opasnosti za većinu županija.

S obzirom na ograničene kapacitete Zavoda za hitnu medicinu Vukovarsko-srijemske županije, a imajući u vidu važnost neometanog funkcioniranja zdravstvene zaštite za lokalno stanovništvo, ukupno su za potrebe privremenog kampa u Opatovcu bili angažirani timovi petnaest zavoda za hitnu medicinu drugih županija, uključujući ZZHM Bjelovarsko-bilogorske, Varaždinske, Zagrebačke, Primorsko-goranske, Zadarske, Požeško-slavonske, Virovitičko-podravske, Istarske, Međimurske, Sisačko-moslavačke, Krapinsko-zagorske, Karlovačke, Ličko-senjske i Šibensko-kninske županije te Nastavni zavod za hitnu medicinu Grada Zagreba. Također, kao ispomoć Domu zdravlja Vukovar u kampu u Opatovcu privremeno su bili raspoređeni i timovi obiteljske medicine domova zdravlja Vinkovci i Županja te četiri doma zdravlja drugih županija, uključujući Dom zdravlja Slavonski Brod, Požegu, Osijek i Zagreb-centar. Sanitetski prijevoz odradili su timovi Doma zdravlja Vukovar, Vinkovci, Županja, Slavonski Brod i Požega, tim Zavoda za hitnu medicinu Osječko-baranjske županije te vojni sanitetski prijevoz.

Ukupno, u privremenom kampu za migrante u Opatovcu kroz koji je u razdoblju od 20. rujna do 3. studenoga 2015. godine prošlo oko 290 tisuća ljudi,[18] hitna medicinska služba obavila je 1932 hitne intervencije i pregleda, timovi obiteljske medicine u dvije ambulante obavili su 9460 pregleda, a 226 migranata prevezeno je u bolnicu na daljnju obradu, od čega ih je 45 primljeno na bolničko liječenje.[19] Svi pacijenti obrađeni u ambulantama upisivani su u knjigu Protokola bolesnika. U kampu su uz suglasnost Ministarstva zdravlja zdravstvenu skrb pružali i Liječnici bez granica koji su, zbog efikasne organizacije zdravstvenog sustava i cjelokupnog prihvata migranata u kratkom roku napustili kamp i Republiku Hrvatsku. Također, u suradnji s Ministarstvom zdravlja u kampu je djelovala i međunarodna organi-

zacija Magna koja je pružala pedijatrijsku skrb. Zbog velikog je broja djece i novorođenčadi koji je prolazio kroz kamp Ministarstvo zdravlja u suradnji s UNICEF-om sudjelovalo u postavljanju grijanih kontejnera za presvlačenje, dojenje i boravak male djece s majkama.

Do 12. listopada 2015. godine svakodnevne epidemiološke izvide kampa obavljali su dodatni higijensko-epidemiološki timovi zavoda za javno zdravstvo sastavljeni od mjerodavnog epidemiologa i diplomiranoga sanitarnog inženjera koji su u tom trenutku imali privremeno rješenje Ministarstva zdravlja za rad u Vukovarsko-srijemskoj županiji, no temeljem odluke Kriznog stožera Ministarstva zdravlja na sjednici održanoj 9. listopada 2015. godine, a sukladno epidemiološkoj situaciji na terenu odluka je o dodatnom timu opozvana, a sve epidemiološke izvide prema potrebi nastavio je obavljati mjerodavni epidemiolog Zavoda za javno zdravstvo Vukovarsko-srijemske županije.

Timovi zavoda za javno zdravstvo za provođenje mjera dezinfekcije, dezinsekcije i deratizacije (DDD), sastavljeni od sanitarnog inženjera i sanitarnog tehničara, a koji su imali rješenje Ministarstva zdravlja o privremenom rasporedu na lokaciji kampa Opatovac, provodili su mjere DDD-a prema utvrđenom planu i *ad hoc* potrebama, a u koordinaciji mjerodavnog epidemiologa i koordinatora Kriznog stožera Ministarstva zdravlja na terenu. Za vrijeme rada kampa nije zamijećeno grupiranje ni prenošenje zaraznih bolesti.

Privremeni kamp u Opatovcu bio je u funkciji do 3. studenoga 2015. godine kada je uspostavljen koridor za kontrolirani prijevoz migranata vlakovima iz Šida u Srbiji, preko Slavonskog Broda, do graničnog prijelaza Dobova u Sloveniji, što je stvorilo preduvjete za otvaranje zimskoga prihvatno-tranzitnog centra Bjeliš kraj Slavonskog Broda.

Zimski prihvatno-tranzitni centar Slavonski Brod

Zimski prihvatno-tranzitni centar u naselju Bjeliš kraj Slavonskog Broda započeo je s radom 2. studenoga 2015. godine, a kroza nj su do 31. prosinca 2015. prošla 241.902 migranta.[20] Kamp kapaciteta 5000 ljudi, koji je infrastrukturno primjeren za zimske uvjete, iz sigurnosnih i organizacijskih razloga podijeljen je u šest sektora, od kojih je jedan predviđen za ranjive skupine. U svakom sektoru nalaze se grijani šatori s ležajevima, higijensko-sanitarni čvorovi, prostor za pružanje zdravstvene skrbi, prostor za presvlačenje djece, igraonice za djecu, prostor za dijeljenje hrane, obuće i odjeće te prostor za molitvu. Nakon registracije migranti se smještaju u sektore ili se ukrcavaju u vlakove radi daljnjeg prijevoza prema Sloveniji, sukladno dinamici na terenu.

Zdravstvena zaštita za migrante u zimskome prihvatno-tranzitnom centru pruža se u obliku usluga prihvatne ambulante u kojoj su dostupni po dva doktora opće prakse i dvije medicinske sestre/medicinska tehničara, stacionara koji sadržava deset kreveta, od kojih tri pedijatrijska, a u kojem su dostupni po jedan doktor i jedna medicinska sestra/medicinski tehničar te tima hitne medicinske službe u sastavu liječnik, medicinska sestra/medicinski tehničar i vozač, koji zbrinjava hitne intervencije i obavlja hitne prijevoze do Opće bolnice »Dr. Josip Benčević« u Slavonskom Brodu. Sve tri usluge dostupne su 24 sata radom zdravstvenih djelatnika u dvije smjene. U svakom od šest sektora nalazi se i po jedan kontejner opremljen za pružanje neposredne zdravstvene zaštite, a koja je dostupna prema potrebi, odnosno u skladu sa smještajem migranata u pojedini sektor. U suradnji s Ministarstvom zdravlja u centru je nastavila djelovati i međunarodna organizacija Magna koja u kontejnerima u sektoru pruža pedijatrijsku skrb.

Sukladno rješenjima o privremenom rasporedu izdanim od Ministarstva zdravlja, u pružanju zdravstvene skrbi u zimskome prihvatno-tranzitnom centru do 31. prosinca 2015. godine osim Zavoda za hitnu medicinu Brodsko-posavske županije i Doma zdravlja Slavonski Brod, sudjelovalo je 13 timova HMS-a iz drugih županija, uključujući timove zavoda za hitnu medicinu Primorsko-goranske, Sisačko-moslavačke, Varaždinske, Zadarske, Požeško-slavonske županije i po 2 tima iz Osječko-baranjske, Zagrebačke županije i Nastavnog centra za hitnu medicinu Grada Zagreba te 32 tima obiteljske medicine iz drugih županija, uključujući timove doma zdravlja Sisak, Zagreb-istok, Zagreb-zapad, Virovitica, Nova Gradiška te Varaždinske, Primorsko-goranske i Zagrebačke županije. Osim liječnika i medicinskih sestara/medicinskih tehničara Opće bolnice u Slavonskom Brodu u stacionaru su kao ispomoć dežurali i liječnici Kliničkoga bolničkog centra Rijeka.

Ukupno, u razdoblju od 2. studenoga do 31. prosinca 2015. godine hitna medicinska služba obavila je 211 hitnih intervencija, liječnici obiteljske medicine obavili su 5355 pregleda, a u stacionaru je zdravstvena skrb pružena za 630 pacijenata. Svi pacijenti zbrinuti u ambulanti ili stacionaru upisivani su u knjigu Protokola bolesnika. Također, za one za koje se nakon medicinske skrbi u stacionaru preporučilo daljnje zbrinjavanje u bolnici ispunjavan je medicinski karton, a za žene i ginekološki obrazac. Nadalje, na daljnju bolničku obradu prevezena su 172 pacijenta, od čega je njih 11 bilo zadržano na liječenju.[21] Svi pacijenti dovezeni u slavonsko-brodsku bolnicu primljeni su preko ujedinjenoga hitnog bolničkog prijma, a osim odjela za ginekologiju i opstetriciju na kojem je obrađen i primljen na odjel veći broj pacijentica te su rođena dva djeteta, jedna od zastupljenijih zdravstvenih usluga bila je usluga dijalize.

Osim navedenih postupanja u zimskome prihvatno-tranzitnom centru jedanput na tjedan prisutan je i higijensko-epidemiološki tim sastavljen od mjerodavnog epidemiologa i diplomiranoga sanitarnog inženjera Zavoda za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije, koji obavljaju epidemiološke izvide. Mjerodavni higijensko-epidemiološki tim u prihvatni centar dolazi i u slučaju grupiranja ili prenošenja zaraznih bolesti, a nakon poziva koordinatora zdravstvenog sektora. U zimskome prihvatno-tranzitnom centru prisutni su i timovi zavoda za javno zdravstvo za provođenje mjera dezinfekcije, dezinsekcije i deratizacije (DDD), koji imaju rješenje Ministarstva zdravlja za provođenje DDD mjera prema utvrđenom planu i *ad hoc* potrebama. U suradnji s Hrvatskim zavodom za javno zdravstvo u centru je organizirano i cijepljenje protiv gripe za sve djelatnike prisutnih službi na terenu, kao i za sve djelatnike i volontere Hrvatskoga Crvenog križa, nevladinih organizacija i osoblja za provođenje javnih radova. Za provoditelje javnih radova održane su i edukacije o osobnoj zaštiti na radu.

Kao mjera opreza, zbog velikog priljeva izbjeglica na granici između Republike Hrvatske i Republike Srbije, u stalnoj je pripravnosti i po jedan tim hitne medicinske službe Vukovarsko-srijemske županije, koji prema potrebi i prema pozivu intervenira na graničnom prijelazu. U skladu sa zdravstvenim stanjem pacijenti se u slučaju nužnosti odvoze na daljnju obradu u bolničku ustanovu.

Izazovi za zdravstveni sustav

Zdravstveni sustav Republike Hrvatske pravodobno je pokrenuo aktivnosti radi pripreme zdravstvenog odgovora

na migrantski val, posljedica čega su uspješno organizirana zdravstvena skrb pružena za više od 20 tisuća ljudi te izostanak grupiranja zaraznih bolesti. Zahvaljujući dostupnim pravnim alatima, omogućeno je da teret pružanja odgovarajuće zdravstvene skrbi preuzmu zdravstveni djelatnici zavodâ za hitnu medicinu i domova zdravlja i zavodâ za javno zdravstvo gotovo svih županija u Republici Hrvatskoj te time rasterete pritisak na zdravstvene ustanove Vukovarsko-srijemske i Brodsko-posavske županije koje su teritorijalno pod najvećim pritiskom migrantskog vala. Takav je mehanizam uz organizaciju zdravstvene zaštite za migrante unatoč naprezanjima sustava omogućio i neometano funkcioniranje redovite zdravstvene zaštite za hrvatske građane.

Ipak, zbog kontinuirano promjenjive situacije legislativa često ne prati potrebu za *ad hoc* rješenjima koja traže okolnosti na terenu, što otežava njezino upravljanje. Migrantska kriza specifična je po tome što ju karakterizira nepredvidivost trajanja, promjenjivost intenziteta i ovisnost o događajima na globalnoj političkoj sceni, a prije uspostave koridora za prolazak izbjeglica rutom kroz Srbiju, Hrvatsku i Sloveniju prema Njemačkoj i nemogućnost predviđanja kretanja te točnog broja izbjeglica u određenom trenutku. U takvim okolnostima zdravstveni sustav, kao i drugi sustavi, nalazi se u situaciji stalne prilagodbe. Osim netipičnih uvjeta rada u šatorima, osobito za timove obiteljske medicine i djelatnike bolnica na terenu u kampu, jedan od najvećih izazova za zdravstvene djelatnike u kampovima jest nepoznavanje arapskog, farsija, kurdskog i drugih jezika i običaja migranata pa zbog nemogućnosti stalne prisutnosti prevoditelja u zdravstvenim objektima pronalaze alternativne načine komuniciranja s pacijentima. Dodatan komunikacijski, ali možebitno i pravni problem stvarala je i nevoljkost pacijenata da se zadrže na daljnjoj medicinskoj obradi u bolnici unatoč preporuci liječnika, zbog čega su izrađeni obrasci suglasnosti, odnosno odbijanja preporučenoga dijagnostičkog ili terapijskog postupka, koji su zatim prevedeni na odgovarajuće jezike. Također, prilagođavajući se situaciji, Ministarstvo zdravlja je krajem 2015. godine dalo suglasnost za zapošljavanje dodatnih liječnika i medicinskih sestara/medicinskih tehničara u Domu zdravlja Slavonski Brod i Zavodu za hitnu medicinu Brodsko-posavske županije, kako bi se rotacije timova opće i hitne medicinske službe iz drugih županija u prihvatno-tranzitnom centru, koji nastavlja s radom, zbog naprezanja sustava svele na minimum.

Vodeći se načelima solidarnosti i odgovornosti, a radi sprječavanja nastanka humanitarne krize, Republika Hrvatska zauzela je stajalište o potrebi poduzimanja odgovarajućih mjera i aktivnosti kako bi se osigurali prikladni humanitarni uvjeti prihvata i zbrinjavanja migranata. U situaciji njihova tranzita prema zemljama zapadne Europe i kratkog zadržavanja na hrvatskom teritoriju, dosadašnji migrantski val tretiran je kao izvanredna situacija u kojoj su aktivacijom i radom Kriznog stožera Ministarstva zdravlja osigurani humanitarni uvjeti zdravstvene skrbi. U slučaju potrebe trajnijeg prihvata većeg broja migranata u Republici Hrvatskoj uz eventualno traženje azila, pitanje njihova zdravstvenog zbrinjavanja morat će se sagledati u kontekstu integracije u redoviti sistem rada, pri čemu će nedostatak ljudskih resursa i dodatni trošak za zdravstveni sustav, koji je zbog prirode krize trenutačno nemoguće precizno procijeniti, biti najveći dugoročni izazovi.

LITERATURA

1. *UNHCR.* Refugees/Migrants Emergency Response – Mediterranean. Dostupno na: http://data.unhcr.org/mediterranean/regional.php (10. 12. 2015.).
2. Ministarstvo unutarnjih poslova Republike Hrvatske, izvještaj na dan 31. 12. 2015.
3. *Zakon o Vladi Republike Hrvatske.* Narodne novine 150/11 i 119/14.
4. *Vlada Republike Hrvatske.* 253. sjednica Vlade Republike Hrvatske 17. 9. 2015. Dostupno na: https://vlada.gov.hr/UserDocsImages/Sjednice/2015/253%20sjednica%20Vlade/253%20-%2013.pdf (30. 11. 2015.).
5. *Zakon o međunarodnoj i privremenoj zaštiti.* Narodne novine 70/2015.
6. Podaci Kriznog stožera Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske na dan 31. 12. 2015.
7. Ibid.
8. *Zakon o obveznom zdravstvenom osiguranju i zdravstvenoj zaštiti stranaca u Republici Hrvatskoj.* Narodne novine 80/2013.
9. *Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti.* Narodne novine 79/2007, 113/2008 i 43/2009.
10. *Pravilnik o sadržaju zdravstvenog pregleda tražitelja azila, azilanata, stranaca pod privremenom zaštitom i stranaca pod supsidijarnom zaštitom.* Narodne novine 39/2008.
11. *Odluka o premještanju i preseljenju državljana trećih zemalja ili osoba bez državljanstva koje ispunjavaju uvjete za odobrenje međunarodne zaštite.* Narodne novine 78/2015.
12. *Vlada Republike Hrvatske.* 262. sjednica Vlade Republike Hrvatske 21. 10. 2015. Dostupno na: https://vlada.gov.hr/UserDocsImages//Sjednice/2015/262%20sjednica%20Vlade//262%20-%2013.pdf.
13. *Ministarstvo unutarnjih poslova Republike Hrvatske.* Izvještaj na dan 18. 9. 2015.
14. *Zakon o zdravstvenoj zaštiti.* Narodne novine 150/2008, 71/2010, 139/2010, 22/2011, 84/2011, 154/2011, 12/2012, 35/2012, 70/2012, 144/2012, 82/2013, 159/2013, 22/2014 i 154/2014.
15. *Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske.* Odluka o selektivnom proglašavanju stanja pripravnosti. Dostupno na: http://www.zdravlje.hr/ministarstvo/migrantska_kriza2/odluka_ministra_zdravlja_o_pripravnosti_zdravstvenih_ustanova (7. 12. 2015.).
16. *Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske.* Odluka o selektivnom proglašavanju stanja pripravnosti. Dostupno na: http://www.zdravlje.hr/ministarstvo/migrantska_kriza2/pripravnost_za_zdravstvene_ustanove_u_jos_nekoliko_zupanija (7. 12. 2015.).
17. Podaci Kriznog stožera Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske na dan 20. 9. 2015.
18. Podaci Ministarstva unutarnjih poslova Republike Hrvatske na dan 3. 11. 2015.
19. Podaci Kriznog stožera Ministarstva zdravlja na dan 3. 11. 2015.
20. *Ministarstvo unutarnjih poslova Republike Hrvatske.* Izvještaj na dan 31. 12. 2015.
21. Podaci Kriznog stožera Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske na dan 31. 12. 2015.

Pisma uredniku
Letters to the Editor

Indometacin – lijek izbora u terapiji pojedinih primarnih glavobolja

Indomethacin – drug of choice for some types of primary headaches

Poštovani gospodine glavni uredniče,

indometacin je lijek koji se u kliničkoj praksi primjenjuje više od pedeset godina.[1] Pripada skupini nesteroidnih antireumatika, a osnovni mu je mehanizam djelovanja neselektivna inhibicija ciklooksigenaze 1 i 2 s posljedičnim snažnim analgetskim, protuupalnim i antipiretskim učinkom.[2,3] Učestalo se propisuje u liječenju različitih imunosnih, reumatskih ili metaboličkih bolesti poput reumatoidnog artritisa, osteoartritisa, uričkog artritisa, perikarditisa, uveitisa itd. Osim ovih najčešćih entiteta indometacin se ciljano primjenjuje u liječenju pojedinih specifičnih oblika glavobolja.

Glavobolje koje reagiraju na indometacin (engl. *indometacin responsive headache syndrome* – IRHS) jedinstvena su skupina primarnih glavobolja koje promptno i potpuno regrediraju na terapiju indometacinom.[4,5] Prema Internacionalnoj klasifikaciji glavobolja (ICHD-3 beta version)[6] tu spadaju autonomne trigeminalne glavobolje (paroksizmalna hemikranija i hemikranija kontinua) te neke druge primarne glavobolje (primarna glavobolja kod kašlja, primarna glavobolja kod vježbanja, primarna glavobolja povezana sa seksualnom aktivnošću i primarna probadajuća glavobolja).

Osim poznate neselektivne inhibicije ciklooksigeneza 1 i 2 dodatni specifični mehanizmi djelovanja indometacina u terapiji glavobolja nisu potpuno razjašnjeni. Neke su studije pokazale da usporava moždani protok i snižava intrakranijalni tlak, smanjuje lučenje CGRP-a (engl. *calcitonin gen-related peptide*) koji sudjeluje u nastanku boli[2,3] i regulira lučenje melatonina.[7]

Paroksizmalna hemikranija rijedak je tip glavobolje karakteriziran ponavljanim napadajima jake, svrdlajuće boli obično lokalizirane u području jednog oka praćene sužênjem i crvenilom oka te začepljenošću ili curenjem iz nosa. Bol traje dvije minute do pola sata i može se recidivno javljati i s dvadesetak napadaja u 24 sata. Između ataka bolesnik je bez boli i drugih simptoma. Taj je tip, za razliku od klasterske glavobolje, češći u žena i može trajati danima ili mjesecima, a ako se ne prepozna, i godinama, čime je znatno ugrožena kvaliteta života tih bolesnika.[6]

Hemikranija kontinua također je rijedak tip glavobolje kod kojeg je umjerena bol stalno prisutna više od tri mjeseca, i to samo na jednoj strani uz povremenu, kratkotrajnu izrazito jaku bol u području jednog oka praćenu crvenilom i sužênjem, otokom vjeđe te iscjetkom iz nosa.[6]

Dijagnoza primarne glavobolje kod kašlja ili vježbanja postavlja se nakon što se dijagnostičkom obradom isključi sekundarna glavobolja, primjerice glavobolja kod intrakranijalnih tumora, Arnold-Chiaryjeve malformacije, infekcije, aneurizme intrakranijalnih arterija i dr.[6]

Primarna probadajuća glavobolja karakterizirana je kratkotrajnom, probadajućom boli trajanja svega nekoliko sekunda na jednome mjestu ili na različitim lokalizacijama glave koju bolesnici opisuju kao »da ih je netko ubo pletaćom iglom«.[6]

Glavobolja povezana sa seksualnom aktivnošću karakterizirana je tupom boli koja se pojačava te postaje izrazito jaka, kako bolesnici navode, »eksplozivna« u vrijeme orgazma. Bol može trajati od jedne minute pa do 72 sata.[6]

Svi su opisani oblici glavobolja rijetki te zahtijevaju pregled i evaluaciju od specijalista neurologa.

Na kraju, cilj je ovog pisma istaknuti da za liječenje gore navedenih entiteta ne vrijedi tzv. grupna specifičnost, odnosno, ti oblici glavobolje ne reagiraju adekvatno na primjenu ostalih nesteroidnih antireumatika poput ibuprofena, diklofenaka, ketoprofena ili drugih analgetika poput tramadola, acetilsalicilne kiseline i dr. Lijek izbora u svim opisanim oblicima glavobolja jest indometacin na koji glavobolje promptno regrediraju.

Pojedini bolesnici s paroksizmalnom hemikranijom i hemikranijom kontinuom katkad moraju trajno uzimati indometacin[5] te je bitna suradnja bolesnika i liječnika kako bi se odredila najniža moguća učinkovita doza lijeka i izbjegle potencijalne nuspojave takvoga kroničnog liječenja.

Doc. dr. sc. prim. Darija Mahović, dr. med.
Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb

LITERATURA

1. *Hart FD, Boardman PL.* Indomethacin: a new non-steroid anti-inflammatory agent. Br Med J 1963;2:965–70.
2. *Neeb L, Hellen P, Boehnke C i sur.* IL-1beta stimulates COX-2 dependent PGE(2) synthesis and CGRP release in rat trigeminal ganglia cells. PLoS One 2011;6(3):e17360.
3. *Summ O, Evers S.* Mechanism of action of indomethacin in indomethacin-responsive headaches. Curr Pain Headache Rep 2013;17:327.
4. *Bordini EC, Bordini CA, Woldeamanuel YW, Rapoport AM.* Indomethacin Responsive Headaches: Exhaustive Systematic Review With Pooled Analysis and Critical Appraisal of 81 Published Clinical Studies. Headache 2016;56(2):422–35.
5. *Dodick DW.* Indomethacin-responsive headache syndrome. Curr Pain Headache Rep 2004;8:19–26.
6. The International Classification of Headache Disorders: 2. izd. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. Cephalalgia 2004;24 Suppl 1:9–160.
7. *Surrall K, Smith JA, Bird H i sur.* Effect of ibuprofen and indomethacin on human plasma melatonin. J Pharm Pharmacol 1987;39:840–3.

In memoriam
Obituaries

DR. STJEPAN ROGAN
(17. 10. 1960. – 19. 1. 2016.)



Tužna vijest o smrti doktora Stjepana Rogana potresla je sve njegove kolege, obitelj, ali i pacijente koji su ga neizmjerno voljeli i cijenili. Svojih kratkih pedeset i pet životnih ljeta proživio je u roditeljskom domu u Poznanovcu, uz svoje najmilije. Svakodnevno je na posao dolazio u Opću bolnicu Zabok i bolnicu hrvatskih veterana, koju nije napuštao ni u trenucima duge i teške bolesti. Kao iznimno stručan, a na prvome mjestu vrijedan i marljiv internist, uvijek na usluzi svima kojima je pomoć potrebna, ostavio je neizbrisiv trag koji će pamtiti sve djelatnice i djelatnici, kao i sve pacijentice i pacijenti Odjela interne medicine Opće bolnice Zabok i bolnice hrvatskih veterana.

Dr. Stjepan Rogan osnovnu je školu pohađao u Poznanovcu i Bedekovčini. Završio je srednju medicinsku školu 1979. u Zaboku, a na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirao je 1984. godine. Dr. Rogan je u profesionalnom radu bio dugogodišnji voditelj Odjela za intenzivnu medicinu, Odjela interne medicine te pomoćnik ravnatelja za medicinska pitanja Opće bolnice Zabok. U svojem djelovanju bio je uvijek na strani potrebitih, skrbio je nesebično za bližnje, za prijatelje, za ljude u nevolji, za sve je nas uvijek imao vremena, uvijek su mu svi drugi bili na prvome mjestu. Stjepan Rogan aktivan je bio i u Hrvatskoj udruzi »Muži zagorskog srca«, Lovačkom društvu Bedekovčina, Ribičkom društvu »Bedekovčina«, NK »Tondach« Bedekovčina, a aktivno je kao liječnik sudjelovao i na braniku domovine u Domovinskom ratu.

Napustio nas je naš voljeni Štefek, koji je ostavio neizbrisiv trag svojim djelima, mislima i srcem. U trenutku je njegovim iznenadnim gubitkom nastala praznina koja se ne može ničim nadoknaditi, no unatoč tomu ostaje ono najljepše, a to je sjećanje na Štefekov dobri duh, sva ona dobročinstva i njegovo veliko nesebično srce.

Štefek je živio za ljubav, za iskrenost i zato su ga voljeli svi, i kolege i pacijenti kojima se potpuno predavao.

Opća bolnica Zabok i Bolnica hrvatskih veterana i zagorsko zdravstvo u cjelini izgubili su iznimnog čovjeka i velikog liječnika koji je čitav svoj radni vijek poklonio svojoj, zagorskoj bolnici. Do posljednjeg daha pomagao je pacijentima i svojim primjerom nadahnjivao kolege liječnike, na čemu smo mu beskrajno zahvalni, kao kolege, prijatelji i pacijenti.

prim. dr. Ksenija Pešek
doc. dr. sc. prim. Rajko Fureš, dr. med.
Opća bolnica Zabok i Bolnica hrvatskih veterana

Ispravak
Erratum

POPIS RECENZENATA ZA 2015.

Altarac Silvio (3)
Anić Branimir
Antabak Anko (3)
Antičević Darko
Aukst Margetić Branka
Babacanli Alen (2)
Bedeković Vladimir
Bekavac Bešlin Miroslav
Belicza Mladen
Beus Antun
Boban Marijo
Brkić Tomislav
Brkić Midžić Silvija
Brkljačić Boris
Bukvić Nado (4)
Cigrovski Maja
Cvetko Danijel
Cvitković Ante
Duraković Nadira
Dürrigl Theodor
Đapić Tomislav (4)
Fischinger Janez
Gornik Ivan
Grazio Simeon
Gregurek Rudolf
Hrelec Patrlj Maša
Hrstić Irena (2)
Huić Dražen
Ivanković Davor
Jelušić Dražić Marija
Jukić Zoran (2)
Karlo Robert
Kaštelan Darko
Kelava Tomislav
Klobučar Hrvoje
Koršić Mirko
Kujundžić Nikola
Kuliš Tomislav
Kušec Rajko
Kuzmanić Duško
Legac Ante
Letilović Tomislav
Likić Robert (2)
Lozić Dominik
Majerović Mate
Martinović Kaliterna Dušanka
Mayer Miroslav (2)
Meštrović Julije
Miculinić Neven
Mijić August
Mitrović Zdravko
Nikolić Harry
Novak Lauš Katia
Orešković Slavko
Pavlić Renar Ivana
Pavlović Draško
Pejša Vlatko
Planinc Mislav (6)
Roglić Nihovil
Rumboldt Zvonimir
Rustemović Nadan
Seiwerth Sven
Sičaja Mario
Sonicki Zdenko (3)
Stalc Jurij
Stevanović Ranko
Šimunić Miroslav (2)
Škrobonja Anton
Šobat Hrvoje
Špiček Macan Jasna
Štimac Davor
Tešović Ivica
Trkulja Vladimir
Vince Adriana
Vlak Tonko (2)
Vučak Ivica
Vukičević Baudoin Dina

Poštovani čitatelji,

uz prošli broj Liječničkog vjesnika objavljen je popis recenzenata za 2015. godinu u kojem je krivo napisano ime kolegice Irene Hrstić. U ovom broju objavljujemo ispravan popis recenzenata za prošlu godinu i ujedno se ispričavamo zbog nenamjerne pogreške.

Glavni i odgovorni urednik