Uvodnik
Leading article

DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE LIMFOMA – HRVATSKI KONSENZUS

DIAGNOSIS AND THERAPY OF LYMPHOMAS – CROATIAN CONSENSUS

IGOR AURER, MARA DOMINIS, RANKA ŠTERN-PADOVAN, DRAŽEN HUIĆ, FEDOR ŠANTEK*

Deskriptori: Limfom – dijagnoza, liječenje; Postupnik; Hrvatska

Descriptors: Lymphoma – diagnosis; therapy; Practice guidelines; Croatia

Liječ Vjesn 2007;129:111–117

Limfomi su tumori čija učestalost zadnjih desetljeća raste u svim razvijenim zemljama svijeta. Rutinska upotreba imunoloških i genetičkih te novih scintigrafskih metoda dovela je do važnih promjena u klasifikaciji i dijagnostici ovih bolesti. Terapijska upotreba monoklonskih protutijela usmjerenih protiv antigena prisutnih na limfomskim stanicama bitno je poboljšala prognozu bolesnika s B-staničnim limfomima. Pojava brojnih novih dijagnostičkih i terapijskih metoda nije samo poboljšala ishod ovih bolesti, već je i obradu i liječenje učinila složenijima i skupljima. Za optimalan i racionalan pristup bolesnicima s limfomima nužna je uska suradnja liječnika različitih struka, ponajprije hematologa, patologa, radiologa i onkologa-radioterapeuta.

Pod pokroviteljstvom Hrvatskog društva za hematologiju i transfuziologiju i Hrvatskog društva za unapređenje beskrvnog liječenja u Zagrebu je 22. 9. 2006. održan interdisciplinarni skup čiji je cilj bio donijeti preporuke za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika s limfomima u Hrvatskoj. Skupu je prisustvovalo 196 sudionika, podijeljenih u 5 radnih skupina: za morfološku dijagnostiku, za radiološku dijagnostiku, za nuklearno-medicinsku dijagnostiku, za kemoimunoterapiju i za radioterapiju. Na temelju rasprave na sastanku koordinatori radnih skupina sastavili su preporuke koje su sudionicima upućene elektroničkom poštom kako bi na njih mogli dati primjedbe. Nakon što su primjedbe raspravljene, koordinatori su sastavili konačne preporuke koje ovdje objavljujemo.

Zbog kratkoće vremena i nedostatka podataka iz kontroliranih kliničkih istraživanja preporuke se odnose samo na najčešće kliničke entitete. Čak i za takve slučajeve treba imati na umu da je biologija čovjeka složena te da nije moguće predvidjeti sve situacije. Stoga je jasno da će uvijek biti bolesnika koje neće biti moguće obraditi ili liječiti prema preporukama. Osim toga, novi rezultati mogu dovesti do potrebe za mijenjanjem preporuka. Usprkos navedenim ograničenjima, smatramo da će objavljivanje ovih zaključaka poboljšati ishod liječenja ovih bolesti, pogotovo ako ih se budemo pridržavali.

Dijagnostika

Dijagnostičku obradu povećanoga limfnog čvora ili tkiva sumnjivog na limfom treba provesti ovako:

- Povećani limfni čvor ili drugo tkivo sumnjivo na limfom citološki se punktira i postavlja preliminarna dijagnoza promjena (benigno, suspektno/limfom, metastaza epitelnog tumora). Pritom se može eventualno uzeti materijal za protočnu citometriju (PC) i citogenetiku (klasičnu i/ili FISH).
- Bolesnike kod kojih citologija govori za limfom, nalaz je sumnjiv ili citološki, nije moguće doći do uzorka, treba uputiti na biopsiju radi dobivanja uzorka za histološku dijagnostiku. Dijagnoza limfoma postavlja se na temelju patohistološkog nalaza kako je to navedeno u odjeljku »Morfološka dijagnostika«.

Tijekom pregleda i obrade bolesnika s limfomom kojeg želimo liječiti sa ciljem izlječenja, osim uobičajenih postupaka, treba prije početka liječenja učiniti ovo:

- Zabilježiti opće stanje bolesnika prema ECOG-u (Eastern Cooperative Oncology Group) radi izračunavanja vrijednosti međunarodnoga prognostičkog indeksa (IPI) (tablica 1).
- Zabilježiti u kojim su regijama povećani limfni čvorovi i izmjeriti dvije međusobno okomite dimenzije najvećeg čvora u svakoj regiji.
- Provesti radiološko određivanje proširenosti kako je navedeno u zaključcima skupine za radiološku dijagnostiku.
- Radi procjene zahvaćenosti koštane srži učiniti biopsiju kosti i uzeti materijal za histološku i citološku analizu. Punkcija koštane srži dovoljna je samo ako je pozitivna!
- Učiniti rutinsku hematološku i biokemijsku obradu uključujući LDH i elektroforezu serumskih proteina. Hrvatski hematolozi smatraju da prognostička vrijednost

* **Zavod za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Igor Aurer, dr. med.); **Zavod za patologiju Kliničke bolnice Merkur i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Mara Dominis, dr. med.); **Zavod za radiologiju KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Ranka Štern-Padovan, dr. med.); **Klinički zavod za nuklearnu medicinu KBC Zagreb** (Dražen Huić, dr. med.); **Klinika za onkologiju KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (dr. sc. Fedor Šantek, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. I. Aurer, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Tablica 1. *Međunarodni prognostički indeks (IPI)*
Table 1. *International prognostic index (IPI)*

Dob >60 godina/Age /Age >60 years
Opće stanje (ECOG) >1/Performance status (ECOG) >1
Stadij >2/Stage >2
Broj zahvaćenih ekstralimfatičkih organa >1 /Number of extralymphatic organs >1
LDH >gornje granice normale/LDH >upper limit of normal
Svaki navedeni parametar vrijedi 1 bod/One point for each positive criterion.
0–1 niski rizik/low risk
2 srednje niski rizik/low-intermediate risk
3 srednje visoki rizik/high-intermediate risk
4–5 visoki rizik/high risk
Opće stanje (ECOG skala)/Performance status (ECOG scale):
0 – normalno obavlja sve poslove/performs all daily chores normally
1 – obavlja sve poslove uz dodatni napor /performs all daily chores with additional effort
2 – manje od pola vremena dok je budan provodi ležeći /spends less than half time while awake in bed
3 – više od pola vremena dok je budan provodi ležeći /spends more than half time while awake in bed
4 – vezan za krevet/bed ridden
Napomena: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, jedna od velikih američkih istraživačkih kooperativnih skupina
Remark: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, a large American cooperative study group

beta-2-mikroglobulina u ovim bolestima nije dokazana te da ga, usprkos rezultatima pojedinih centara, ne treba rutinski određivati.

– U osoba starijih od 65 godina i onih s anamnezom srčane bolesti potrebno je ultrazvučno ili scintigrafski odrediti ejekcijsku frakciju lijeve klijetke (EF). Ako je EF ispod 50%, ne preporučuje se primjena antraciklina i agresivna terapija.

Morfološka dijagnostika

Dijagnoza i klasifikacija limfoma provodi se na histološki obrađenome materijalu prema kriterijima SZO *(WHO – Pathology & Genetics – Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue, IARC Press, Lyon, 2001)*. Uz rutinska bojenja nužna je imunohistokemija (IMH). U pojedinim slučajevima za postavljanje dijagnoze može biti potrebno učiniti i citogenetičku dijagnostiku (FISH) te molekularne analize (PCR). Za dijagnozu recidiva limfoma može biti dovoljna citološka dijagnoza pod uvjetom da citološki nalaz odgovara prije postavljenom histološkomu. U slučaju dvojbe preporučuje se ponoviti biopsiju i histološku obradu.

Za pouzdanu histološku dijagnostičku obradu limfoma potrebno je:

– Bioptirati limfni čvor punkcijom kojeg je citološki postavljena sumnja na limfom.
– Prilikom biopsije, kirurške ili endoskopske uzeti što više materijala za analizu (po mogućnosti cijeli čvor).
– U centrima u kojima za to postoji mogućnost dio materijala treba zamrznuti.
– Materijal treba odmah preuzeti. Ako je uzorak velik, treba ga preuzeti u nekoliko manjih komada. Nakon 2–3 sata uzorak treba stanjiti na veličinu za uklapanje, a rezervu spremiti do završetka dijagnostičkog postupka. Materijal treba fiksirati u neutralnom formalinu ili B5. Fiksacija ne smije trajati duže od 24 sata, nakon čega treba uzorak uklopiti u parafin ili paraplast.
– Biopsiju koštane srži treba fiksirati u EDTA-u pH 7,4 ili Osteosoftu® (Merck).

Histološki preparat treba analizirati nakon bojenja hemalaun-eozinom. Ako nalaz govori za limfom, preporučuje se preparat uputiti na imunohistokemiju (IMH) u jedan od pet centara specijaliziranih za hematopatologiju: KB Merkur, KB Osijek, KBC Rijeka, KB Split ili KBC Zagreb – Rebro. Naime, za preciznu klasifikaciju limfoma potrebni su opsežna IMH i iskusan hematopatolog pa se i u drugim državama pokazalo korisno da se patologija ovih tumora centralizira. Time se postiže ne samo veća točnost dijagnoze nego i racionalno iskorištavanje materijalnih sredstava i opreme potrebnih za IMH i dodatne pretrage poput citogenetike i molekularne analize.

Preporučeni opseg obrade za klasifikaciju limfoma naveden je na tablicama 2–4. Za postavljanje dijagnoze nije uvijek potrebno napraviti sve navedene rutinske pretrage. Nalaze treba interpretirati prema kriterijima SZO.

Radiološka dijagnostika

Uloge radiologa u dijagnostici i liječenju limfoma jesu: dokazivanje anatomskih (morfoloških) promjena, određiva-

Tablica 2. *Morfološka obrada B-staničnih ne-Hodgkinovih limfoma (NHL)*
Table 2. *Morphological analysis of B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL)*

Podtip NHL-a NHL subtype	Imunofenotip – rutinski Immunophenotype – routine	Dodatni Additional
Limfom malih limfocita/kronična limfocitna leukemija /Small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia	CD20, CD23, CD5, CD43	–17p13; –13q13,4, +12, –11q22, ZAP-70
Limfoplazmocitoidni NHl/Lymphoplasmocytoid NHL	CD20, CD79a, CD5, CD43, CD10, CD38	
Splenički NHL marginalne zone /Splenic marginal zone	CD20, CD79a, CD5, CD10, CD23, CD43, Ki67	Periferna krv: vilozni limfociti
Nodalni NHL marginalne zone /Nodal marginal zone NHL	CD20, bcl2, CD10, CD5, CD43, Ki67	Tipične translokacije MALT-NHL-a
Ekstranodalni NHL marginalne zone (MALT) /Extranodal marginal zone NHL (MALT)	CD20, CD79a, CD5, CD10, CD23, CD43, Ki67	+3, +8, t(1;14), t(11;18), t(14;18), FOXP1, bcl10
Folikularni limfom/Follicular lymphoma	CD20, CD10, CD5, bcl2, bcl6, MUM-1, Ki67	t(14;18) CD68KPI, CD4
Limfom plaštenih stanica/Mangle cell NHL	CD20, CD23, CD5, CD10, bcl1, Ki67, t(11;14) – FISH	
Velikostanični NHL/Large-cell NHL	CD20, CD5, CD10, bcl6, Ki67, MUM-1	ABC, GCB
Burkittov limfom/Burkitt lymphoma	CD20, CD10, bcl6, bcl2, CD21, EBV-ISH, t(8;14) – PCR/FISH	

PC = protočna citometrija/flow cytometry; IMH = imunohistokemija/immunohistochemistry; FISH = fluorescentna *in situ* hibridizacija/fluorescent in-situ hybridization; ABC = aktivirana B-stanica/activated B cell; GCB = B-stanica germinativnog centra/germinal center B cell; ISH = *in situ* hibridizacija/in-situ hybridization

Tablica – Table 3. *Morfološka obrada T-staničnih i NK-staničnih NHL-a / Morphological analysis of T-cell and NK-cell NHL*

Podtip NHL-a NHL subtype	Rutinske pretrage Routine analysis	Dodatne pretrage Additional analysis
T-periferni, nespecificirani tip /T-peripheral, not otherwise specified	CD2, CD3, CD4, CD7, CD8	PCR – BIOMED 2
Mycosis fungoides	CD3, CD4, CD8	Periferena krv: Sezaryjeve stanice
Angioimunoblastični T-NHL /Angioimmunoblastic T-NHL	CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD10	CD21, CD35, CD105 EBV-ISH
T-NHL s enteropatijom /T-NHL with enteropathy	CD2, CD3, CD4, CD7, CD8	PCR γδ – BIOMED2
Hepatosplenički T-NHL /Hepatosplenic T-NHL	CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, citotoksični proteini (TIA1, granzim)	PCR γδ – BIOMED2
T-NHL sličan panikulitisu Panniculitis-like T-NHL	CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, citotoksični proteini	PCR γδ – BIOMED2
Anaplastični velikostanični limfom Anaplastic large cell NHL	CD3, CD20, CD30, CD15, EMA, ALK-1, t(2;5)	bcl2, CD56, citotoksični proteini

Tablica 4. *Morfološka obrada Hodgkinova limfoma (HL)*
Table 4. *Morphological analysis of Hodgkin's lymphoma (HL)*

Podtip HL HL subtype	Rutinske pretrage Routine analysis	Dodatne pretrage Additional analysis
Nodularna limfocitna predominacija /Nodular lymphocyte predominant HL	CD20, CD3, CD56, CD30, CD15, EMA	bcl6-FISH
Klasični HL /Classic HL	CD30, CD15, EMA, EBV-LMP	EBV-ISH, CD138, MUM-1

LMP = latentni membranski protein/latent membrane protein

nje proširenosti bolesti *(staging)*, pripomoć u planiranju liječenja (biopsija limfnih čvorova, planiranje polja ozračivanja, odabir protokola liječenja), procjena odgovora na liječenje (usporedba s ranijim pregledima) i praćenje tijeka bolesti te otkrivanje mogućeg relapsa *(follow-up)*. Radiološke metode, za razliku od nuklearnomedicinskih pretraga, imaju dobru prostornu rezoluciju i omogućuju kvalitetan prikaz morfoloških promjena, no ne i aktivnosti bolesti.

Nekadašnje dijagnostičke metode, poput bipedalne limfografije, konvencionalne radiografije i tomografije, scintigrafskih metoda i ekskrecijske urografije, danas su rijetko potrebne jer su gotovo potpuno zamijenjene suvremenim tehnikama oslikavanja (ultrazvučna dijagnostika – UZ, kompjutorizirana tomografija – CT i magnetska rezonancija – MR).

Uloga UZ-a ponajprije je u analizi površinskih limfnih čvorova (vrat, pazuha i prepone) i parenhimskih organa abdomena, a uz to omogućuje kontrolu položaja igle za vrijeme punkcije i biopsije. Citološka punkcija ili biopsija radi se samo kod morfološki promijenjenih limfnih čvorova, a ostalih samo uz posebnu indikaciju.

CT, zbog kratkotrajnosti pregleda i dostupnosti uređaja u zdravstvenim ustanovama, u ovom je trenutku najbolja metoda za određivanje proširenosti i praćenje tijeka bolesti.

Inicijalni pregled kod bolesnika s *dokazanim limfomom* potrebno je učiniti uz intravensku primjenu kontrastnog sredstva u monofaznom protokolu (70–90 sekundi nakon početka aplikacije) snimanjem cijelog volumena tijela od baze lubanje do ingvinuma. Ako je moguće, kontrastno sredstvo treba primjeniti putem automatskog injektora, a u slučaju njegove nedostupnosti davanjem kontrasta u obliku infuzije. Želudac treba biti distendiran vodom ili razrijeđenim peroralnim kontrastnim sredstvom (kod MALT limfoma ne treba primjenjivati peroralno kontrastno sredstvo), a mokraćni mjehur distendiran urinom. Prije i nakon pregleda s intravenskim kontrastnim sredstvom potrebna je obilna hidracija bolesnika. U djece je uvijek potrebno primijeniti intravensko kontrastno sredstvo.

Prethodni nativni CT pregled nije potreban jer se kalcifikacije preterapijski javljaju samo u oko 1% bolesnika.

Analiza snimaka potrebna je u različitim »prozorima« kako bi se evidentirale promjene limfnih čvorova po topografskim skupinama, promjene parenhimskih organa i pluća, supkutanog i intraabdominalnog masnog tkiva te eventualne promjene kosti. Posebnu pažnju treba obratiti na veličinu i oblik slezene koja tijekom bolesti može pokazivati smanjenje ili povećanje volumena, iako nema standardne dimenzije.

Kod *reevaluacije* i *praćenja* bolesnika s limfomom CT pregled također treba izvršiti uz intravensku primjenu kontrastnog sredstva u monofaznom protokolu, a polje snimanja treba uključivati područje između gornje torakalne aperture i ingvinuma. Limfni čvorovi vrata mogu se evaluirati UZ-om. Kako bi se izbjeglo multipliciranje pretraga u obradi bolesnika s limfomom, uz CT pregled nepotreban je i sumacijski rendgenogram torakalnih organa (snimka srca i pluća), kao i UZ pregled abdominalnih organa.

Komplikacije osnovne bolesti i liječenja zahtijevaju posebnu radiološku obradu neovisnu o protokolu preporučenom ovim konsenzusom, a koja mora biti prilagođena bolesniku i vrsti komplikacije.

Protokol CT pregleda treba prilagoditi pojedinom bolesniku prema podacima navedenim na uputnici. Kod svakog bolesnika prije pregleda potrebno je znati koncentraciju serumskog kreatinina ili ureje te anamnestičke podatke o eventualnim reakcijama preosjetljivosti. Kod bolesnika kod kojih je kontraindicirana primjena jodnoga kontrastnog sredstva pregled parenhimskih organa treba napraviti UZ-om, a limfne čvorove analizirati CT pregledom uz peroralnu primjenu kontrastnog sredstva. Pregled pojedine regije može se nadopuniti MR pregledom, a isto treba učiniti kod trudnih bolesnica.

Kod nepotpuno obrađenih bolesnika i histološki nedokazanog limfoma pregled limfnih čvorova treba napraviti najmanje CT-om uz peroralnu primjenu kontrastnog sredstva, a UZ-om analizirati parenhimske organe.

Kod bolesnika sa »širokom« uputnom dijagnozom kod kojih diferencijalno-dijagnostički u obzir dolazi i limfom dostatan je pregled CT-om nativno ili uz peroralnu primjenu kontrastnog sredstva.

U ustanovama koje posjeduju isključivo konvencionalne CT uređaje specijalist radiolog treba procijeniti mogućnost

adekvatnog izvođenja pregleda u svojoj ustanovi te ako je potrebno, bolesnika uputiti na pretragu u drugu ustanovu.

Glavni nedostatak CT-a jest da se procjena zahvaćenosti limfnog čvora bolešću obavlja gotovo isključivo na temelju njegove veličine. Značajke koje upućuju na zahvaćenost limfnog čvora limfomom jesu: promjer veći od 1 cm, okrugao oblik, neoštre granice, inhomogena struktura te periferna ili miješana vaskularizacija. Mjerenje volumena optimalna je metoda za analizu veličine limfnog čvora i limfomske mase. Zbog tehnološke nedostupnosti mogućnosti mjerenja volumena, treba mjeriti dvije dimenzije na aksijalnom presjeku. Mjere se dva najdulja, međusobno okomita promjera najvećega limfnog čvora svake skupine te se opisuje njegova lokalizacija. Potrebno je napomenuti granice protezanja povećanih limfnih čvorova kraniokaudalno, a ako uređaj to omogućuje, navesti i duljinu. Kod velikih tumorskih masa kojima je nemoguće točno mjeriti dimenzije, potrebno je u nalazu navesti proširenost tvorbe u odnosu na pojedine fiksne anatomske strukture (npr. krvne žile, polovi bubrega).

Za usporedbu pri kontrolnim pregledima nužno je priložiti slikovni materijal i nalaze prethodnih pregleda kako bi se mjerenja vršila na istim mjestima i time omogućila procjena učinka terapije (potpuna ili djelomična regresija, stacionaran nalaz, progresija, relaps, recidiv). Preslici (fotokopije) slikovnog materijala nisu dostatne kvalitete te ne omogućuju komparaciju nalaza.

CT-om je također moguća analiza kroničnih i/ili popratnih bolesti u bolesnika s limfomom kod infekcija (pneumonija, enterokolitis, kolecistitis, respiratorne infekcije, celulitis), toksičnosti lijekova, radioterapije, promjena nakon terapije i biopsije, fraktura, degenerativnih promjena i ekstravazacije infuzije i injekcija. Fokalna masna infiltracija jetre česta je promjena kod bolesnika na kemoterapiji, a proširene venske spletove (varikoziteti jednjaka, kavernozna transformacija portalne vene, portosistemske kolaterale uz kronične bolesti jetre) potrebno je razlikovati od povećanih limfnih čvorova.

MR je alternativna metoda CT-u, međutim zbog dugotrajnosti i skupoće pregleda i slabije dostupnosti uređaja, pregled je indiciran samo kod posebno odabranih bolesnika. Također je u većini ustanova nemoguće izvršiti MR pregled cijelog tijela te je drugim metodama potrebno odrediti regiju snimanja. Pregled se obavlja u T1 i T2-mjerenoj slici sa supresijom signala masti ili bez nje. MR je uspješniji od CT-a u detekciji infiltracije središnjeg živčanog sustava i koštane srži. MR limfografija uz primjenu kontrastnih sredstava specifičnih za limfne čvorove (USPIO, *ultrasmall superparamagnetic iron oxyde*) u T2* mjerenoj slici zasad se pokazala korisnom za analizu zahvaćenosti limfnih čvorova metastatskim procesom, ali kontrastno sredstvo još nije dostupno u Hrvatskoj. Pregled se zasniva na gubitku signala tumorom nezahvaćenih limfnih čvorova, zbog čega je moguće razlikovanje »zdravih« i tumorskih limfnih čvorova bez obzira na njihove dimenzije.

Pozitronska emisijska tomografija (PET) koja pokazuje mjesta nakupljanja 18F-fluordeoksiglukoze na istom prikazu s CT-om (PET-CT) omogućuje istodobnu morfološku i funkcionalnu analizu te će u budućnosti vjerojatno imati veću ulogu u određivanju proširenosti i praćenju bolesti. Pregled na takvom uređaju istodobno omogućuje preciznu lokalizaciju tumorskih tkiva i kvantitativnu procjenu patološkog nakupljanja, tj. aktivnosti. PET-CT centar još ne postoji u Hrvatskoj.

Unatoč tehnološki različitim CT i MR uređajima u Hrvatskoj, primjena radiološke dijagnostike uz standardni protokol snimanja i analizu slikovnih prikaza trebala bi omogućiti objektivnu interpretaciju morfoloških promjena u bolesnika s limfomom, procjenu proširenosti bolesti, kao i odgovora na liječenje. Za evaluaciju odgovora na liječenje i praćenje tijeka bolesti nužno je priložiti svu prethodnu slikovnu radiološku dokumentaciju jer je ona nužna za objektiviziranje stanja bolesti.

Scintigrafska dijagnostika

S obzirom na činjenicu da trenutačno u Hrvatskoj ne postoji ni jedan PET-CT uređaj, a da se PET redovito radi u jednom (KBC Zagreb) i neredovito u još jednom centru (KB Osijek), pozitronska emisijska tomografija fluorodeoksiglukozom (FDG-PET) preporučuje se:

1. u bolesnika s još uvijek povećanim limfnim čvorovima, nakon provedene terapije, zbog razrješenja pitanja eventualne aktivnosti bolesti u rezidualnoj masi u onih vrsta limfoma koji redovito nakupljaju FDG;
2. u ranoj evaluaciji učinaka terapije (nakon dva ciklusa kemoterapije) u bolesnika koji su osobito osjetljivi na citostatike, a radi eventualne modifikacije terapije;
3. u praćenju bolesnika nakon provedene terapije kada se na osnovi laboratorijskih nalaza ili na osnovi morfoloških pretraga (CT, MR, UZ) ne može potvrditi suspektni recidiv bolesti.

Treba imati na umu da B-velikostanični, folikularni i Hodgkinov limfom gotovo uvijek nakupljaju FDG. Druge vrste limfoma nakupljaju FDG rjeđe. Stoga je vrijednost negativnog nalaza dvojbena ako prije početka liječenja nije dokazano da tumor nakuplja radionuklid.

Liječenje

Načini liječenja opisani u ovom poglavlju odnose se na inače zdrave osobe sposobne podnijeti terapiju. Teže kronične bolesti ili smanjena sistolička funkcija srca mogu biti kontraindikacije za navedene terapijske pristupe. Dob, sama po sebi, nije kontraindikacija za primjenu učinkovite kemoterapije. Kemoterapiju, ako nema kontraindikacija, treba davati u punoj dozi i na vrijeme. Sniženje doze i odgađanje terapije može nepovoljno utjecati na ishod liječenja.

Kemoterapiju po shemi CHOP (ciklofosfamid 750 mg/m^2, doksorubicin 50 mg/m^2, vinkristin 2 mg, prednizon (ili ekvivalent) 100 mg na dan tijekom 5 dana) treba davati u razmacima od po tri tjedna. Hrvatski hematolozi smatraju da je skraćivanje razmaka na dva tjedna komplicirano i skupo jer zahtijeva profilaktičku primjenu granulocitnog čimbenika rasta, a ne poboljšava ishod bolesnika koji uz CHOP primaju i rituksimab.

Rituksimab treba, ako je moguće, dati neposredno prije kemoterapije. Prvu dozu rituksimaba treba dati sporo, u skladu s uputama proizvođača, dok se sljedeće infuzije smiju skratiti. Radi sprečavanja nuspojava preporučuje se profilaktička primjena paracetamola, antihistaminika i kalcija. U centrima koji ne mogu dati rituksimab bez odobrenja HZZO-a treba bolesnike naputiti da najkasnije do početka 3. ciklusa liječenja isposluju rješenje od nadležne ispostave HZZO-a.

Indolentni B-limfomi

1. linija, mlađi od 65 godina, proširena bolest

Samo postavljanje dijagnoze nije dovoljan razlog za početak liječenja. Indikacije za početak liječenja su tumorska

masa >5 cm, simptomi uzrokovani bolešću, vrijeme podvostručenja tumorske mase kraće od 1 godine (za način kvantificiranja tumorske mase v. odjeljak »Praćenje i procjena odgovora na liječenje«), B-simptomi (tablica 2), citopenija i stadij 3 ili 4.

Liječenje treba provesti sa 6 ciklusa terapije po shemi R-CHOP (rituksimab + CHOP) i 2 dodatna ciklusa rituksimaba. Povoljnim odgovorom smatra se postizanje najmanje parcijalne remisije (PR) nakon 3 ciklusa kemoterapije i nepotvrđene kompletne remisije (nKR) nakon završetka liječenja. Za sada nema dokaza da je nakon ovakvog liječenja terapija održavanja rituksimabom korisna.

2. linija, mlađi od 65 godina, proširena bolest

Liječenje treba provesti po shemi R-FND (rituksimab, fludarabin, mitoksantron, deksametazon) u razmacima od po 4 tjedna. Prvu reevaluaciju treba učiniti nakon 3 ciklusa. Ako je postignuta najmanje nKR, bolesnike treba uputiti na prikupljanje autolognih matičnih krvotvornih stanica i autotransplantaciju. Tijekom tih postupaka treba im dati još 3 ciklusa rituksimaba (ukupno 6). Ako nakon 3 ciklusa terapije nije postignuta nKR, liječenje treba nastaviti s još 3 ciklusa R-FND-a. Ako je nakon 6 ciklusa postignuta najmanje PR bez infiltracije koštane srži, bolesnika treba uputiti na prikupljanje autolognih matičnih krvotvornih stanica i autotransplantaciju.

1. linija, stariji od 65 godina, proširena bolest

Indikacije za početak liječenja su kao u mlađih osim što stadij nije važan. S obzirom na to da se bolesnici ne liječe s ciljem izlječenja, ne treba inzistirati na potpunom određivanju proširenosti pa se CT može zamijeniti rendgenogramom srca i pluća odnosno UZ-om trbuha. Bolesnike treba liječiti s 8 ciklusa rituksimaba i 6 ciklusa kemoterapije klorambucilom i glukokortikoidima ili po shemi COP. Prva se terapija primjenjuje svaka 4, a druga svaka 3 tjedna. Procjena učinka liječenja je ista kao u mlađih bolesnika. Nakon postizanja zadovoljavajućeg odgovora, može se nastaviti terapijom održavanja (npr. niskim dozama klorambucila).

Kasnije linije, stariji od 65 godina, proširena bolest

U bolesnika u kojih je remisija trajala dugo može se ponoviti ista terapija. U suprotnome treba dati 6 ciklusa intenzivnije kemoterapije u kombinaciji s rituksimabom (npr. COP nakon klorambucila, CHOP ili FND nakon COP-a, FND nakon CHOP-a). Procjena učinka liječenja je ista kao u 1. liniji. Nakon postizanja zadovoljavajućeg učinka, može se nastaviti terapijom održavanja, rituksimabom ili niskim dozama klorambucila.

Agresivni limfomi

1. linija, lokalizirana bolest

Bolest je lokalizirana ako je u stadiju I. Svi ostali stadiji smatraju se proširenom bolešću.

Bolesnike s B-NHL, mlađe od 65 godina s tumorom najvećeg promjera preko 5 cm ili povišenim LDH treba liječiti sa 6 ciklusa terapije po shemi R-CHOP i zračenjem zahvaćenog polja tijekom čega im treba dati još 2 ciklusa rituksimaba. Bolesnike mlađe od 65 godina s T-perifernim limfomom bez obzira na čimbenike rizika i one s anaplastičnim velikostaničnim limfomom s čimbenicima rizika treba liječiti sa 6 ciklusa terapije po shemi CHOP i zračenjem zahvaćenog polja. U oba slučaja treba reevaluaciju učiniti nakon 3 ciklusa. Ako nije postignuta najmanje PR, kemoterapiju treba prekinuti i odmah započeti sa zračenjem.

Bolesnike starije od 65 godina s B-limfomom i nekim od navedenih čimbenika rizika treba liječiti s 3 ciklusa kemoterapije po shemi R-CHOP i zračenjem zahvaćenog polja tijekom čega im treba dati još jedan ciklus rituksimaba.

Bolesnike bez čimbenika rizika i one starije od 65 godina s T/NK-NHL treba liječiti s 3 ciklusa kemoterapije po shemi CHOP i zračenjem zahvaćenog polja.

1. linija, proširena bolest, B-velikostanični limfom

Liječenje treba provesti s 8 ciklusa terapije po shemi R-CHOP. Povoljnim odgovorom smatra se postizanje najmanje PR nakon 3 ciklusa i nKR na kraju liječenja. U slučaju dvojbe o konačnom ishodu liječenja treba učiniti PET-FDG. Bolesnicima koji su prije početka liječenja imali čvor promjera većeg od 5 cm koji je na kraju liječenja u nKR, treba ozračiti tu regiju. Nema dokaza da je terapija održavanja korisna.

1. linija, proširena bolest, limfom plaštene zone *(mantle)*

Liječenje bolesnika mlađih od 65 godina treba provesti sa 6–8 ciklusa terapije po shemi R-CHOP i autotransplantacijom tijekom koje oni koji nisu dobili svih 8 ciklusa trebaju primiti preostale doze rituksimaba. Liječenje bolesnika starijih od 65 godina treba provesti s 8 ciklusa terapije po shemi R-CHOP.

Povoljnim odgovorom smatra se postizanje najmanje PR nakon 3 ciklusa i nKR na kraju liječenja. Pozitivan PET govori za aktivnu bolest. Vrijednost negativnog PET-a je dvojbena ako prije početka liječenja nije pokazano da tumor nakuplja FDG.

1. linija, proširena bolest, T ili NK-limfom

Liječenje bolesnika starijih od 65 godina i mlađih s IPI 0–2 treba provesti po shemi CHOP. Bolesnike mlađe od 65 godina s T-perifernim limfomom treba nakon 6–8 ciklusa kemoterapije uputiti na prikupljanje matičnih krvotvornih stanica i autotransplantaciju. Ostalima treba dati 8 ciklusa kemoterapije. Povoljnim odgovorom smatra se najmanje PR nakon 3 ciklusa i nKR na kraju liječenja. Pozitivan PET govori za aktivnu bolest. Vrijednost negativnog PET-a je dvojbena ako prije početka liječenja nije pokazano da tumor nakuplja FDG.

Rezultati liječenja bolesnika s IPI >2 CHOP-om nisu dobri pa dolazi u obzir primjena neke od intenzivnijih kemoterapijskih shema (npr. ACVBP, EPOCH, CHOEP itd.). Nema dokaza da je neka od navedenih shema bolja od druge. Bolesnike mlađe od 65 godina, koji dobro odgovore na liječenje, treba uputiti na prikupljanje matičnih krvotvornih stanica i autotransplantaciju.

2. linija, mlađi od 65 godina

Liječenje treba provesti s 2–4 ciklusa neke od uobičajenih kemoterapijskih shema (ICE, DHAP, EPOCH, HDIM, ESHAP itd.). Za sada nema dokaza da je neka od njih bolja od drugih. Iako rituksimab nije registriran za ovu indikaciju, hrvatski hematolozi smatraju da se radi o vitalnoj indikaciji i da bolesnicima s B-limfomima treba preporučiti da lijek nabave. Bolesnike koji postignu najmanje PR treba uputiti na prikupljanje matičnih krvotvornih stanica i autotransplantaciju.

Praćenje bolesnika i potporna terapija

Prije primjene kemoterapije bolesnika treba pregledati i odrediti mu krvnu sliku. Kemoterapija se smije primijeniti ako je broj neutrofila veći od 10^9/l, a broj trombocita veći od 100×10^9/l.

U bolesnika s agresivnim limfomom, koji zbog neutropenije ne mogu dobiti terapiju na vrijeme ili im se razviju infektivne komplikacije, preporučuje se profilaktička primjena filgrastima u dozi od 5 μg/kg/dan. Od antibiotske profilakse preporučuje se samo rutinska primjena kotrimoksazola u bolesnika koji primaju FND.

Procjena odgovora na liječenje

Procjena odgovora na liječenje, tzv. reevaluacija, sastoji se od kliničkog pregleda, laboratorijskih analiza, radiološke obrade i eventualno ponavljanja biopsija. Potrebno je:

- zabilježiti u kojim su regijama povećani limfni čvorovi i izmjeriti dvije međusobne okomite dimenzije najvećeg čvora u svakoj regiji.
- provesti radiološko određivanje proširenosti kako je navedeno u odjeljku »Radiološka dijagnostika«.
- ponoviti biopsije kosti i eventualnih drugih nelimfatičkih organa ako su na prethodnoj evaluaciji bile pozitivne.
- učiniti rutinsku hematološku i biokemijsku obradu uključujući LDH.

Tumorska masa izračunava se tako da se zbroje umnošci dvaju okomitih promjera najvećih čvorova. Na primjer, ako se na vratu desno nalaze dva čvora, jedan 3×4 cm, a drugi 2×2 cm, a u medijastinumu jedan čvor 4×5 cm, tumorska masa je 3×4+2×2+4×5=12+4+20=36. U bolesnika s velikim brojem čvorova u velikom broju regija dovoljno je odabrati šest najvećih iz različitih regija. Procjenu odgovora treba provoditi prema preporukama međunarodne radne skupine kako slijedi:

Kompletna remisija (KR)

- Svi čvorovi koji su bili veći od 1,5 cm smanjili su se na 1,5 cm ili manje u najvećem promjeru, čvorovi zahvaćeni bolešću koji su na početku liječenja bili između 1 i 1,5 cm smanjili su se na 1 cm ili manje u najvećem promjeru, a infiltrati u drugim organima su nestali. Laboratorijski poremećaji uzrokovani limfomom normalizirali su se. Simptomi uzrokovani tumorom su nestali.
- U B-velikostaničnom, folikularnom i Hodgkinovu limfomu negativan nalaz PET-a bez obzira na veličinu čvorova i infiltrata. U drugih vrsta limfoma također, pod uvjetom da je prije početka liječenja pokazano da limfom nakuplja FDG.

Nepotvrđena kompletna remisija (nKR)

- Smanjenje tumorske mase za >75%, bioptički dokazani infiltrati su nestali, laboratorijski poremećaji uzrokovani limfomom su se normalizirali, a simptomi nestali.
- Ove kategorije nema ako se procjena odgovora provodi PET-om.

Parcijalna remisija (PR)

- Smanjenje tumorske mase za >50%, bez kriterija za nKR. Laboratorijski poremećaji uzrokovani limfomom su se normalizirali, a simptomi uzrokovani tumorom su nestali.

Stabilna bolest (SB)

- Između PR i PB.

Progresivna bolest (PB)

- Povećanje tumorske mase za >50% ili pojava novih čvorova, odnosno infiltrata u regijama ili organima u kojima ih ranije nije bilo.

Načelno se KR i nKR smatraju ekvivalentnima. Vrijednost PR ovisi o vrsti bolesti i liječenju. SB i PB znače da bolest ne odgovara na liječenje i da ga treba mijenjati.

Popis aktivnih sudionika

Morfološka i laboratorijska dijagnostika

OB Bjelovar: Ivezić B, Kanić R; *ŽB Čakovec:* Horvat S, Vidić-Paulišić I; *OB Karlovac:* Boljkovac S, Bujas D, Gredelj M, Mlinac-Lucijanić M, Štitić V; *OB Koprivnica:* Gabaj M, Horvatić E, Lukić-Suknarić A, Sačer M; *KB Osijek:* Dmitrović B, Lončar B; *OB Pula:* Besser-Silconi Ž, Lolić A, Mišljenović N; *KBC Rijeka:* Jonjić N, Lučin K, Rajković K, Seili-Bekafigo I; *OB Sisak:* Janković D, Sadak M; *KB Split:* Alfirević D, Beljan R, Bezić J, Drmić-Hofman I, Gistić F, Karaman I, Mandić Z, Marinković M, Martinić R, Pešutić-Pisac V, Piljić-Burazer M, Šundov D, Tomić S; *OB Šibenik:* Vrbičić B; *OB Vinkovci:* Švagelj D; *OB Vukovar:* Ugljarević M; *OB Zadar:* Dasović-Knežević M; *Zagreb:* Čurić-Jurić S, *DZ Centar, Zagreb:* Miše I, Sekulić J; *KB Dubrava, Zagreb:* Kaić G, Škoro M, Štoos-Veić T, Tomasović-Lončarić Č, Trutin-Ostović K; *KB Jordanovac, Zagreb:* Juroš Z, Vrabec-Branica B; *KB Merkur, Zagreb:* Borovečki A, Dominis M, Kardum MM, Kardum-Skelin I, Korać P, Milković-Periša M, Šitić S, Škrtić A; *KB Sestara milosrdnica, Zagreb:* Kojić-Katović S, Maričević I, Pavić I, Šokčević M, Ulamec M, Vasilj A, Žokvić E; *Poliklinika Sunce, Zagreb:* Moslavac S; *OB Sv. Duh, Zagreb:* Jandrić D, Stanić G; *KBC Zagreb:* Antulov J, Franić-Šimić I, Ilić I, Gjadrov-Kuveždić K, Nola M, Ries S, Sučić M, Zadro R.

Radiološka dijagnostika

OB Koprivnica: Flegarić-Bradić M, Jakupić I, Vulić G; *KB Osijek:* Mišević T, Šarić G, Šošić Đ; *OB Pakrac:* Holzman-Miletić Lj; *OB Pula:* Poretti D; *Poliklinika Medica, Rijeka:* Topljak-Polić D; *OB S. Brod:* Daković M, Latić A, Mitrečić D, Pavić J, Pudić I, Radmilović K; *OB Virovitica:* Pavošević Lj, Simonović M; *Ordinacija Čavka, Zagreb:* Čavka K; *KB Dubrava, Zagreb:* Marušić P, Vukelić-Marinović M; *Poliklinika Medikol, Zagreb:* Ljubić D; *KB Merkur, Zagreb:* Anić P; *KB Sestara milosrdnica, Zagreb:* Babić N, Lovrenčić-Prpić G; *KBC Zagreb:* Hrabak M, Kralik M, Prutki M, Štern-Padovan R.

Nuklearna medicina

KB Osijek: Gardašanić J, Grbac-Ivanković S; *OB Pula:* Samardžić T; *OB Varaždin:* Puljić KM; *OB Zadar:* Zrilić I; *KB Dubrava, Zagreb:* Rožman B; *KBC Zagreb:* Bračić I, Horvatić-Herceg G, Huić D, Mutvar A.

Kemoimunoterapija

ŽB Čakovec: Fundak V; *OB Dubrovnik:* Čorović-Arneri E; *OB Karlovac:* Dejanović M, Opačić D; *OB Koprivnica:* Nemet-Lojan Z, Narančić M, Samovojska R; *OB Ogulin:* Božić B; *KB Osijek:* Marković M, Sinčić-Petričević J; *OB Požega:* Kus Lj; *KBC Rijeka:* Petranović D, Roganović J,

Sever-Prebilić M, Valković T; *OB S. Brod:* Coha B; *KB Split:* Jakelić-Piteša J, Jakić-Bubalo M, Knežević N, Lozić D, Škare-Librenjak Lj; *OB Šibenik:* Gverić-Krečak V; *OB Varaždin:* Babok-Flegarić R; *OB Virovitica:* Bajer-Feketić A; *OB Zadar:* Škunca Ž; *Ordinacija Čavka, Zagreb:* Čavka M; *KB Dubrava, Zagreb:* Hariš V, Martinović M, Pejša V, Piršić M; *KB Jordanovac, Zagreb:* Andabak-Fabijančić M; *KB Merkur, Zagreb:* Jakšić B, Planinc-Peraica A, Radić-Krišto D; *KB Sestara milosrdnica, Zagreb:* Čaržavec D, Mataija M; *OB Sv. Duh, Zagreb:* Frković-Solomun G; *Poliklinika Šimec, Zagreb:* Hodžić O; *KBC Zagreb:* Aurer I, Boban A, Bašić-Kinda S, Duraković N, Grković L, Mitrović Z, Mrsić M, Nemet D, Rončević P, Sertić D, Serventi-Seiwerth R, Zupančić-Šalek S.

Radioterapija

Kl. za tumore, Zagreb: Solar M; *KBC Zagreb:* Markulin-Grgić Lj, Šantek F.

ŠTO ŽELE SPECIJALIZIRATI STUDENTI ŠESTE GODINE MEDICINSKOG FAKULTETA U ZAGREBU

SPECIALTY PREFERENCES AMONG FINAL-YEAR MEDICAL STUDENTS AT ZAGREB UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL

OZREN POLAŠEK, IVANA KOLČIĆ, NADA ČIKEŠ*

Deskriptori: Studenti medicine – psihologija; Medicinske specijalizacije – trend; Medicinska dodiplomska edukacija; Hrvatska

Sažetak. Cilj studije bio je ispitati želje vezane uz odabir specijalizacije među studentima šeste godine Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Studijom su bile obuhvaćene tri akademske godine (2003–2005), s ukupno 603 anketirana studenta (postotak odaziva 83,8%). Trećina studenata navela je da su već pri upisu na fakultet znali kojom specijalizacijom se žele baviti. Na kraju studija tri najčešće željene specijalizacije bile su interna medicina (12,6%), pedijatrija (10,2%) i kirurgija (8,7%), dok je četvrtina studenata (24,4%) prije kraja diplomske edukacije željela jednu od tzv. specijalizacija s mogućnošću kontrole životnog stila. Najbolji akademski uspjeh prijavili su studenti koji su željeli specijalizirati internu medicinu, dok su najlošiji uspjeh prijavili studenti koji žele specijalizirati obiteljsku medicinu. U odnosu na postotak specijalista u sustavu zdravstva Republike Hrvatske, studija pokazuje najmanji interes za specijalizacije iz obiteljske medicine, anesteziologije i radiologije, dok je najveći interes studenata zabilježen za specijalizacije iz otorinolaringologije i ortopedije.

Descriptors: Students, medical – psychology; Specialties, medical – trends; Education, medical, undergraduate; Croatia

Summary. The aim of this study was to investigate the sixth-year medical students' specialty preferences, at the Zagreb University Medical School. A total of 603 students were recruited during a three-year period (2003–2005), with a response rate of 83.3%. One third had a preferred specialty upon enrolment at the Medical School. Three most desirable specialties few months prior to graduation were internal medicine (12.6%), paediatrics (10.2%), and surgery (8.7%), while one fourth of students (24.4%) reported one of the controllable life-style specialties as their specialty choice. Students who were interested in internal medicine reported the best academic performance, while those who were interested in the family medicine (general practice) reported the poorest academic performance. The study indicates that family medicine, anaesthesiology, and radiology were the least commonly reported as specialties of the students' choice, compared to percentage of specialists employed in Croatian health care service. The most wanted specialties were ear-nose-throat and orthopaedics.

Liječ Vjesn 2007;129:118–123

Odabir specijalizacije jedna je od najvažnijih profesionalnih odluka u životu svakog liječnika. Na tu odluku utječe velik broj čimbenika kao što su osobnost, prihodi, odrednice životnog stila, sklonost intelektualnim izazovima, orijentacija prema tehnologiji, kliničke vještine, geografske odrednice te sposobnosti istraživanja i vođenja.[1] Smatra se da je jedan od najvećih problema prilikom odabira specijalizacije razvoj studentskog stava o određenoj specijalizaciji još i prije studija, ili rano tijekom studija, zbog čega studenti dobivaju nepotpunu i iskrivljenu sliku područja kojim se žele baviti.[1–4] Na odabir željene specijalizacije utječe i edukacijski sustav, koji često ne prikazuje realnu sliku problematike kojom se bavi prosječan liječnik određene specijalnosti jer se u akademskim ustanovama zbivaju uglavnom najsloženiji procesi u zdravstvenoj zaštiti.[1]

Promjena specijalizacije česta je pojava u drugim zemljama, tako da oko četvrtine liječnika u Velikoj Britaniji promijeni specijalizaciju tijekom prve tri godine rada u struci.[5] U zapadnim zemljama u posljednjem desetljeću postoji trend porasta interesa za specijalizacije s mogućnošću kontrole životnog stila (engl. *controllable lifestyle*). Ovu grupu specijalizacija obilježava veća sloboda profesionalnog i privatnog života, s manje stresa i s većim mogućnostima za rad u privatnim ustanovama. U specijalizacije s mogućnošću kontrole životnog stila ubrajaju se dermatologija, oftalmologija, otorinolaringologija, radiologija, neurologija, patologija i psihijatrija.[6–9] Analiza željenih specijalizacija među studentima svih četiriju medicinskih fakulteta u Hrvatskoj iz 2003. godine upozorila je na povećan interes za ovu grupu specijalizacija među studentima koji su promijenili svoju prvobitnu želju za specijalizacijom za vrijeme trajanja studija.[10]

Jedan je od glavnih kriterija odabira kandidata na natječajima za zapošljavanje prosjek ocjena diplomskog studija, koji je ujedno i glavni pokazatelj akademskog uspjeha. Prosjek ocjena pokazuje značajnu povezanost s drugim pokazateljima akademske uspješnosti, poput uključenosti u znanstveni rad.[10] Međutim, na njega mogu značajno utjecati i drugi čimbenici, poput ruralnog podrijetla studenta.[11]

* **Katedra za medicinsku statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku, Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar«, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Ozren Polašek, dr. med.; Ivana Kolčić, dr. med.); **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Nada Čikeš, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. O. Polašek, Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar«, Rockefellerova 4, 10 000 Zagreb, opolasek@snz.hr

Primljeno 28. travnja 2006., prihvaćeno 22. veljače 2007.

Cilj ovog istraživanja je odgovoriti na pitanje koje specijalizacije žele studenti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, istražiti odnos između studentskih želja i postotka specijalista u sustavu zdravstva Republike Hrvatske te ispitati povezanost akademskog uspjeha s odabirom pojedine specijalizacije.

Ispitanici i metode

Studija je provedena među studentima šeste godine Medicinskog fakulteta u Zagrebu, tijekom akademskih godina 2003/04, 2004/05. i 2005/06. Studenti su anketirani nekoliko mjeseci prije završetka studija. Anketni upitnici koji nisu sadržavali dovoljno podataka nisu uvršteni u analizu (ukupno 7 upitnika).

Mjerenja

U prikupljanju podataka upotrebljavao se anketni upitnik koji je sadržavao pitanja o osnovnim karakteristikama studenta (spol i dob), akademskim pokazateljima (prosjek ocjena, podatak o eventualnom ponavljanju godine studija), pitanja o željenoj specijalizaciji (pri upisu na studij, promjene željene specijalizacije, sadašnja želja) te pitanja o uključenosti studenta u znanstvena istraživanja. Odgovore na pitanja koja su imala mogućnost slobodnog odgovora neovisno je šifriralo dvoje autora. Šifrirani odgovori su zatim usklađeni, a oni kod kojih se nije moglo naći jedinstveno kodiranje isključeni su iz analize (ukupno 13 odgovora).

Studenti su imali mogućnost slobodnog odgovora na pitanje o željenoj specijalizaciji, tako da su mogli nabrojiti sve specijalizacije o kojima razmišljaju. Na taj način mogli smo dobiti varijabilan broj odgovora za svakog studenta. Svaki odgovor koji je student napisao uvršten je u analizu u skladu s težinskim udjelom pojedinog odabira. Tako smo npr. ako je student naveo tri specijalizacije, svakoj od navedenih specijalizacija pridijelili trećinu odgovora, tako da je konačan zbroj svih odgovora iz uzorka bio jednak veličini uzorka. Na taj smo način dobili postotak pojedine specijalizacije koji je u obzir uzimao i višestruke odgovore koje su studenti mogli ponuditi. Postotak željenih specijalizacija među studentima usporedili smo s postotkom specijalista iste specijalnosti koji su zaposleni u sustavu zdravstva u Republici Hrvatskoj. Podaci o broju specijalista određene specijalnosti dobiveni su iz Registra zdravstvenih djelatnika zaposlenih u sustavu zdravstva, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, a odražavaju stanje u sustavu zdravstva krajem 2004. godine.

Studentski odgovori o razlozima odabira specijalizacije (slobodni tekst) klasificirani su u 5 kategorija: ambicija, suosjećanje, životni stil, konfuzija i rezignacija, u skladu s prijašnjim radom.[10] U kategoriju ambicioznih svrstani su studenti koji su ponajprije identificirali profesionalne izazove odabranog područja, mogućnosti napredovanja, istraživanja i slično. Studenti koji su svrstani u kategoriju suosjećanja u svojim su odgovorima isticali altruizam i empatiju prema pacijentima odabrane specijalizacije. Studenti svrstani u kategoriju životnog stila ponajprije su isticali mogućnosti planiranja slobodnog vremena, izostanak dežurstava i slično. U grupu konfuzija svrstani su studenti koji nisu dali konkretan odgovor ili nisu bili sigurni u svoj odabir. Studente koji su istaknuli svoja razočaranja smatrali smo rezigniranima. Odgovori koji se nisu mogli klasificirati u neku od ovih pet skupina ili nije postignuta suglasnost u klasificiranju isključeni su iz analize (6 odgovora).

U analizi akademskih pokazatelja uzeli smo u obzir samo specijalizaciju prvog odabira koju su studenti naveli. Statističke analize provođene su samo ako je pojedinu specijalizaciju odabralo više od deset studenata, kako bi se izbjegle velike varijacije.

Statistička analiza

U analizi kategorijskih varijabli rabljeni su hi-kvadrat test i Fisherov test (Fisherov test se rabio u tablicama kontingencije s manje od 5 slučajeva u pojedinom polju). Kontinuirane varijable analizirane su t-testom, dok je dob analizirana Kruskal-Wallisovim testom zbog nenormalne distribucije podataka. Za analizu trenda rabio se beta-koeficijent linearne regresije na temelju težinskog udjela određene specijalizacije tijekom triju promatranih godina. Rabio se statistički paket SPSS 13.0.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, SAD), s razinom statističke značajnosti postavljenom na $P<0,05$.

Rezultati

Konačni uzorak u ovoj studiji sastojao se od 603 ispitanika (192 iz 2003, 217 iz 2004. i 194 iz 2005. godine), s ukupnim postotkom odaziva od 83,8%. Gotovo dvije trećine ispitanika bile su studentice (392; 65,0%). Nije zabilježena razlika u raspodjeli spolova ($\chi^2=4,87$, s.s.=2, P=0,088), niti razlika u dobi između ispitanika u tri promatrane akademske godine (Kruskal-Wallis P=0,982).

Ukupno su 182 (30,2%) studenta već pri upisu na studij znala kojim se područjem u medicini žele baviti. Pet vodećih specijalizacija pri upisu studija bile su kirurgija (n=49; 26,9%), psihijatrija (n=31; 17,0%), pedijatrija (n=23; 12,6%), interna medicina (n=16; 8,8%) i ortopedija (n=10; 5,5%). Među tim specijalizacijama studenti muškog spola značajno su češće navodili kirurgiju kao željenu specijalizaciju (55,1%; $\chi^2=4,32$, s.s.=1, P=0,038), dok su studentice bile zastupljenije u odabiru ginekologije (100,0%), psihijatrije (83,9%; $\chi^2=4,79$, s.s.=1, P=0,029) i pedijatrije (91,3%; Fisher P= 0,004). Tijekom studija ukupno 90 (49,5%) studenata promijenilo je svoju inicijalnu želju za specijalizacijom. Promjene specijalizacije bile su klasificirane u tri kategorije: promjena želje u specijalizaciju s mogućnošću kontrole životnog stila, promjena želje u specijalizaciju bez mogućnosti kontrole životnog stila te promjena unutar iste grupe specijalizacija. Najčešća je promjena bila u istoj grupi specijalizacija (n=53; 58,9%), nešto rjeđe su bile zastupljene promjene iz specijalizacija s kontrolom životnog stila u skupinu specijalizacija bez kontrole životnog stila (n=21; 23,3%), dok je najmanji broj studenata promijenio željenu specijalizaciju u jednu od specijalizacija s kontrolom životnog stila (n=16; 17,8%) ($\chi^2=12,22$, s.s.=2, P=0,002). Nismo zabilježili spolne razlike među studentima koji su promijenili svoju originalnu želju za specijalizacijom ($\chi^2=1,69$, s.s.=2, P=0,430).

Na kraju diplomske edukacije najveći broj studenata nije bio siguran koju specijalizaciju želi (14,3%), dok su najčešće odabirane specijalizacije bile interna medicina, pedijatrija i kirurgija (tablica 1). Analiza trenda (2003–2005) upozorila je na povećanje interesa za specijalizacije iz kirurgije, psihijatrije, neurologije, infektologije i javnog zdravstva. Istodobno, smanjuje se broj studenata koji ne znaju koju specijalizaciju žele te onih koji žele dermatologiju, patologiju, oftalmologiju i zaposlenje u farmaceutskoj industriji. Međutim, jedini statistički značajan trend zabilježen je u smanjenju interesa za specijalizaciju iz oftalmologije (P= 0,015) (tablica 1). Zabilježene su značajne razlike po spolu, pri čemu su studentice na kraju šeste godine najčešće odabirale pedijatriju ($\chi^2=17,06$, s.s.=1, $P<0,001$), ginekologiju

Tablica 1. *Željene specijalizacije (i druga mjesta zaposlenja) među studentima Medicinskog fakulteta u Zagrebu, u periodu 2003–2005.*
Table 1. *Desired specialties (and other employment options) reported by the medical students from Zagreb University Medical School, surveyed during 2003–2005*

Rang Ranking	Specijalizacija Specialty	Težinski udio* Weighted proportion	Ukupno (%) Total (%)	2003. (%) 2003 (%)	2004. (%) 2004 (%)	2005. (%) 2005 (%)	Regresijski koeficijent Regression coefficient
1	Ne zna / Not sure/Don't know	86,0	14,3	18,8	14,7	9,3	–0,99
2	Interna medicina / Internal medicine	75,9	12,6	15,6	8,6	14,0	–0,22
3	Pedijatrija / Paediatrics	61,5	10,2	10,3	9,6	10,7	0,36
4	Kirurgija / Surgery	52,2	8,7	4,9	8,0	13,2	0,99
5	Ginekologija / Gynaecology	45,9	7,6	4,4	9,5	8,6	0,77
6	Obiteljska medicina Family medicine/GP	41,1	6,8	5,0	8,4	6,8	0,53
7	Otorinolaringologija / Ear-Nose-Throat	32,3	5,4	4,4	6,8	4,6	0,08
8	Ortopedija / Orthopaedics	28,4	4,7	6,6	3,8	3,8	–0,87
9	Psihijatrija / Psychiatry	23,7	3,9	2,4	3,6	5,8	0,99
10	Oftalmologija / Ophthalmology	22,1	3,7	4,9	3,6	2,4	–0,99**
11	Neurologija / Neurology	22,0	3,6	3,2	3,5	4,2	0,97
12	Dermatologija / Dermatology	21,8	3,6	4,8	3,9	2,2	–0,98
13	Fizikalna medicina / Physical medicine	15,3	2,5	3,1	3,0	1,5	–0,89
14	Infektologija / Infectology	14,3	2,4	1,5	1,9	3,7	0,94
15	Radiologija / Radiology	12,8	2,1	1,7	3,0	1,5	–0,12
16	Onkologija / Oncology	7,3	1,2	0,5	1,5	1,5	0,87
17	Anesteziologija / Anesthesiology	6,0	1,0	0,6	0,6	1,8	0,87
18	Javno zdravstvo / Public health	6,0	1,0	0,2	0,8	2,0	0,98
19	Patologija / Pathology	5,9	1,0	1,6	0,8	0,5	–0,97
20	Medicina rada / Occupational medicine	3,8	0,6	0	1,3	0,5	0,38
21	Mikrobiologija / Microbiology	1	0,2	0,5	0	0	–0,87
22	Klinička farmakologija Clinical pharmacology	0,5	0,1	0	0,2	0	n/m
23	Farmaceutska industrija Pharmaceutical company	13,6	2,3	4,6	1,6	0,7	–0,95
24	Znanost / Science	3,5	0,6	0,3	0,9	0,5	0,33

* Težinski udio svake specijalizacije, s obzirom na broj željenih specijalizacija koje su studenti prijavili/Weighted proportion, with number of specialties reported by a single student used as the weight; ** statistički značajan trend, P=0,015; n/m – nije moguće izračunati / significant trend, P=0.015; n/m – not applicable

(χ^2=11,60, s.s.=1, P=0,001) i dermatologiju (Fisher P=0,003), dok su studenti češće odabirali kirurgiju (χ^2=12,49, s.s.=1, P<0,001), ortopediju (χ^2=15,41, s.s.=1, P<0,001) i radiologiju (Fisher P=0,019) (tablica 2). Tijekom 2003. godine ukupno su 42 (21,9%) studenta odabrala specijalizaciju s mogućnošću kontrole životnog stila, 56 (25,8%) studenata tijekom 2004. godine i 49 (25,3%) studenata tijekom 2005. godine, što nije bila statistički značajna razlika među godinama (χ^2=0,97, s.s.=2, P=0,614). Ukupno je 147 (24,4%) studenata na kraju studija kao specijalizaciju prvog odabira odabralo neku od specijalizacija s mogućnošću kontrole životnog stila (47 studenata muškog spola – 22,4% te 100 studentica – 25,5%), bez naznaka spolnih razlika (χ^2=0,73, s.s.=1, P=0,394).

Analiza akademskih pokazatelja upozorila je na značajno veći prosjek ocjena kod studenata koji kao specijalizaciju prvog odabira žele internu medicinu (t=–2,76, P=0,006), dok su studenti koji žele obiteljsku medicinu prijavili značajno manji prosjek ocjena (t=–2,96, P=0,003) od prosjeka ocjena cijelog uzorka. Ukupno su 204 (33,8%) studenta prijavila ponavljanje barem jedne studijske godine. Studenti koji žele internu medicinu značajno su manje ponavljali godinu studija (χ^2=8,24, s.s.=1, P=0,004), dok su oni koji žele obiteljsku medicinu značajno češće izgubili godinu studija (χ^2=14,30, s.s.=1, P<0,001) (tablica 2).

Znanstvenim radom bavilo se ukupno 166 (27,5%) studenata, bez naznake razlika po spolu (χ^2=1,65, s.s.=1, P=0,200). Najčešće su se znanstvenim radom tijekom studija bavili studenti koji žele specijalizirati kirurgiju (χ^2=6,88, s.s.=1, P=0,009), a najmanje oni koji ne znaju koju specijalizaciju žele (χ^2=5,12, s.s.=1, P=0,024) te oni koji žele specijalizirati obiteljsku medicinu (Fisher P=0,001). Ni jedan student koji je izrazio želju za specijalizacijom iz fizikalne medicine nije prijavio bavljenje znanstvenim radom tijekom diplomskog studija. Želju za bavljenjem znanstvenim radom tijekom svoje profesionalne karijere izrazio je 461 student (76,5%). Studenti koji nisu znali koju specijalizaciju žele značajno rjeđe su izrazili želju za bavljenjem znanošću u karijeri (χ^2=5,76, s.s.=1, P=0,016). Značajno manji interes za znanost prijavili su i studenti koji se žele baviti obiteljskom medicinom (χ^2=5,15, s.s.=1, P=0,023) i fizikalnom medicinom (χ^2=4,57, s.s.=1, P=0,033) (tablica 2).

Razlozi odabira specijalizacija pokazuju značajne razlike tijekom promatranog perioda (χ^2=29,57, s.s.=8, P<0,001), i to u smislu značajnog porasta udjela ambicije (χ^2=8,83, s.s.=2, P=0,012) i značajnog pada udjela rezignacije (χ^2= 15,95, s.s.=2, P<0,001) kao glavnih odrednica odabira specijalizacije (tablica 3).

Omjer postotka studentskih želja za specijalizacijama i postotka specijalista pojedine specijalnosti zaposlenih u sustavu zdravstva upozorio je na najmanji studentski interes za specijalizacije iz anesteziologije, obiteljske medicine i radiologije, dok mali interes za specijalizacije iz mikrobiologije i medicine rada predstavlja sporadičan nalaz (tablica 4).

Tablica 2. *Akademski pokazatelji studenata ovisno o željenoj specijalizaciji prvog izbora (i drugim mjestima zaposlenja) među studentima Medicinskog fakulteta u Zagrebu, u periodu 2003–2005. Statistička analiza provedena je samo za specijalizacije koje je odabralo više od 10 studenata.*
Table 2. *Academic indicators among the medical students from Zagreb University Medical School, according to their first specialty choice (or other employment options). Analyses were performed only for specialties that were selected by more than 10 students.*

Specijalizacija Specialty	Broj Number	Broj (%) studentica Number of women students (%)	Prosjek ocjena Grade point average	Izgubili godinu studija Failed a study year	Znanstveni rad za vrijeme studija Scientifically active during studies	Interes za znanost Interest in science in their career
Interna medicina Internal medicine	88	56 (63,6)	4,00±0,50*	18 (20,5)*	28 (32,6)	69 (80,2)
Ne zna Not sure/Don't know	86	51 (60,0)	3,81±0,51	34 (40,5)	15 (17,4)**	57 (66,3)**
Pedijatrija Paediatrics	62	55 (88,7)***	3,90±0,43	15 (24,2)	17 (27,9)	49 (80,3)
Kirurgija Surgery	48	20 (41,7)***	3,89±0,50	13 (27,7)	21 (43,8)*	40 (83,3)
Ginekologija Gynaecology	48	42 (87,5)***	3,83±0,46	13 (27,1)	16 (33,3)	40 (83,3)
Obiteljska medicina Family medicine/GP	39	29 (74,4)	3,63±0,40**	24 (61,5)**	3 (7,7)**	24 (61,5)**
Otorinolaringologija Ear-Nose-Throat	33	18 (54,5)	3,92±0,46	10 (31,1)	10 (30,0)	26 (78,8)
Ortopedija Orthopaedics	31	10 (32,3)***	3,73±0,45	11 (36,7)	7 (23,3)	25 (83,3)
Neurologija Neurology	26	18 (69,2)	3,86±0,51	11 (42,3)	8 (30,8)	23 (88,5)
Psihijatrija Psychiatry	24	18 (75,0)	3,82±0,47	12 (50,0)	9 (39,1)	21 (91,3)
Dermatologija Dermatology	23	21 (91,3)***	3,84±0,50	8 (34,8)	4 (18,2)	15 (68,2)
Oftalmologija Ophtalmology	17	12 (70,6)	3,80±0,42	5 (29,4)	3 (17,6)	16 (94,1)
Fizikalna medicina Physical medicine	15	9 (60,0)	3,65±0,49	7 (46,7)	0 (0,0)	8 (53,3)**
Radiologija Radiology	12	4 (33,3)***	3,82±0,50	6 (50,0)	6 (50,0)	8 (66,7)
Farmaceutska industrija Pharmaceutical company	12	8 (66,7)	4,00±0,56	5 (41,7)	5 (41,7)	8 (66,7)

* statistički značajno bolji rezultat od ostatka uzorka / significantly better indicators (compared to the rest of the sample); ** statistički značajno lošiji rezultat od ostatka uzorka / significantly worse indicators (compared to the rest of the sample); *** statistički značajne spolne razlike / significant gender differences

Usporedba ovog omjera za sve specijalizacije po promatranim godinama upućuje na značajne varijacije, posebice porast interesa za javnozdravstvene specijalizacije i kirurgiju i konstantno mali interes za anesteziologiju i obiteljsku medicinu. Istodobno je zabilježen jako velik interes za otorinolaringologiju i ortopediju (trostruko veći interes od postotka specijalista) te infektologiju, dermatologiju i onkologiju (2,5 puta veći interes studenata od postotka specijalista) (tablica 4).

Rasprava

Među najvažnijim nalazima ove studije jest smanjenje broja studenata koji ne znaju koju specijalizaciju žele, što upućuje na pozitivne promjene u studentskom odabiru specijalizacija. Glavni razlozi odabira specijalizacije također su upozorili na značajne promjene, i to na povećanje udjela ambicije (kao pozitivnog elementa) i smanjenje udjela rezignacije (kao negativnog elementa). Ovo je od velikog značenja, jer iz studentske percepcije profesije i zdravstvenog sustava proizlazi zadovoljstvo, koje je ključan čimbenik u svakodnevnom radu liječnika.[1] Tako jedan od često spominjanih problema – razmišljanje o emigraciji među studentima,[12] treba shvatiti kao pokazatelj studentskog nezadovoljstva, a ne kao pokazatelj stvarnog gubitka ljudskih resursa. U Hrvatskoj je tijekom 2003. godine čak trećina studenata sa svih medicinskih fakulteta razmišljala o emigraciji,[10] da bi se taj broj u Zagrebu tijekom 2004. godine i nešto povećao.[12] Međutim, studija pod okriljem UNESCO-a upozorila je na mali postotak stvarne emigracije, koji je iznosio 2,8% za period 1997–2003.[13] Ista studija upozorava na metodološke probleme u provedbi takvih istraživanja te ističe potrebu ulaganja više resursa u istraživanje stvarnog udjela emigracije među netom diplomiranim liječnicima.[13] Stvarno stanje moglo bi se procijeniti provedbom kohortnog istraživanja među liječnicima i njihovim praćenjem tijekom perioda od 5 godina (ili provedbom retrospektivnoga kohortnog istraživanja). U provedbu te studije bilo bi potrebno uključiti sve relevantne organizacije u Hrvatskoj, uporabom podataka medicinskih fakulteta, Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo i Hrvatske liječničke komore. Na taj način mogao bi se dobiti podatak o udjelu liječnika koji se nakon završetka diplomske edukacije zapošljavaju u sustavu zdravstva, posebice u kliničkoj medicini. Ovaj podatak mogao bi se iskoristiti za planiranje potreba za edukacijom liječnika jer se u Hrvatskoj predviđa nedostatak liječnika.[14]

Među neočekivane nalaze ubrajamo smanjenje interesa za specijalizacije s mogućnošću kontrole životnog stila među studentima koji su mijenjali svoju originalnu želju za specijalizacijom. Ovaj nalaz je u suprotnosti s rezultatima studije iz 2003. godine, provedene među svim studentima medicinskih fakulteta u Hrvatskoj.[10] Samo četvrtina studenata iz ove studije je na kraju diplomskog studija željela neku od specijalizacija s mogućnošću kontrole životnog stila. Ovaj postotak u drugim državama je nešto veći, npr. u Sjedinjenim

Tablica 3. *Glavni razlozi odabira specijalizacije među studentima Medicinskog fakulteta u Zagrebu, u periodu 2003–2005.*

Table 3. *Reasons underlying specialty choice among medical students surveyed in 2003–2005*

Kategorija n (%) Category n (%)	2003.	2004.	2005.	Ukupno Total	Razlika* (P) Difference (P)
Ambicija / Ambition	58 (45,3)	86 (52,1)	103 (62,4)	247 (53,9)	0,012
Suosjećanje / Compassion	7 (5,5)	15 (9,1)	20 (12,1)	42 (9,2)	0,147
Životni stil / Lifestyle	18 (14,1)	26 (15,8)	15 (9,1)	59 (12,9)	0,175
Konfuzija / Confusion	28 (21,9)	33 (20,0)	21 (12,7)	82 (17,9)	0,087
Rezignacija / Resignation	17 (13,3)	5 (3,0)	6 (3,6)	28 (6,1)	<0,001
Ukupno / Total	128	165	165	458	

* analizirano hi-kvadrat testom / analysed with the Chi-square test

Tablica 4. *Omjer postotka željenih specijalizacija među studentima Medicinskog fakulteta u Zagrebu, u periodu 2003–2005. i postotka specijalista pojedinih specijalizacija u sustavu zdravstva Republike Hrvatske. Veći omjer upućuje na povećani interes studenata za pojedinu specijalizaciju u usporedbi s postotkom specijalista zaposlenih u zdravstvu u Republici Hrvatskoj.*

Table 4. *Ratio of the student's desired specialties and the percent of the consultants that are employed in the Croatian health system (specialty-consultant ratio). Larger values of this ratio indicate higher students' interest for a given specialty, compared to the percent of employed consultants.*

Specijalizacija Specialty	Omjer postotka željenih specijalizacija i postotka specijalista Specialty-consultant ratio			
	2003.	2004.	2005.	Ukupno / Total
Mikrobiologija / Microbiology	0,4	0,0	0,0	0,1
Medicina rada / Occupational medicine	0,0	0,4	0,2	0,2
Anesteziologija / Anesthesiology	0,1	0,1	0,4	0,2
Obiteljska medicina / Family medicine/GP	0,2	0,3	0,3	0,3
Radiologija / Radiology	0,5	0,9	0,5	0,7
Klinička farmakologija / Clinical pharmacology	0,0	2,0	0,0	0,8
Javno zdravstvo i epidemiologija / Public health	0,1	0,7	1,7	0,8
Fizikalna medicina / Physical medicine	1,1	1,1	0,6	0,9
Patologija / Pathology	2,0	1,0	0,6	1,1
Psihijatrija / Psychiatry	0,8	1,1	1,7	1,3
Ginekologija / Gynaecology	0,8	1,7	1,7	1,4
Oftalmologija / Ophthalmology	2,0	1,4	0,9	1,4
Interna medicina / Internal medicine	2,0	1,1	1,7	1,7
Pedijatrija / Paediatrics	2,0	1,7	2,0	2,0
Neurologija / Neurology	1,7	2,0	2,0	2,0
Kirurgija / Surgery	1,1	1,7	3,3	2,0
Onkologija / Oncology	1,1	3,3	3,3	2,5
Dermatologija / Dermatology	3,3	3,3	1,7	2,5
Infektologija / Infectology	1,4	2,0	3,3	2,5
Ortopedija / Orthopaedics	5,0	2,5	2,5	3,3
Otorinolaringologija / Ear-Nose-Throat	2,5	3,3	2,5	3,3

Američkim Državama iznosi više od trećine i pokazuje stalan trend porasta.[9] Rezultati ove studije govore u prilog nepostojanju spolnih razlika u odabiru specijalizacija s kontrolom životnog stila, iako su studentice nešto češće odabirale ove specijalizacije kao specijalizacije prvog izbora. Zanimljiv je i mnogo veći interes studenata za internu medicinu nego u radovima koji su objavljivani ranije,[15] iako zbog metodoloških razlika detaljnije usporedbe nisu moguće. Također smo zabilježili i porast interesa za kirurgiju, psihijatriju, neurologiju, te za javnozdravstvene specijalizacije.

Rezultati analize akademskih pokazatelja upućuju na postojanje dviju skupina studenata koji se razlikuju od opće studentske populacije. Najbolji studenti (s najboljim prosjekom ocjena i najmanje gubitaka studijske godine) uglavnom odabiru internu medicinu kao željenu specijalizaciju prvog izbora. Drugu skupinu studenata čine studenti koji odabiru obiteljsku medicinu kao specijalizaciju prvog izbora. Oni imaju značajno lošije akademske pokazatelje, i pokazuju manji interes za znanstveni rad u profesionalnoj karijeri. Ova je pojava opisana i u SAD-u,[16] upućujući na lošije akademske pokazatelje među studentima koji kao željenu specijalizaciju odabiru obiteljsku medicinu. Međutim, studenti koji odabiru obiteljsku medicinu vrlo su važni za planiranje ljudskih resursa u zdravstvu, zbog velikog značenja te specijalizacije u pružanju zdravstvene zaštite i malog interesa za tu specijalizaciju među studentima. Među studentima koji žele specijalizirati obiteljsku medicinu također postoji i veći interes za zaposlenje u udaljenim i ruralnim područjima,[11] što inače predstavlja velik problem jer se samo 20% studenata šeste godine sa zagrebačkoga Medicinskog fakulteta želi zaposliti izvan Zagreba.[17]

Glavno ograničenje ove studije je uporaba anketnog upitnika kao izvora podataka, zbog mogućih problema vezanih uz grešku prisjećanja. Nazivi specijalizacija prikazani u ovom radu ne odgovaraju potpuno trenutačnim službenim nazivima specijalizacija, jer su za potrebe ovog rada iskorišteni studentski odgovori koji nisu bili u skladu s vrijedećim nazivima pojedinih specijalizacija. Najveći metodološki problem je provođenje ankete prije završetka diplomskog studija, što je moglo utjecati na stavove i odabire specijalizacija iz predmeta koje su studenti slušali nakon provođenja ankete, kao i na prosjek ocjena koji su studenti u tom trenutku ostvarili. Jedan od najboljih načina za dugoročno praćenje studentskih želja i drugih pokazatelja bio bi provedba ovakve ankete na kraju edukacije na sva četiri medicinska fakulteta u Hrvatskoj. Na taj način mogle bi se dobiti najtočnije procjene studentskih želja te omogućiti bolja evaluacija i osnova za bolje planiranje medicinske edukacije i ljudskih resursa u sustavu zdravstvene zaštite.

Rezultati ove studije upućuju na velik interes studenata za specijalizaciju iz otorinolaringologije i ortopedije te dermatologije, infektologije i onkologije (u odnosu na postotak specijalista u sustavu zdravstva Republike Hrvatske). Velik interes za ove specijalizacije omogućuje odabir najboljih kandidata za zaposlenje te konačno pružanje optimalne zdravstvene skrbi bolesnicima. S druge strane, malen interes studenata za anesteziologiju, obiteljsku medicinu i radiologiju predstavlja problem zbog smanjenih mogućnosti odabira kandidata. Jedan od mogućih načina za poboljšanje ove situacije je povećanje interesa studenata za odabir deficitarnih specijalizacija tijekom diplomske edukacije. Ovo postaje posebno važno u uvjetima u kojima cjelokupna liječnička populacija stari zbog čega se javljaju problemi vezani uz planiranje zdravstvenog kadra.[15,18] Priključenje Europskoj uniji dodatno će otežati postojeće prilike, uvođenjem novih radnih uvjeta.[14] Unatoč navedenim problemima, rezultati ovog rada govore u prilog pozitivnim promjenama u studentskoj percepciji liječničke profesije i sustava zdravstva.

LITERATURA

1. *Schafer S, Shore W, Hearst N*. msJAMA: is medical school the right place to choose a specialty? JAMA 2001;285:2782–3.
2. *Brearley WD, Simpson W, Baker RM*. Family practice as a specialty choice: effect of premedical and medical education. J Med Educ 1982; 57:449–54.
3. *Kassebaum DG, Szenas PL*. Medical students' career indecision and specialty rejection: roads not taken. Acad Med 1995;70:937–43.
4. *Niemi PM*. Medical students' professional identity: self-reflection during the preclinical years. Med Educ 1997;31:408–15.
5. *Goldacre MJ, Lambert TW*. Stability and change in career choices of junior doctors: postal questionnaire surveys of the United Kingdom qualifiers of 1993. Med Educ 2000;34:700–7.
6. *Schwartz RW, Simpson WG, Strodel WE, Jarecky RK, Griffen WO Jr, Young AB*. Career change: in quest of a controllable lifestyle. J Surg Res 1989;47:189–92.
7. *Malhi GS, Parker GB, Parker K i sur*. Shrinking away from psychiatry? A survey of Australian medical students' interest in psychiatry. Aust N Z J Psychiatry 2002;36:416–23.
8. *Dorsey ER, Jarjoura D, Rutecki GW*. Influence of controllable lifestyle on recent trends in specialty choice by US medical students. JAMA 2003;290:1173–78.
9. *Dorsey ER, Jarjoura D, Rutecki GW*. The influence of controllable lifestyle and sex on the specialty choices of graduating US medical students, 1996–2003. Acad Med 2005;80:791–6.
10. *Kolcic I, Polasek O, Mihalj H i sur*. Research involvement, specialty choice, and emigration preferences of final year medical students in Croatia. Croat Med J 2005;46:88–95.
11. *Polasek O, Kolcic I.* Academic performance and research involvement of final year medical students coming from urban and rural backgrounds. Rural Remote Health 2006;6;530.
12. *Polasek O, Kolcic I*. Croatia's brain drain. Br Med J 2005;331:1204.
13. *Pifat-Mrzljak G, Juros L, Vizek-Vidovic V*. Brain Drain and the Academic and Intellectual Labour Market in Croatia – a case study. Dostupno na adresi: http://www.unizg.hr/unesco/braindrain/ (pristup 20.09.2006)
14. Hrvatskoj fali liječnika! Dostupno na adresi: www.hlk.hr/default.asp?ru=1&gl=200507010000003&sid=&jezik=1 (pristup 20.09.2006).
15. *Trošelj M, Čikeš N, Kovačić L, Mayer V*. Liječnici specijalisti u Hrvatskoj: opći pregled, mogućnost planiranja i izobrazbe u budućnosti. Liječ Vjesn 2003;125:281–91.
16. *Senf JH, Campos-Outcalt D, Kutob R*. Factors related to the choice of family medicine: a reassessment and literature review. J Am Board Fam Med 2003; 16:502–512.
17. *Polasek O, Kolcic I, Dzakula A, Bagat M.* Internship workplace preferences of final-year medical students at Zagreb University Medical School, Croatia: all roads lead to Zagreb. Hum Resour Health 2006;4:7.
18. *Trošelj M, Mayer V, Kuzman M, Tomić B*. Demografske i izobrazbene značajke liječnika zaposlenih u sustavu zdravstva Hrvatske: opći pregled. Liječ Vjesn 2002;124:341–6.

UČESTALOST OSTEOPOROZE U MUŠKARACA U HRVATSKOJ – REZULTATI ULTRAZVUČNE DENZITOMETRIJE PETNE KOSTI

OSTEOPOROSIS PREVALENCE IN CROATIAN MALES – THE RESULTS OF CALCANEUS ULTRASOUND

DARKO KAŠTELAN, IVANA KRALJEVIĆ, MIRJANA KUJUNDŽIĆ-TILJAK, IVA KARDUM, JOSIPA MAZALIN, GORAN MARIČIĆ, MATILDA UJEVIĆ-STRIŽAK, MILJENKO GLIŠANOVIĆ, VLASTA URBAN TRIPOVIĆ, BLAŽENKA MIŠKIĆ, SONJA ŠVARC JANJANIN, ČOSIĆ DANIJELA, DEGMEČIĆ ANA, TINA DUŠEK, ZLATKO GILJEVIĆ, JOZO JELČIĆ, ZDRAVKO PERKOVIĆ, IZET AGANOVIĆ, MIRKO KORŠIĆ*

Deskriptori: Osteoporoza – epidemija, ultrazvuk; Petna kost – ultrazvuk; Gustoća kosti; Hrvatska – epidemiologija; Referentne vrijednosti

Sažetak. Cilj istraživanja bio je odrediti referentne vrijednosti parametara kvantitativnog ultrazvuka petne kosti i na osnovi njih procijeniti učestalost osteoporoze u muškaraca u Hrvatskoj. U istraživanje su, u sedam istraživačkih centara (Zagreb,

* **Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb** (dr. sc. Darko Kaštelan, dr. med.; Ivana Kraljević, dr. med.; Iva Kardum, dr. med.; Tina Dušek, dr. med.; mr. sc. Zlatko Giljević, dr. med.; mr. sc. Jozo Jelčić, dr. med.; Zdravko Perković, dr. med.; prof. dr. sc. Izet Aganović, dr. med.; prof. dr. sc. Mirko Koršić, dr. med.), **Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar«, Zagreb** (doc. dr. sc. Mirjana Kujundžić-Tiljak, dr. med.), **Fidipharm d.o.o., Zagreb** (Josipa Mazalin, dr. med.), **Lječilište »Naftalan«, Ivanić Grad** (Goran Maričić, dr. med.), **OB »Šibenik«** (Matilda Ujević-Strižak, dr. med.), **OB »Vukovar«** (Miljenko Glišanović, dr. med.), **Privatna ordinacija za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Pula** (Vlasta Urban Tripović, dr. med.), **OB »Slavonski Brod«** (Blaženka Miškić, dr. med.), **OB »Koprivnica«** (Sonja Švarc Janjanin, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Čosić Danijela, cand. med.; Degmečić Ana, cand. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. D. Kaštelan, Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: dkastelan@inet.hr

Primljeno 10. kolovoza 2006., prihvaćeno 16. siječnja 2007.

Ivanić Grad, Koprivnica, Šibenik, Pula, Slavonski Brod, Vukovar), uključena 1002 muškarca, dobi od 20 do 99 godina. Svim ispitanicima izmjerena je petna kost uređajem Sahara, a određivani su brzina ultrazvučnog vala (SOS), slabljenje ultrazvučnog vala pri prolasku kroz kost (BUA) i indeks kvantitativnog ultrazvuka (QUI). Vrijednosti svih parametara kvantitativnog ultrazvuka značajno su se smanjivale s dobi ($p<0,001$). Vršne vrijednosti SOS (1562,8±28,5 m/s) i QUI (103,6±16,5) postignute su u trećem desetljeću života, a BUA (86,2±19,2 db/MHz) u četvrtom desetljeću. Prema parametrima QUI, BUA ili SOS, 5,8%, 3,4% i 4,2% muškaraca, starijih od 50 godina, imalo je osteoporozu po kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije za DXA, odnosno 16,2%, 11,7% i 17,2% kada smo kao kriterij za osteoporozu uzeli vrijednost T≤–1,8.

Descriptors: Osteoporosis – epidemiology, ultrasonography; Calcaneus – ultrasonography; Bone density; Croatia – epidemiology; Reference values

Summary. The aim of the study was to establish the normative QUS data in a healthy sample of Croatian males and estimate the prevalence of osteoporosis. A total of 1002 male participants, aged 20–99, were recruited in seven study centers (Zagreb, Ivanić-grad, Koprivnica, Šibenik, Pula, Slavonski Brod, Vukovar). In each subject broadband ultrasound attenuation (BUA), speed of sound (SOS) and quantitative ultrasound index (QUI) of the calcaneus were measured using the Sahara ultrasound device. Significant declining with age was found for all three parameters ($p<0.001$). The peak SOS (1562.8±28.5 m/s) and QUI (103.6±16.5) values were observed in the third decade, whereas the peak BUA value (86.2±19.2 db/MHz) was observed in the fourth decade of life. Using the World Health Organization diagnostic criteria for DXA the rates of osteoporosis in the males aged 50 and older were 5.8%, 3.4 and 4.2% for QUI, BUA, and SOS respectively. However, when we used the cut-off value of the T≤–1.8, prevalence of osteoporosis in Croatian males older than 50 years was 16.2%, 11.7% and 17.2%.

Liječ Vjesn 2007;129:123–129

U posljednjih nekoliko godina problem osteoporoze u muškaraca pobuđuje sve veći interes. Trećina svih prijeloma kuka događa se u muškaraca, a ovi prijelomi u njih rezultiraju i većom stopom smrtnosti u odnosu na žene.[1] Ipak, usprkos navedenim činjenicama epidemiološki podaci za muškarce u Hrvatskoj gotovo da i ne postoje. Stoga je, uz potporu Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa RH, 2002. godine započeo znanstveni projekt kojemu je primarni cilj bio procijeniti prevalenciju osteoporoze u muškaraca u Hrvatskoj – ECUM *(Epidemiology of Calcaneus Ultrasound in Males)*.

Dijagnoza osteoporoze se prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) temelji na konceptu T-vrijednosti koja se izračunava usporedbom mineralne gustoće kosti (BMD) pojedinca mjerene dvoenergetskom apsorpciometrijom x-zraka (DXA) i prosječne vrijednosti BMD zdravih mladih žena.[2] Glavni nedostatak ovakvog pristupa dijagnozi osteoporoze u muškaraca je izračunavanje T-vrijednosti koristeći se referentnim vrijednostima za žene.[3] Uz to, ovaj pristup ne uključuje ni eventualne specifičnosti svake pojedine populacije.

Za razliku od DXA koja je osnovna metoda mjerenja gustoće kosti, kvantitativni ultrazvuk (QUS) uz koštanu gustoću pruža informacije i o strukturi te mikroarhitekturi kosti.[4] QUS je znatno jeftinija metoda, a ne uključuje ni ionizirajuće zračenje. No, s druge strane, ne postoje prikladne kliničke smjernice, kao ni jasno utvrđeni kriteriji za dijagnozu osteoporoze, temeljeni na QUS metodi. Čini se da se dijagnostički kriteriji SZO za DXA (T≤–2,5) ne mogu primijeniti na QUS.[5,6] Štoviše, istraživanje Frosta i suradnika pokazalo je da T-vrijednost manja od –1,8 za BUA *(broadband ultrasound attenuation)*, SOS *(speed of sound)* i QUI *(quantitative ultrasound index)* odgovara T-vrijednosti manjoj od –2,5 za BMD izmjerenoj DXA metodom.[5]

Tablica 1. *Vrijednosti BUA, SOS i QUI u muškaraca u Hrvatskoj po dobnim skupinama*
Table 1. *BUA, SOS and QUI values in Croatian males by age groups*

Dobna sk. (godine) Age group (years)	n	BUA (dB/MHz)	SOS (m/s)	QUI
20–29	103	83,2±15,4	1562,8±28,5	103,6±16,5
30–39	100	86,2±19,2**	1561,5±32,1*·**	103,0±20,0*
40–49	160	80,3±16,8**	1550,6±29,7*·**	97,0±18,7*
50–59	230	78,5±17,1	1543,7±29,6*·**	93,7±18,7
60–69	185	78,4±18,0	1541,6±28,8	92,9±18,4
70–79	139	77,2±18,9	1539,5±33,8	91,9±21,6
80–89	65	79,8±18,3***	1542,1±32,4**	93,3±21,3**
90–99	20	65,2±23,3***	1519,2±32,2**	80,7±22,4**

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ između dobnih skupina/between age groups

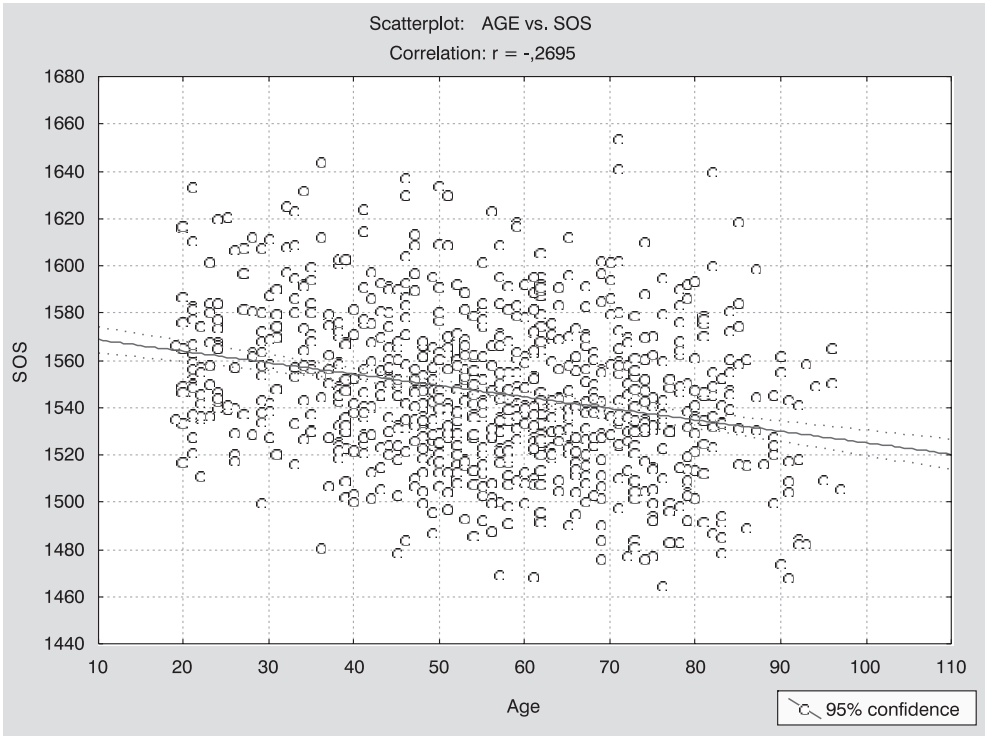
Više istraživanja je upozorilo na vrijednost QUS u predikciji rizika prijeloma u žena,[7,8] a nedavno objavljena studija to je potvrdila i u muškaraca.[9] No, kako je već spomenuto, usprkos svim ovim pokazateljima još uvijek ne postoje kriteriji za uporabu QUS metode u dijagnostici osteoporoze. Provedena su mnoga epidemiološka istraživanja u različitim etničkim skupinama,[10–16] no rezultati su dobiveni uporabom različitih modela QUS aparata, što dodatno otežava sintezu podataka.

Za razliku od nedavno objavljenih rezultata mjerenja QUS petne kosti u djece i adolescenata u Hrvatskoj,[17] cilj studije ECUM bio je odrediti referentne vrijednosti ultrazvučnih parametara petne kosti u muškaraca u Hrvatskoj te na osnovi njih procijeniti učestalost osteoporoze.

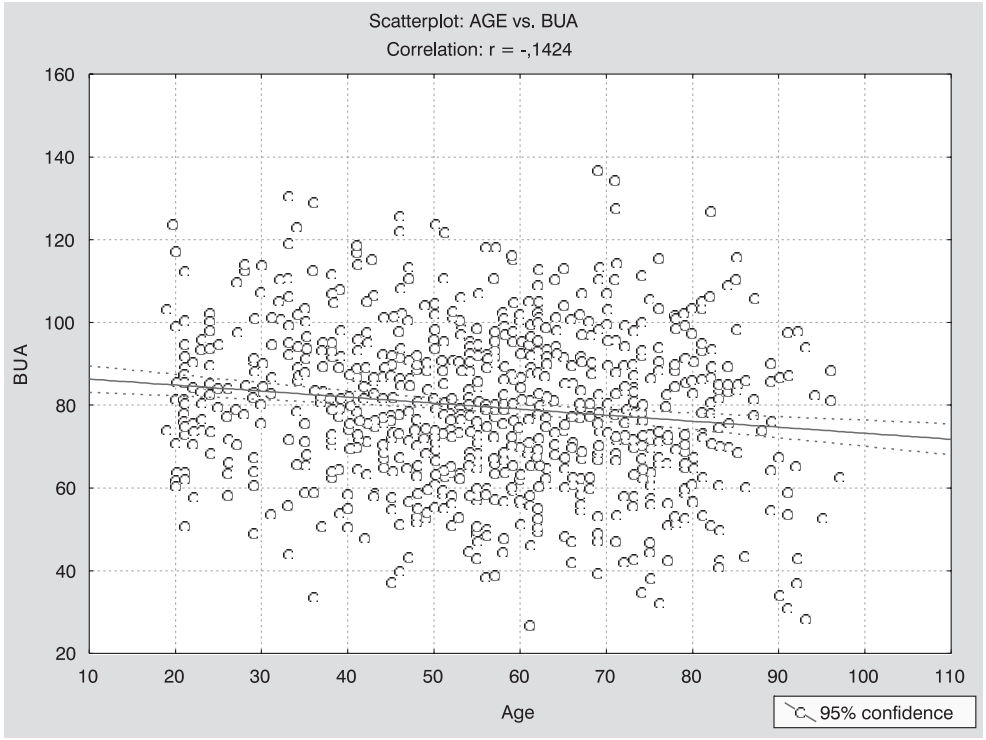
Materijal i metode

Ispitanici

U istraživanje su inicijalno uključene 1052 osobe iz različitih dijelova Hrvatske, no zbog nepouzdanosti podataka isključeno je njih 50 (4,75%), tako da su konačnu populaciju činila 1002 ispitanika u dobi od 20 do 99 godina. Ispitanici su regrutirani u radnim organizacijama i domovima umirovljenika temeljem javne obavijesti o ultrazvučnom mjerenju petne kosti, slučajnim odabirom u ambulantama primarne zaštite te između bolničkog osoblja i njihovih prijatelja. Ispitanici nisu imali bolesti niti su uzimali lijekove koji utječu na metabolizam kosti. Istraživanje je provedeno u 7 centara od kojih su dva (Šibenik i Pula) predstavljala medi-



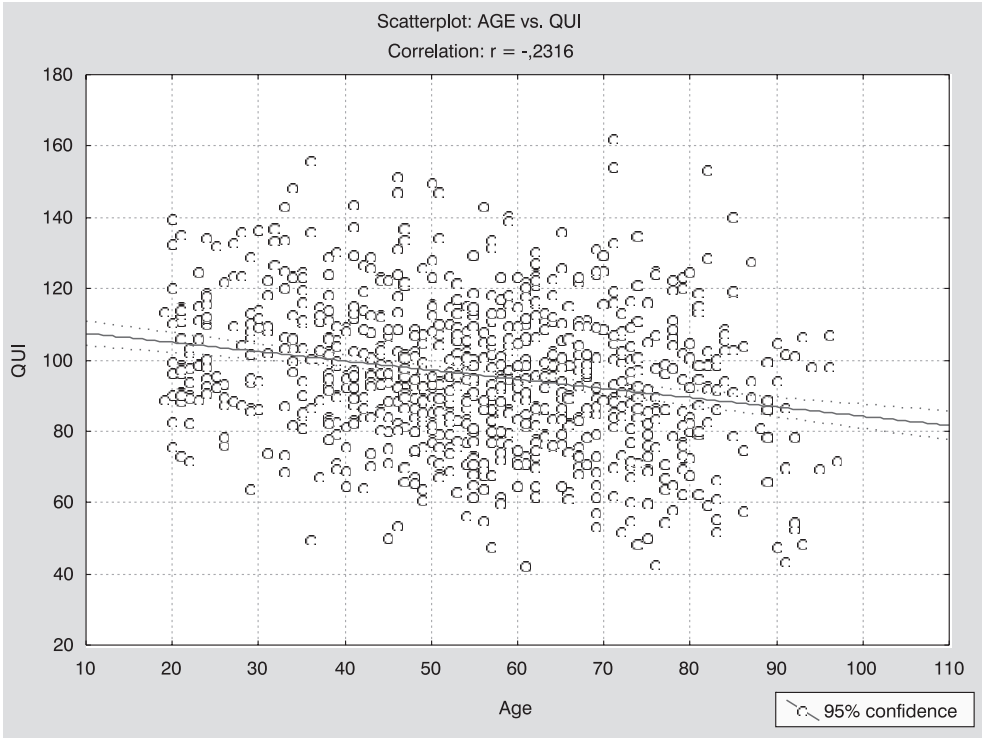
Slika 1a. *Ovisnost SOS o dobi*
Figure 1a. *Relationship between SOS and age*



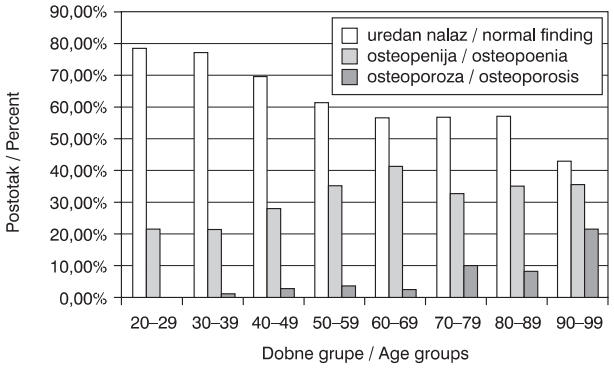
Slika 1b. *Ovisnost BUA o dobi*
Figure 1b. *Relationship between BUA and age*

teranski dio zemlje, tri (Zagreb, Koprivnica i Ivanić Grad) središnju Hrvatsku i dva (Vukovar i Slavonski Brod) istočnu Hrvatsku. Broj ispitanika iz svake pojedine regije odgovarao je njezinu postotnom udjelu u ukupnoj muškoj populaciji Hrvatske prema posljednjem popisu stanovništva iz 2001. godine. Ispitanici su obaviješteni o cilju i načinu provođenja istraživanja te su potpisali informirani pristanak.

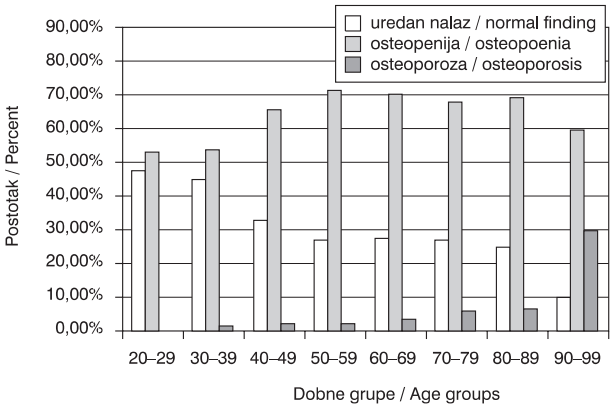
Ispitanicima je učinjen QUS petne kosti nakon čega je svaki ispunio upitnik, posebno dizajniran za potrebe ovog istraživanja, kojim su prikupljeni podaci o prethodno preboljelim bolestima, prijelomima kosti, osteoporozi u obitelji, pušenju, konzumiranju alkohola i fizičkoj aktivnosti te antropometrijski podaci. Nešto manje od trećine ispitanika bili su aktivni pušači (30,4%), 55% bili su nepušači, dok su 14,6% bili bivši pušači. Više od polovice ispitanika redovito je konzumiralo alkohol (svakodnevno uzimanje barem malih količina). Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu odobrila je ovo istraživanje.



Slika 1c. *Ovisnost QUI o dobi*
Figure 1c. *Relationship between QUI and age*



Slika 2. *Prevalencija osteoporoze i osteopenije u muškaraca u Hrvatskoj na temelju QUI Tsc. ≤ –2,5*
Figure 2. *Prevalence of osteoporosis and osteopoenia in Croatian males based on QUI cut-off Tsc. ≤ –2.5*



Slika 3. *Prevalencija osteoporoze i osteopenije u muškaraca u Hrvatskoj na temelju QUI Tsc. ≤ –1,8*
Figure 3. *Prevalence of osteoporosis and osteopoenia in Croatian males based on QUI cut-off Tsc. ≤ –1.8*

Određivanje koštanog statusa

Svim ispitanicima izmjerena je petna kost uređajem Sahara (Hologic) u kontroliranim vanjskim uvjetima. Vrijednosti BUA i SOS dobivene su izravnim mjerenjem, a programska potpora aparata iz njih je izračunala QUI. Mjerenje je izvršeno na lijevoj nozi, a ispitanicima koji su imali prijelom ili neku bolest lijeve noge koja može utjecati na rezultate mjerenja, ono je učinjeno na desnoj nozi. Aparat je svakodnevno kalibriran upotrebom fantoma. Kako bi se odredila preciznost mjerenja, u 12 je ispitanika ono učinjeno dvaput s repozicijom noge između dva mjerenja. Koeficijenti varijacije su bili 2,85, 0,37 i 2,49 za BUA, SOS i QUI.

Kao referentne vrijednosti QUI, BUA i SOS u zdravoj mladoj populaciji muškaraca uzeli smo srednje vrijednosti ovih parametara u grupi od 103 muškarca dobi 20 do 29 godina. Na osnovi tih vrijednosti izračunali smo T-vrijednost za svakoga pojedinog ispitanika koristeći se formulom:

T-vrijednost = (izmjerena vrijednost – srednja vrijednost za mladu populaciju)/ standardna devijacija za mladu populaciju.

Statistička analiza

Podatke smo analizirali deskriptivnom statistikom. Koristili smo se Kolmogorov-Smirnovljevim testom za ispitivanje normalnosti distribucije podataka. Ispitanici su podijeljeni u 8 dobnih skupina (20–29 g., 30–39 g. itd.). Za svaku dobnu skupinu izračunali smo srednje vrijednosti BUA, SOS i QUI. Razlike ultrazvučnih parametara između dobnih skupina analizirali smo testom za analizu varijance (ANOVA), s uporabom Turkey post-hoc testa zbog nejednake veličine uzorka.

Na osnovi vrijednosti QUI, BUA i SOS izračunali smo prevalenciju osteoporoze i osteopenije za svaku dobnu skupinu koristeći se kriterijima SZO za DXA, odnosno kriterijima koje su predložili Frost i suradnici.[5]

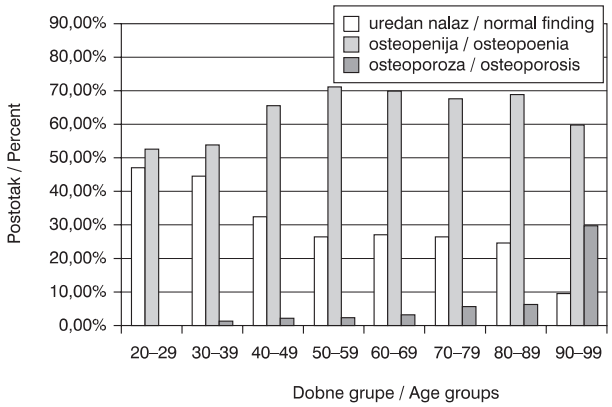
Rezultati

U svim dobnim skupinama parametri QUS su slijedili normalnu distribuciju. Raspodjela BUA, SOS i QUI prema dobi prikazana je na grafikonima 1a, 1b i 1c. Nađena je statistički značajna (negativna) korelacija svih ultrazvučnih parametara s dobi; BUA ($p<0,001$), SOS ($p<0,001$) i QUI ($p<0,001$), s r-vrijednostima –0,14, –0,27 i –0,23.

Na tablici 1. prikazane su srednje vrijednosti i standardne devijacije BUA, SOS i QUI za svaku od prije spomenutih dobnih skupina. Vršna vrijednost SOS (1562,8±28,5 m/s) postignuta je u trećem desetljeću, a BUA (86,2±19,2 db/MHz) u četvrtom desetljeću života. Najniže vrijednosti obaju ovih parametara nađene su u osoba starijih od 90 godina. Prosječno smanjenje SOS kroz dobne skupine iznosilo je 43,6 m/s, a BUA 21 dB/MHz.

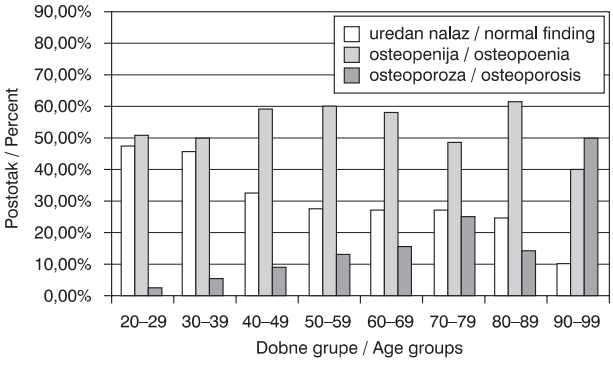
Statistički značajne razlike između pojedinih dobnih skupina nađene su između četvrtog i petog desetljeća (1561,5± 32,1 m/s prema 1550,6±29,7 m/s; p=0,005), petog i šestog desetljeća (1550,6±29,7 m/s prema 1543,7±29,6 m/s; p= 0,03) i posljednjih dvaju desetljeća (1542,1±32,3 m/s prema 1519,2±32,2 m/s; p=0,003) za SOS, odnosno između četvrtog i petog desetljeća (86,2±19,2 dB/MHz prema 80,3±16,8 dB/MHz; p=0,009) i posljednjih dvaju desetljeća (79,8± 18,3 dB/MHz prema 65,2±23,3 dB/MHz; p<0,001) za BUA.

Najviša vrijednost QUI, parametra koji objedinjuje BUA i SOS vrijednosti, postignuta je u dobi od 20 do 29 godina



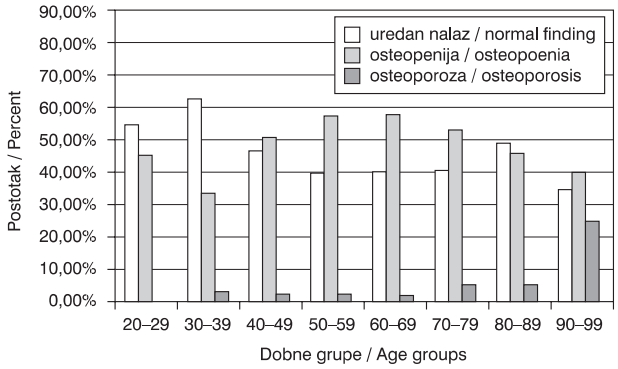
Slika 4. *Prevalencija osteoporoze i osteopenije u muškaraca u Hrvatskoj na temelju SOS Tsc. ≤ –2,5*

Figure 4. *Prevalence of osteoporosis and osteopoenia in Croatian males based on SOS cut-off Tsc. ≤ –2,5*



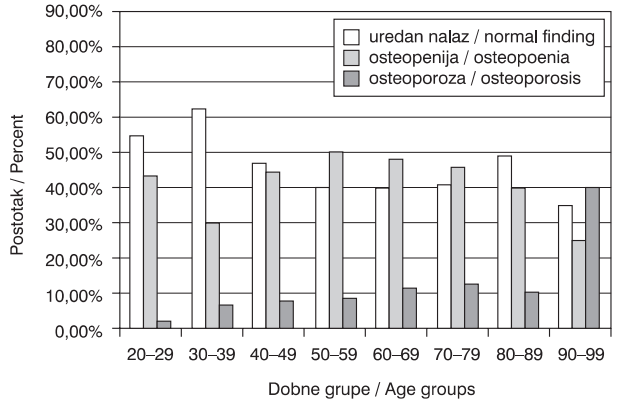
Slika 5. *Prevalencija osteoporoze i osteopenije u muškaraca u Hrvatskoj na temelju SOS Tsc. ≤ –1,8*

Figure 5. *Prevalence of osteoporosis and osteopoenia in Croatian males based on SOS cut-off Tsc. ≤ –1,8*



Slika 6. *Prevalencija osteoporoze i osteopenije u muškaraca u Hrvatskoj na temelju BUA Tsc. ≤ –2,5*

Figure 6. *Prevalence of osteoporosis and osteopoenia in Croatian males based on BUA cut-off Tsc. ≤ –2,5*



Slika 7. *Prevalencija osteoporoze i osteopenije u muškaraca u Hrvatskoj na temelju BUA Tsc. ≤ –1,8*

Figure 7. *Prevalence of osteoporosis and osteopoenia in Croatian males based on BUA cut-off Tsc. ≤ –1,8*

(103,6±16,52). Statistički značajno smanjenje QUI zabilježeno je između četvrtog i petog desetljeća (103,0±20,0 prema 97,0±18,7; p=0,02) te devetog i desetog desetljeća (93,4±21,32 prema 80,7±22,4; p=0,008), jednako kao i kod BUA.

Budući da se dijagnoza osteoporoze temelji na usporedbi BMD pojedinca i prosječne vrijednosti BMD u mladoj zdravoj populaciji, ista metoda, prilagođena za QUS, upotrijebljena je u izračunu prevalencije osteoporoze u hrvatskih muškaraca. Kako su vršne vrijednosti QUI i SOS izmjerene u trećem desetljeću života, rezultati mjerenja u grupi od 103 ispitanika dobi 20 do 29 godina iskorišteni su za izračun srednje vrijednosti i standardne devijacije QUI, BUA i SOS, a prema ovim vrijednostima izračunana je onda T-vrijednost za ostatak populacije. Postotak ispitanika s osteoporozom, osteopenijom i zdravom kosti izračunan je sukladno kriterijima SZO (osteoporoza = T ≤–2,5; osteopenija = –2,5<T<–1; zdrava kost T ≥–1), odnosno prema preporuci Frosta i suradnika za QUS[5] (osteoporoza = T ≤–1,8; osteopenija = –1,8< T<–1; zdrava kost T ≥–1). Prema kriterijima SZO 5,8% (QUI), 3,4% (BUA) odnosno 4,2% (SOS) muškaraca, starijih od 50 godina, imalo je osteoporozu (slike 2, 4 i 6), a prema kriteriju koji su preporučili Frost i suradnici, postotak muškaraca starijih od 50 godina koji imaju osteoporozu iznosio je 16,2% (QUI), 11,7% (BUA) i 17,2% (SOS) (slike 3, 5 i 7).

Rasprava

Iako je DXA glavna i jedina priznata metoda za dijagnozu osteoporoze, imajući u vidu ograničen broj DXA aparata u Hrvatskoj, smještenih uglavnom u vodećim zdravstvenim ustanovama, QUS se sve više nameće kao moguća alternativa u određivanju koštanog statusa. Ipak, iako su dosadašnja istraživanja potvrdila vrijednost QUS u predikciji prijeloma kuka,[7] QUS još uvijek ne može biti rabljen kao zamjena za DXA. Naime, prije uvođenja ove metode u kliničku praksu potrebno je odrediti referentne vrijednosti budući da dijagnoza osteoporoze temeljena na T-vrijednosti u velikoj mjeri ovisi o referentnim vrijednostima populacije. Do sada je objavljeno nekoliko epidemioloških studija ultrazvučnih parametara petne kosti u muškaraca u različitim populacijama.[10–16] Studija ECUM prva je koja je uključila muškarce u Hrvatskoj s ciljem izrade referentnih vrijednosti za SOS, BUA i QUI te procjene prevalencije osteoporoze.

Dosadašnje spoznaje upućuju na to da je BMD povezana s dobi, indeksom tjelesne mase (BMI) i pušenjem cigareta.[18–20] BMD je manja kod osoba s nižim BMI, pušača, a smanjuje se i s dobi. Sukladno tomu, u ovom je istraživanju utvrđena negativna korelacija svih ultrazvučnih parametara s dobi. Pri tom su najviše vrijednosti SOS i QUI zabilježene u trećem desetljeću života, a BUA u četvrtom desetljeću. Smanjenje vrijednosti ovih parametara povezano sa starenjem posebno je izraženo između četvrtog i petog desetljeća života te u osoba starijih od 90 godina. Ovi rezultati se donekle razlikuju od rezultata epidemioloških istraživanja provedenih u druge dvije južnoeuropske populacije u kojima su vršne vrijednosti i BUA i SOS postignute u trećem desetljeću života.[10,11] Ukupno gledajući, vršne vrijednosti BUA i SOS u muškaraca u Hrvatskoj niže su nego u Španjolaca,[10] ali i više nego u Grka.[11] Kasnije postizanje vršnih vrijednosti BUA u muškaraca u Hrvatskoj mogla bi biti specifična karakteristika naše populacije, iako je sličan obrazac zabilježen kod žena u Japanu[21] i Francuskoj.[22] Naime, i kod njih je vrijednost BUA, za razliku od SOS, ostajala je duže stabilna i poslije se počele smanjivati. Vršna vrijednost QUI, parametra koji obuhvaća i SOS i BUA, zabilježena je u trećem desetljeću života, što je sukladno rezultatima u drugim populacijama.

Uspoređivanje vrijednosti BUA i SOS iz ECUM studije s rezultatima sličnih epidemioloških istraživanja u drugim europskim populacijama katkad je otežano činjenicom što su u istraživanjima rabljeni različiti modeli ultrazvučnih aparata.[12–16] Naime, nedavno objavljena studija pokazala je da se upotrebom različitih ultrazvučnih aparata dobivaju statistički značajno različite vrijednosti BUA i SOS.[23] Ipak, ultrazvučni parametri kosti izmjereni aparatom *Achilles* u švedskoj i poljskoj populaciji pokazali su jednaku promjenu s dobi kao i u naših ispitanika,[13,16] uz napomenu da smanjenje BUA povezano sa starenjem u poljskoj populaciji nije bilo statistički značajno.Također, u obje ove populacije je, kao i u našem istraživanju, vrijednost r bila niža za BUA nego za SOS. Vrijednost SOS je u našoj studiji, koja je rabila aparat Sahara, bila viša, a BUA niža nego što su bile vrijednosti ovih parametara u istraživanjima u švedskoj i poljskoj populaciji koja su rabila aparat *Achilles*,[13,16] što je sukladno rezultatima Strelitzkog i suradnika koji su upozorili na veće vrijednosti SOS, a manje vrijednosti BUA kod upotrebe ultrazvučnog aparata Sahara u odnosu na one dobivene aparatom Achilles.[24]

Iako ova studija prvi put iznosi podatke o prevalenciji osteoporoze u muškaraca u Hrvatskoj, vrijednost rezultata je ipak dijelom limitirana. Naime, iako postoje istraživanja koja upućuju na to da bi QUS mogao biti alternativna metoda u određivanju koštanog statusa, dijagnoza osteoporoze još se uvijek temelji jedino na vrijednosti BMD izmjerenoj DXA metodom. Također, rezultati ovog istraživanja ne odražavaju eventualnu povezanost ultrazvučnih parametara i rizika od prijeloma kosti.

Zaključak

ECUM studija je pokazala da se, kao i kod BMD, vrijednosti SOS, BUA i QUI značajno smanjuju s dobi. Za dijagnozu osteoporoze baziranu na rezultatima QUS petne kosti ne mogu se rabiti kriteriji SZO za DXA, već se prikladnijim čini kriterij koji bi kao graničnu vrijednost rabio T≤–1,8. Temeljem ovog kriterija postotak muškaraca u Hrvatskoj, starijih od 50 godina, koji imaju osteoporozu iznosi 16,2% (QUI), 11,7% (BUA) i 17,2% (SOS).

Rezultati ovog istraživanja predstavljaju referentne vrijednosti za mušku populaciju u Hrvatskoj te stoga značajno pridonose mogućoj budućoj upotrebi QUS u kliničkoj praksi. Ipak, potrebna su daljnja istraživanja koja će pokazati vrijednost QUS u predikciji rizika od prijeloma.

LITERATURA

1. *Center JR, Nguyen TV, Schneider D i sur.* Mortality after all majors types of osteoporotic fracture in men and women: An observational study. Lancet 1999;353:878–82.
2. *Kanis JA, Melton LJI, Christiansen C i sur.* The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994;9:1137–41.
3. *Seeman E, Bianchi G, Adami S i sur.* Osteoporosis in men-consensus is premature. Calcif Tissue Int 2004;75:120–122.
4. *Njeh CF, Fuerst T, Diessel E, Genant HK.* Is quantitative ultrasound dependent on bone structure ? A reflection. Osteoporos Int 2001;12:1–15.
5. *Frost ML, Blake GM, Fogelman I.* Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? Osteoporos Int 2000;11:321–30.
6. *Damilakis J, Perisinakis K, Gourtsoyiannis N.* Imaging ultrasonometry of the calcaneus: optimum T-score tresholds for the identification of osteoporosis subjects. Calcif Tissue Int 2001;68:219–24.
7. *Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM i sur.* Ultrasonographic heel measurement to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. Lancet 1996;348:5511–4.
8. *Bauer DC, Gluer CC, Genant HK, Stone K,* For the Fracture Intervention Trial Research Group. Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women. J Bone Miner Res 1995;10:353–8.
9. *Khaw KT, Reeve J, Luben R i sur.* Prediction of total and hip fracture risk in man and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. Lancet 2004;363:197–202.
10. *Sosa M, Saavedra P, Munoz-Torres P i sur.* Quantitative ultrasound calcaneus measurements: normative data and precision in the Spanish population. Osteoporos Int 2002;13:487–92.
11. *Magkos F, Manios Y, Babaroutsi E, Sidossis LS.* Quantitative ultrasound calcaneus measurements: normative data for the Greek population. Osteoporosis Int 2005;16:280–8.
12. Langton CM, Langton DK. Male and female normative data for ultrasound measurement of the calcaneus within the UK adult population. Br J Radiol 1997;70:580–5.
13. *Landin-Wilhelmsen K, Johansson S, Rosengren A i sur*. Calcaneal ultrasound measurements are determined by age and physical activity. Studies in two Swedish random population samples. J Intern Med 2000; 247:269–78.
14. *Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C i sur.* Quantitative ultrasound at the phalanges in healthy Italian men. Osteoporos Int 2000;11:499–504.
15. *Cepollaro C, Agnusdei D, Gonneli S i sur.* Ultrasonographic assessment of bone in normal Italian males and females. Br J Radiol 1995;68: 910–4.
16. *Pluskiewicz W, Drozdzowska B.* Ultrasonic measurement of the calcaneus in Polish normal and osteoporotic women and men. Bone 1999; 24:611–7.
17. *Cvijetić S, Colić Barić I, Bolanča S i sur.* Ultrasound bone measurement in children and adolescents. Correlation with nutrition, puberty, anthropometry, and physical activity. J Clin Epidemiol 2003;56:591–7.
18. *Grainge MJ, Coupland CA, Cliffe SJ i sur.* Cigarette smoking, alcohol and caffeine consumption, and bone mineral density in postmenopausal

women. The Nottingham EPIC Study Group. Osteoporos Int 1998;8: 355–63.
19. *Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA.* Bone loss, physical activity and weight change in elderly women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. J Bone Miner Res 1998;13:1458–67.
20. *Lin JD, Chen JF, Chang HY, Ho C.* Evaluation of bone mineral density by quantitative ultrasound of bone in 16 862 subjects during routine health examination. British J Radiol 2001;74; 602–6.
21. *Ikeda Y, Iki M, Morita A i sur.* Age-specific values and cut off levels for the diagnosis of osteoporosis in quantitative ultrasound measurements at the calcaneus with SAHARA in healthy Japanese women: Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Study. Calcif Tissue Int 2002; 71:1–9.
22. *Schott AM, Hans D, Sornay Rendu E i sur.* Ultrasound measurements of the os calcis: precision and age-related changes in in a normal female population. Osteoporos Int 1993;3:249–54.
23. *Njeh CF, Hans D, Li J i sur.* Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: precision and hip fracture discrimination. Osteoporosis Int 2000;11:1051–62.
24. *Strelitzki R, Truscott JG.* An evaluation of the reproducibility and responsiveness of four »state-of-the-art« ultrasonic heel bone measurement systems using phantoms. Osteoporos Int 1998;8:104–9.

* * *

Vijesti
News

Hrvatsko društvo za humanu genetiku

organizira

4. NACIONALNI KONGRES

s međunarodnim sudjelovanjem

Malinska, otok Krk
Kongresni centar hotela »Malin«
18. do 20. listopada 2007.

Glavne kongresne teme su:

- etika u genetici,
- klinička genetika,
- nasljedne metaboličke bolesti,
- molekularna genetika,
- citogenetika
- genetika raka.

Vjerujemo da će Kongres privući velik broj sudionika iz Hrvatske, te zanimljive predavače iz inozemstva te da neće biti samo mjesto okupljanja svih koji se genetikom bave u nas već i prilika za daljnji razvoj bogate stručne i znanstvene suradnje unutar i izvan granica Hrvatske.

Rok za slanje sažetaka je 1. lipnja 2007., a sve pojedinosti o kongresu mogu se dobiti na web-stranici Društva: http://hdhg.mef.hr ili na e-adresama: hanaljubic@gmail.com i emina.burek@zg.htnet.hr.

Srdačno Vas u ime Društva pozivam da nam se pridružite

Prof. dr. sc. Ivo Barić, dr. med.
predsjednik Hrvatskog društva za humanu genetiku

Klinička zapažanja
Clinical observations

TROGODIŠNJI DJEČAK – HOMOZIGOT ZA PORODIČNU HIPERKOLESTEROLEMIJU

THREE-YEAR-OLD BOY – A HOMOZYGOTE FOR FAMILIAR HYPERCHOLESTEROLEMIA

MIROSLAV DUMIĆ, ANITA ŠPEHAR UROIĆ, IGOR FRANCETIĆ, ZVONIMIR PURETIĆ, DANICA MATIŠIĆ, PETAR KES, MARTINA MIKECIN, ŽELJKO REINER*

Deskriptori: Obiteljska hiperkolesterolemija – genetika, krv, liječenje; Kolesterol, LDL – u krvi; Homozigot

Sažetak. Homozigotni oblik porodične hiperkolesterolemije (PH) uzrokovan mutacijama receptora za lipoproteine male gustoće (low density lipoprotein – LDL) rijetka je autosomno-dominantno nasljedna bolest s incidencijom oko 1/1 000 000. Karakterizirana je izrazitim povišenjem razine ukupnog i LDL-kolesterola te pojavom kožnih ksantoma već u male djece. Bolesnici su životno ugroženi od ranog djetinjstva zbog preuranjenog razvoja ateroskleroze i pojave koronarne bolesti, a njihovo je liječenje velik problem, posebno u našim uvjetima. Prikazujemo trogodišnjeg dječaka s kliničkim i laboratorijskim osobitostima homozigotnog oblika autosomno-dominantne PH (tuberozni ksantomi i vrlo visoka razina ukupnog i LDL-kolesterola). Heterozigotna hiperkolesterolemija nađena je u oba roditelja te u nekoliko članova šire obitelji. U dječaka se provodilo liječenje simvastatinom, a zatim i atorvastatinom, no bez značajnijeg uspjeha. Planira se započeti liječenje LDL-aferezom koja predstavlja terapiju izbora u djece homozigota za PH.

Descriptors: Hyperlipoproteinemia type II – genetics, blood, therapy; Cholesterol, LDL – blood; Homozygote

Summary. Homozygous familial hypercholesterolemia (FH) is a rare autosomal dominant disorder caused by mutations in the low-density-lipoprotein (LDL) receptor gene. It occurs with a frequency of approximately 1 per million persons worldwide. Clinically, homozygous FH is associated with extremely elevated levels of LDL cholesterol and cutaneous xanthomas that develop in early childhood. These children are at risk of extremely early coronary events and death from myocardial infarction caused by premature generalized atherosclerosis. Their medical treatment is very complex, associated with various problems and complications. We describe a 3-year-old boy with clinical signs of homozygous FH (elevated LDL-cholesterol levels and xanthomas). Heterozygous hypercholesterolemia was found in his parents and some other family members. The boy has been treated with simvastatin and atorvastatin, but without reaching the treatment goals. LDL apheresis is planned as the treatment of choice for homozygous children with FH.

Liječ Vjesn 2007;129:130–133

Homozigotni oblik porodične hiperkolesterolemije (PH) rijetka je bolest s učestalošću od oko 1/1 000 000 novorođenih, za razliku od relativno čestog heterozigotnog oblika bolesti čija je incidencija 1/500.[1] U homozigota za PH razine ukupnog kolesterola i kolesterola koji je dio lipoproteina male gustoće (low density lipoprotein – LDL), obično su iznad 15 mmol/L i ako nisu pravilno liječeni, u njih dolazi do preuranjenog razvoja koronarne bolesti te obično umru od infarkta miokarda prije 30. godine života.[2,3] Nakupine lipida u koži (ksantomi) u tih se bolesnika obično razviju prije 5. godine života i nerijetko su prvi znak bolesti,[4] a mogu se naći i u rožnici (»arcus corneae«) te u području aortne valvule gdje dovode do aortne stenoze.[3,5]

Bolest je poglavito uzrokovana mutacijama gena odgovornog za strukturu i funkciju staničnog receptora za LDL smještenog na 19. kromosomu koje rezultiraju smanjenim brojem ili potpunim nedostatkom receptora,[3,6,7] odnosno poremećajima u njihovoj funkciji (nemogućnost vezanja LDL-a, poremećaj u njihovu prijenosu u stanicu te otpuštanju LDL-a u stanici i recikliranju receptora).[2,8,9] Nedavno je otkriveno da PH mogu uzrokovati i promjene na 1. i 10. kromosomu, a opisan je i recesivan oblik bolesti o kojemu se zna relativno malo.[3] Bez obzira na to da li se radi o manjku ili poremećaju funkcije receptora za LDL, ulazak LDL-čestica u stanice je onemogućen, što s jedne strane uzrokuje njihovo nakupljanje u krvi, a s druge strane izostankom negativne povratne sprege dolazi do njihove nekontrolirane sinteze, što u konačnici dovodi do izrazito povišenih razina LDL-kolesterola u krvi bolesnika.[1,10]

Prikazujemo trogodišnjeg dječaka, homozigota za PH koja do sada nije u nas opisana.

Prikaz bolesnika

Dječak je prvo dijete u obitelji u kojoj otac, majka i očevi roditelji imaju hiperkolesterolemiju (tablica 1). Hiperkolesterolemiju imaju navodno i očeva sestra te majčini majka i djed, koji nam nisu bili dostupni. Rođen je nakon 37 tjedana

* **Klinika za pedijatriju Rebro, Medicinski fakultet i KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Miroslav Dumić, dr. med.; Anita Špehar Uroić, dr. med.), **Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet i KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Igor Francetić, dr. med.; prof. dr. sc. Željko Reiner, dr. med), **Zavod za dijalizu, Medicinski fakultet i KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Petar Kes, dr. med.; prim. mr. sc. Zvonimir Puretić, dr. med.), **Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb** (dr. sc. Danica Matišić, dipl. ing. med. biokem.), **Privatna pedijatrijska ordinacija, Zadar** (Martina Mikecin, dr. med.)

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

Primljeno 19. lipnja 2006., prihvaćeno 24. studenoga 2006.

Tablica 1. *Laboratorijski nalazi u dječakovih roditelja, bake i djeda po ocu*
Table 1. *Laboratory findings in the boy's parents, and father's mother and father*

	Otac Father	Majka Mother	Baka Father's mother	Djed Father's father	Preporučene vrijednosti[28] Recommended values[28]
Ukupni kolesterol (mmol/L) Total cholesterol	9,0	8,2	9,5	7,5	< 5,0
Trigliceridi (mmol/L) Triglycerides	1,48	0,45	0,98	0,86	1,7
HDL-kolesterol (mmol/L) HDL-cholesterol	0,87	1,53	1,21	1,32	muški/males >1,0 ženski/females >1,2
LDL-kolesterol (mmol/L) LDL-cholesterol	7,68	6,33	7,86	5,82	< 3,0
Lipoprotein (a) (g/L) Lipoprotein a	0,20	0,04	0,13	0,14	< 0,3
Apo A1 (g/L) Apo A1	1,22	1,46	–	–	1,1 – 1,9
Apo B (g/L) Apo B	1,93	1,69	–	–	0,7 – 1,5



Slika 1. *Ksantomi na rukama dječaka s homozigotnom familijarnom hiperkolesterolemijom*
Figure 1. *Xanthomas on the arms of the boy with homozygous familial hypercholesterolemia*

uredne trudnoće, rodna masa 2480 g, rodna duljina 47 cm. Uredno se tjelesno i psihomotorički razvijao. U dobi od 6 mjeseci roditelji su na koži dječaka zamijetili pojavu izraslina narančaste boje, prvo u području obaju gležanja, a zatim i na ručnim zglobovima i laktovima. Postupno je došlo do progresije veličine i broja kožnih promjena te je dječaka pregledao dermatolog. Nakon što je patohistološkom analizom izraslina dokazano da se radi o ksantomima, a u krvi izmjerena vrlo visoka razina ukupnog kolesterola od 29 mmol/L, dječak je upućen k nama radi daljnje obrade.

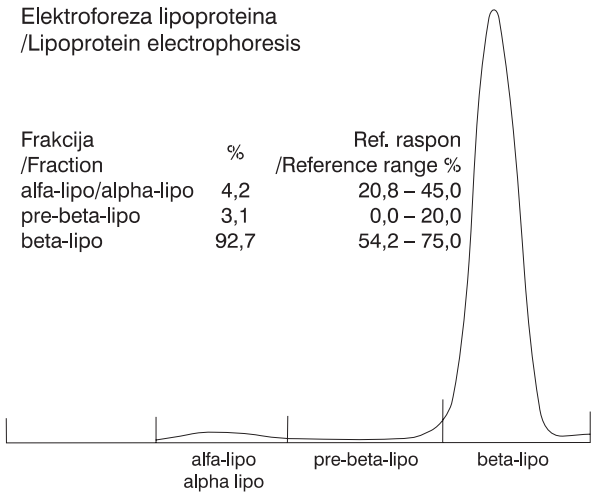
Kod dolaska u Zavod za endokrinologiju i dijabetes Klinike za dječje bolesti Rebro bio je u dobi od 3 godine, težak 13,5 kg (10 cent.), visok 91,5 cm (10 cent.). Uočeni su multipli ksantomi na koži udova veličine od 0,5 do 3 cm u području obaju ručnih i skočnih zglobova, obaju lakata, Ahilove tetive desno te dorzalne strane drugoga metakarpofalangealnog zgloba desno i trećeg metakarpofalangealnog zgloba lijevo (slika 1). Izrasline su narančaste boje i tvrđe konzistencije. Nije imao drugih osobitosti u kliničkome statusu.

Rezultati mjerenja razine lipida u krvi potvrdili su da dječak ima homozigotni oblik FH (tablica 2), a u prilog dijagnozi govorila je elektroforeza lipoproteina u serumu na agarozi (slika 2). Učinjena je i DNA-analiza gena za apolipoprotein B (apoB) Light Cycler tehnologijom (LC-PCR) kojom je u bolesnika identificiran genotip R/R'. Ultrazvučnim pregledom srca i velikih krvnih žila nije nađeno znakova aterosklerotskih promjena u području korijena aorte niti su

Tablica 2. *Laboratorijski nalazi u dječaka*
Table 2. *Laboratory findings in the boy*

	Prije početka liječenja: Before the start of the treatment:	Uz liječenje simvastatinom (10 mg) During simvastatin therapy (10 mg)		Uz liječenje atorvastatinom (10, 20 mg) During atorvastatin therapy (10, 20 mg)		Preporučene vrijednosti.[28,29] * Recommended values[28,29] *
		nakon: 3 mj after: 3 mo	6 mj/6 mo	nakon:3 mj after: 3 mo	6 mj/6 mo	
Ukupni kolesterol (mmol/L) Total cholesterol	16,8 – 30,0	22,0	23,2	21,5	22,84	< 4,7
Trigliceridi (mmol/L) Triglycerides	1,52 – 2,04	2,48	2,1	1,82	1,16	< 1,7
HDL-kolesterol (mmol/L) HDL-cholesterol	2,0 – 3,1	2,8	2,9	2,62	3,20	muški/male > 1,0 ženski/female >1,2
LDL-kolesterol (mmol/L) LDL-cholesterol	14,1 – 26,0	18,1	20,3	18,1	17,14	< 3,0
Lipoprotein a (g/L) Lipoprotein a	0,20	0,24	0,21			< 0,3
Apo A1 (g/L) Apo A1	0,86 g/L					0,42 – 1,94
Apo B (g/L) Apo B	5,58 g/L					0,74 – 1,5

* preporučene vrijednosti kolesterola odnose se na djecu, dok se ostale preporučene vrijednosti odnose na odrasle
/recommended cholesterol values pertain to children, while other recommended values pertain to adults



Slika 2. *Elektroforeza lipoproteina u serumu na agarozi*
Figure 2. *Agarose gel lipoprotein electrophoresis*

oftalmološkim pregledom uočeni kornealni depoziti. Pregledom obaju roditelja nisu nađeni ksantomi, a prema anamnestički dostupnim podacima navodno nitko u obitelji nije imao ksantome niti infarkt miokarda.

Sekundarna hiperkolesterolemija isključena je nakon što je dokazana uredna endokrina i egzokrina funkcija gušterače, kao i uredna funkcija jetre, bubrega i štitnjače. Kako su u dječaka izmjerene i malo povišene razine triglicerida, učinjena je i genotipizacija apolipoproteina E (apoE) (također s pomoću LC-PCR), no nađeni su E3 i E4-aleli te je isključena porodična disbetalipoproteinemija kao mogući uzrok poremećaja.

U dječaka je uz dijetu s malo kolesterola uvedena terapija simvastatinom u dozi od 10 mg na dan, no bez značajnijeg učinka. Nakon toga umjesto simvastatina uzima atorvastatin, s tim da je dnevna doza postupno povisivana od 10 mg na početku liječenja do 30 mg koliko prima sada, no i dalje ne dolazi do značajnijeg pada razine kolesterola u krvi (tablica 2).

Rasprava

U diferencijalnoj dijagnozi homozigotne PH treba imati na umu još dva poremećaja koja mogu dovesti do povišenih razina kolesterola u krvi.

Mutacija gena za apoB-100, glavnog liganda LDL-receptora, fenotipski se gotovo ne razlikuje od heterozigotnog oblika PH, a očituje se tek nešto blažom kliničkom slikom.[1,2,8,11] Ipak, kako je razina ukupnog i LDL-kolesterola bitno viša u bolesnika s homozigotnim oblikom PH, taj je oblik bolesti lako razlučiti. S druge strane, bolesnici s autosomno-recesivnim oblikom PH mogu imati izrazito visoke razine kolesterola, usporedive s onima u autosomno-dominantnoj homozigotnoj PH,[12,13] no razina kolesterola u roditelja tih bolesnika je normalna. Oni uglavnom puno bolje reagiraju na dijetetske mjere i liječenje lijekovima pa u nekih od njih to može biti dovoljno za dostizanje ciljnih koncentracija lipida u krvi.[12,13]

U dvojbenim slučajevima, posebice u heterozigota s PH, dijagnoza se može potvrditi ispitivanjem aktivnosti LDL-receptora u kulturi fibroblasta ili DNA-analizom kojom se dokazuje jedna od više od 700 do sada opisanih mutacija. Osim potvrde dijagnoze, takvim se ispitivanjima može točno odrediti mjesto poremećaja u receptoru.[2,3,14]

U našeg bolesnika razine ukupnog i LDL-kolesterola mnogo su više od onih koje nalazimo u heterozigota za PH ili u bolesnika s poremećajem apoB-100, a potonji poremećaj isključen je i DNA-analizom. Kako oba roditelja imaju značajnu hiperkolesterolemiju, s velikom vjerojatnošću isključili smo i autosomno-recesivni oblik bolesti.

Valja napomenuti da je u dječaka apoE-genotipizacijom nađen genotip apo E3/4 te da se apo E4-aleli povezuju uz povećani LDL-kolesterol i smanjenu razinu HDL-kolesterola pa iako se time ne može objasniti izrazito visoka razina LDL-kolesterola, moguć je dodatni utjecaj spomenutog genotipa.

Ksantomi, posebno u djece, mogu biti prvi znak bolesti, s time da se katkad vide već i u novorođenačkoj dobi.[4,5] I u našeg bolesnika ksantomi su uočeni vrlo rano, već u dobi od 6 mjeseci, no kako se radi o uistinu rijetkoj pojavi u toj životnoj dobi, prošle su gotovo dvije godine do postavljanja konačne dijagnoze.

Iako se PH obično opisuje kao poremećaj obilježen izoliranom hiperkolesterolemijom bez povišene razine triglicerida u krvi, u našeg je bolesnika u nekoliko mjerenja dokazana i blaža hipertrigliceridemija (tablica 2). Ne radi se međutim o iznimci, jer je hipertrigliceridemija uočena i u oko 10% drugih bolesnika s homozigotnom PH.[15] To je zbog toga jer se na receptor za LDL osim apoB-100 veže i apoE koji sadržavaju drugi lipoproteini, posebice lipoproteini srednje gustoće (intermediary density lipoprotein – IDL), čestice nastale razgradnjom lipoproteina vrlo male gustoće (very low density lipoprotein – VLDL) pa je receptor za LDL dijelom odgovoran i za njihovo uklanjanje iz krvi.[1,8] Osim spomenutog, uočena je i povećana sinteza VLDL i IDL-čestica ponajprije uvjetovana povećanom sintezom apoB koji se ugrade u VLDL, a koja je dokazana u bolesnika s homozigotnom PH, i to posebno u onih u kojih potpuno nedostaje funkcija LDL-receptora (tzv. »receptor negativni«-bolesnici s PH). Na osnovi dosadašnjih istraživanja smatra se da receptor za LDL ima ulogu u djelomičnom uklanjanju apoB u stanicama neposredno nakon njegove sinteze, a prije sekrecije iz stanica, tako da u slučaju njegove afunkcije dolazi do pojačanog lučenja apoB, posebice onog u sastavu VLDL-čestica.[15–17] Kako VLDL uglavnom sadržavaju trigliceride, a ovi se dijelom nalaze i u sastavu IDL-a, spomenutim mehanizmima može se objasniti njihova povišena razina u bolesnika s homozigotnom PH.

Ozbiljnost bolesti vezana je uz njezine komplikacije, ponajprije pojavu koronarne bolesti u ranoj životnoj dobi i posljedične opetovane infarkte miokarda od kojih se onaj koban za bolesnika obično dogodi u prva dva desetljeća života.[3] Pri tome se rizik od kardiovaskularnog incidenta značajno povećava s trajanjem hiperkolesterolemije. Jedini način za smanjenje rizika i odgodu smrtonosnih komplikacija je normalizacija razine ukupnog i LDL-kolesterola u krvi, no to na žalost nije moguće postići konzervativnim mjerama. Zbog toga što su LDL-receptori afunkcionalni, statini ni u visokim dozama najčešće nemaju značajnijeg učinka,[18,19] što je slučaj i u našeg bolesnika. Kombinacijama statina s inhibitorom apsorpcije kolesterola (ezetimib)[20] ili s inhibitorom acil koenzim A-kolesterol aciltransferaze (ACAT)[21] katkad se postiže mjerljiv, no ni približno dovoljan učinak za zadovoljavajuću kontrolu bolesti. Kirurškim postupcima kao što su portokavalni *shunt* i transplantacija jetre može se postići smanjenje razine ukupnog i LDL-kolesterola, povlačenje ksantoma i smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti, no zbog svoje invazivnosti i mogućih

komplikacija to danas više nisu metode izbora u liječenju bolesnika s homozigotnim oblikom PH.[22–24]

Jedini prihvatljiv način liječenja sa zadovoljavajućim učinkom jest LDL-afereza koja se temelji na odstranjenju lipoproteinskih čestica koje sadržavaju apoB-100.[19,25–27] Postupak obično traje oko 3 sata, a mora se provoditi 1–2 puta na tjedan. LDL-afereza se u djece još uvijek radi samo u manjem broju specijaliziranih centara u svijetu. Čim budu stvorene tehničke mogućnosti, i mi namjeravamo započeti s primjenom LDL-afereze u našeg bolesnika s obzirom na to da je to jedina terapija za koju se očekuje da će imati učinak. U međuvremenu, u dječaka se provodi terapija atorvastatinom, no prema očekivanjima, bez postizanja ciljnih koncentracija lipida u krvi (tablica 2).

LITERATURA

1. *Ignacio García-Álvarez, Sergio Castillo, Pilar Mozas i sur.* Differences in clinical presentation between subjects with a phenotype of familial hypercholesterolemia determined by defects in the LDL-receptor and defects in Apo B-100. Rev Esp Cardiol 2003;56:769–74.
2. *Bertolini S, Cassanelli S, Garuti R i sur.* Analysis of LDL receptor gene mutations in Italian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19(2):408–18.
3. *Reiner Ž.* Genski poremećaji serumskih lipoproteina. Paediatr Croat 2005;49:133–9.
4. *Lugo-Somolinos A, Sanchez JE.* Xanthomas: a marker for hyperlipidemias. Bol Asoc Med P R 2003;95(4):12–6.
5. *Srimannarayana J, Varma RS, Satheesh S, Anilkumar R, Balachander J.* Supravalvular aortic stenosis and coronary ostial stenosis in homozygous familial hypercholesterolemia. Indian Heart J 2004;56:152–4.
6. *Motulsky AG.* Genetic aspects of familial hypercholesterolemia and its diagnosis. Arteriosclerosis 1989;9(Suppl 2):I3–7.
7. *Goldstein JL, Dana SE, Brunschede GY, Brown MS.* Genetic heterogeneity in familial hypercholesterolemia: evidence for two different mutations affecting functions of low-density lipoprotein receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1975;72(3):1092–6.
8. *Miserez AR, Keller U.* Differences in the phenotypic characteristics of subjects with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15(10):1719–29.
9. *Stein O, Weinstein DB, Stein Y, Steinberg D.* Binding, internalization, and degradation of low density lipoprotein by normal human fibroblasts and by fibroblasts from a case of homozygous familial hypercholesterolemia. Proc Natl Acad Sci USA 1976;73(1):14–8.
10. *Hoeg JM, Demosky SJ Jr, Schaefer EJ, Starzl TE, Brewer HB Jr.* Characterization of hepatic low density lipoprotein binding and cholesterol metabolism in normal and homozygous familial hypercholesterolemic subjects. J Clin Invest 1984;73(2):429–36.
11. *Pimstone SN, Defesche JC, Clee SM, Bakker HD, Hayden MR, Kastelein JJ.* Differences in the phenotype between children with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17(5):826–33.
12. *Pisciotta L, Oliva CP, Pes GM i sur.* Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): A phenotypic comparison. Atherosclerosis 2005 Dec 8; [Epub ahead of print].
13. *Rodenburg J, Wiegman A, Vissers MN, Kastelein JJP, Stalenhoef AFH.* A boy with autosomal recessive hypercholesterolaemia. Neth J Med 2004;61 (3):89–93.
14. *Semenkovich CF, Ostlund RE Jr, Levy RA, Osa SR.* Low density lipoprotein receptor activity in homozygous familial hypercholesterolemia fibroblasts. J Biol Chem 1982;257(21):12857–6.
15. *Zulewski H, Ninnis R, Miserez AR, Baumstark MW, Keller.* VLDL and IDL apolipoprotein B-100 kinetics in familial hypercholesterolemia due to impaired LDL receptor function or to defective apolipoprotein B-100. J Lipid Res 1998;39(2):380–7.
16. *Millar JS, Maugeais C, Ikewaki K i sur.* Complete deficiency of the low-density lipoprotein receptor is associated with increased apolipoprotein B-100 production. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25(3): 560–5.
17. *Tremblay AJ, Lamarche B, Ruel IL i sur.* Increased production of VLDL apoB-100 in subjects with familial hypercholesterolemia carrying the same null LDL receptor gene mutation. J Lipid Res 2004;45(5): 866–72.
18. *Demetriou K, H'Maltezou E, Pierides AM.* Familial homozygous hypercholesterolemia: effective long-term treatment with cascade double filtration plasmapheresis. Blood Purif 2001;19(3):308–13.
19. *Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK.* Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. Curr Opin Lipidol 2004; 15(4):413–22.
20. *Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Ezetimibe Study Group.* Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation 2002;105(21):2469–75.
21. *Raal FJ, Marais AD, Klepack E, Lovalvo J, McLain R, Heinonen T.* Avasimibe, an ACAT inhibitor, enhances the lipid lowering effect of atorvastatin in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2003;171(2):273–9.
22. *McNamara DJ, Ahrens EH Jr, Kolb R i sur.* Treatment of familial hypercholesterolemia by portacaval anastomosis: effect on cholesterol metabolism and pool sizes. Proc Natl Acad Sci USA 1983;80(2):564–8.
23. *Moyle M, Tate B.* Homozygous familial hypercholesterolaemia presenting with cutaneous xanthomas: response to liver transplantation. Austral J Dermatol 2004;45(4):226–8.
24. *Lopez-Santamaria M, Migliazza L, Gamez M i sur.* Liver transplantation in patients with homozygotic familial hypercholesterolemia previously treated by end-to-side portocaval shunt and ileal bypass. J Pediatr Surg 2000;35(4):630–3.
25. *Sachais BS, Katz J, Ross J, Rader DJ.* Long-term effects of LDL apheresis in patients with severe hypercholesterolemia. J Clin Apheresis 2005;20(4):252–5.
26. *Meier P, Blanc E.* Long-term efficacy of lipoprotein apheresis in homozygous familial hypercholesterolaemia. Nephrol Dial Transplant 2000; 15(5):738–40.
27. *Hershcovici T, Schechner V, Orlin J, Harell D, Beigel Y.* Effect of different LDL-apheresis methods on parameters involved in atherosclerosis. J Clin Apheresis 2004;19(2):90–7.
28. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2003; 10(Suppl 1):S2–S63.
29. *Consensus Conference* (1985) Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. JAMA 1985;235:2080–6.

LEUKOCITOKLASTIČKI VASKULITIS U PRIMARNOME SJÖGRENOVU SINDROMU: PRIKAZ BOLESNIKA

LEUKOCYTOCLASTIC VASCULITIS IN PRIMARY SJÖGREN SYNDROME: A CASE REPORT

NADICA LAKTAŠIĆ-ŽERJAVIĆ, BRANIMIR ANIĆ, BOŽIDAR ĆURKOVIĆ, ĐURĐICA BABIĆ-NAGLIĆ, MARIN NOLA, DAVORIN LONČARIĆ*

Deskriptori: Sjigrenov sindrom – dijagnoza, komplikacije, farmakoterapija; Leukocistoklastični vaskulitis – etiologija, patologija, farmakoterapija; Kožne vaskularne bolesti – etiologija, patologija, farmakoterapija

Sažetak. U radu je prikazana bolesnica s primarnim Sjögrenovim sindromom (SSjö) i kožnim leukocitoklastičkim vaskulitisom. Dijagnoza SS postavljena je na temelju klinički i objektivno utvrđene suhoće očiju i usta, karakterističnoga patohistološkog nalaza bioptata male slinovnice te pozitivnog nalaza protutijela SS-A. S obzirom na odsutnost znakova druge dobro definirane autoimune bolesti, postavljena je dijagnoza primarnog SSjö. Dijagnoza vaskulitisa potvrđena je patohistološki biopsijom kožne promjene. Bolesnica je uspješno liječena sustavnom primjenom niske doze glukokortikoida uz lokalnu simptomatsku terapiju *sicca* sindroma. Iako je SSjö jedna od najčešćih autoimunih bolesti, a vaskulitis jedna od karakterističnih ekstraglandularnih manifestacija bolesti, malo je podataka o kliničkim karakteristikama i raznolikosti vaskulitisa u primarnome SSjö.

Descriptors: Sjögren's syndrome – diagnosis, complications, drug therapy; Vasculitis, Hypersensitivity – etiology, pathology, drug therapy; Skin diseases, vascular – etiology, pathology, drug therapy

Summary. We report a case of primary Sjögren's syndrome (SSjö) with cutaneous leukocytoclastic vasculitis. The accurate diagnosis of SSjö was established based on objective signs and symptoms of ocular and oral dryness and characteristic appearance of a biopsy sample from a minor salivary gland, and presence of anti-SS-A autoantibody. Another autoimmune disorder was not present, so diagnosis of primary SSjö was established. Histologic finding of skin biopsy of purpuric lesion was typical for leukocytoclastic vasculitis. The patient was treated with small doses of glucocorticoids and with local symptomatic therapy for ocular and oral dryness. SSjö is one of the most common autoimmune disorders and vasculitis is one of the most characteristic extraglandular manifestations, but wide spectrum of cutaneous involvement in primary SSjö has been little studied.

Liječ Vjesn 2007;129:134–137

Sjögrenov sindrom (SSjö) kronična je sustavna autoimuna bolest koja se očituje ponajprije zahvaćanjem egzokrinih žlijezda, pa stoga i predloženi naziv autoimuna egzokrinopatija. Suhoća očiju (*xerophthalmia*) i usta (*xerostomia*) posljedica su zahvaćanja suznih i slinovnih žlijezda i temeljna su klinička očitovanja koja čine suhi sindrom (lat. *syndroma sicca*). Moguće je zahvaćanje drugih sluznica poput nosne (xerorhinia) ili genitalne (što uzrokuje dispareuniju). Zahvaćanje egzokrinog dijela gušterače može dovesti do klinički značajne malapsorpcije. Ako se u bolesnika s karakterističnom kliničkom slikom ne dokažu znakovi pridružene autoimune bolesti (najčešće reumatoidnog artritisa – RA, sustavnog eritemskog lupusa – SLE, sustavne skleroze – SScl; rjeđe polimiozitisa – PM, nodoznog poliarteritisa – PAN; primarne bilijarne ciroze – PBC), riječ je o primarnom obliku SSjö. S obzirom na prevalenciju od 0,5%, SSjö jedna je od najčešćih autoimunih bolesti. SSjö se 9 puta češće pojavljuje u žena. Karakterističan je nalaz izrazite hipergamaglobulinemije, potom nalaz protutijela usmjerenih prema tubularnom epitelu salivatornih i lakrimalnih žlijezda (zato naziv autoimuni epiteliitis) te povišen titar protutitijela na ekstraktibilne endonuklearne antigene SS-A (anti-Ro) i/ili SS-B (anti-La). Karakterističan histološki nalaz je limfocitna infiltracija egzokrinih žlijezda s posljedičnom progresivnom destrukcijom glandularne arhitekture, što se klinički očituje evidentnim povećanjem žlijezda te progresivnim funkcionalnim oštećenjem. Uz opće konstitucijske simptome poput umora i supfebriliteta, kliničku sliku organospecifične autoimune egzokrinopatije može pratiti niz ekstraglandularnih manifestacija na plućima, bubrezima, mišićima i krvnim žilama.[1–3] U bolesnika s primarnim oblikom SSjö postoji nedvojbeno povećan rizik od razvoja limfoma te je stoga prognostički važno odrediti je li riječ o primarnoj ili sekundarnoj pojavi SSjö. Iako je vaskulitis jedna od karakterističnih ekstraglandularnih manifestacija s potencijalno ozbiljnim posljedicama, malo je podataka o kliničkim karakteristikama i histološkoj različitosti vaskulitisa u primarnome SSjö.[4]

U radu je prikazana bolesnica s primarnim oblikom SSjö i kožnim vaskulitisom koji je imao klinička i histološka obilježja leukocitoklastičkog vaskulitisa.

Prikaz bolesnika

Bolesnica u dobi od 74 godine hospitalizirana je radi dijagnostičke obrade i liječenja purpuričnih promjena veličine 1–3 mm po koži donjih udova. Promjene su u naletima izbijale prethodna tri mjeseca tako da su eflorescencije različite

* **Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (mr. sc. Nadica Laktašić-Žerjavić, dr. med.; prof. dr. sc. Božidar Ćurković, dr. med.; prof. dr. sc. Đurđica Babić-Naglić, dr. med.); **Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.); **Klinički zavod za patologiju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Marin Nola, dr. med.); **Klinika za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (Davorin Lončarić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. N. Laktašić-Žerjavić, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 21. prosinca 2006., prihvaćeno 16. veljače 2007.



Slika 1. *Bolesnica s primarnim Sjögrenovim sindromom. Jasno su vidljive povećane obje parotidne žlijezde, angularni heilitis i izrazito suh jezik s atrofičnim papilama*

Figure 1. *A female patient with primary Sjögren's syndrome. Bilateral parotid gland enlargement and angular cheilitis and dry tongue with atrophic papillae are evident*

Tablica 1. *Nalazi učinjenih laboratorijskih pretraga*
Table 1. *Laboratory findings*

Pretraga Test	Izmjerena vrijednost Measured value	Normalna vrijednost Normal value
Hematološke/Haematologic		
SE/ESR	50 mm/h	4–24 mm/h
Hb	99 g/l	119–157 g/l
MCV	82 fl	83,0–97,2 fl
MCH	25,9 pq	27,4–33,9 pq
MCHC	318 g/l	320–345 g/l
Fe	3 µmol/l	8–30 µmol/l
UIBC	28 µmol/l	26–59 µmol/l
TIBC	31 ug/l	49–75 µmol/l
feritin/feritine	52 ug/l	13–150 ug/l
Biokemijske/Biochemical		
CRP	29 mg/l	<5,0 mg/l
fibrinogen	5,0 g/l	1,8–4,1 g/l
albumin	50,8%	52,0–68,0%
γ-globulini/γ globulins	23,0%	11,0–21,0%
IgG	6,05 g/l	9,2–17,5 g/l
IgM	3,71 g/l	0,5–1,9 g/l
Specifični serološki testovi/Specific serologic test		
ANF	1:320	
SS-A	ELISA 30 RU/ml	<20 RU/ml
SS-B	ELISA 1 RU/ml	<20 RU/ml
RF	RF 28,6 IU/ml	<14 IU/ml
CH 50	<0,9	
C4	0,01 g/l	0,10–0,40 g/l
C3	0,68 g/l	0,90–1,80 g/l

starosti istodobno bile prisutne na koži. Pojavile su se prvo na potkoljenicama i postupno se širile na natkoljenice. Kožne promjene bile su praćene bolima u mišićima nogu i otežanim hodom. Anamnestički je ustanovljeno da je bolesnica imala izraženu i progresivnu suhoću očiju i usta, ali budući da tomu nije pridavala važnost, nije se liječila. Nije imala druge tegobe poput Raynaudova sindroma, fotosenzitivnosti ili artralgija.

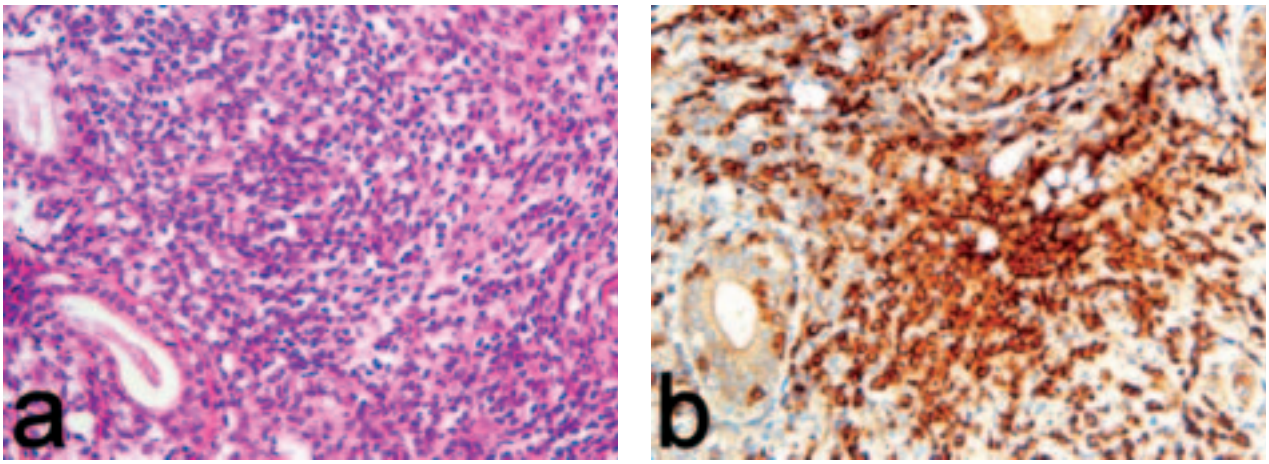
Kod prijma opće je stanje bolesnice bilo dobro. Uz izraženu suhoću sluznice usta i očiju imala je vidljivo povećane obje parotidne žlijezde (slika 1) te vaskulitidne promjene po koži donjih udova praćene otežanim hodom zbog mialgija u nogama. Nije bilo drugih promjena u kliničkome statusu bolesnice.

Laboratorijska obrada (tablica 1) pokazala je povišene upalne pokazatelje i umjerenu mikrocitnu, hipokromnu anemiju s karakteristikama anemije kronične bolesti. Protrombinsko vrijeme i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme bili su uredni. U elektroforezi serumskih proteina nađene su snižene vrijednosti albumina i povišene vrijednosti gama-globulina. U imunoelektroforezi serumskih proteina nađen je deficit IgG uz izražen poliklonski porast IgM. Nalaz citološke punkcije koštane srži sternuma bio je uredan. Biokemijski pokazatelji funkcije bubrega i jetre, mišićni enzimi, radiogram srca i pluća, spirometrija, EKG i UZ abdomena također su bili uredni. Markeri hepatitisa B (HBV) i C (HCV) bili su negativni. Učinjeni standardni radiogrami šaka i stopala te scintigrafija kosti tehnecijem nisu pokazali značajne promjene. U serološkim imunološkim nalazima utvrđen je pozitivan nalaz protutijela SS-A. Nalaz SS-B bio je negativan, kao i nalaz protutijela na ostale ekstraktibilne endonuklearne antigene (ENA; Smith - Sm, ribonuklearni protein – RNP). Ukupni komplement (CH50) bio je snižen, komponenta komplementa C4 bila je snižena, komponenta komplementa C3 uredna, dok su vrijednosti reumatoidnog faktora (RF) i antinuklearnog faktora (ANF) bile pozitivne, a vrijednosti antineutrofilnih citoplazmatskih antitijela (ANCA), antimitohondrijskih antitijela (AMA) i antitijela na glatku muskulaturu (AGLM) bile su negativne. Nije utvrđena krioglobulinemija. Imunotipizacija limfocita periferne krvi pokazala je deficit $CD4^+$ limfocita T (11% pomagačkih limfocita T) uz vrijednost $CD\ 19^+$ limfocita B blizu gornje granice (13% limfocita B). Tipizacija antigena glavnog sustava tkivne podudarnosti pokazala je fenotip HLA A1/2, B17/61, DR 16/3.

Okulističkom su obradom biomikroskopski ustanovljene erozije rožnice (fluorescein-pozitivne), a sekrecija suza mjerena Schirmerovim testom iznosila je 3 mm na oba oka (normala >10 mm). Na temelju rezultata obrade okulist je postavio dijagnozu suhog keratokonjunktivitisa i ordinirao umjetne suze.

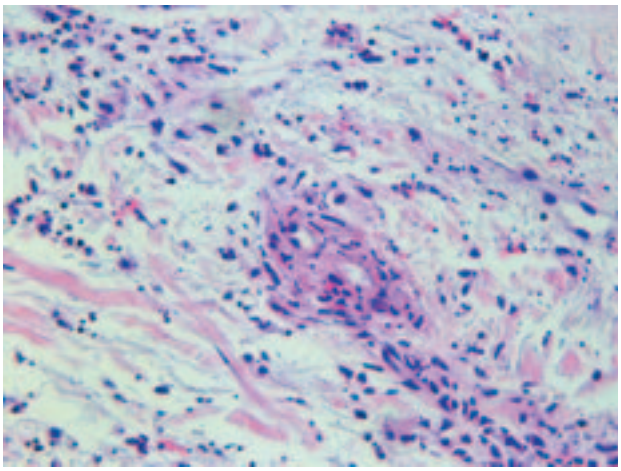
Ultrazvukom slinovnica utvrđene su difuzno promijenjene obje submandibularne žlijezde sa sitnim hipoehogenim žarištima. Obje parotidne žlijezde bile su izrazito povećane s veoma promijenjenom, heterogenom ehostrukturom s multiplim hipoehogenim čvorićima i multiplim cističnim promjenama. Najveća promjena protežnosti 2,1x1x2 cm ciljano je punktirana i dobiven je nespecifičan citološki nalaz. Učinjena je biopsija male žlijezde slinovnice i patohistološki nalaz pokazao je tkivo žlijezde prožeto srednje obilnim mononuklearnim infiltratom (slika 2a). Među mononuklearima većinu su činili limfociti s pozitivnom imunohistokemijskom reakcijom na CD3 (slika 2b), CD43 te nešto manje na CD20. Omjer $CD4^+$ i $CD8^+$ limfocita T iznosio je 2:1. Nije bilo znakova vaskulitisa u preparatima. Navedeni histološki nalaz i imunohistokemijska analiza uklapali su se u sliku Sjögrenova sindroma.

Učinjena je biopsija vaskulitidne promjene na koži ekstenzorne strane desne potkoljenice. Histološki je nalaz pokazao perivaskularne infiltrate neutrofila u retikularnom dermisu od kojih su brojni bili klazički promijenjeni. U stijenkama kapilara utvrđeni su depoziti fibrinoidnog materijala. U gornjem dermisu bio je prisutan edem i umjereni ekstravazati eritrocita. Nalaz je bio sukladan dijagnozi »va-



Slika 2. *Biopsija male žlijezde slinovnice. a) Bojenje hemalaun-eozin. Prisutan je obilan limfocitni infiltrat; b) Imunohistokemijska analiza. Vidljiva je CD3 imunoreaktivnost T-stanica.*

Figure 2. *Minor labial salivary gland biopsy. a) Hemalaun & eosin stain. Intense lymphocytic infiltrate is present; b) CD3 immunoreactivity of T cells. Marked CD3 immunoreactivity is present.*



Slika 3. *Biopsija kožne, vaskulitidne promjene. Bojenje hemalaun-eozin. Prisutan je vaskularni i perivaskularni infiltrat polimorfonuklearnih leukocita (neutrofila) uz leukocitoklaziju. U stijenkama kapilara vidljiv je fibrinoidni depozit.*

Figure 3. *Skin biopsy of vasculitis lesion. Hemalaun & eosin stain. Vascular and perivascular infiltration of polymorphonuclear leukocytes with formation of nuclear dust (leukocytoclasis) is present. Fibrinoid deposit is present in small vessel walls.*

sculitis allergica leucocytoclastica« (slika 3). Izravna imunofluorescentna pretraga nepromijenjene kože nije pokazala depozite imunoglobulina niti komplementa.

Na temelju kliničke slike i prikazanih rezultata dijagnostičke obrade zaključeno je da se radi o bolesnici s primarnim SSjö i leukocitoklastičkim vaskulitisom. Bolesnica je liječena sustavno glukokortikoidima u dnevnoj dozi od 20 mg prednizona peroralno, što je rezultiralo brzom regresijom kožnih promjena, pa je potom doza reducirana na dozu održavanja od 10 mg na dan. Istodobno je započeta topička (simptomatska) terapija suhoće sluznica očiju i usta. Godinu dana nakon otpusta dobro se osjeća uz uzimanje niske doze glukokortikoida.

Rasprava i zaključci

Prvi opis Sjögrenova sindroma datira iz 1892. godine, a 1933. danski oftalmolog Henrik Sjögren prvi je opisao tipične kliničke i histološke karakteristike u 19 bolesnica s RA i popratnom suhoćom očiju i usta, nazvavši te tegobe »*syndroma sicca*«.[5] Danas je SSjö dobro definirana autoimuna upalna reumatska bolest uz razvijene kriterije za postavljanje dijagnoze (tablica 2).[6,7] Bolesnica prikazana u ovom slučaju zadovoljava kriterije za postavljanje dijagnoze SSjö s obzirom na klinički izraženu suhoću očiju i usta, objektivno dokazanu smanjenu sekreciju suza utvrđenu Schirmerovim testom, karakterističan histološki nalaz limfocitne infiltracije dobiven biopsijom male žlijezde slinovnice i pozitivna protutijela SS-A (zadovoljeno 5 od 6 dija-

Tablica 2. *Klasifikacijsko-dijagnostički kriteriji za Sjögrenov sindrom*[6]
Table 2. *Criteria for classification of Sjögren's syndrome*[6]

1. Subjektivni znakovi suhoće oka: potvrdan odgovor na barem jedno pitanje.
- Jeste li imali osjećaj uporne, svakodnevne suhoće očiju duže od 3 mjeseca?
- Imate li učestali osjećaj pijeska u očima?
- Rabite li umjetne suze više od 3 puta na dan?

2. Subjektivni znakovi suhoće usta: potvrdan odgovor na barem jedno pitanje.
- Jeste li imali osjećaj uporne, svakodnevne suhoće usta duže od 3 mjeseca?
- Jeste li imali trajnu ili povremenu oteklinu parotidnih žlijezda u odrasloj dobi?
- Pijete li učestalo tekućinu kako biste olakšali gutanje suhe hrane?

3. Objektivni znakovi suhoće oka: pozitivan rezultat barem jednog od sljedeća dva testa.
- Schirmerov test (≤5 mm u 5 minuta)
- Rose-bengal ocjena (≥4 prema van Bijsterveldovu sustavu bodovanja)

4. Histopatološke karakteristike: fokalna ocjena bioptata male slinovne žlijezde ≥1 (fokus je definiran kao aglomerat od barem 50 mononuklearnih stanica; fokalna ocjena je definirana brojem fokusa u 4 mm žljezdanog tkiva).

5. Objektivni znakovi zahvaćanja slinovnih žlijezda: pozitivan rezultat barem jednog od sljedeća tri testa.
- Scintigrafija slinovnica
- Sijalografija parotida
- Nestimulirano izlučivanje sline (≤1,5 ml u 15 minuta)

6. Autoantitijela: prisutnost sljedećih autoantitijela u serumu
- Ro/SS-A ili La/SS-B ili oba

Vjerojatni primarni SSjö – pozitivna 4 od 6 kriterija.
Vjerojatni sekundarni SSjö – pozitivan 1. ili 2. kriterij uz pozitivna 2 kriterija od 3. do 5. kriterija.
Senzitivnost 97,3 – 97,5%.
Specifičnost 91,8 – 94,2%.

gnostičkih kriterija). S obzirom na odsutnost znakova druge dobro definirane autoimune bolesti te diferencijalnodijagnostičko isključenje hematološke bolesti, sarkoidoze i virusne infekcije (testirana na HBV i HCV, dok HIV nije testiran zbog dobi i neupadljive anamneze bolesnice), postavljena je dijagnoza primarnog SSjö.

Primarni SSjö za razliku od sekundarnoga pokazuje čvršću asocijaciju s HLA B8 i DR3.[8] Oni su pozitivni u 50–80% bolesnika s primarnim SSjö i vaskulitisom. U prikazane bolesnice utvrđen je DR3 pozitivitet.

Analiza biljega na limfocitima periferne krvi pokazala je relativni deficit $CD4^+$ (pomagačkih) limfocita T uz blagi porast $CD19^+$ limfocita B, što je karakterističan nalaz za SSjö.

U SSjö glandularna je destrukcija uzrokovana limfocitnom infiltracijom. U ranoj fazi bolesti riječ je uglavnom o aktiviranim limfocitima T uz povišen omjer CD4:CD8, što znači da infiltrat predstavlja uglavnom $CD4^+$ limfocite T. Navedeno se poklapa s nalazom infiltrata $CD3^+$ limfocita u bioptatu slinovnice bolesnice, uz omjer 2:1 $CD4^+$ i $CD8^+$ limfocita T. U uznapredovaloj kroničnoj fazi SSjö prevladava infiltrat slinovnica limfocitima B.[9]

Prevalencija vaskulitisa u SSjö iznosi 5–10%. Vaskulitis u primarnom SSjö pokazuje lepezu kliničkih oblika zahvaćajući arterije različite veličine, vene i kapilare. Iako ima malo studija, čini se da se najčešće razvija vaskulitis malih krvnih žila, a rjeđe srednjih krvnih žila. Obično uzrokuje kožne promjene (najčešće palpabilnu purpuru, urtikariju ili eritematozne makulopapule), premda može zahvatiti različite organe. U primarnom SSjö predložena je podjela vaskulitisa nazvanog inflamatornom vaskularnom bolesti (krat. IVD, prema engl. *inflammatory vascular disease*) u dva različita histopatološka oblika prema tipu infiltrirajućih stanica – opisuju se neutrofilni (NIVD) i mononuklearni (MIVD) tip promjena.[10] NIVD je vezan uz visoki titar RF, pozitivan nalaz SS-A, hipergamaglobulinemiju i hipokomplementemiju. Čini se da je češći leukocitoklastički (tip NIVD) od mononuklearnog vaskulitisa (tip MIVD). Druga predložena podjela vaskulitisa u primarnom SSjö jest podjela u vaskulitis malih krvnih žila hipersenzitivnog tipa (leukocitoklastički i limfocitni), vaskulitis srednjih krvnih žila (akutni nekrotizirajući, sličan PAN-u, ali bez stvaranja aneurizmi) te obliterirajući endarteritis koji se razvija u bolesnika sa SSjö i dugotrajnom anamnezom vaskulitisa.[11] U prikazane bolesnice klinički je i histološki bila izražena tipična slika leukocitoklastičkog vaskulitisa (tip NIVD). Vaskulitis je bio praćen hipokomplementemijom. Krioglobulinemija koja se rijetko javlja u SSjö i obično je povezana uz vaskulitis i purpuru, posebno u teškim za život opasnim oblicima vaskulitisa, nije utvrđena u prikazane bolesnice. Uz pozitivan nalaz RF, ANF, SS-A, SS-B i krioglobulinemiju povezuje se veći rizik od pojave ekstraglandularnih manifestacija u primarnom SSjö. Prikazana je bolesnica imala pozitivan RF, ANF i SS-A.[4]

Osnova liječenja SSjö je simptomatska lokalna terapija *sicca* sindroma. Za blaža sustavna očitovanja bolesti daje se antimalarik klorokin ili hidroksiklorokin (u nas je odobren samo klorokin). Glukokortikoidi i imunosupresivna terapija indicirani su pri težim, ekstraglandularnim manifestacijama bolesti. Usprkos intenzivnim istraživanjima primjene drugih oblika sustavne terapije, uključujući i biološke lijekove, malo dokaza podupire njihovu rutinsku upotrebu u kliničkoj praksi.[12] Bolesnica je liječena sustavno glukokortikoidima u niskoj dozi uz dobar učinak i regresiju kožnih promjena. Suhoća očiju i usta liječena je lokalno simptomatski.

Zaključno, iako je Sjögrenov sindrom česta autoimuna bolest, a vaskulitis jedna od karakterističnih ekstraglandularnih manifestacija bolesti, malo je podataka o kliničkim karakteristikama i različitosti vaskulitisa u primarnom SSjö. Ovaj prikaz bolesnice s primarnim SSjö i kožnim vaskulitisom koji je imao obilježja leukocitoklastičkog vaskulitisa trebao bi pridonijeti boljemu razumijevanju vaskulitisa u bolesnika sa SSjö.

LITERATURA

1. *Fox RI.* Sjögren's syndrome. Lancet 2005;321–31.
2. *Fox RI, Stern M, Michelson P.* Update in Sjögren syndrome. Curr Opin Rheumatol 2000;12:391–8.
3. *Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Font J.* The overlap of Sjögren's syndrome with other autoimmune diseases. Semin Arthritis Rheum 2006; 20: u tisku, (doi:10.1016/j.semarthrit.2006.08.007).
4. *Ramos-Casals M, Juan-Manuel A, Garcia-Carrasco M i sur.* Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome, classification and clinical significance of 52 patients. Medicine 2004;83:96–106.
5. *Mikulicz JH.* Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen und Mundspeicheldrusen. U: Billroth GT, ur. Stuttgart: Beitr Chir Fortschr; 1892, str. 610–30.
6. *Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM i sur.* Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 1993; 36:340–7.
7. *Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R i sur.* Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by American-European consensus group. Ann Rheum Dis 2002; 61;554–8.
8. *Garcia-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, Escarcega RO i sur.* Pathophysiology of Sjögren's syndrome. Arch Med Res 2006;37:921–32.
9. *Mitsias DI, Kapsogeorgeu EK, Moutsopoulos HM.* Sjögren's syndrome; why autoimmune epitheliitis? Oral Dis 2006;12:523–32.
10. *Alexander EL, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB.* Sjögren's syndrome: association of anti-Ro (SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities and serologic hyperreactivity. Ann Intern Med 1983;98:155–9.
11. *Tsokos M, Lazarou SA, Moutsopoulos HM.* Vasculitis in primary Sjögren's syndrome. Histologic classification and clinical presentation. Am J Clin Pathol 1987:88:26–31.
12. *Venables PJ.* Management of patients presenting with Sjögren's syndrome. Best Pract Res Clin Rheum 2006;20:791–807.

LAPAROSKOPSKA TRANSGASTRIČNA CISTOGASTROSTOMIJA PSEUDOCISTE GUŠTERAČE: PRIKAZ BOLESNIKA

LAPAROSCOPIC TRANSGASTRIC CYSTOGASTROSTOMY OF PANCREATIC PSEUDOCYST: A CASE REPORT

IGOR STIPANČIĆ, DRAŽEN SERVIS, ŽELJKO BUŠIĆ, VALENTINA RATKAJEC*

Deskriptori: Pseudocista gušterače – kirurgija; Gastrostomija – metode; Laparoskopija; Drenaža – metode

Sažetak. Pseudocista gušterače jedna je od najčešćih komplikacija akutnog pankreatitisa. Simptomatske pseudociste ili one u kojih dolazi do dodatnih komplikacija zahtijevaju liječenje. Temeljni način liječenja pseudocista je njihova drenaža. Najbolji način liječenja je unutarnja drenaža uspostavljanjem komunikacije između pseudociste i želuca ili crijeva. Razvojem endoskopskih tehnika danas je moguće uspješno načiniti unutarnju drenažu sa želucem ili dvanaesnikom endoskopskim putem, međutim kirurška unutarnja drenaža, koja se već desetljećima izvodi otvorenom operacijom, i dalje se smatra standardom prema kojem se uspoređuju drugi oblici liječenja pseudocista gušterače. Posljednjih godina opisano je više načina unutarnje drenaže pseudociste gušterače laparoskopskim načinom. Početni rezultati ovakvog načina liječenja ohrabruju sa svim prednostima koje pruža minimalno invazivna kirurgija, iako u do sada objavljenim radovima broj bolesnika operiranih ovim načinom nije velik i u skladu s tim ne postoje jasni dokazi da ovakav način operiranja pruža nedvojbene prednosti za bolesnika. Ovdje prikazujemo rezultat prve laparoskopske unutarnje drenaže pseudociste gušterače nakon akutnoga nekrotizirajućeg pankreatitisa, učinjene na našem odjelu 4. travnja 2005. godine. U bolesnika smo istodobno učinili laparoskopsku kolecistektomiju i transgastričnu cistogastrostomiju. Bolesnik se oporavio bez komplikacija i bez recidiva pseudociste, a praćen je godinu dana nakon operacije.

Descriptors: Pancreatic pseudocyst – surgery; Gastrostomy – methods; Laparoscopy; Drainage – methods

Summary. Pancreatic pseudocyst is one of the most common complications of acute pancreatitis. Symptomatic or complicated pseudocysts require treatment. The basic principle of pseudocyst treatment is its drainage. The best method is internal drainage by establishing communication between pseudocyst and stomach or small intestine. With advances in endoscopic technology it is now possible to drain pseudocyst efficently in neighboring stomach or duodenum, however the surgical internal drainage of pancreatic pseudocysts that has been carried out as open operation for decades, remains the criterion standard against which all other therapies are measured. In recent years, several methods of laparoscopic internal drainage of pancreatic pseudocysts have been published. Initial results are encouraging, although the number of patients operated using these methods is still small and there is no clear evidence that laparoscopic internal drainage is beneficial for the patients. In this case report we present our first case of laparoscopic internal drainage of pancreatic pseudocyst. The pseudocyst developed as a complication of acute pancreatitis. Laparoscopic internal drainage with cholecystectomy was carried out on 4th of April, 2005. The patient recovered without complications and during first year of follow-up no recurrence of pseudocyst was observed.

Liječ Vjesn 2007;129:138–142

Proteklih godina povećale su se spoznaje o načinu nastanka i prirodnom tijeku pseudocista gušterače, što je utjecalo i na način njihova liječenja.[1] S obzirom na različitu etiologiju i patogenezu pseudocista koje nastaju kao komplikacija akutnog i kroničnog pankreatitisa te traume gušterače, u svrhu lakšeg odabira načina liječenja, predloženo je više klasifikacija pseudocista gušterače.[2] Prema najčešće rabljenoj Atlantskoj kliničkoj klasifikaciji[3] treba jasno razlikovati akutnu ekstrapankreatičnu tekuću kolekciju od akutne pseudociste koja ima jasno definiranu stijenku nakon akutnog pankreatitisa ili traume gušterače, i kronične pseudociste u kroničnome pankreatitisu bez jasne atake akutne upale. Međutim, još uvijek brojni autori nemaju ujednačen stav u definiranju i razlikovanju akutne nakupine tekućine od akutne pseudociste, kao i u razgraničenjima vezanim za etiopatogenezu pseudociste u akutnom i kroničnome pankreatitisu, što je ključno pri odabiru najpogodnijeg načina liječenja bolesnika sa pseudocistom gušterače.[2]

Bolje razumijevanje kliničkog tijeka pseudocista gušterače temeljeno na jasnom definiranju i poznavanju etiopatogeneze, učestaloj uporabi slikovnih dijagnostičkih metoda uz napredak medicinske tehnologije dovelo je i do promjena stavova u načinu njihova liječenja. Razvoj perkutanih i endoskopskih tehnika donio je nove terapijske mogućnosti u liječenje pseudocista, koje su se prije većinom liječile operacijski.[4] Ipak, unatoč uvođenju novih neoperacijskih načina, kirurško liječenje i dalje zauzima istaknuto mjesto u liječenju pseudocista gušterače. Nagli razvoj endoskopske kirurgije omogućio je primjenu minimalno invazivnih operacija u bolesnika s upalnim i neoplastičnim bolestima gušterače.[5] Iako laparoskopske operacije na gušterači nisu učestale, proteklih godina sve je više izvješća o laparoskopskim kirurškim postupcima u liječenju pseudocista gušterače. Ovdje prikazujemo kiruršku tehniku i rezultat liječenja u prvog bolesnika u kojeg smo 9. travnja 2005. godine načinili laparo-

* **Odjel za abdominalnu kirurgiju II, Klinika za kirurgiju, Klinička bolnica Dubrava** (prof. dr. sc. Igor Stipančić, dr. med.; dr. sc. Dražen Servis, dr. med.; doc. dr. sc. Željko Bušić, dr. med.; Valentina Ratkajec, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. I. Stipančić, Klinička bolnica Dubrava, Av. Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb, e-mail: igors@kbd.hr

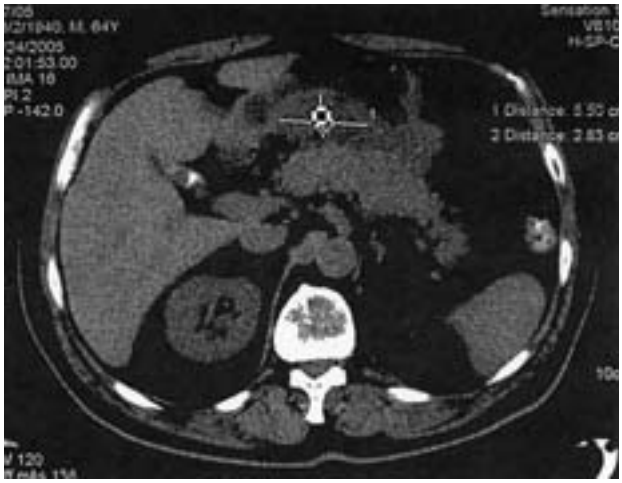
Primljeno 11. travnja 2006., prihvaćeno 22. veljače 2007.

skopsku transgastričnu cistogastrostomiju zbog velike pseudociste nastale nakon preboljelog akutnog nekrotičnog bilijarnog pankreatitisa u Klinici za kirurgiju Kliničke bolnice »Dubrava« u Zagrebu.

Prikaz bolesnika

Bolesnik u dobi od 65 godina s lijevostranom hemiparezom zaostalom nakon tri godine ranije preboljelog cerebrovaskularnog inzulta primljen je na bolničko liječenje pod kliničkom slikom akutnog pankreatitisa. Provedena dijagnostika potvrdila je akutni nekrotizirajući pankreatitis bilijarne etiologije. Nakon dva tjedna konzervativnog liječenja nastupilo je smirenje tegoba i bolesnik je predočen kirurgu radi eventualnog kirurškog liječenja s obzirom na tekuću kolekciju ispred vrata gušterače u omentalnoj burzi, veličine 5,5 x 3 cm utvrđenu CT-om (slika 1) te postojeću kolelitijazu.

S obzirom na veličinu kolekcije između gušterače i želuca i vrijeme proteklo od početka bolesti, uz uredno kliničko

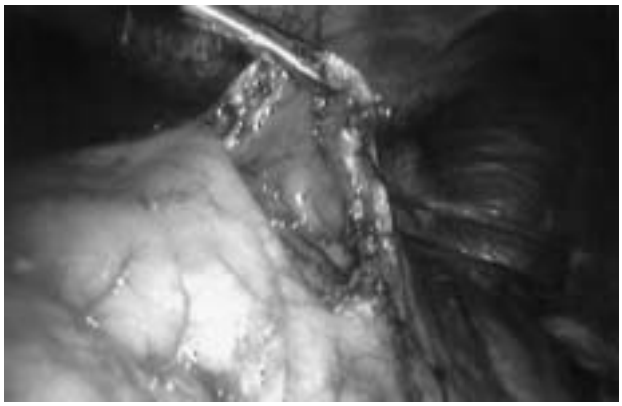


Slika 1. *CT prikaz akutne tekuće peripankreatične kolekcije dva tjedna nakon početka akutnog pankreatitisa*
Figure 1. *CT scan showing acute peripancreatic fluid collection, two weeks after onset of acute pancreatitis*

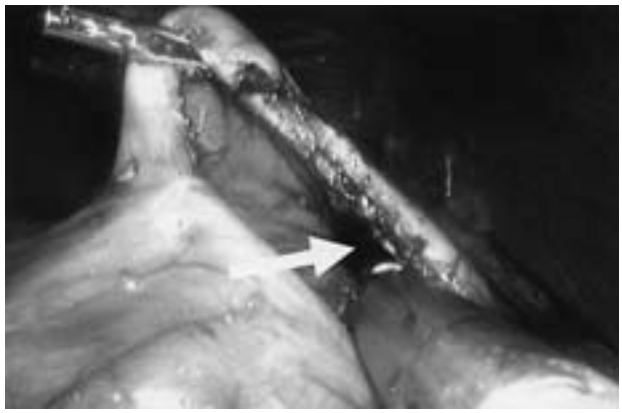
stanje bolesnika odlučili smo se za praćenje bolesnika te konačno liječenje kolelitijaze i, ako to bude bilo potrebno, pseudociste u jednom aktu. Ako se nakupina tekućine spontano povuče i ne nastane akutna pseudocista, planirana je samo laparoskopska kolecistektomija. U protivnom, ako dođe do formiranja pseudociste i njezina povećanja uz perzistiranje tegoba, planirano je istodobno kirurško liječenje kolelitijaze i pseudociste. Bolesnik je otpušten iz bolnice uz redovite kliničke preglede i kontrolne UZ preglede trbuha. Osam tjedana nakon otpusta iz bolnice ultrazvučno je potvrđena pseudocista veličine 8 x 4 cm čija je stijenka iznosila 4 mm i kako je bolesnik osjećao bol u trbuhu, postavljena je indikacija za kirurško liječenje.

Kirurška tehnika

Operacija je provedena laparoskopskim načinom u općoj anesteziji s endotrahealnom intubacijom uz potpunu mišićnu relaksaciju i kontroliranu ventilaciju. Bolesnik je postavljen na operacijski stol u supinacijskom položaju (na leđima ispruženih nogu u tzv. američkom načinu operiranja). Operater i jedan asistent bili su s lijeve strane bolesnika, a drugi asistent s desne strane. Operacija je načinjena

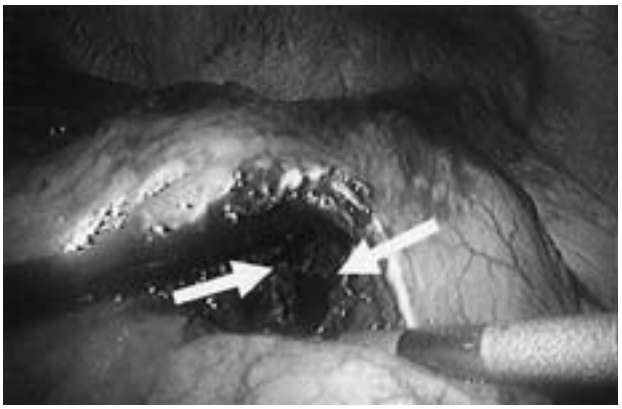


Slika 2. *Intraoperacijski izgled prednje uzdužne gastrotomije*
Figure 2. *Intraoperative view of longitudinal anterior gastrotomy*

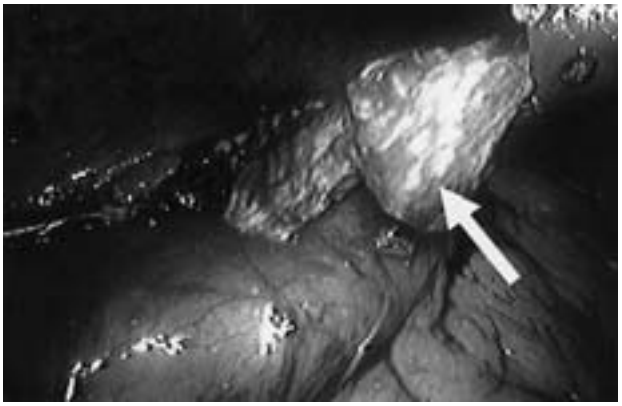


Slika 3. *Mjesto postavljanja endostaplera u otvor na stražnjoj stijenci želuca*
Figure 3. *Position of endostapler through the incision on posterior stomach wall*

kroz četiri troakara. Prvi 10-milimetarski troakar kroz koji je, nakon postizanja pneumoperitoneuma, uveden laparoskop (pod kutom od 30°) postavljen je infraumbilikalno, neposredno ispod pupka. Najprije je načinjena eksploracija kojom je nađen žučni mjehur, prekriven priraslicama i želudac koji je u području antruma bio ispupčen podležećom pseudocistom. Potom je postavljen drugi 10/12-milimetarski radni troakar u epigastriju na polovini crte koja spaja ksifoidni nastavak prsne kosti i pupak. Troakar je postavljen u parasternalnoj crti. Druga dva troakara bila su 5-milimetarska. Jedan 5-milimetarski troakar postavljen je u medioklavikularnoj liniji 2 cm ispod desnoga rebrenog luka, a drugi paraumbilikalno desno u prednjoj aksilarnoj liniji. Načinjena je uobičajena laparoskopska kolecistektomija, postavljanjem metalnih kvačica na cistični vod i arteriju. Nakon odvajanja žučnog mjehura od jetre i provjere hemostaze, žučni je mjehur položen na dijafragmalnu plohu jetre do njegova odstranjivanja iz trbuha. Nakon toga je na mjestu ispupčenja na želucu kukicom za monopolarnu elektrokoagulaciju učinjena incizija prednje stijenke želuca u dužini od 3 cm (slika 2). Hvataljkama je raširen otvor na prednjoj stijenci želuca i tako se prikazala stražnja stijenka želuca. Na mjestu najvećeg ispupčenja isto se kukicom za elektrokoagulaciju načinio mali otvor kroz stražnju stijenku želuca i stijenku pseudociste. Nakon otvaranja pseudociste odstranjen je njenzin tekući sadržaj priborom za ispiranje i usisa-



Slika 4. *Laparoskopski izgled cistogastrostomije (između dvije strelice)*
Figure 4. *Laparoscopic view of cystogastrostomy (between arrows)*



Slika 5. *Odstranjenje nekrotičnog tkiva iz pseudociste*
Figure 5. *Removing of necrotic tissue from pseudocyst cavity*



Slika 6. *CT prikaz želuca i gušterače godinu dana nakon zahvata. Mjesto na stražnjoj stijenci želuca gdje je bila anastomoza (označeno strelicom).*
Figure 6. *CT scan of stomach and pancreas one year after operation. The site where anastomosis was created on posterior gastric wall (pointed with arrow).*

vanje. Otvor na stražnjoj stijenci želuca koji je načinjen kukicom za elektrokoagulaciju bio je oko 1 cm, toliko da se u njega može uvući jedna čeljust endoskopskog mehaničkog šivača s rezačem (endostaplera) (slika 3). Kroz taj otvor uveden je endoskopski mehanički šivač s rezačem (ETS Flex 45 – Endoscopic Articulating Linear Cutter, Ethicon Endo-Surgery INC, Cincinnati, SAD) i tako načinjena anastomoza između želuca i pseudociste. Nakon kreiranja anastomoze endoskopskim mehaničkim šivačem uz raniju inciziju u koju je uvedena čeljust šivača postignut je spoj između želuca i pseudociste u duljini 5,5 do 6 cm (slika 4). Potom je pseudocista isprana uz dodatno odstranjenje nekrotičnih masa (slika 5). Ispran je i želudac uz dodatnu hemostazu minimalnog krvarenja na staplerskoj liniji kukicom s elektrokoagulacijom. Kad smo se uvjerili da ne postoji nikakvo krvarenje, otvor na prednjoj stijenci želuca zatvorili smo produžnim spororesorptivnim koncem, poliglaktin 910 (Vicryl 2–0, Ethicon, Somerville, New Jersey, SAD). Na šavnu je liniju postavljen spužvasti apsorbirajući pokrov za rane sastavljen od kolagena s humanim fibrinogenom (Tachocomb, Nycomed Pharmaceutical, Roskilde, Danska). Zatim je kroz pupčanu inciziju odstranjen žučni mjehur. Operacija je završena ispiranjem gornjeg dijela trbušne šupljine i postavljanjem drena promjera 16 Ch u suphepatični prostor, kroz 5-milimetarski troakar koji je bio postavljen ispod desnoga rebrenog luka. Operacija je završila šavovima kože na mjestu incizija za troakare.

Operacija je trajala 130 minuta i protekla je bez komplikacija. Tijekom operacije nije bilo krvarenja i potrebe za primjenom transfuzije krvi i krvnih pripravaka. Postoperacijski oporavak bio je uredan. Drugi postoperacijski dan odstranjen je abdominalni dren, na koji nije bilo sekrecije. S peroralnom prehranom započelo se drugoga postoperacijskog dana. Kako je to bio prvi ovakav zahvat, bolesnika smo opservirali u bolnici do devetoga postoperacijskog dana. Bolesnik je otpušten devetog dana nakon operacije. Redovito je obavljao kontrolne preglede na kojima nije imao nikakve tegobe. Posljednji klinički pregled načinjen je godinu dana nakon operacije. Tada je učinjen i kontrolni CT trbuha koji je bio uredan (slika 6).

Rasprava

Pseudociste gušterače najčešće su cistične lezije gušterače koje, za razliku od drugih cističnih tvorbi, obilježavaju nedostatak epitela koji oblaže njihovu stijenku. Posljednjih godina povećale su se naše spoznaje o načinu nastanka i prirodnom tijeku pseudocista gušterače, što je dovelo do jasnog definiranja i razlikovanja pseudocista od akutnih tekućih kolekcija u akutnome pankreatitisu, kao i pseudocista koje nastaju u kroničnome pankreatitisu bez jasne atake akutne upale.[2,3,6] Isto tako čestom uporabom slikovnih dijagnostičkih pretraga (UZ i CT) dobivene su bolje spoznaje o prirodnome tijeku pseudocista s obzirom na etiologiju pankreatitisa,[6,7] a sve zajedno dovelo je i do promjena u načinu liječenja pseudocista.[8]

Tradicionalan kirurški stav je bio da pseudociste nakon akutnog pankreatitisa promjera većeg od 5 do 6 cm koje traju dulje od 6 tjedana treba operacijski drenirati.[9] Čini se da takav stav danas nije potpuno opravdan jer je poznato da i veće pseudociste (5–10 cm u promjeru) nakon akutnog pankreatitisa pokazuju spontanu rezoluciju.[10,11] Međutim, što je cista veća i duljeg trajanja, vjerojatnost spontanog povlačenja je manja. Postoji dokazana veza između veličine pseudociste i duljine njezine prisutnosti s pojavom tegoba i nastankom komplikacija koje su indikacija za njezino liječenje.[1,2,6]

Danas većina autora smatra da indikaciju za liječenje predstavljaju simptomatske ili komplicirane pseudociste (infekcija, krvarenje, ruptura, opstrukcija), kao i one koje nakon 8 – 10 tjedana ne pokazuju spontani nestanak, jer je na-

kon tog vremena spontani nestanak malo vjerojatan.[1,6,8,10] Izbor liječenja je drenaža sadržaja pseudociste. Drenaža može biti perkutana vanjska, endoskopska (transpapilarna i transmuralna) ili operacijska, a odabir drenaže ovisi o brojnim čimbenicima. Tako valja voditi računa o etiologiji, veličini, smještaju, broju pseudocista, postojanju komunikacije s vodom gušterače, vrsti sadržaja u pseudocisti i postojanju ili odsutnosti infekcije.[1,7,12–14]

Perkutana vanjska drenaža postiže se postavljanjem drenažnog katetera pod vodstvom UZV ili CT-a. U literaturi se navodi različita uspješnost, učestalost komplikacija i recidiva ovakvom drenažom ovisno o tome jesu li drenirane akutne ili kronične pseudociste.[1,12–14] Perkutana vanjska drenaža metoda je izbora u liječenju bolesnika s teškim općim stanjem u kojih je operacijsko liječenje vrlo rizično, kao i »nezrelih« tekućih kolekcija i inficiranih pseudocista.[1,13,14] Glavni nedostatak ove metode je pojava infekcije duž drenažnog katetera (gotovo u 50% bolesnika), dugotrajnost sekrecije na postavljeni dren, odnosno, nastanak pankreatične fistule i osobito mogućnost infekcije sterilne pseudociste što se opisuje u 10% bolesnika.[1,13,14]

Endoskopska drenaža može se načiniti na dva načina. Jedan je transpapilarno (kroz papilu Vateri) postavljanje cjevčice (stenta) kroz glavni vod gušterače do pseudociste. Ovaj je način vrlo uspješan u dobro selekcioniranih bolesnika u rukama iskusnih endoskopičara,[15] ali to je moguće samo kada pseudocista komunicira s glavnim vodom gušterače, što treba potvrditi retrogradnom endoskopskom pankreatografijom (ERCP). Drugi oblik endoskopske drenaže je transmuralno postavljanje komunikacije (stenta) kroz stijenku želuca ili dvanaesnika u pseudocistu, ovisno o njezinu smještaju. Ova je drenaža pogodnija u liječenju pseudocista u kroničnome pankreatitisu koje su smještene neposredno uz želudac ili dvanaesnik i čija debljina stijenke nije veća od 1 cm.[14–16] Posebna modifikacija ovakve drenaže postiže se endoskopskim ultrazvukom kojim je moguće utvrditi najpogodnije mjesto postavljanja stenta i znatno smanjiti rizik od krvarenja na mjestu stvaranja komunikacije, što je uz infekciju jedna od najozbiljnijih komplikacija ove metode.[17,18]

Endoskopske metode osobito su pogodne u liječenju unilokularnih nekompliciranih pseudocista, a ishod nakon pokušaja endoskopske terapije znatno ovisi o vrsti kolekcije koja se drenira[19] i iskustvu endoskopičara.[20] Uspješnost unutarnje drenaže endoskopskim načinom postiže se u 82% do 89% bolesnika, učestalost komplikacija opisuje se u 5% do 18%, a pojava recidiva pseudociste u 4% do18% bolesnika.[20] Takvi su rezultati vrlo slični onima nakon kirurške unutarnje drenaže.[20]

U liječenju pseudocista gušterače nakon akutnog pankreatitisa važno je postići dva cilja: odstranjenje nekrotičnog tkiva unutar pseudociste i uspostaviti »dobru« drenažu s probavnim sustavom. Glavni nedostatak perkutane i endoskopske drenaže je nemogućnost odstranjenja nekrotičnih masa u pseudocisti, a često i nemogućnost kreiranja »adekvatne« komunikacije između pseudociste i probavnog sustava.[21,22] Upravo je zaostala nekroza u pseudocisti identificirana kao glavni uzrok morbiditeta nakon liječenja pseudocista gušterače.[22] Iako postoje i opisi odstranjenja nekroze iz pseudociste endoskopskim putem,[19] za sada nemaju širu primjenu i rezervirani su za eksperte u endoskopiji.[20] Oba cilja nužna za optimalno dreniranje pseudociste postižu se kirurškim putem. Tako kirurška drenaža ostaje i dalje glavni oblik liječenja simptomatskih pseudocista prema kojem se uspoređuju ostali oblici liječenja.[1,5,21] Dakako, operacijsko liječenje ima svoje rizike i komplikacije. Iako se trajni uspjeh unutarnje drenaže kirurškom operacijom navodi u 91% do 97%% bolesnika, ove operacije i danas imaju smrtnost oko 3%, a učestalost komplikacija se navodi u 5% do 20% bolesnika.[12,21,23]

Ubrzo nakon prihvaćanja laparoskopske kolecistektomije kao »zlatnog standarda« u liječenju simptomatske kolelitijaze, zbog neprijepornih prednosti minimalno invazivne kirurgije, brojni pioniri laparoskopske kirurgije započinju s provođenjem i drugih abdominalnih operacija. Danas gotovo da nema abdominalne operacije koja se izvodi otvorenim načinom, a da nije pokušana ili izvedena laparoskopskim načinom. Kako se stjecalo iskustvo i objavljivali povoljni ishodi tako su se brojne operacije sve više prihvaćale i postupno zamjenjuju otvorene kirurške operacije. Treba osobito spomenuti apendektomiju, splenektomiju i fundoplikaciju, pa i sve češće laparoskopske operacije na kolonu. Međutim, laparoskopski zahvati na gušterači provode se sporadično. Iako su laparoskopskim putem izvedene i resekcije gušterače poput cefaličke duodenopankreatektomije i distalne resekcije, za sada su takvi zahvati ograničenog broja i nepotvrđenih prednosti.[5,24] Međutim, zadnjih nekoliko godina u literaturi se mogu naći prikazi bolesnika u kojih je liječenje pseudociste gušterače provedeno laparoskopskim načinom. Opisano je više laparoskopskih metoda unutarnje drenaže pseudociste; transgastrična cistogastrostomija,[25,26] cistojejunostomija[24] i retrogastrična cistogastrostomija.[27] Princip laparoskopske transgastrične cistogastrostomije jednak je kao kod otvorene operacije, a to je da se kroz inciziju na prednjoj stijenci želuca pristupi na stražnju stijenku želuca, koja se zatim anastomozira sa pseudocistom gušterače. Ovu smo operaciju načinili kod svog bolesnika. Daljnji razvoj kirurške tehnike doveo je do razvoja intragastrične cistogastrostomije, gdje se laparoskopski instrumenti uvode direktno u želudac i time se izbjegava veća incizija prednje stijenke želuca.[28,29] Ipak, iskustva s laparoskopskim liječenjem pseudocista gušterače još su uvijek skromna zbog ograničenog broja bolesnika liječenih ovim načinom. Stoga se još vode rasprave o tome koje su od opisanih tehnika sigurne i pouzdane te da li bolesnici od njihova provođenja imaju prednosti u odnosu na otvorene operacije. Međutim, ovom načinu neprijeporno daje prednost minimalno invazivan pristup i izbjegavanje laparotomije koja je sama po sebi »velika operacija«. U ovom slučaju, u bolesnika nakon operacije nismo uopće zabilježili pad koncentracije hemoglobina u perifernoj krvi. Peroralni unos hrane započet je drugoga postoperacijskog dana. Bolesnik je u bolnici proveo devet dana nakon operacije, što je bila samo mjera opreza budući da je to prvi zahvat koji smo načinili na ovaj način. Drugi autori navode kraći boravak u bolnici, u trajanju od tri do šest dana, što je kraće nego nakon klasične otvorene operacije.[24,30]

Danas još nema kontroliranih randomiziranih studija koje daju prednost laparoskopskom načinu operiranja pseudocista gušterače pred klasičnim, ali prva iskustva pokazuju da su laparoskopske operacije moguće i sigurne za bolesnika te da imaju svoje mjesto u kirurgiji gušterače.[30] Vrijeme će pokazati njihovu konačnu vrijednost, ali valja istaknuti da je razlika između ova dva načina operiranja samo u pristupu kroz trbušnu stijenku, a ne i kirurškim ciljevima koje treba postići u liječenju pseudociste.

LITERATURA

1. *Pitchumoni CS, Agarwal N.* Pancreatic pseudocysts. When and how should drainage be performed? Gastroenterol Clin North Am 1999; 28:615–39.

2. *Andren-Sandberg A, Dervenis C.* Pancreatic pseudocysts in the 21st century. Part I: classification, pathophysiology, anatomic considerations and therapy. J Pancreas 2004;5:8–24.
3. *Bradley EL 3rd.* A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis. Atlanta, September 11–13, 1992. Arch Surg 1993;128:586–90.
4. *Warshaw Al, Rattner DW.* Timing of surgical drainage for pancreatic pseudocyst. Clinical and chemical criteria. Ann Surg 1985;202:720–4.
5. *Ammori BJ.* Pancreatic surgery in the laparoscopic era. J Pancreas 2003;4:187–92.
6. *Baillie J.* Pancreatic pseudocysts (part 1). Gastrointest Endosc 2004; 59:873–9.
7. *Nguyen BL, Thompson JS, Edney JA i sur.* Influence of the etiology of pancreatitis on the natural history of pancreatic pseudocysts. Am J Surg 1991;162:527–30.
8. *Cooperman AM.* An overview of pancreatic pseudocysts: the emperor's new clothes revisited. Surg Clin North Am 2001;81:391–7.
9. *Bradley EL, Clements JL Jr, Gonzales AC.* The natural history of pancreatic pseudocysts: a unified concept of management. Am J Surg 1979; 137:135–41.
10. *Vitas GJ, Sarr MG.* Selected management of pancreatic pseudocysts: operative versus expectant management. Surgery 1992;111:123–30.
11. *Soliani P, Ziegler S, Franzini C i sur.* The size of pancreatic pseudocyst does not influence the outcome of invasive treatments. Dig Liver Dis 2004;36:135–40.
12. *Zhang AB, Zheng SS.* Treatment of pancreatic pseudocysts in line with D'Egidio's classification. World J Gastroenterol 2005;11:729–32.
13. *Gumaste VV, Pitchumoni CS.* Pancreatic pseudocyst. Gastroenterologist 1996;4:33–43.
14. *Bhattacharya D, Ammori BJ.* Minimally invasive approaches to the management of pancreatic pseudocysts: review of the literature. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2003;13:141–8.
15. *Weckman L, Kylanpaa ML, Poulakkainen P, Halttunen J.* Endoscopic treatment of pancreatic pseudocysts. Surg Endosc 2006;20:603–7.
16. *Beckingham IJ, Krige JE, Bornman PC, Terblanche J.* Long term outcome of endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts. Am J Gastroenterol 1999;94:71–4.
17. *Chak A.* Recent advances in endoscopic ultrasound. Endosonographic-guided therapy of pancreatic pseudocysts. Gastrointest Endosc 2000;52:Suppl S23–S27.
18. *Kruger M, Schneider AS, Manns MP, Meier PN.* Endoscopic management of pancreatic pseudocysts or abscesses after an EUS-guided 1-step procedure for initial access. Gastrointest Endosc 2006;63:409–16.
19. *Baron TH, Harewood GC, Morgan DE, Yates MR.* Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts and chronic pancreatic pseudocysts. Gastrointerst Endosc 2002; 56:7–17.
20. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. Gastrointest Endosc 2005;61:363–70.
21. *Nealon WH, Walser E.* Surgical management of complications associated with percutaneous and/or endoscopic management of pseudocyst of the pancreas. Ann Surg 2005;241:948–57.
22. *Soliani P, Franzini C, Ziegler S i sur.* Pancreatic pseudocysts following acute pancreatitis: risk factors influencing therapeutic outcomes. J Pancreas 2004;5(5):338–47.
23. *Parks RW,Tzorvaras G, Diamnod T, Rowlands BJ.* Management of pancreatic pseudocysts. Ann R Coll Surg Engl, 2000;82:383–7.
24. *Mori T, Abe N, Sugiyama M, Atomi Y.* Laparoscopic pancreatic surgery. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2005;12:451–5.
25. *Smadja C, Badawy A, Vons C, Giraud V, Franco D.* Laparoscopic cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst is safe and effective. J Laparoendosc Adv Surg Tech 1999;9:401–3.
26. *Obermeyer RJ, Fisher WE, Salameh JR i sur.* Laparoscopic pancreatic cystogastrostomy. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2003;13:250–3.
27. *Roth JS, Park AE.* Laparoscopic pancreatic cystogastrostomy: the lesser sac technique. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2001;11:201–3.
28. *Chowbey PK, Soni V, Sharma A i sur.* Laparoscopic intragastric stapled cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst. Laparoendosc Adv Surg Tech 2001;11:201–5.
29. *Ammori BJ, Bhattacharya D, Senapati PS.* Laparoscopic endogastric pseudocyst gastrostomy: a report of three cases. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2002;12:437–40.
30. *Hauters P, Weerts J, Navez B i sur.* Laparoscopic treatment of pancreatic pseudocysts. Surg Endosc 2004;18:1645–8.

* * *

Vijesti
News

5th CENTRAL EUROPEAN ONCOLOGY CONGRESS
CEOC 2007

Hotel Kvarner, Opatija, Croatia
June 20—23, 2007

Kotizacija: *Redovita trodnevna kotizacija*
do 1. svibnja 2007. – EUR 450 (protuvrijednost u HRK)
od 1. svibnja 2007. – EUR 500 (protuvrijednost u HRK)

Za specijalizante
do 1. svibnja 2007. – EUR 150 (protuvrijednost u HRK)
od 1. svibnja 2007. – EUR 250 (protuvrijednost u HRK)

Redovita jednodnevna kotizacija
do 1. svibnja 2007. – EUR 200 (protuvrijednost u HRK)
od 1. svibnja 2007. – EUR 250 (protuvrijednost u HRK)

Predsjednik Lokalnoga organizacijskog odbora: Prof. dr. sc. Mirko Šamija
Klinika za tumore, Ilica 197, 10000 Zagreb
E-mail: mirko.samija@kzt.hr

Obavijesti i prijave: PENTA d.o.o., A. Hebranga 20, 10000 Zagreb
gđica Danijela Ćurčić, gosp. Frano Falkoni
tel. (01) 4553 290; fax (01) 4553 284
E-mail: danijela@penta-zagreb.hr; Website: www.penta-zagreb.hr/CEOC 2007

TEŠKA KRONIČNA BOLEST I *LIAISON* PSIHIJATRIJA

SEVERE CHRONIC ILLNESS AND LIAISON PSYCHIATRY

IVA NEMČIĆ-MORO, VANA KARŠIĆ, VESNA GRGIĆ*

Deskriptori: Kronična bolest – psihologija; Upute i savjetovanje; Psihoterapija; Regresija (psihologija)

Sažetak. U radu su prikazana tri bolesnika koji su zbog kroničnih somatskih bolesti liječeni na odjelima dijalize, hematologije i ginekologije. Kod bolesnika koji boluju od kroničnih somatskih bolesti često se javljaju i psihičke smetnje. Kao veza između somatskog i psihološkog pojavila se novija grana psihijatrije – *liaison* (suradna) psihijatrija. *Liaison* psihijatar, s jedne strane, pomaže bolesniku da se lakše nosi sa svojom bolesti, a s druge, članovima tima pomaže da bolje razumiju bolesnikove psihološke potrebe. U opisanim slučajevima psihičke smetnje javile su se nakon završetka somatskog liječenja te je uloga *liaison* psihijatra bila da omogući bolesnicima adaptaciju na novonastalu situaciju te da se na taj način ne gubi na kvaliteti života. Cilj ovog rada je približiti ulogu *liaison* psihijatra u liječenju kroničnih bolesnika.

Descriptors: Chronic disease – psychology; Referral and consultation; Psychotherapy; Regression (psychology)

Summary. The paper reviews three cases treated for somatic diseases on the clinical wards for dialysis, haematology and gynaecology. Patients suffereing from somatic diseases often have psychological disturbances, too. As a connection between somatic and psychological, a relatively new branch of psychiatry developed – liaison psychiatry. Liaison psychiatrist, on the one hand, halps the patient to cope with the illness more easily, and on the other hand, helps the members of the healing team to understand better the patient's psychological needs. In the described cases, psychological disturbances occurred at the end of somatic treatment. The liaison psychiatrist's role was to enable the patients to adapt to the new situation, and not to lose their quality of life. The aim of this paper is pointing out the importance of liaison psychiatrist in the treatment of physically ill patients.

Liječ Vjesn 2007;129:143–145

Psihička reakcija pojedinca na pojavu bolesti različita je i direktno ovisi o strukturi ličnosti, o kulturnoj i društvenoj pozadini pojedine osobe. Daljnji važni čimbenici reakcije na bolest su trajanje bolesti i vrijeme nastanka bolesti. Reakcija na bolest je različita sukladno s bolešću s kojom se netko suočava. Akutna bolest više ili manje direktno ugrožava zdravlje i/ili život i na taj način angažira, osim tjelesnih, i psihičke snage da se tomu odupru. Kronična bolest također ugrožava zdravlje, no potencijalno i život, ali mijenja osobu na svojstven način. Situacija nije jednostavna kao u akutnom stanju. »Neprijatelj«, kronična bolest, prepoznat je kao gotovo doživotni pratitelj i protiv njega nema jednostavnog lijeka koji će osobu vratiti u prethodno stanje. Slijedi adaptacija na stanje »ni života ni smrti« koja je dugotrajna i često teška. Bolesnik se, obolijevajući od kronične bolesti, suočava sa smrću, što je često samo prvi korak. Nakon toga kronično oboljela osoba proživljava niz gubitaka – fizičkih funkcija, tjelesnog integriteta i emocionalne ravnoteže. Takvi su bolesnici u žalovanju za svakodnevicom. Kvaliteta njihova života je drugačija zbog nužne prilagodbe ili nemogućnosti odustajanja od regresivnosti.[1,2]

Bolesnik može uz somatske, kao primarne, dobiti i psihičke smetnje. One mogu varirati od tjeskobe i straha do poremećaja raspoloženja i psihotične dekompenzacije. Kod 21–26% ambulantnih bolesnika nađene su i psihijatrijske smetnje, 30–60% bolničkih bolesnika ima značajne psihičke smetnje, a potreba za intervencijom psihijatra pojavila se kod svih bolesnika liječenih transplantacijom koštane srži.[3–5]

Do razvoja *liaison* (suradne) psihijatrije dolazi 30-ih godina prošlog stoljeća. *Liaison* je izvorno francuska riječ, a označava vezu, povezanost, suradnju. Pojmom *liaison* psihijatrija označava se povezivanje psihijatrije i organske (somatske) medicine, što je proizašlo iz potrebe jačanja međusobnih veza između ovih dvaju pristupa bolesniku.[1,6,7] *Liaison* psihijatrija proizašla je iz svijesti da svaki medicinski postupak mora uključivati poznavanje i razumijevanje psiholoških aspekata bolesti, terapijskih postupaka, sredstava, pomagala koji se rabe u liječenju bolesnika i sredine u kojoj bolesnik boravi tijekom i nakon liječenja. *Liaison* psihijatri trebali bi kao članovi tima što potpunije osvijetliti psihološki kontekst svakog bolesnika i njegova poremećaja i na taj način pomoći bolesniku da se lakše nosi sa svojom bolesti, a ostalim članovima tima pomoći da u bolesniku vide ljudsko biće u njegovu krajnje složenom biopsihosocijalnom jedinstvu.[1–3]

Bolesnik od liječnika očekuje izlječenje, ali i razumijevanje i emocionalnu potporu. Odnos bolesnik-liječnik vrlo je važan za cjelokupni medicinski pristup bolesniku, a čine ga tri dinamička sustava: sama bolest, osobna reakcija bolesnika na bolest i liječnika te reakcije liječnika na bolesnika i njegovu bolest. Zadaća je *liaison* psihijatra da prateći te odnose, ukloni nastale poremećaje kako bi cilj, tj. uspješno liječenje bolesnika, bio što potpunije postignut.[1,2] Tako *liaison* psihijatrija čini most između psihijatrije i drugih speci-

* **Klinika za psihološku medicinu, Medicinski fakultet i KBC Zagreb** (mr. sc. Iva Nemčić-Moro, dr. med.; Vana Karšić, dr. med.; Vesna Grgić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. I. Nemčić-Moro, Klinika za psihološku medicinu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 18. srpnja 2006., prihvaćeno 30. studenoga 2006.

jalnosti i treba pomoći prevladavanju dualizma psiha-tijelo koji može blokirati i liječnika i bolesnika u procesu liječenja.[3]

Cilj ovog rada je približiti ulogu *liaison* psihijatra u liječenju somatskih bolesnika. Također je važno istaknuti nužnost rješavanja psiholoških fenomena koji se javljaju kod kroničnih, često za život opasnih bolesti. Željeli smo pridonijeti i senzibiliziranju liječničke populacije na psihološke aspekte kroničnih bolesti.

Prikaz bolesnika

Primjer 1.

Bolesnik M. M., 55 godina, u mirovini posljednje dvije godine. Bubrežnu bolest otkriva dvije godine nakon vjenčanja s drugom suprugom, liječi se te dijalizu započinje 10 godina od otkrivanja bolesti. Brzo se adaptira na dijalizu, pokušava kratko vrijeme uz dijalizu izvršavati radne obveze, no prije dvije godine odlazi u prijevremenu mirovinu. Sada žali za poslom iako je adaptacija na mirovinu dobro prošla.

Transplantiran je prije 10 mjeseci. Nakon transplantacije dolazi do komplikacija koje zahtijevaju operativno liječenje, no i to se uspješno rješava. Cijelo to vrijeme M. M. se uredno nosi i s brigom i s nesigurnošću. Mjesec dana nakon smirivanja situacije, kada ponovljeni nalazi bubrežne funkcije budu uredni, započinje se snižavati doza imunosupresivne terapije, počinje se javljati strah da će ga supruga ostaviti i on sam traži pomoć psihijatra.

Javlja se prilično napet i navodi samo kako se boji da će ga supruga ostaviti i naći nekog mlađeg i kako zbog toga straha ne može ništa raditi te ima velikih problema sa spavanjem. Tijekom razgovora uspijeva se smiriti, a početni dojam paranoidnosti se gubi.

Prvi put se ženi s 25 godina, i iz tog braka ima dvoje odrasle djece. Nakon desetak godina braka supruga naglo umire, a on ostaje sam s dvoje maloljetne djece i bolesnom majkom. Majka mu umire godinu dana nakon supruge. Godinu dana kasnije ženi se drugom suprugom koja je znatno mlađa od njega. Brak opisuje kao skladan, nju kao dobru potporu tijekom same bolesti, dijalize i transplantacije. Unutar obitelji, između djece i pomajke odnosi su relativno dobri. Nikad nije ni on ni itko od članova obitelji psihijatrijski liječen.

Već nakon prvog razgovora naveo je osjećaj olakšanja te mu se uz to ordiniraju benzodiazepinski anksiolitici. U zajedničkom razgovoru s M. M. i njegovom suprugom primjećuje se ženino zauzimanje »njegovateljskog« stava te se stječe dojam da ona nije promijenila svoj odnos u skladu sa stanjem novopostignutog zdravlja. Tijekom daljnjeg razgovora, M. M. navodi kako je svjestan da njegov strah da će biti ostavljen nema oslonca u realitetu. Zatim za bubreg kaže da osjeća da će »s njim biti do kraja života«. Zna da može doći do odbacivanja, no »ne može se zamisliti ponovno na dijalizi«. Sve to govori smireno, bez jake emotivne pratnje. Njegov je par (osoba koja primi drugi od para bubrega) također dobro. Zna da je bubreg podrijetlom od mlađeg čovjeka. Na povlačenju paralele mlađi bubreg – mlađa žena biva jako iznenađen i trenutačno blokiran, ali kasnije počinje govoriti o strahu da će ga bubreg ostaviti i kako o tome ne može razmišljati. Tijekom terapije postaje jasnije da je bolesnik strah od gubitka bubrega koji je dobio od 15 godina mlađeg čovjeka premjestio na strah da će ga ostaviti njegova 12 godina mlađa supruga. Nadalje uspijeva sve bolje verbalizirati taj strah, tjeskoba gotovo nestaje, potreba za lijekom se smanjuje na uzimanje prema potrebi, svakih nekoliko dana, a na njima dvoma kao paru ostaje da redefiniraju bračnu dijadu.

Primjer 2.

Pacijentica B. B. u dobi od 27 godina, nezaposlena, živi s roditeljima u malome mjestu. Započela je onkološko liječenje u dobi od 26 godina zbog primarnoga malignog tumora jajnika koji je metastazirao u medijastinum. Podvrgnuta je kemoterapijskom liječenju u trajanju od 5 ciklusa. Zatim se 5 mjeseci nije javljala na kontrole. Nakon ponovnog javljanja na kontrolu nađena je tumorska masa u abdomenu koja se kirurškim zahvatom odstranila. Postoperativno je primila još 6 ciklusa kemoterapije, a tijekom trećeg ciklusa zatražen je psihijatrijski pregled. U tom trenutku dolazi do normalizacije tumorskih biljega i ulaska u remisiju, a u B. B. se razvija anksiozno-depresivno stanje, praćeno strahom od izlaska među ljude u svome rodnom mjestu, vezano uz potpuno razoreno zubalo. »Zbog tih zubi ne mogu nikamo van!« stalno je ponavljala tijekom prvog pregleda. Ordinirana je terapija sertralinom i alprazolamom i započeta je suportivna psihoterapija.

B. B. je rođena kao najmlađe dijete u cjelovitoj obitelji. S početkom puberteta dolazi do postupnog propadanja zubi za što postoji i genska predispozicija. S primjenom kemoterapije i posljedičnom hipokalcemijom dolazi do ubrzanog i potpunog propadanja zubi. Za sebe govori da je do onkološke bolesti bila vesela i vedra, imala je mnogo prijatelja, no sada ima dojam da su je napustili i prijatelji i obitelj. Braća imaju svoje obitelji, ne dolaze joj u posjet, prijateljice je više ne nazivaju, osjeća da su je svi zaboravili. Roditelji su zaokupljeni svakodnevnim obvezama, a ona veći dio dana provodi uz televiziju. Djelomično olakšanje nalazi u razgovoru sa svećenikom s kojim može razgovarati o svojim strahovima. Struktura ličnosti pacijentice je takva da je omogućila premještanje sa svrhom obrane od straha od smrti s kojim se morala suočiti tijekom onkološkog liječenja. U obiteljskom okružju nije mogla govoriti o svojim strahovima od smrti i teškoćama u prihvaćanju promjena u vanjskom izgledu (gubitak kose, veliki postoperativni ožiljak na trbuhu).

Ovo premještanje preplavljujućeg straha od smrti na strah od izlaska iz kuće među ljude omogućilo je pacijentici na nesvjesnom nivou lokaliziranje i utvrđivanje konkretnih granica njezine unutrašnje strepnje te je na taj način dobila mogućnost djelomičnog ovladavanja strahom premještajući ga na manje opasan izvor. Tijekom psihoterapije pacijentica je uspjela postupno verbalizirati vlastiti strah od smrti, što je rezultiralo smanjenom potrebom za anksioliticima i boljom socijalizacijom.

Primjer 3.

V. V., 28 godina, počela se liječiti od hematološke bolesti prije 2 godine. Prije godinu dana provedena je transplantacija koštane srži, donor je bio brat. Za vrijeme boravka u sterilnim jedinicama hematološkog odjela uspješno se nosila sa strahom od predstojeće transplantacije. Imala je veliku potrebu za pažnjom osoblja koje je, kaže, bilo iznimno brižno. U sigurnim rukama liječnika, kojeg je uzdigla do razine »spasitelja« i sestara, te uz pomoć poricanja ozbiljnosti postupka transplantacije, uspješno je prošla kroz naporan proces transplantacije i posttransplantacijski period.

Opisuje se kao mirno i poslušno dijete, »mlađa mezimica svojih roditelja, osobito oca«. Odrastala je u zaštićenoj sredini, roditelji su se uvijek dobro slagali. Nakon završetka školovanja zapošljava se u tvrtki u kojoj je radila i njezina

majka. Ubrzo se razbolijeva njezina rođakinja i za nekoliko mjeseci umire od maligne bolesti. Tada se prvi put suočava s većim gubitkom, navodi kako je nekoliko mjeseci proživljavala strahove da se i njoj nešto ne dogodi, bila je depresivna, no nije potražila pomoć. Prije tri godine zaposlila se na novome radnom mjestu, a tu je sredinu doživjela iznimno potpornom. Ubrzo se preselila u vlastiti stan koji je s ljubavlju uređivala, no svaki vikend provodila je kod roditelja. Taj period života za nju je bio jedan od najljepših. Imala je osjećaj da joj sve ide od ruke.

Javlja se psihijatru 4 mjeseca nakon izlaska iz šatora sterilnih jedinica. Tada je njezina hematološka bolest bila pod kontrolom, liječnici su joj rekli da može nastaviti normalno živjeti i ponašati se kao zdrava osoba. Nakon te spoznaje, u njoj počinje rasti »strah od zdravlja«, od toga da će ostati bez potpore ljudi koji joj trebaju. V. V. je ušla u depresivnu epizodu koja je u stvari bila i poziv drugima da je ne napuštaju, da je »hrane svojim razumijevanjem«. Počela je sa svojim najbližima komunicirati preko hrane. Kao i dijete koje odbija hranu nužnu za život, i ona je s roditeljima i bratom komunicirala na isti način – što su je oni više nudili i tjerali da jede, ona je sve više odbijala. Na taj način zadržavala je istu tjelesnu težinu kao dok je bila u »šatoru« sterilnih jedinica, poručujući okolini »brinite se za mene, ja još nisam dobro«.

Dolaskom psihoterapeutu, već na prvoj seansi verbalizira strah od vraćanja u »normalan život«, uz nevjeru u ozdravljenje. Svjesna činjenice da je život u »šatoru« loš, ipak govori o njemu kao »sigurnome mjestu u kojem se mogla potpuno prepustiti brizi drugih u koje je vjerovala«. Izlaskom iz »šatora« separirala se od objekta koji ulijeva sigurnost, ponovno je morala učiti živjeti iz početka. Poricanje zdravlja i regresivna pozicija zadržavali su je u poziciji osobe kojoj je nužna pomoć drugih.

Postupno, uz psihoterapiju i primjenu antidepresiva, počinje prihvaćati »novi život«. Dobiva na tjelesnoj težini i počinje se viđati s prijateljicama.

Nakon zadnje hematološke kontrole, na kojoj je konstatirano da se može vratiti u rodni grad i započeti s poslom, prekinuta je i psihoterapija. V. V. se ponovno javlja nakon 3 mjeseca, za vrijeme dolaska na kontrolu hematologu. Psihičko stanje se pogoršalo. Navodi kako bi se najradije i preselila ovamo gdje su »njezini doktori i sigurnost«. Nakon razgovora prihvaća potrebu da uz farmakoterapiju i psihoterapeuta u svom rodnom gradu ipak napusti »sigurni šator«.

Rasprava i zaključak

Pravo je svake bolesne osobe da bude regresivna, ali se zaboravlja da je tu regresivnu poziciju katkad teško napustiti. Kad je ego ugrožen od nekih vanjskih podražaja ili podražaja koji dolaze iz vlastite ličnosti, kao signal opasnosti javlja se tjeskoba, što izaziva zaštitne mjere ili obrane. Ravnoteža se ponovno uspostavlja najprije rasterećenjem napetosti, a kasnije i njezinim »potiskivanjem«. Previsoka napetost je najjednostavniji oblik stanja opasnosti. »Previsoka« razina napetosti je različita za svakog pojedinca, a ovisi, s jedne strane, o strukturnim karakteristikama i prijašnjim iskustvima, a, s druge strane, o samom stresoru, tj. kroničnoj bolesti.[8–10]

U prvom slučaju za bolesnika je bio »previsok« rizik od ponovnog ostavljanja, sada od bubrega, a prije od napuštanja žene i majke. Lakše mu je bilo razmišljati da će ga žena napustiti jer to može kontrolirati, a bubreg svjesno ne može kontrolirati. Uloga *liaison* psihijatra bila je da bolesnik prepozna premještanje straha s »bubrega« na vanjski objekt »suprugu«.

U drugom slučaju regresija je očitija. Bolesnica se ponaša kao malo dijete koje se osjeća sigurno samo u krugu obitelji. Obitelj će je zaštititi i od smrti. Kako je i obitelj izbjegavala razgovor o smrti, lako je našla »fobički« objekt »zube« koji je za sve bio prihvatljiva tema za razgovor. *Liaison* psihijatar je uspostavio komunikaciju u kojoj se moglo otvoreno razgovarati o strahu od smrti.

U trećem primjeru izrazita je potreba za očuvanjem regresije. *Liaison* psihijatar preuzeo je ulogu »prijelaznog objekta« koji ima razumijevanje primarnih objekata (roditelja) i znanje sekundarnih objekata (liječnika) koji čuvaju život.

U ovom radu opisana su tri primjera gdje su bolesnici uredno psihički funkcionirali tijekom liječenja somatske bolesti, a psihički problemi javili su se u trenutku pozitivne promjene njihova zdravstvenog stanja, odnosno u trenutku kad su napuštali regresivnu poziciju i kretali se prema prijašnjoj razini funkcioniranja. U navedenim primjerima prepoznaju se regresija, premještanje, poricanje i projekcija kao mehanizmi obrane. Navedeni se mehanizmi najčešće rabe u somatskih bolesnika.[1,2,11]

Vidljivo je da *liaison* psihijatar s jedne strane ima znanje o psihijatriji i psihološkome, a s druge i o samoj bolesti, liječenju, komplikacijama i prognozi te bolesti. To je znanje preduvjet za ispunjavanje važne uloge *liaison* psihijatra, a to je učenje liječnika, medicinskih sestara i samog bolesnika kako bi se senzibilizirali za razumijevanje psihološkoga. Tako bi pomogli bolesniku da se bolje prilagodi na novonastalu situaciju i da što manje gubi na kvaliteti svakodnevnog življenja. Time se ukidaju striktne granice između psihološkog i somatskog.[1,12]

Praćenjem rada *liaison* psihijatra nađeno je da su psihoterapijske intervencije, od kriznih intervencija do suportivne psihoterapije i s edukacijskim i sa psihodinamskim fokusom, imale i subjektivnu (bolja kvaliteta života) i objektivnu korist (smanjeni troškovi).[3]

LITERATURA

1. *Rundell JR, Wise MG.* Essentials of consultation-liaison psychiatry. Washington-London: American Psychiatric Press; 1999.
2. *Klain E.* Psihološka medicina. Zagreb: Golden marketing; 1999.
3. *Strain JJ.* Consultation-Liaison Psychiatry. U: Kaplan & Sadock's Coprehensive textbook of psychiatry, 7. izd. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
4. *Freeman AM, Westphal JR, Davis LL i sur.* The future of organ transplant psychiatry. Psychosomatics 1992;33(2):128–33.
5. *Fritzsche K, Struss Y, Stein B, Spahn C.* Psychosomatic liaison service in hematological oncology; need for psychotherapeutic intervention and their realization. Hematolog Oncol 2003;21(2):83–9.
6. *Lloyd GG, Mayou RA.* Liaison psychiatry or psychological medicine? Br J Med 2003;183:5–7.
7. *Gitlin DF, Levenson JL, Lyketsos CG.* Psychosomatic medicine: a new psychiatric subspecialty. Acad Psychiatry 2004;28(1):4–111.
8. *Gregurek R, Ladika I.* Transferni i kontratransferni problemi u liječenju bolesnika transplantacijom koštane srži. Liječ Vjesn 1995;117:2–8.
9. *Fritzsche K, Struss Y, Hammel A, Bertz H, Stein B.* Relationship between psychosocial distress, treatment need and use of psychotherapeutic interventions within a psychosomatic liaison service in hematological oncology. Onkologie 2004;27(5):457–61.
10. *Zimonja-Krišković J.* Psihosocijalni aspekti i kvaliteta života bolesnika liječenih transplantacijom koštane srži. Liječ Vjesn 1985;107:196–8.
11. *Gregurek R, Ladika I, Klain E.* Psychological regression in patients undergoing bone marrow transplantation. Croat Med J 1995;36(3):174–80.
12. *Goetzmann L.* »Is it me, or isn't it?« – transplanted organs and their donors as transitional objects. Am J Psychoanal 2004;64(3):279–89.

Pregledi
Reviews

INFEKCIJE IZAZVANE NETUBERKULOZNIM MIKOBAKTERIJAMA

INFECTIONS DUE TO NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA

VERA KATALINIĆ-JANKOVIĆ, SANJA POPOVIĆ GRLE, MIHAELA OBROVAC, ŽELJKO CVETNIĆ, TAIDA ALFIREVIĆ*

Deskriptori: Infekcije izazvane netuberkuloznim mikobakterijama – mikrobiologija, dijagnoza, farmakoterapija; Netuberkulozne mikobakterije – učinci lijeka; Antimikrobna sredstva – terapijska upotreba

Sažetak. Netuberkulozne mikobakterije (NTM) pripadaju rodu *Mycobacterium*, čiji je najpoznatiji predstavnik *Mycobacterium tuberculosis.* Nalaze se kao kolonizacijska flora dišnih putova, rjeđe su uzročnik bolesti, koja se, ako postoji, naziva mikobakterioza. Mikobakterioze su češće u imunokompromitiranih i u prijašnjih plućnih bolesnika. Budući da su NTM to češće što je niža incidencija tuberkuloze (u Hrvatskoj u padu zadnjih pola stoljeća), uza sve veću učestalost kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB), valja očekivati veću pojavnost NTM-infekcija u Hrvatskoj. Dominantan put infekcije jest inhalacija čestica aerosola iz okoliša (NTM su ubikvitarne), a ne prenose se interhumano. Uz plućne infekcije i infekcije kože, opisane su i diseminirane infekcije. Mikrobiološka dijagnoza ima ključnu ulogu pri postavljanju točne dijagnoze, gdje treba povezati kliničke, radiološke i mikrobiološke kriterije. Terapija mikobakterioza je teška i dugotrajna, rabe se rifampicin, etambutol, fluorokinoloni, odnedavno i makrolidski antibiotici, što je poboljšalo ishod liječenja.

Descriptors: Mycobacterium infections, atypical – microbiology, diagnosis, drug therapy; Mycobacteria, atypical – drug effects; Anti-bacterial agents – therapeutic use

Summary. The best known members of genus *Mycobacterium* belong to *M. tuberculosis complex.* Other mycobacteria are known as nontuberculous mycobacteria (NTM). NTM less commonly cause a disease (mycobacteriosis), more often colonising respiratory tract. The presence of NTM is more common in immunocompromised patients and in those with a previous lung disease. The decrease in the incidence of tuberculosis is followed by increased incidence of NTM. Since tuberculosis has been declining in Croatia over the last 50 years, increasing incidence of NTM is expected. Growing incidence of chronic obstructive pulmonary disease (COPB) is contributing to this increase. NTM are ubiquitous and inhaling of aerosol particles constitutes the dominant route of infection. They are not transmitted via interhuman contact. In addition to pulmonary and skin infections, disseminated infections are also described. The treatment of mycobacteriosis is difficult and long. Besides using antituberculotic drugs such as rifampin and ethambutol, the therapies use fluoroquinolones; the introduction of macrolides has significantly improved the outcome of treatment.

Liječ Vjesn 2007;129:146–151

U okolišu su prisutne brojne mikobakterije, danas ih je u rodu *Mycobacterium* dobro opisano više od 100 vrsta. Najmanje je 60 mikobakterijskih vrsta prepoznatih kao uzročnici bolesti u ljudi. Najvažnije su *Mycobacterium tuberculosis* complex (*M. tuberculosis, M. africanum, M. canettii, M. bovis, M. caprae, M. microti, M. pinnipedii*), *M. leprae* i netuberkulozne mikobakterije (engl. nontuberculous mycobacteria – NTM). Klinička važnost *M. tuberculosis* kao uzročnika bolesti i još uvijek jednog od vodećih uzročnika smrti među zaraznim bolestima usmjerila je interes na ovu vrstu. Ostale vrste iz roda *Mycobacterium* zanemarivane su i smatrane gotovo nevažnima u patologiji u ljudi. Međutim, potrebno je upoznati i upozoriti širi krug medicinskih profesionalaca na relativno novi i rastući problem infektivnih bolesti izazvanih drugim mikobakterijama, a ne s *M. tuberculosis* i *M. leprae*. Ove se infekcije nazivaju mikobakteriozama, a grupa mikobakterija koje ih uzrokuju netuberkulozne mikobakterije.[1,2] Porast imunokompromitiranih bolesti pridonosi porastu incidencije NTM-infekcija, osobito udruženost s HIV-infekcijom. Također su NTM-infekcije znatno češće u bolesnika s već postojećim plućnim bolestima, osobito uz kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB). U posljednja dva desetljeća u zapadnoeuropskim zemljama i SAD-u mnogi mikobakteriološki laboratoriji opazili su povećan broj izolata NTM.[3]

Udio mikobakterioza među svim mikobakterijskim infekcijama povećao se za 10 – 15%. Mikobakterioze ne podliježu obveznoj prijavi javnozdravstvenoj službi i njihova je točna prevalencija nepoznata. Pojava pojedinih vrsta kao uzročnika bolesti na određenom području ovisi o njihovoj zemljovidnoj zastupljenosti. Tako je *M. avium* complex najzastupljeniji u SAD-u i zapadnoj Europi, slijedi ga *M. kansasii*, a *M. xenopi* je čest u Kanadi i na jugu Europe.

* **Odjel za dijagnostiku tuberkuloze, Služba za mikrobiologiju, Hrvatski zavod za javno zdravstvo** (Vera Katalinić-Janković, dr. med.; Mihaela Obrovac, dipl. ing. med. biokem.), **Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«, Zagreb** (prim. dr. sc. Sanja Popović Grle, dr. med.), **Hrvatski veterinarski institut, Zagreb** (dr. sc. Željko Cvetnić, dr. vet. med.), **Specijalna bolnica za plućne bolesti, Zagreb** (Taida Alfirević, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. V. Katalinić-Janković, Odjel za dijagnostiku tuberkuloze, Služba za mikrobiologiju, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Rockefellerova 7, 10 000 Zagreb

Primljeno 10. travnja 2005., prihvaćeno 28. rujna 2006.

Za NTM su nekad upotrebljavani danas napušteni nazivi »atipične mikobakterije« (engl. atypical mycobacteria) ili »druge mikobakterije osim *M. tuberculosis* complexa« (engl. mycobacteria other than M. tuberculosis – MOTT). Kritičari spomenutih imena bili su u pravu, jer su ove mikobakterije prema svojim osobinama tipični predstavnici roda *Mycobacterium*. Iako sam naziv netuberkulozne mikobakterije nije idealan, pogotovo ne u hrvatskom jeziku, udomaćio se u svim publikacijama. Klinička značajnost i prisutnost u okolišu kao rezervoaru najviše razdvaju *M. tuberculosis* complex, *M. leprae* i netuberkulozne mikobakterije. NTM su prvi put izolirane još davne 1800. godine. Nalazi u kliničkim uzorcima dugo nisu bili prepoznati kao uzročnici bolesti. Smatrane su prolaznom kolonizacijom ili samo kontaminacijom uzoraka. Tek uvođenjem kemoterapije u liječenje tuberkuloze spoznata je i njihova uloga kao uzročnika bolesti.

Runyon i Timpe su 1950-ih godina prvi klasificirali i opisali netuberkulozne mikobakterije. Runyon je promatrao mikobakterije očima biologa.[4] Podijelio ih je u četiri grupe prema brzini rasta, morfologiji kolonija i stvaranju pigmenta na svjetlu, na spororastuće (nefotokromogene, fotokromogene, skotokromogene) i brzorastuće. Ova podjela ima gotovo isključivo važnost za mikrobiološku identifikaciju.[5] Davidson je 1989. godine NTM podijelio prema kliničkoj važnosti na uvjetno patogene, oportunističke mikobakterije i čiste saprofite.[6] Granicu između jednih i drugih nije uvijek lako odrediti tako da se smatra da i saprofiti u određenim uvjetima mogu biti uzročnici bolesti. U posljednjih petnaest godina otkriveno je 60% novih vrsta, što znači gotovo tri nove vrste svake godine, a time je i interpretacija njihova nalaza otežana.[7,8] Izolacija NTM iz kliničkih uzoraka ne daje uvijek odgovor na pitanje jesu li u svakom slučaju i uzročnici bolesti. Otkrivanje iz hemokultura i primarno sterilnih uzoraka u kombinaciji s kliničkim znakovima najčešće je dovoljno da ih proglasimo uzročnicima bolesti. Postavljanje dijagnoze mikobakterioze puno je kompleksnije kod plućnih oblika bolesti. Modernijim metodama dokazano je da se kolonizacija bez invazije u tkivo događa izuzetno rijetko, no čak ni prodor u plućne strukture još ne znači kliničku bolest. Oportunizam ovih mikroorganizama očituje se dvojako. Jedna razina je jačina i trajanje kontakta s okolišem koji sadržava mikobakterije u velikom broju, a druga razina jest sama osjetljivost osobe. Opće je prihvaćeno da je rast prevalencije mikobakterioza u ekonomski razvijenim zemljama posljedica demografskih promjena kao što je starenje populacije, koje nosi sa sobom slabljenje imuniteta i niz predisponirajućih bolesti.[9] Neosporno je da je i pad incidencije tuberkuloze u tim područjima ustupio mjesto netuberkuloznim mikobakterijama (tablica 1).

Epidemiologija i ekologija NTM

NTM su ubikvitarne, nalaze se posvuda u okolišu. Izolirane su iz uzoraka vode (prirodne vode – jezera i potoci, te vodovodni sustavi zgrada), zemlje, prašine, sirovog mlijeka te uzoraka životinjskog podrijetla, kao što su ribe, ptice i ostale životinje.[10] Različite vrste su različito prostorno raspoređene. Ljudi su svakodnevno izloženi kontaktu s ovim mikroorganizmima, a prema današnjim saznanjima uglavnom se ne prenose interhumanim kontaktom. To je razlogom zašto su od manjeg javnozdravstvenog značenja i zašto se ne prijavljuju epidemiološkoj službi. Inhalacija čestica aerosola iz okoliša dominantan je put infekcije. Infekcije su moguće i konzumiranjem kontaminirane vode, a zbog uporabe kontaminiranoga medicinskog i kirurškog materijala zabilježene su i bolničke infekcije. Aktivnosti ljudi utjecale su na ekologiju ovih mikobakterija. Taj je odnos kompleksan, vjerojatno puno širi nego što je do danas prepoznato. NTM su oligotrofne i mogu rasti u prisutnosti niskih koncentracija organskih supstancija. Rastu sporo, a masne kiseline, lipidi i voskovi iz hidrofobne stanične stijenke omogućuju im vezanje na zračne mjehuriće i na taj način stvaranje čestica aerosola. Preživljavaju fagocitirane u amebama i protozoima. Molekularni mehanizmi intracelularne patogenosti u životinja i ljudi razvili su se upravo od sličnih mehanizama preživljavanja u protozoima. Otporne su na dezinfekcijska sredstva, ponajprije klor i ozon. Pretpostavlja se da je upravo kloriranje i kondicioniranje vode negativno selekcioniralo rezistentnije vrste.[13,14] To objašnjava i promjenu uzročnika primjerice cervikalnog limfadenitisa u djece od manje patogenog *M. scrofulaceum* na *M. avium*. Nadalje, imaju mogućnost stvaranja biofilma. Značajna tolerancija na stres još je jedan od glavnih razloga njihove patogenosti u ljudi. Kolonizacija, infekcija i konačno bolest najčešće se javljaju u osoba s predisponirajućim rizičnim čimbenicima kao što su: kongenitalna i stečena imunodeficijencija, AIDS, maligniteti, imunosupresivna terapija, tuberkuloza, kronične plućne bolesti, dijabetes, alkoholizam.[14] Osim pravih infekcija NTM mogu igrati važnu ulogu kod kroničnih bolesti crijeva, alergija, imunosti i plućnih infekcija te križnih reakcija na BCG-vakcinaciju.

Dijagnostički kriteriji kod mikobakterioza

M. tuberculosis je obligatno patogen mikroorganizam i njegova izolacija iz kliničkih uzoraka znači odmah i uzročnika bolesti. Postavljanje dijagnoze mikobakterioze ovisi o ispunjenju kliničkih, mikrobioloških i radioloških znakova bolesti postavljenih u stručnim smjernicama i preporukama Američkoga torakalnog društva.[15] Tako postavljeni kriteriji zadovoljavaju potpuno samo neke izolirane vrste NTM i vodič su za plućne oblike bolesti. Najprimjenjiviji su za *M. avium* complex, *M. abscessus* i *M. kansasii*, a malo je podataka za druge vrste. Smatra se da je potrebno mikrobiološki pregledati bar tri uzorka iz dišnog sustava za svakog bolesnika. U načelu potrebno je u tri mikroskopski negativna uzorka iskašljaja (sputuma) ili aspirata bronha otkriti NTM u kulturi ili otkriti makar jedan mikroskopski pozitivan uzorak i dvije pozitivne kulture, ili jedan mikroskopski pozitivan uzorak, ali pozitivan u kulturi u velikom broju. Uzročnikom bolesti smatra se i nalaz NTM u primarno sterilnim uzorcima kao što su transtorakalni punktati i biopsije pluća uz histološki nalaz granulomatozne upale. Uzročnik mora biti izoliran u čistoj kulturi. Kod miješanih infekcija NTM s *M. tuberculosis*, uzročnikom bolesti se smatra *M. tuberculosis*. Broj pozitivnih kultura potreban za dijagnozu ovisi i o vrsti mikobakterija, dinamici radioloških promjena i duljini bakteriološkog pozitiviteta. Pojava radioloških promjena mora se vremenski poklapati s izolacijom NTM, a nužan je izostanak drugog etiološki priznatog patogenog mikroorganizma ili bolesti (tuberkuloza, gljivične bolesti, malignomi). Nalaze NTM moraju pratiti promjene u kliničkoj slici (kod plućne mikobakterioze: rendgenske promjene, povišena temperatura, hemoptiza, učestali kašalj i iskašljavanje). Dijagnostički kriteriji za plućne mikobakterioze prema Britanskom torakalnom društvu su slični.[16] Dijagnoza plućne bolesti izazvane s *M. kansasii*, *M. avium* complex, *M. malmoense* i *M. xenopi* postavlja se nakon višekratno pozitivnih kultura kod nesterilnih uzoraka dobivenih tijekom 7 dana prema radiološki postavljenoj sumnji na mikobakteriozu i jednog uzorka kod primarno sterilnih uzoraka uz pozitivan patohistološki nalaz.[17]

Tablica 1. *Klinički oblici mikobakterioza i NTM infekcija*
Table 1. *Clinical manifestations of mycobacteriosis and NTM infections*

Klinički oblik bolesti Clinical manifestation of disease	Češće vrste More common species	Značajke uobičajenih vrsta Characteristics of common species Rasprostranjenost Distribution	Morfologija Morphology	Rjeđe vrste Uncommon species
Plućna bolest Lung disease	1. *M. avium* complex	širom svijeta Worldwide	obično nepigmentirane; spori rast (>7 dana) Usually nonpigmented, slow growth (>7 days)	1. *M. simiae* 2. *M. szulgai* 3. *M. fortuitum* 4. *M. celatum* 5. *M. asiaticum* 6. *M. shimoidei* 7. *M. haemophilum* 8. *M. smegmatis*
	2. *M. kansasii*	SAD, Europa USA, Europe	pigmentirane; često veliki i slijepljeni *ARB u ZN razmazu Pigmented, often large and beaded on Z-N stain	
	3. *M. abscessus*	širom svijeta Worldwide	brzi rast (<7 dana); nepigmentirane Rapid growth (<7 days), nonpigmented	
	4. *M. xenopi*	Europa, Kanada Europe, Canada	spori rast (>7 dana), pigmentirane Slow growth (>7 days), pigmented	
	5. *M. malmoense*	Velika Britanija, sjeverna Europa UK, North Europe	spori rast (>7 dana), nepigmentirane Slow growth (>7 days), nonpigmented	
Limfadenitis Lymphadenitis	1. *M. avium* complex	širom svijeta World wide	obično nepigmentirane Usually nonpigmented	1. *M. fortuitum* 2. *M. chelonae* 3. *M. abscessus* 4. *M. kansasii* 5. *M. haemophilum*
	2. *M. scrofulaceum*	širom svijeta Worldwide	pigmentirane Pigmented	
	3. *M. malmoense*	Velika Britanija, sjeverna Europa (posebno Skandinavija) UK, North Europe (especially Scandinavia)	spori rast (>7 dana) Slow growth (>7 days)	
Kožna bolest Skin disease	1. *M. marinum*	širom svijeta Worldwide	fotokromogene; potrebne niske temperature (28–30 °C) za izolaciju Photochrome; low temperatures needed (28–30°C) for isolation	1. *M. avium complex* 2. *M. kansasii* 3. *M. nonchromogenicum* 4. *M. smegmatis* 5. *M. haemophilum*
	2. *M. fortuitum*	širom svijeta Worldwide	brzi rast (<7 dana), nepigmentirane Rapid growth (<7 days), nonpigmented	
	3. *M. chelonae*	širom svijeta Worldwide		
	4. *M. abscessus*	širom svijeta Worldwide		
	5. *M. ulcerans*	Australija, Afrika, Azija Australia, Africa, Asia	spori rast (>7 dana), pigmentirane Slow growth (>7 days), pigmented	
Diseminirana bolest Disseminated disease	1. *M. avium* complex	širom svijeta Worldwide	izolati pacijenata s AIDS-om obično pigmentirani (80%) Isolates from patients with AIDS usually pigmented (80%)	1. *M. abscessus* 2. *M. xenopi* 3. *M. malmoense* 4. *M. genavense* 5. *M. simiae* 6. *M. conspicuum* 7. *M. marinum* 8. *M. fortuitum*
	2. *M. kansasii*	SAD USA	fotokromogene Photochrome	
	3. *M. chelonae*	SAD USA	nepigmentirane Nonpigmented	
	4. *M. haemophilum*	SAD, Australija USA, Australija	nepigmentirane, za rast potrebni hemin, niže temperature i CO_2 Nonpigmented, require hemin, low temperatures and CO_2 to grow	

* ARB – acidorezistentni bacili/acid-resistant bacilli; ZN: Ziehl-Neelsen

Izolirani soj mora se identificirati do razine vrste, što daje informaciju o patogenosti pojedine vrste. Pozitivan kožni test s homolognim senzitinom može pomoći u postavljanju dijagnoze. Prilikom usporednog kožnog testiranja reakcija je obično izraženija na homologni senzitin nego na tuberkulin. Međutim, zbog zajedničkih antigena moguća je i križna reakcija koja može stvarati teškoće u interpretaciji testa. Kod operativno uzetog tkiva ili tkiva uzetog za vrijeme obdukcije potrebno je izolirati istu vrstu mikobakterija.

Klinički oblici bolesti

NTM mogu izazvati različite kliničke slike uključujući diseminirane infekcije, plućne oblike, infekcije kože, kosti i

mekih tkiva, limfadenitis i dr. Najčešće su plućne infekcije koje variraju u težini od izrazito progresivnih, destruktivnih do teško zamjetljivih promjena s minimalnim fizikalnim znakovima bolesti. Pretpostavlja se da je odnos čovjeka i NTM uglavnom prolazna kolonizacija koja prolazi sama od sebe jer imunosni sustav u većine populacije »očisti« bacile. Infekcija je gotovo redovito povezana s inhalacijom aerosola. Hoće li infekcija prijeći u bolest i koji mehanizmi na to utječu nije uvijek potpuno jasno. Moguće je da mehanički ili neki drugi funkcionalni poremećaji plućnih funkcija dovode do povećane osjetljivosti prema ovim infekcijama. Predisponirajuće bolesti za NTM-infekciju su uglavnom kronična plućna bolest, poput KOPB-a ili bronhiektazija, osobito u starijih osoba. Veći rizik javlja se i u bolesnika s reumatoidnim artritisom, šećernom bolešću, alkoholizmom, zloćudnim bolestima s primarnim sijelom izvan pluća te u gastrektomiranih bolesnika.[18–21] Deformacije prsnog koša, poput skolioze ili *pectus excavatum* pogoduju razvoju mikobakterioza. Nešto je veća sklonost NTM-infekcijama i u bolestima vezivnog tkiva te pri prolapsu mitralnog zaliska.[22] Izuzetno je česta povezanost mikobakterioza i stanja smanjenog imuniteta. Najpoznatija je udruženost sa sindromom stečenog nedostatka otpornosti (AIDS), u kojem su NTM-infekcije uzrok smrti i do 40% HIV-pozitivnih bolesnika.[23] NTM-infekcije javljaju se češće još i u bolesnika s oštećenjem funkcije obrambenog sustava (imunokompromitirani bolesnici) koji boluju od limfoproliferativne bolesti, osobito leukemije vlasastih stanica, te u bolesnika na dugotrajnoj steroidnoj ili drugoj imunosupresivnoj terapiji.[24] Kad se jednom bolest razvije, njezini su znakovi kašalj i iskašljavanje, gubitak na težini, opća slabost i malaksalost, znojenje, pojava krvi u iskašljaju (hemoptize), pleuralna bol. Katkad znakovi bolesti ne odgovaraju radiološkim promjenama koje se vide na plućima. Povišena temperatura je rijetka. Kako su plućne mikobakterioze često povezane s prethodno preboljelim bolestima, teško je razdvojiti znakove predisponirajuće bolesti od novonastale mikobakterijske infekcije.[25,26] Danas se opisuju dva oblika plućnih mikobakterioza. Primarni oblik bolesti najčešće se javlja kod nepušačica, u starijoj životnoj dobi, bez prethodnih predisponirajućih bolesti. Bolest obično karakteriziraju nodularne bronhiektazije. Sekundarni oblik bolesti je češći i prethode mu predisponirajuće bolesti kao emfizem, bronhiektazije, tuberkuloza, silikoza, kronična opstruktivna plućna bolest ili maligniteti. Posebno je često opisan nalaz *M. abscessus* kod cistične fibroze. Još se jedan klinički entitet, hipersenzitivni pneumonitis, često susreće u osoba s normalnom funkcijom obrambenog sustava, koje su bile izložene aerosolu s mikobakterijama. Točna patogeneza bolesti nije poznata. Obolijevaju profesionalni radnici u automobilskoj industriji i čuvari na plažama (»lifeguard lung«). Najčešće se povezuje s vrstama *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. terrae* i *M. immunogenicum*.[27]

Većinu inokulacijskih mikobakterioza izazivaju *M. ulcerans, M. marinum, M. chelonae* i *M. fortuitum*. Kožni oblici bolesti obično su lakši. U postupcima izolacije potrebno je imati na umu i kultivaciju na nižim temperaturama.

Antimikrobno liječenje

Liječenje tuberkuloze temeljeno je na nizu kontroliranih kliničkih studija, što nije slučaj kod liječenja mikobakterioza. Terapija mikobakterioza je teška, katkad i toksična te skupa. Često je vrlo teško donijeti odluku o početku liječenja što zahtjeva punu suradnju između bolesnika, iskusnog kliničara i mikrobiologa. Mikrobiološka dijagnoza ima ključnu ulogu u liječenju i praćenju ovih bolesnika. Početak liječenja uzima u obzir klinički status bolesnika, patogenost izoliranog mikroorganizma i težinu kliničke slike bolesti.[28] Povremeno se čuje mišljenje da je »liječenje štetnije od bolesti«. Ovo se posebno odnosi na usporedbu vrlo spore progresije bolesti s njezinim dugotrajanim tijekom, troškovima liječenja i nužnim multiterapijskim režimom. Kliničari s dovoljno iskustva u liječenju i praćenju ovih bolesnika smatraju ipak da su dugoročne posljedice mikobakterioza ozbiljne, uključujući i mogući fatalni ishod. Većinom se preporučuje pratiti bolesnika 3 do 9 mjeseci do konačne jasne spoznaje o progresiji bolesti. Obvezno treba provesti barem jedan ciklus terapije. Zaključno, treba reći da »bolest jasno može biti štetnija od liječenja«.[29]

Osnovno pravilo u liječenju mikobakterioza je nikad ne upotrijebiti samo jedan antibiotik, jer može doći do negativne selekcije rezistentnih mutanta iz mikobakterijske populacije. Ovo je često slučaj kod bolesnika s kroničnim plućnim bolestima i bronhiektazijama koji se često liječe antibioticima zbog respiratornih infekcija, što može kompromitirati liječenje mikobakterioza. Osobito je važan podatak da je većina netuberkuloznih mikobakterija rezistentna na pirazinamid te ga nikada ne treba rabiti u liječenju mikobakterioza. Većina odluka o tome koje antibiotike uključiti u terapijski režim je empirijska. Jedna od teškoća je loša usporedivost podataka *in vitro* o osjetljivosti pojedinih antibiotika i kliničkog odgovora na lijekove.[30] Njihov izbor ovisi o izoliranom mikoorganizmu, a manje o dostupnim laboratorijskim podacima o osjetljivosti na antibiotike. Ipak, postoji jasna razlika osjetljivosti brzorastućih i spororastućih mikobakterija. Općenito, izoniazid i pirazinamid nisu djelotvorni kod spororastućih mikobakterija, a različita je osjetljivost na rifampicin, kinolone i makrolide. Spektar djelotvornih lijekova za brzorastuće mikobakterije je veći i obuhvaća ciprofloksacin, klaritromicin, tobramicin, amikacin, cefoksitin, imipenem i sulfametoksazol.[31,32] Brzorastuće mikobakterije (*Rapidly growing mycobacteria*) *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus* najčešće su uzročnici kožnih infekcija, ali su mogući uzročnici plućnih i diseminiranih infekcija te infekcija protetskih materijala. Neke su studije upozorile na sinergizam između rifampicina i etambutola kod oportunističkih mikobakterija koje su bile pojedinačno rezistentne na navedene lijekove. Rezultati prvih randomiziranih studija o liječenju rifampicinom i etambutolom s izoniazidom ili bez njega pokazali su da su oba režima jednako dobra kao oni gdje su se rabile kombinacije 5 do 6 lijekova, a podnošenje lijekova je bolje. Gledajući postotak relapsa i neuspješnog liječenja kod *M. avium* complexa kombinacija rifampicina, etambutola i izoniazida pokazala se uspješnijom. Rifampicin i etambutol su najbolji za *M. malmoense* i *M. xenopi*. Poznato je da terapijski režim za *M. kansasii* mora sadržavati izoniazid, etambutol i rifampicin u kombinaciji s jednim od novijih makrolida i fluorokinolona. Suprotno tomu, liječenje mikobakterioza izazvanih s *M. chelonae*, *M. fortuitum* i *M. abscessus* može biti uspješno s terapijskim režimom koji uključuje cefoksitin, imipenem, amikacin, doksiciklin, klaritromicin i fluorokinolon. Malo je pouzdanih podataka o duljini terapije antibioticima u bolesnika s mikobakteriozom, ali ono svakako ovisi o izoliranoj mikobakteriji.[33–35] Liječenje *Mycobacterium avium* kompleksa (MAC), koji uključuje i *Mycobacterium intracellulare*, najčešće je dovoljno ako traje 6 mjeseci. Prosječno trajanje života HIV-pozitivnih bolesnika uz sigurnu infekciju *Mycobacterium avium* donedavno je bilo je mjeseca. Nakon 1999. godine u bole-

Tablica 2. *Preporučeni režimi liječenja najčešćih NTM*
Table 2. *Recommended therapy protocols for the most common NTM*

Vrsta/Species	Terapijski režim/Therapy protocol	Napomena/Notice
M. avium complex (MAC)	klaritromicin + etambutol s rifabutinom, ciprofloksacinom ili levofloksacinom ili bez njih /Claritromycin + ethambutol, with or without rifabuthin, cyprofloxacin or levofloxacyn	treći lijek se obično daje kod diseminiranih oblika bolesti /Third drug is given usually in disseminated disease
M. kansasii	izoniazid + rifampicin + etambutol /Isoniazid + rifampin + ethambutol	sve je češća primjena klaritromicina i fluorokinolona /The use of claritromycin and flurokinolons is today more often
M. haemophilum	rifampicin + klaritromicin + ciprofloksacin Rifampin + claritromycin +cyprofloxacin	amikacin ili doksiciklin mogu se dodati kod ozbiljnih infekcija /In serious forms of infection amikacyn or doxycyclin should be added
M. marinum	površinske infekcije: etambutol + rifampicin ili jedan od sljedećih: klaritromicin, doksiciklin ili trimetoprim-sulfametoksazol /Superficial infections: ethambutol+ rifampin or one of the next: claritromycin, doxycyclin or trimethoprim-sulphamethoxazol duboke infekcije: klaritromicin + etambutol + rifampicin /Deep infections: Claritromycin + ethambutol + rifampin	katkad površinske infekcije i nije potrebno liječiti /Sometimes it is not necessary to treat superficial infection
M. genavense	klaritromicin + etambutol s rifabutinom ili bez njega /Claritromycin + ethambutol with or without rifabuthin	
M. malmoense	rifampicin + etambutol /Rifampin + ethambutol	dodavanje drugih lijekova može biti kontroverzno, ali klaritromicin ili ciprofloksacin mogu pomoći /Added other drugs in therapy could be controversial, but claritromycin or cyprofloxacin might help
M. ulcerans	klaritromicin + rifampicin + etambutol /Claritromycin + rifampin + ethambutol	jako otporan na terapiju /Very resistant to therapy
M. scrofulaceum	izoniazid + rifampicin + streptomicin /Isoniazid + rifampin + ethambutol	cikloserin, klaritromicin ili ciprofloksacin mogu pomoći /Cycloserin, claritromycin or cyprofloxacin might help
M. xenopi	etambutol + rifampicin s klaritromicinom ili bez njega /Ethambutol+ rifampin with or without claritromycin	ciprofloksacin se može dodati ako se etambutol i rifampicin ne mogu davati /If ethambutol and rifampin can't be used, cyprofloxacin can be included
M. fortuitum	klaritromicin + doksiciklin, trimetroprim-sulfametoksazol ili levofloksacin /Claritromycin + doxycyclin, trimethoprim-sulphamethoxazol or levofloxacyn	brojne druge opcije /Many other options
M. chelonae	kožne infekcije: klaritromicin + ciprofloksacin /Skin infections: Claritromycin + cyprofloxacin diseminirane infekcije: klaritromicin + imipenem + tobramicin /Disseminated infections: Claritromycin + imipenem + tobramycin	
M. abscessus	klaritromicin + amikacin + cefoksitin /Claritromycin + amikacyn + cephoxitin	imipenem može zamijeniti cefoksitin /Cephoxitin can be replaced by imipenem

snika koji se liječe rifabutinom, etambutolom i klaritromicinom prosječno preživljenje je 9 mjeseci.[36] U terapiji mikobakterioza rabe se klaritromicin, azitromicin, levofloksacin, amikacin te antituberkulotici prve linije (rifabutin i etambutol), dolaze u obzir i antituberkulotici druge linije. Nuždan je pojačan oprez pri odabiru doza lijekova zbog nuspojava (klaritromicin više od 1000 mg 2 x na dan povezan je s povećanim mortalitetom, a rifabutin u dozi više od 600 mg ima učestali uveitis kao neželjenu pojavu). Liječenje se provodi 6 mjeseci, kao i liječenje tuberkuloze. Kada terapijski režim sadržava makrolid uz etambutol i rifampicin (ili rifambutin), povišena temperatura se normalizira već za 2–4 tjedna. U slučaju *M. kanzasii* situacija je drugačija te je uobičajeno preporučeno liječenje u trajanju od najmanje 18 mjeseci. Duljina liječenja mikobakterioze uzrokovane ovim uzročnikom treba biti vođena spoznajom da kultura iskašljaja treba biti negativna najmanje 12 mjeseci prije završetka terapije. Kraće liječenje često dovodi do kliničkih i mikrobioloških relapsa. Najučinkovitiji pristup je periodičko kombinirano praćenje kliničkih, radioloških i mikrobioloških odgovora na terapiju. Uspjehu liječenja pridonosi iskustvo pulmologa i mikrobiologa, posebno o cijelom spektru kliničkih i radioloških nalaza kod plućnih oblika mikobakterioza (tablica 2).

Zaključak

Dijagnoza i liječenje mikobakterioza zahtijevaju usku suradnju liječnika kliničara i mikrobiologa. Znakovi bolesti su nespecifični i teško prepoznatljivi, stoga se na ovu bolest mora posumnjati kod nejasnih kliničkih slika. Mikobakteriološki laboratoriji moraju u svom radu rabiti sve dostupne krute i tekuće podloge da bi povećali mogućnost otkrivanja NTM. Također, laboratoriji moraju biti pažljivi i ažurni u postupcima identifikacije NTM i diferencijacije od *M. tuberculosis* te znati savjetovati kliničare o odabiru terapije za pojedinog izoliranog uzročnika. Trajna potpora laboratorija je nužna i za vrijeme prolongirane terapije i njezine evaluacije. Valja očekivati u budućnosti sve veći broj komercijalno dostupnih molekularnih testova za identifikaciju i kvantifikaciju NTM, odnosno određivanje molekularnih mehanizama rezistencije na antibiotike i bolje razumijevanje genskih determinanti odgovornih za rezistenciju. U sadašnjoj terapiji najdjelotvorniji su makrolidi. Otkriće novih lijekova vjerojatno će se događati slučajno, jer nema financijskih sredstava koja se ulažu samo u istraživanje lijekova koji bi bili djelotvorni kod NTM. Više je nego sigurno da će to sve pratiti pokušaji laboratorija da nađu prikladne metode ispitivanja osjetljivosti.

LITERATURA

1. *Schloosberg D.* Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections, 4. izd. Philadelphia; W.B. Saunders Company: 1999.
2. *Wolinsky E.* Mycobacterial diseases other than tuberculosis. Clin Infect Dis 1992;15:1–12.
3. *Martin-Casabona N, Bahrmand AR, Bennedsen J i sur.* Spanish group for non-tuberculous mycobacteria. Non-tuberculous mycobacteria: patterns of isolation. A multi-country retrospective survey. Int J Tuberc Lung Dis 2004;10:1186–93.
4. *Timpe A, Runyon EH.* The relationship of »atypical« acid-fast bacteria to human disease – a preliminary report. J Lab Clin Med 1954;44: 202–9.
5. *Runyon EH.* Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. Med Clin North Am 1959;43:273–90.
6. *Davidson PT.* The diagnosis and management of disease caused by *M. avium complex, M. kansasii*, and other mycobacteria. Clin Chest Med 1989;10:431–43.
7. *Tortoli E.* Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. Clin Microbiol Rev 2003;16:319–54.
8. *Brown-Elliot BA, Wallace RJ.* Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmented rapidly growing mycobacteria. Clin Microbiol Rev 2002;15:716–46.
9. *Kennedy TP, Weber DJ.* Nontuberculous mycobacteria an underappreciated cause of geriatric lung disease. Am J Crit Care Med 1994; 149:1654–8.
10. *Falkinham JO III.* Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. Clin Microbiol Rev 1996;9:177–215.
11. *Debrunner M, Salfinger M, Brandli O, von Graevenitz A.* Epidemiology and clinical significance of nontuberculous mycobacteria in patients negative for human immunodeficiency virus in Switzerland. Clin Infect Dis 1992;15:330–45.
12. *Tsukamura M, Kita N, Shimoide H, Arakawa H, Kuze A.* Studies on the epidemiology of nontuberculous mycobacteria in Japan. Am Rev Respir Dis 1988;137:1280–4.
13. *Falkinham JO III.* Natural ecology and survival in water of mycobacteria of potential public health significance. U: Pedley S, Bartram J, Rees G, Dufour A, Cotruvo JA, ur. Pathogenic mycobacteria in water: a guide to public health consequences, monitoring and management. Geneve: World Health Organization publication; 2004., str. 15–26.
14. *Cantanzaro A.* Diagnosis, differentiating colonization, infection, and disease. Clin Chest Med 2002;23:599–601.
15. *American Thoracic Society.* Diagnostic and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:S1–S25
16. *British Thoracic Society.* Management of opportunist mycobacterial infections: Joint tuberculosis committee guidelines 1999. Thorax 2000; 55:210–8.
17. *Yamamoto M, Ogura Y, Sudo K, Hibino S.* Diagnostic criteria for disease caused by atypical mycobacteria. Am Rev Respir Dis 1967;96: 773–8.
18. *Heifets L.* Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria. Semin Respir Crit Care Med 2004;25:283–95.
19. *Tortoli E.* Clinical features of infections caused by new nontuberculous mycobacteria. Part I. Clin Microbiol Newsletter 2004;26:86–96.
20. *Tortoli E.* Clinical features of infections caused by new nontuberculous mycobacteria. Part II. Clin Microbiol Newsletter 2004;26:97–100.
21. *Primm TP, Lucero CA, Falkinham JO III.* Health impacts of environmental mycobacteria. Clin Microbiol Rev 2004;17:98–106.
22. *Patz EF, Swensen SJ, Erasmus J.* Pulmonary manifestations of nontuberculous mycobacterium. Radiol Clin North Am 1995;33:719–735.
23. *von Reyn CF, Maslow JN, Barber TW.* Persistent colonisation of potable water as a source of Mycobacterium avium infection in AIDS. Lancet 1994;343(8906):1137–41.
24. *Miller WT Jr.* Spectrum of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. Radiology 1994;191:343–50.
25. *Suomalainen S, Koukila-Kahkola P, Brander E, Katila ME, Piilonen A, Paulin L, Mattons K.* Pulmonary infection caused by an unusual, slowly growing nontuberculous mycobacterium. J Clin Microbiol 2001;39: 2668–71.
26. *Faress JA, McKinney LA, Semaan MT, Byrd RP, Mehta JB, Roy TM. Mycobacterium xenopi* Pneumonia in the Southeastern United States. South Med J 2003;96:596–9.
27. *Falkinham JO III.* Mycobacterial aerosols and respiratory disease. Emerg Infect Dis 2003;9:763–7.
28. *Nenry MT, Inamdar L, O'Riordain D, Schweiger M, Watson JP.* Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients: epidemiology, treatment and response. Eur Respir J 2004;23:741–6.
29. *Ormerod P.* A step forward in the evidence-based treatment of opportunist mycobacteria. Thorax 2001;56:163.
30. *Heginbothom ML.* The relationship between the in vitro drug susceptibility of opportunist mycobacteria and their in vivo response to treatment. Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:539–45.
31. *Piersimoni C, Zitti PG, Nista D, Borginia S. Mycobacterium celatum* pulmonary infection in the immunocompetent: case report and review. Emerg Infect Dis 2003;9:1–6.
32. *Won-Jung K, Jung Kwon O, Kyung Soo Lee.* Nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases in immunocompetent patients. Korean J Radiol 2002;3:145–57.
33. *Research Committee of the British Thoracic Society.* First randomised trial of treatment for pulmonary disease caused by *M. avium intracellulare*, *M. malmoense*, and *M. xenopi* in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol. Thorax 2001;56:167–72.
34. *Chaisson RE, Benson CA, Dube MP.* Clarithromycin therapy for bacteremic Mycobacterium avium complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. AIDS clinical trials group protocol 157 study team. Ann Intern Med 1994;121(12): 905–11.
35. *Research Committee of the British Thoracic Society.* Pulmonary diseases caused by *M. malmoense* in HIV negative patients: 5-yr follow up of patients receiving standardized treatment. Eur Respir J 2003;21: 478–82.
36. *Reich JM, Johnson RE.* Mycobacterium avium complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. Chest 1992;101(6):1605–9.
37. *Pauls RJ, Turenne CY, Wolfe N, Kabani A.* A high proportion of novel mycobacteria species identified by 16S rRNA analysis among slowly growing accuProbe-negative strains in a clinical setting. Am J Clin Pathol 2003;120:560–6.

ARTROSKOPSKA KIRURGIJA GLEŽNJA

ARTHROSCOPIC SURGERY OF THE ANKLE

IVAN BOJANIĆ, MILJENKO FRANIĆ, ALAN IVKOVIĆ*

Deskriptori: Gležanj – kirurgija; Artroskopija – metode, komplikacije; Ozljede gležnja – kirurgija, patologija; Bolest zglobova – kirurgija, patologija

Sažetak. Artroskopska kirurgija gležnja danas je standardna tehnika kojom se koristimo u suvremenoj ortopediji. Veliki zamah u razvoju i primjeni ove metode logičan je slijed tehnološkog napretka, kao i sve većeg iskustva samih artroskopičara. Metoda je minimalno invazivna i omogućava direktan pregled zgloba bez artrotomije ili osteotomije maleola. Brojne su postojeće indikacije za uporabu ove metode, a svakako možemo očekivati i pojavu novih indikacija u skoroj budućnosti. Gležanj možemo artroskopirati prednjim ili stražnjim pristupom, a osnovnim indikacijama za artroskopiju gležnja danas se smatraju: sindrom prednjeg sraza, sindrom sinovijalnog sraza, slobodna zglobna tijela, koštano-hrskavične ozljede, sinovitisi različitih etiologija (reumatoidni artritis, infektivni sinovitis, sinovitis kod hemofilije), sindrom stražnjeg sraza, poslijetraumatska stanja, osteoartritis (artroza), artrodeza gležnja, tvorbe slične tumorima (sinovijalna hondromatoza, pigmentni vilonodularni sinovitis) te razne kombinacije tih uzroka. U ovom članku opisat ćemo tehniku, osnovne indikacije, komplikacije, kao i perspektivu artroskopije gležnja, uz detaljan pregled suvremenih literaturnih podataka.

Descriptors: Ankle joint – surgery; Arthroscopy – methods, adverse effects; Ankle injuries – surgery, pathology; Joint diseases – surgery, pathology

Summary. Arthroscopic surgery of the ankle has become indispensable method in the armamentarium of the modern orthopaedic surgeon. Technological advancement and thorough understanding of the anatomy have resulted in improved ability to perform arthroscopy of the ankle. The method is minimally invasive and it allows the direct visualization of intra-articular structures without arthrotomy or malleolar osteotomy. Anterior or posterior approach may be used, and various indications have become generally accepted: anterior soft tissue or bony impingement, loose bodies, osteochondral defects, synovitis (rheumatoid arthritis, infective arthritis, and hemophilic arthropathy), posterior impingement syndrome, posttraumatic conditions, osteoarthritis (arthrosis), ankle arthrodesis, tumor-like lesions (synovial osteochondromatosis, pigmented villonodular synovitis) and many combinations of these pathological entities. In this paper we will discuss technique, indications, complications and future perspective of the ankle arthroscopy. In addition we will review the most recent literature data regarding this appealing technique.

Liječ Vjesn 2007;129:152–157

Iako posljednjih 15-ak godina bilježimo vidan napredak artroskopske kirurgije u nas, obično se rutinska uporaba artroskopije veže uz koljenski i rameni zglob. Razvojem opreme, kao i poboljšanjem kirurške tehnike, artroskopija gležnja postaje neizostavna metoda u rješavanju niza ozljeda i posljedica ozljeda te oštećenja koja zahvaćaju gležanj. Stoga ovaj pregledni rad ima cilj prikazati današnje mogućnosti artroskopske kirurgije gležnja.

Prva iskustva s artroskopijom gležnja objavio je Takagi 1939. godine.[1] No, tek su sedamdesetih godina prošlog stoljeća Watanabe i Chen[2] opisali prve veće serije bolesnika u kojih je učinjena artroskopija gležnja, dok su osamdesetih godina Drez i sur.,[3] Andrews i sur.,[4] te Parisien i Vangsness[5] detaljno opisali tehniku izvođenja artroskopije gležnja (pristupajući sprijeda) i istakli osnovne indikacije. Rješavanje patologije stražnjeg dijela gležnja te prileţećih izvanzglobnih struktura artroskopskim putem moguće je tek od 2000. godine kada su van Dijk i sur.[6] opisali tehniku pristupa u gležanj straga.

U prvo se vrijeme smatralo da je za ispravnu artroskopiju gležnja potrebna distrakcija zgloba. Tako se u literaturi nalaze opisani različiti načini distrakcije zgloba, od postavljanja vanjskog fiksatora, preko raznih neinvazivnih metoda putem trakcije preko kože, do samog manualnog otvaranja zgloba.[7,8] Danas se najčešće rabi metoda manualne distrakcije gležnja, koja je dostatna za dobru artroskopsku vizualizaciju zgloba.

Artroskopija gležnja obavezno se obavlja u operacijskoj sali, a kao i za artroskopske zahvate na drugim zglobovima potrebno je imati kompletan »artroskopski stup«.[2–6,9–11] Najčešće se rabi standardni 4,5-mm 30° artroskop, kao i standardni instrumenti koji se rabe za artroskopsku kirurgiju koljena i ramena.

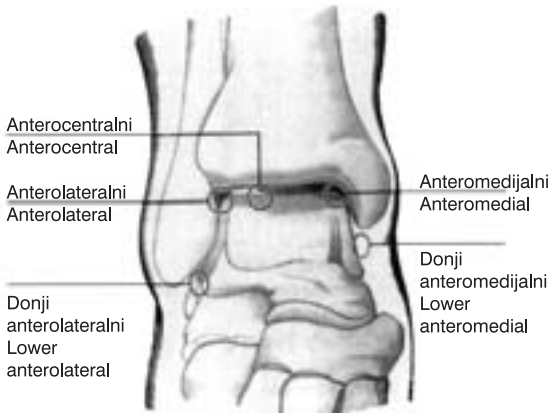
Artroskopija gležnja najčešće se radi u spinalnoj anesteziji, i to u blijedoj stazi, a može se izvoditi i u općoj te u lokalnoj anesteziji.[9–13] Prilikom artroskopije u lokalnoj anesteziji potrebno je upotrijebiti artroskopsku pumpu s obzirom na to da se ne može rabiti blijeda staza.

S obzirom na lokalizaciju oštećenja u gležnju katkad je potrebno u istome aktu činiti artroskopiju straga i sprijeda. U tim se slučajevima prvo čini artroskopija gležnja straga u položaju bolesnika na trbuhu, a potom se bolesnik okreće na leđa i u istoj anesteziji načini se i artroskopija gležnja sprijeda.[6] Ipak se u gležanj najčešće pristupa sprijeda, i u tom se slučaju rabe anterolateralni i anteromedijalni ulaz (slika 1.).[9–11,13,14] Katkad se rabe i donji anterolateralni i donji anteromedijalni ulaz. Ako je oštećenje smješteno straga, rabe se posterolateralni i posteromedijalni ulaz, a valja naglasiti da je potrebno precizno pridržavanje tehnike koju su opisali van Dijk i sur.[6] s obzirom na to da postoji velik rizik od mogućih oštećenja neurovaskularnih struktura koje se tu nalaze.

* **Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (mr. sc. Ivan Bojanić, dr. med.; Alan Ivković, dr. med.); **Klinička bolnica »Dubrava«, Zagreb** (mr. sc. Miljenko Franić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. A. Ivković, Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb, Šalata 7, 10 000 Zagreb

Primljeno 30. listopada 2006., prihvaćeno 29. ožujka 2007.



Slika 1. *Odnos koštanih struktura gležnja i prednjih ulaza u gležanj*
Figure 1. *Relationship of bony structures and anterior portals of the ankle*

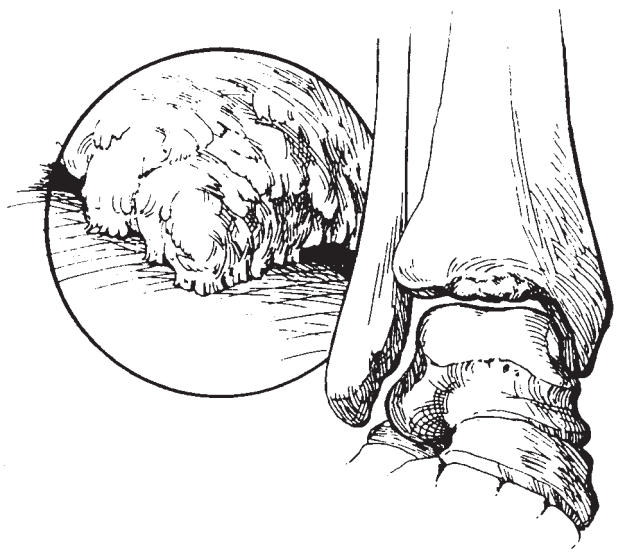
Indikacije za artroskopiju gležnja

Danas uz standardnu rendgensku pretragu gležnja, koja može biti nadopunjena i tzv. zadržanim snimkama u slučajevima kliničke sumnje na nestabilnost gležnja, možemo učiniti i scintigrafiju kosti, kompjutoriziranu tomografiju (CT), magnetsku rezonanciju (MR) te ultrazvučnu dijagnostiku. Upravo nam te mogućnosti, uz, naravno, detaljan klinički pregled i valjano uzetu anamnezu omogućuju vrlo preciznu lokalizaciju ozljede i/ili oštećenja unutar zgloba, tako da indikacije za dijagnostičku artroskopiju gležnja danas gotovo i ne postoje.

Osnovnim indikacijama za artroskopiju gležnja danas se smatraju: sindrom prednjeg sraza, sindrom sinovijalnog sraza, slobodna zglobna tijela, koštano-hrskavične ozljede, sinovitisi različitih etiologija (reumatoidni artritis, infektivni sinovitis, sinovitis kod hemofilije), sindrom stražnjeg sraza, poslijetraumatska stanja, artrodeza gležnja, tvorbe slične tumorima (sinovijalna hondromatoza, pigmentni vilonodularni sinovitis) te razne kombinacije tih uzroka.

Sindrom prednjeg sraza gležnja

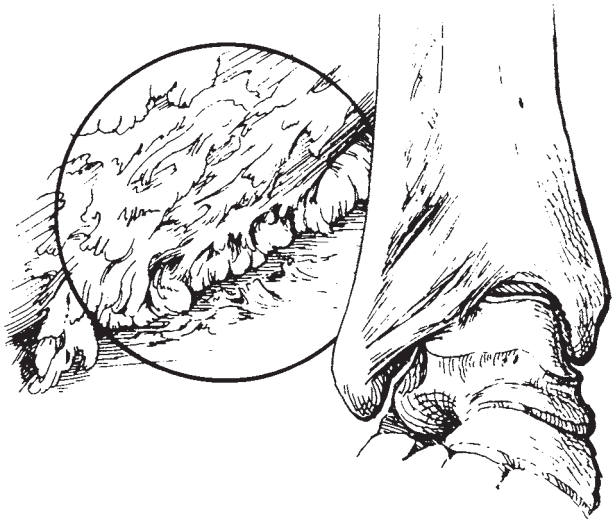
Osteofiti na prednjem distalnom rubu tibije te na talusu mogu dovesti do nastanka sindroma prednjeg sraza u gležnju (engl. *anterior impingement syndrome of the ankle*), što je prvi opisao Morris 1943. godine (slika 2.).[14] Taj se sindrom očituje stalnom boli u prednjem dijelu gležnja tijekom aktivnosti koja iziskuje ponavljanu maksimalnu dorzalnu fleksiju stopala te povremenom oteklinom u prednjem dijelu zgloba nakon takvih aktivnosti. Stoga se često nalazi u sportaša, primjerice nogometaša i trkača na duge pruge, a čest je i u plesača.[15,16] Pri kliničkom se pregledu bol izaziva pasivnom maksimalnom dorzalnom fleksijom stopala, koja je najčešće i smanjena u usporedbi sa zdravom stranom. Uz standardne rendgenske snimke pri dijagnostici se često rabe i tzv. kose snimke na kojima se vrlo dobro mogu razaznati osteofiti, a od pomoći je i scintigrafija kosti tehnecij 99-metildifosfonatom.[17] S obzirom na veličinu osteofita i pridružene degenerativne promjene Scranton i McDermott[18] razlikuju četiri stupnja sindroma prednjeg sraza gležnja. Danas se kao metoda izbora predlaže artroskopski zahvat, i to kako zbog manje invazivnosti zahvata tako i zbog kraćeg oporavka i znatno bržeg povratka sportskim aktivnostima.[17,19–21] Najveću skupinu bolesnika sa sindromom prednjeg sraza gležnja (133 bolesnika) pratili su Branca i sur.[20] i došli do zaključka da se artroskopskom toaletom gležnja može odgoditi eventualna artrodeza gležnja, čak i kod izraženih osteofita na tibiji i talusu.



Slika 2. *Shematski prikaz sindroma prednjeg sraza gležnja*
Figure 2. *Schematic illustration of anterior impingement syndrome of the ankle*

Sindrom sinovijalnog sraza gležnja

Pod nazivom sindroma sinovijalnog sraza gležnja krije se nekada vrlo često rabljen termin *meniskoid gležnja*, koji su u medicinsku literaturu uveli Wolin i sur. 1950. godine opisavši 9 bolesnika s dugotrajnim bolima nakon distorzije gležnja u kojih su pri kirurškom zahvatu našli fibrokartilaginozno tkivo u anterolateralnom dijelu zgloba koje je, prema njihovu opisu, sličilo menisku koljena (slika 3.).[22] Postavljene su brojne hipoteze kako to tkivo koje uzrokuje sraz unutar zgloba nastaje, od toga da je to tkivo rezultat nepotpune resorpcije otoka nakon ozljede, preko toga da je to tkivo u stvari invaginacija zglobne čahure ili ligamenata u sam zglob. Međutim, histološkim pregledom preparata uze-



Slika 3. *Shematski prikaz sindroma sinovijalnog sraza gležnja*
Figure 3. *Schematic illustration of anterolateral impingement syndrome of the ankle*

tih pri artroskopskom odstranjenju tog tkiva utvrđeno je da je riječ o kroničnom sinovitisu uz hiperplaziju i fibrozu.[23–28] Svi bolesnici anamnestički navode prethodnu ozljedu gležnja, i to najčešće distorziju inverzijskog tipa, a znatno rjeđe prijelom maleola. Pri kliničkom se pregledu bol projicira u anterolateralnom dijelu zgloba u razini zglobne pukotine ispred fibule. Katkad je prisutna i oteklina u tom području, a izvođenjem pasivne dorzalne fleksije stopala, koja je katkada ograničena u usporedbi s drugom nogom, može se izazvati i čujni fenomen – klik. U najvećem broju slučajeva gležanj je stabilan. Od pomoći pri dijagnostici može biti i MR gležnja.[26,27] Diferencijalnodijagnostički valja razmotriti i druge uzroke boli s anterolateralne strane gležnja, primjerice koštano-hrskavična oštećenja na talusu, kalcifikacije ispod maleola, tarzalnu koaliciju, oštećenje suptalarnog zgloba, luksaciju ili subluksaciju peronealnih tetiva te sindrom sinusa tarzi. Ako se neoperacijskim metodama liječenja ni nakon 6 mjeseci ne uklone tegobe, tada je indicirano artroskopsko odstranjenje tkiva koje uzrokuje sraz uz eventualno čišćenje oštećenja na hrskavici koje je uzrokovalo to tkivo. Tim se načinom liječenja postižu vrlo dobri rezultati, pa tako Martin i sur.[23] izvješćuju o odličnom rezultatu u 75%, Ferkel i sur.[24] u 85%, Meislin i sur.[25] u 90%, Liu i sur.[26] u 87% bolesnika, a DeBernandino i sur.[28] u 96% slučajeva.

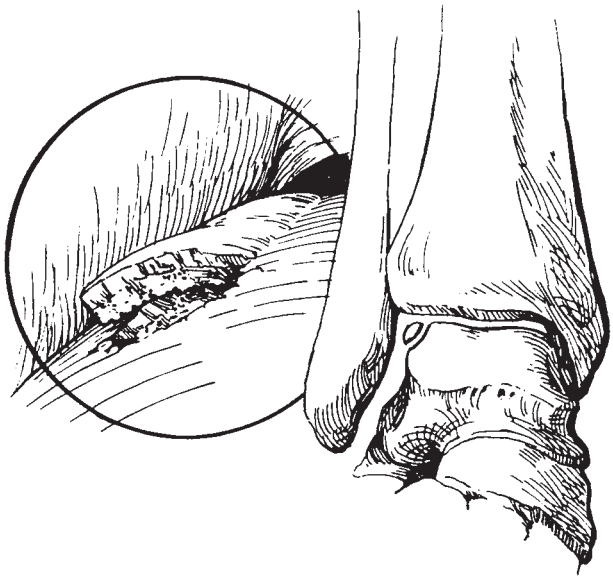
Slobodna zglobna tijela

Slobodna zglobna tijela česta su indikacija za artroskopiju gležnja. Najčešće su smještena u prednjem dijelu zgloba, samo izuzetno u stražnjem, u tom slučaju valja prijeoperacijski odlučiti hoće li se primijeniti artroskopija gležnja straga ili će se pokušati izvaditi kroz posterolateralni ulaz artroskopirajući sprijeda. Slobodna zglobna tijela obično putuju po zglobu, ali isto tako mogu biti i začahurena u sinovijalnoj ovojnici ili pak vezana za ožiljno tkivo u zglobu. Bolesnici navode osjećaj zapinjanja ili preskakanja prilikom kretnji u gležnju, a katkada opisuju i kompletnu nemogućnost kretnje, tzv. blokadu zgloba. Dijagnostika slobodnih zglobnih tijela zasniva se gotovo potpuno na anamnestičkim podacima, jer se kako pri kliničkom pregledu tako i na standardnim rendgenskim snimkama često ne mogu pronaći. U prilog tomu govore i podaci iz literature koji pokazuju da čak ni CT i MR pretrage često ne prikazuju slobodna zglobna tijela koja se poslije pronađu i izvade tijekom artroskopskog zahvata.[3–5,9–11] Valja napomenuti da vrlo često uz slobodna zglobna tijela kod istog bolesnika postoji pridružena patologija, primjerice koštano-hrskavične ozljede i sindrom prednjeg sraza.

Koštano-hrskavične (osteohondralne) lezije gležnja

Godine 1856. Alexander Monro prvi opisuje slobodna osteohondralna tijela u gležnju, dok je 1922. Kappis prvi upotrijebio naziv »osteochondritis dissecans« (OCD) kako bi opisao ove lezije talusa.[29] Iako svojim sufiksom -itis implicira upalno zbivanje, a to ne odgovara patofiziologiji nastanka ovog oštećenja, naziv OCD se održao do danas. Tek se odnedavno u literaturi predlaže termin koštano-hrskavične lezije talusa (engl. *osteochondral lesion of the talus)* kako bi se izbjegla terminološka zbrka (slika 4.).[29,30]

Koštano-hrskavične lezije mogu se očitovati u rasponu od malih oštećenja hrskavice pa do velikih koštano-hrskavičnih prijeloma. Mogu biti lokalizirane bilo gdje na kupoli talusa, ali najčešće su smještene posteromedijalno te anterolateralno.[29–31] Medijalno smještene lezije su češće, one su dublje, oblikovane poput šalice i obično nisu dislocirane, a nalaze se u srednjoj ili stražnjoj trećini medijalnog dijela kupole talusa. Lateralne su lezije rjeđe, oblikovane poput školjke i najčešće dislocirane, a nalaze se u pravilu u prednjoj trećini lateralnog dijela kupole talusa. Najčešće su ta oštećenja posljedice traume, u prvom redu distorzije gležnja. No, ta oštećenja mogu nastati i kao posljedica ponavljanih mikrotrauma, tj. kod sindroma prenaprezanja. Klinički su simptomi vrlo nespecifični – bol, oteklina zgloba, povremeni osjećaj preskoka, a dijagnoza je vrlo otežana jer se često na standardnim rendgenskim snimkama ne nalaze vidljive promjene. Od velike su nam tada pomoći scintigrafija kosti, CT ili MR.[29–32] Katkad tek tijekom artroskopskog zahvata možemo odrediti točnu lokalizaciju i opseg oštećenja. Iako za sada ne postoje dovoljno konzistentne studije koje bi pokazale kada valja poduzeti neoperacijsko, a kada operacijsko liječenje, većina autora predlaže neoperacijsko liječenje za I. i II. stadij, a operacijsko za III. i IV. stadij prema Berndtu i Hartyju.[29,30] Osnova neoperacijskog liječenja jest potkoljenična imobilizacija cirkularnim sadrenim zavojem bez opterećenja ekstremiteta tijekom hoda u trajanju od 6 do 12 tjedana. Ako simptomi perzistiraju, preporučuje se operacijsko liječenje, koje je indicirano i u svim slučajevima simptomatskih lezija III. i IV. stadija osim kod djece s otvorenim epifizama kada uvijek započinjemo s neoperacijskim liječenjem. Artroskopski možemo odstraniti nestabilne fragmente hrskavice i/ili slobodna zglobna tijela, načiniti abrazijsku hondroplastiku ili mikrofrakture, pa i učvrstiti odlomljeni koštano-hrskavični fragment vijcima.[33–38] Također nam na raspolaganju stoje i autologna transplantacija hondrocita i »mozaikplastika«, a u tom slučaju kombiniramo artroskopsku i klasičnu otvorenu kirurgiju.[39–41] Za sada ne postoje veće serije bolesnika koje bi na zadovoljavajući način vrednovale navedene metode te nije moguće dati precizne smjernice. U posljednjih nekoliko godina intenzivno se istražuju mogućnosti primjene genske i stanične terapije u cijeljenju koštano-hrskavičnih oštećenja. Iako su za sada u tijeku pretklinički pokusi, rezultati su vrlo dobri i uskoro možemo očekivati prve kliničke studije.[42]



Slika 4. *Shematski prikaz koštano-hrskavičnog oštećenja talusa*
Figure 4. *Schematic illustration of osteochondral lesion of the talus*

Sinovitisi gležnja

Artroskopskom sinoviektomijom možemo uspješno liječiti sinovitise različitih uzroka kao što su reumatoidni sinovitis, sinovitis kod hemofilije te infektivni sinovitis.[43]

Reumatoidni artritis (RA) zahvaća oko 1% odrasle populacije. Razvija se sinovijalna hiperplazija, praćena viloznim i papilarnim formacijama te se u kasnijem stadiju bolesti razvija nekroza zglobne hrskavice uz deformaciju zglobova. Među češće zahvaćenim zglobovima je i gležanj. Kliničkom slikom dominiraju bol, oteklina zgloba te ograničena pokretljivost. Rana sinoviektomija smatra se preventivnom mjerom u liječenju RA, a dokazano je da nakon artroskopske sinoviektomije preostane manje od 5% sinovijalne membrane u gležnju.[44]

Gležanj je često zahvaćen kod bolesnika s hemofilijom.[45] Nakon prvog krvarenja u zglob dolazi do hipertrofije sinovijalne membrane, što povećava mogućnost ponovnog krvarenja. Hipertrofična sinovija izlučuje enzime koji razgrađuju hrskavicu, što dovodi do razvoja hemofilične artropatije. Liječenje valja započeti neoperacijski, i to imobilizacijom zgloba te nadomještanjem faktora zgrušavanja, a ako dolazi do ponovnih krvarenja u zglob, valja načiniti artroskopsku sinoviektomiju.

Infektivni sinovitis gležnja javlja se iznimno rijetko, a ako se na vrijeme dijagnosticira, može se uspješno liječiti artroskopski.[46] Valja naglasiti da je katkad, kao i kod drugih zglobova, potrebno u više navrata artroskopski ispirati gležanj uz čišćenje i sinoviektomiju te postavljanje protočne drenaže. Važno je istaknuti da se eventualni septički tenosinovitis tetiva oko gležnja ne može riješiti artroskopski, već tada moramo kombinirati artroskopsku i otvorenu kirurgiju.

Sindrom stražnjeg sraza gležnja

Stražnji sindrom sraza gležnja (engl. *posterior impingement syndrome of the ankle*) uzrokovan je kontaktom stražnjeg nastavka talusa sa stražnjim dijelom tibije pri maksimalnoj plantarnoj fleksiji.[47,48] Stražnji nastavak talusa podijeljen je brazdom tetive fleksora halucis longusa na medijalni i lateralni tuberkul. Ako je lateralni tuberkul osobito dug, naziva se Stiedinim nastavkom. Također, umjesto tog nastavka može postojati zasebna koščica koja je vezivnim tkivom spojena s talusom. Tu akcesornu kost 1804. godine je Rosenmüller nazvao zbog njezina oblika os trigonum, a nalazimo je u 5 do 20% ljudi, od čega u dvije trećine jednostrano.[48] Pri ponavljanoj maksimalnoj plantarnoj fleksiji stopala dolazi do uklještenja os trigonuma ili Stiedina nastavka između petne i goljenične kosti i do kompresije te nadražaja okolnoga mekog tkiva i zglobne čahure. Zbog toga dolazi i do promjena na tome tkivu i posljedičnog zadebljanja, što još smanjuje i onako ograničenu plantarnu fleksiju te dovodi do pojave boli sa stražnje strane gležnja pri pokušaju maksimalne plantarne fleksije, što je i vodeći klinički simptom. To se najčešće događa u balerina, stoga i jest plesačka peta (»dancer's heel«) drugi naziv za to stanje koje se još susreće u nogometaša, trkača krosa, kao i skakača uvis te skakača s motkom.[48,49] Meisenbach[50] je prvi opisao taj sindrom u medicinskoj literaturi 1927. godine. Howse[51] je tek 1982. godine izvijestio o rezultatima operacijskog liječenja, a danas je artroskopsko liječenje metoda izbora.[6,52]

Posttraumatska stanja gležnja

Poslije prijeloma te ozljeda gležnja često nastaju priraslice unutar zgloba. Čini se da teže ozljede gležnja nisu praćene priraslicama u tolikoj mjeri kao lakše ozljede (npr. distorzija). Naime, kod težih ozljeda gležnja dolazi do »razlijevanja« intraartikularnog hematoma u okolno tkivo, dok kod lakših ozljeda hematom biva resorbiran u sinovijalnu membranu pa dolazi do staničnog odgovora – fibrozne reakcije te razvoja kroničnoga sinovitisa praćenog formiranjem priraslica. Simptomi su oteklina gležnja uz nejasno lokaliziranu bolnu osjetljivost te izrazito ograničene i bolne kretnje, često uz krepitacije te »blokade« prilikom pokreta gležnja. Artroskopski možemo u velikoj mjeri odstraniti priraslice gležnja, ali valja naglasiti da poslijeoperacijska prognoza gležnja s izraženim priraslicama nije uvijek dobra.[53,54]

Artrodeza gležnja

Artrodeza gležnja danas se sve češće čini dijelom artroskopski, iako pri tome valja imati na umu da se ona ne može činiti na taj način ako je prisutan značajniji deformitet gornjega nožnog zgloba, primjerice više od 15° angularne deformacije u smislu varusa/valgusa te prekomjerne translacije tibije prema naprijed ili natrag, kao i u slučajevima znatnijeg gubitka koštane mase, infekcije, refleksne simpatičke distrofije te neuropatske destrukcije zgloba.[55–57] U usporedbi s klasičnom – »otvorenom« artrodezom, artroskopski asistirana artrodeza gležnja ima dosta prednosti, primjerice postiže se brža fuzija, a znatno je manji morbiditet i broj komplikacija.[55–57] No, valja istaknuti i nedostatke, u prvome redu nemogućnost korekcije većih deformacija, a potom i relativno dugu krivulju učenja potrebnu operateru da bi dobro svladao tu metodu.

Tvorbe slične tumorima

Sinovijalna hondromatoza je bolest koja ima tri stadija.[58] Prvi stadij karakteriziraju hondralni fragmenti u sinovijalnoj membrani, bez slobodnih zglobnih tijela uz sinovitis, a u drugom se stadiju formiraju brojna slobodna zglobna tijela (često stotine). Tijekom III. stadija sinovitis je inaktivan, ali zaostaju brojna osteohondralna slobodna zglobna tijela koja oštećuju zglobnu hrskavicu i uzrokuju pojavu degenerativnih promjena zgloba. Bolesnici se žale na povremene blokade zgloba uz stalan izljev u zglobu te ograničenu pokretljivost, dok je pri kliničkom pregledu palpabilno zadebljana zglobna čahura. MR je vrlo koristan pri postavljanju rane dijagnoze. Ponovno javljanje sinovijalne hondromatoze nakon artrotomije i otvorene sinoviektomije je 5%, dok za bolesnike nakon artroskopske toalete i sinoviektomije još nema objavljenih rezultata.[58]

Pigmentni vilonodularni sinovitis (PVNS) vrlo je rijedak, s godišnjom incidencijom od 1,8 bolesnika na milijun stanovnika.[59,60] Najčešće se javlja u koljenu, dok je gležanj zahvaćen u manje od 10% bolesnika s PVNS-om. Zahvaćeni gležanj pokazuje znakove kroničnog sinovitisa, praćenog generaliziranom oteklinom uz bolnost koja je povezana s pokretima zgloba. Od velike pomoći pri ranoj dijagnostici jest MR gležnja, i to MR s kontrastom (gadolinijem). Lokalizirane cirkumskriptne lezije mogu se potpuno odstraniti artroskopski uz malu vjerojatnost da će se ponoviti, dok generalizirani oblik PVNS-a ima veliku vjerojatnost ponavljanja.[59,60]

Kontraindikacije za artroskopiju gležnja

Kao i za svaki drugi artroskopski zahvat apsolutna kontraindikacija je prisutnost opće infekcije, kao i prisutnost kožne infekcije u području gležnja koji se operira te izražene teške degenerativne promjene unutar zgloba.[3–5,9–11,13] Relativne kontraindikacije za artroskopiju gležnja su vaskularna

insuficijencija te jaki edem ekstremiteta koji treba biti podvrgnut artroskopiji.

Poslijeoperacijski tijek

Za razliku od ostalih zglobova koji su podvrgnuti artroskopiji poput koljena, ramena ili lakta, gležanj je izložen povećanom hidrostatskom tlaku. Stoga i tzv. efekt zatvaranja rane (engl. *wound-sealing effect*) mekim tkivom izostaje.[9–11] Edem, intraartikularno krvarenje i izljev u zglobu stvaraju velike poslijeoperacijske probleme, pa je od najveće važnosti postavljanje drenaže, kao i pažljivo zatvaranje rana. Na kraju artroskopskog zahvata potrebno je neresorptivnim koncem zašiti sve rane, a potom i postaviti kompresivni zavoj. Korisno je postaviti i potkoljeničnu imobilizaciju (osobito noću), a preporučuje se mirovanje i elevacija ekstremiteta tijekom prvih poslijeoperacijskih dana.

Komplikacije

Relativno velik broj komplikacija nakon artroskopije gležnja, kao što su oštećenja živaca i hrskavičnoga zglobnog pokrova, produženog zarastanja ulaznih rana, infekcije zgloba te lom instrumenta, upućuju na potrebno dobro poznavanje anatomije, pažljivo prijeoperacijsko planiranje te valjanu tehniku artroskopije da bi se one izbjegle.[3–6,9–11,13] Ferkel i sur.[61] na 612 učinjenih artroskopija gležnja nakon više od 10 godina praćenja bolesnika izvijestili su o ukupno 9% komplikacija. Najučestalije su, u 49%, neurološke komplikacije, i to oštećenje n. peroneusa superficijalisa (56%), n. suralisa (22%), n. safenusa (18%) te n. peroneusa profundusa (4%).[61] Na sreću, tu se u najvećem broju slučajeva radi samo o prolaznom gubitku senzibiliteta koji se unutar 6 mjeseci oporavlja. Od drugih mogućih poslijeoperacijskih komplikacija valja istaći bol na mjestu incizije kože, kompartment sindrom, izljev u zglobu, tromboflebitis te refleksnu simpatičku distrofiju.[3–5,9–11,13] Infekcija je vrlo rijetka komplikacija nakon artroskopskih zahvata na svim zglobovima, prema izvješćima iz literature javlja se svega u 0,1% slučajeva. No, izvješća većih serija upućuju na znatno učestaliju pojavu infekcije nakon artroskopije gležnja, i to u oko 1,4% slučajeva.[9–11] Upravo zbog toga neki autori preporučuju kako prijeoperacijsko tako i poslijeoperacijsko davanje antibiotika, i to cefalosporina I. ili II. generacije.[9–11,13]

Zaključak

Artroskopska kirurgija gležnja vrlo je dinamično područje ortopedije i danas je bez sumnje postala nezaobilazna tehnika modernog ortopeda. Ključ pravilne uporabe artroskopije gležnja leži u točnom postavljanju indikacije za zahvat, a dijagnostički algoritam na prvome mjestu valja sadržavati detaljnu anamnezu i poman klinički pregled, što po potrebi valja nadopuniti suvremenim dijagnostičkim pretragama kao što su CT i MR, a u posljednje vrijeme i MR s kontrastom. Svakako valja naglasiti da treba pažljivo odvagnuti potencijalne prednosti neoperacijskog liječenja prije negoli se u dogovoru s bolesnikom odlučimo na kirurški zahvat.

Prednosti artroskopske kirurgije gležnja u odnosu na klasičnu otvorenu metodu su višestruke. U prvome redu artroskopija nam omogućuje izvanredan prikaz unutarzglobnih struktura i kompletno izvođenje zahvata bez otvaranja zgloba. Nadalje, morbiditet je znatno manji, rehabilitacija brža, a također je brži povratak svakodnevnim aktivnostima, što je osobito važno u liječenju vrhunskih i rekreativnih sportaša.

Osnovni preduvjeti za uspješnu primjenu artroskopije gležnja jesu pažljivo prijeoperacijsko planiranje, dobra tehnika izvođenja zahvata te iskusan operater. Također je vrlo važno poznavanje kako unutarzglobne anatomije gležnja tako i izvanzglobnih struktura.

Razvojem naprednijih operacijskih tehnika, kao i pronalaženjem novih tehnoloških rješenja, u budućnosti možemo očekivati daljnji napredak primjene artroskopije gležnja. Realno za pretpostaviti i daljnje proširenje indikacijskih područja, kao i smanjenje broja komplikacija i loših ishoda. Već danas sve više u svakodnevnu primjenu ulazi i artroskopija suptalarnog zgloba, kao i endoskopija mekih tkiva oko gležnja. Tako primjerice možemo liječiti degenerativne promjene peronealnih tetiva ili plantarni fasciitis. Usporednim se napretkom molekularne biologije, genske terapije i biotehnologije otvaraju goleme mogućnosti za primjenu inovativnih terapeutskih rješenja uz pomoć artroskopije gležnja.

LITERATURA

1. *Takagi K.* The arthroscope. Jpn J Orthop Assn 1939;14:359–61.
2. *Chen YC.* Arthroscopy of the ankle joint. Arthroscopy 1976;1:16.
3. *Drez D, Guhl JF, Gollehon DL.* Ankle arthroscopy: Technique and indications. Foot Ankle 1981;2:138–43.
4. *Andrews JR, Previte WJ, Carson WG.* Arthroscopy of the ankle: Technique and normal anatomy. Foot Ankle 1985;6:29–33.
5. *Parisien JS, Vangsness T.* Operative arthroscopy of the ankle. Three years experience. Clin Orthop 1985;199:46–53.
6. *Dijk van CN, Scholten PE, Krips R.* A 2-portal endoscopic approach for diagnosis and treatment of posterior ankle pathology. Arthroscopy 2000;16:871–6.
7. *Yates CK, Grana WA.* A simple distraction technique for ankle arthroscopy. Arthroscopy 1988;4:103–5.
8. *Casteleyn PP, Handelberg F.* Distraction for ankle arthroscopy. Arthroscopy 1995;11:633–4.
9. *Ferkel RD, Scranton PE.* Current concept review. Arthroscopy of the ankle and foot. J Bone Joint Surg 1993;75–A:1233–42.
10. *Stetson SB, Ferkel RD.* Ankle arthroscopy. I. Technique and complications. J Am Acad Orthop Surg 1996;4:17–23.
11. *Stetson SB, Ferkel RD.* Ankle arthroscopy. II. Indications and results. J Am Acad Orthop Surg 1996;4:24–34.
12. *Rolf C, Saro C, Engström B, Wredmark T, Movin T, Karlsson J.* Ankle arthroscopy under local and general anaesthesis for diagnostic evaluation and treatment. Scand J Med Sci Sports 1996;6:255–8.
13. *Bojanić I, Pećina M, Hašpl M.* Artroskopija gornjeg nožnog zgloba. Hrvat Športskomed Vjesn 1995;10:40–7.
14. *Morris LH.* Report of cases of athlete's ankle. J Bone Joint Surg 1943;25A:220.
15. *McMurray TP.* Footballer's ankle. J Bone Joint Surg 1950;32B:68–9.
16. *Hardaker WT Jr.* Foot and ankle injuries in classical ballet dancers. Orthop Clin North Am 1989;20:621–7.
17. *Dijk van CN, Tol JL, Verheyen CPPM.* A prospective study of prognostic factors concerning the outcome of arthroscopic surgery for anterior ankle impingement. Am J Sports Med 1997;25:737–45.
18. *Scranton PE Jr, McDermott JE.* Anterior tibiotalar spurs: A comparison of open versus arthroscopic debridement. Foot Ankle 1992;13:125–9.
19. *Ogilvie-Harris DJ, Mahomed N, Demaziere A.* Anterior impingement of the ankle treated by arthroscopic removal of bony spurs. J Bone Joint Surg 1993;75–B:437–40.
20. *Branca A, DiPalma L, Bucca C, Visconti CS, DiMille M.* Arthroscopic treatment of anterior ankle impingement. Foot Ankle 1997;18:418–23.
21. *Rasmunssen S, Hjorth Jensen C.* Arthroscopic treatment of impingement of the ankle reduces pain and enhances function. Scand J Med Sci Sports 2002;12:69–72.
22. *Wolin I, Glassman F, Sideman S, Levinthal DH.* Internal derangement of the talofibular component of the ankle. Surg Gynecol Obstet 1950; 91:193–200.
23. *Martin DF, Baker CL, Curl WW, Andrews JR, Robie DB, Hass AF.* Operative ankle arthroscopy. Long-term follow up. Am J Sports Med 1989;17:16–23.
24. *Ferkel RD, Karzel RP, Del Pizzo W, Friedman MJ, Fischer SP.* Arthroscopic treatment of anterolateral impingement of the ankle. Am J Sports Med 1991;19:440–6.
25. *Meislin RJ, Rose DJ, Parisien JS.* Arthroscopic treatment of synovial impingement of the ankle. Am J Sports Med 1993;21:186–9.
26. *Liu SH, Nuccion SL, Finerman G.* Diagnosis of anterolateral ankle impingement. Comparison between magnetic resonance imaging and clinical examination. Am J Sports Med 1997;25:389–93.

27. *Lee JW, Suh JS, Huh YM, Moon ES, Kim SJ.* Soft tissue impingement syndrome of the ankle: diagnostic efficacy of MRI and clinical results after arthroscopic treatment. Foot Ankle 2004;25:896–902.
28. *DeBernandino TM, Arciero RA, Taylor DC.* Arthroscopic treatment of soft-tissue impingement of the ankle in athletes. Arthroscopy 1997;13: 492–8.
29. *Santrock RD, Buchanan MM, Lee TH, Berlet GC.* Osteochondral lesions of the talus. Foot Ankle Clin N Am 2003;8:73–90.
30. *Schachter AK, Chen AL, Reddy PD, Tejwani NC.* Osteochondral lesions of the talus. J Am Acad Orthop Surg 2005;13:152–8.
31. *Berndt AL, Harty M.* Transchondral fractures (Osteochondritis dissecans) of the talus. J Bone Joint Surg 1959;41–A:988–1018.
32. *Ferkel RD, Sgaglione NA.* Arthroscopic treatment of osteochondral lesions of the talus: long-term results. Orth Trans 1993–1994;17:1011.
33. *Schimmer RC, Dick W, Hintermann B.* The role of ankle arthroscopy in the treatment strategies of osteochondritis dissecans lesions of the talus. Foot Ankle 2001;22:895–900.
34. *Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK.* Microfracture chondroplasty: Indications, techniques, and outcomes. Sports Med Arthrosc Rev 2003; 11:236–44.
35. *Becher C, Thermann H.* Results of microfracture in the treatment of articular cartilage defects of the talus. Foot Ankle 2005;26:583–9.
36. *Ogilvie-Harris DJ, Sarrosa EA.* Arthroscopic treatment of osteochondritis dissecans of the talus. Arthroscopy 1999;15:805–8.
37. *Robinson DE, Winson IG, Harries WJ, Kelly AJ.* Arthroscopic treatment of osteochondral lesions of the talus. J Bone Joint Surg 2003; 85–B:989–93.
38. *Giannini S, Vannini F.* Operative treatment of osteochondral lesions of the talar dome: current concepts review. Foot Ankle 2004;25:168–75.
39. *Hangody L, Kish G, Modis L i sur.* Mosaicplasty for the treatment of osteochondritis dissecans of the talus: two to seven year results in 36 patients. Foot Ankle 2001;22:552–8.
40. *Hangody L.* The mosaicplasty technique for osteochondral lesions of the talus. Foot Ankle Clin N Am 2003;8:259–73.
41. *Petersen L, Brittberg M, Lindhal A.* Autologous chondrocyte transplantation of the ankle. Foot Ankle Clin N Am 2003;8:291–303.
42. *Ivković A, Pascher A, Hudetz D i sur.* Current concepts in gene therapy of the musculoskeletal system. Acta Chir Orthop Traumatol Cech 2006; 73:115–22.
43. *Martin DF, Curl WW, Baker CL.* Arthroscopic treatment of chronic synovitis of the ankle. Arthroscopy 1989;5:110–4.
44. *Jaakkola JL, Mann RA.* A review of rheumatoid arthritis affecting the foot and ankle. Foot Ankle 2004;25:866–74.
45. *Patti JE, Mayo WE.* Arthroscopic synovectomy for recurrent hemarthrosis of the ankle in hemophilia. Arthroscopy 1996;12:652–6.
46. *D'Angelo GL, Ogilve-Harris DJ.* Septic arthritis following arthroscopy with cost/benefit analysis of antibiotic prophylaxis. Arthroscopy 1988; 4:10–4.
47. *Pećina M, Bojanić I.* Posterior impingement syndrome of the ankle. Acta Orthop Iugosl 1989;20:120–3.
48. *Maquirriain J.* Posterior ankle impingement syndrome. J Am Acad Orthop Surg 2005;13:365–71.
49. *Hamilton WG, Geppert MJ, Thompson FM.* Pain in the posterior aspect of the ankle in dancers. Differential diagnosis and operative treatment. J Bone Joint Surg 1996;78–A:1491–1500.
50. *Meisenbach R.* Fracture of os trigonum: report of two cases. JAMA 1927;89:199–200.
51. *Howse AJG.* Posterior block of the ankle in dancers. Foot Ankle 1982; 3:81–4.
52. *Dijk van CN.* Hindfoot endoscopy. Sports Med Arthroscopy Review 2000;8:365–71.
53. *Ogilvie-Harris DJ, Reed SC.* Disruption of the ankle syndesmosis: diagnosis and treatment by arthroscopic surgery. Arthroscopy 1994;10: 561–8.
54. *Lui TH, Chan WK, Chan KB.* The arthroscopic management of frozen ankle. Arthroscopy 2006;22:283–6.
55. *Zvijac JE, Lemak L, Schurhoff MR, Hechtman KS, Uribe JW.* Analysis of arthroscopically assisted ankle arthrodesis. Arthroscopy 2002;18:70–5.
56. *Winson IG, Robinson DE, Allen PE.* Arthroscopic ankle arthrodesis. J Bone Joint Surg 2005;87–B:343–7.
57. *Ferkel RD, Hewitt M.* Long-term results of arthroscopic ankle arthrodesis. Foot Ankle 2005;26:275–80.
58. *Milgram JW.* Synovial osteochondromatosis: a histopathological study of thirty cases. J Bone Joint Surg 1977;59–A:792–801.
59. *Brien EW, Sacoman DM, Mirra JM.* Pigmented villonodular synovitis of the foot and ankle. Foot Ankle 2004;25:908–13.
60. *Saxena A, Perez H.* Pigmented villonodular synovitis about the ankle: a review of the literature and presentation in 10 athletic patients. Foot Ankle 2004;25:819–26.
61. *Ferkel RD, Small HN, Gittins JE.* Complications in foot and ankle arthroscopy. Clin Orthop 2001;391:89–104.

* * *

Vijesti
News

Glavni odbor Hrvatskoga liječničkog zbora
Povjerenstvo za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora

raspisuje

NATJEČAJ

za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2007. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, prihvaćenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja najkasnije do 31. listopada 2007. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganja odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 116. redovitoj godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2008. godine.

Upitnici za predlaganje odličja mogu se podići u Tajništvu HLZ-a u Zagrebu i na web-stranici HLZ-a: www.hlz.hr.

PRIJEDLOG PROGRAMA RANOG OTKRIVANJA RAKA VRATA MATERNICE U HRVATSKOJ

PROPOSAL OF CERVICAL CANCER EARLY DETECTION PROGRAMME IN CROATIA

ARIANA ZNAOR, DAMIR BABIĆ, ANTE ČORUŠIĆ, MAGDALENA GRCE, VESNA MAHOVLIĆ, MARIJA PAJTLER, ALAN ŠERMAN*

Deskriptori: Tumori vrata maternice – dijagnoza, prevencija i kontrola; Nacionalni zdravstveni programi – organizacija; Probir – metode; Hrvatska – epidemiologija

Sažetak. U Hrvatskoj se oportunistički probir Papa-testom počeo provoditi još 1950-ih, što je rezultiralo znatnim padom incidencije i mortaliteta od raka vrata maternice sve do početka 1990-ih godina kada se trendovi stabiliziraju te još uvijek godišnje obolijeva u prosjeku 370, a umire 100 žena. Predložen je Program ranog otkrivanja raka vrata maternice koji bi obuhvatio sve žene u Hrvatskoj u dobi od 25 do 64 godine. U prvoj fazi programa provodilo bi se testiranje Papa-testom svake treće godine, dok bi se u drugoj fazi programa uvelo i testiranje HPV-testom za žene starije od 30 godina. Predložena je organizacija programa na razini županija, dok bi se evaluacija i monitoring programa provodili i na razini županija i centralno. S obzirom na sadašnje troškove liječenja i bolovanja žena liječenih od raka vrata maternice, procijenjeno je da bi uvođenje programa probira za rak vrata maternice u Hrvatskoj bilo isplativo već nakon prvih deset godina.

Descriptors: Uterine cervical neoplasms – diagnosis, prevention and control; National health programs – organization and administration; Mass screening – methods; Croatia – epidemiology

Summary. Opportunistic screening by Pap smear was introduced in Croatia in 1950s, with a consequent decrease of cervical cancer incidence and mortality. Since 1990s, no further decrease has been observed, and there are still about 370 new cases and 100 deaths of cervical cancer yearly in Croatia. In scope of the proposed early detection programme, all Croatian women aged 25–64 years should be screened. In the first phase of the programme, the target population would be tested by Pap-smear every third year. In the second phase, HPV-testing would also be introduced for women over 30 years. Organization of the programme at county level is proposed, while the evaluation and monitoring would be performed both at county level and centrally. Regarding the present costs of treatment and sick-leave of cervical cancer patients, it is estimated that the introduction of cervical cancer screening programme in Croatia would be cost-effective already after the first decade.

Liječ Vjesn 2007;129:158–163

Ciljevi programa

a) Obuhvatiti 85% ciljne populacije programom ranog otkrivanja raka vrata maternice tijekom tri godine od početka programa;
b) smanjiti incidenciju raka vrata maternice za 60% u dobnoj skupini od 25 do 64 godine 8 godina od početka programa;
c) smanjiti mortalitet od raka vrata maternice za 80% u dobnoj skupini od 25 do 70 godina 13 godina od početka programa.

Situacijska analiza

U Hrvatskoj je rak vrata maternice osmo po učestalosti sijelo raka u žena. Godišnje u Hrvatskoj obolijeva oko 370, a umire oko 100 žena.[1,2] Unatoč tomu što se oportunistički probir Papa-testom u Hrvatskoj provodi od pedesetih godina prošlog stoljeća, u usporedbi s drugim zemljama zapadne i južne Europe Hrvatska ima lošije trendove kretanja mortaliteta od raka vrata maternice.[3–7] Silazni trend incidencije invazivnog raka vrata maternice bio je prisutan od 1970. do 1991. godine, ali nakon toga se zaustavlja (slika 1). Najveća stopa incidencije raka vrata maternice je u Hrvatskoj u dobi od 40 do 49 i od 80 do 84 godine, a CIN III u dobi od 35 do 39 godina. Najveći porast incidencije raka vrata maternice prisutan je u dobnim skupinama od 20 do 35 godina.[1]

Organizacija programa

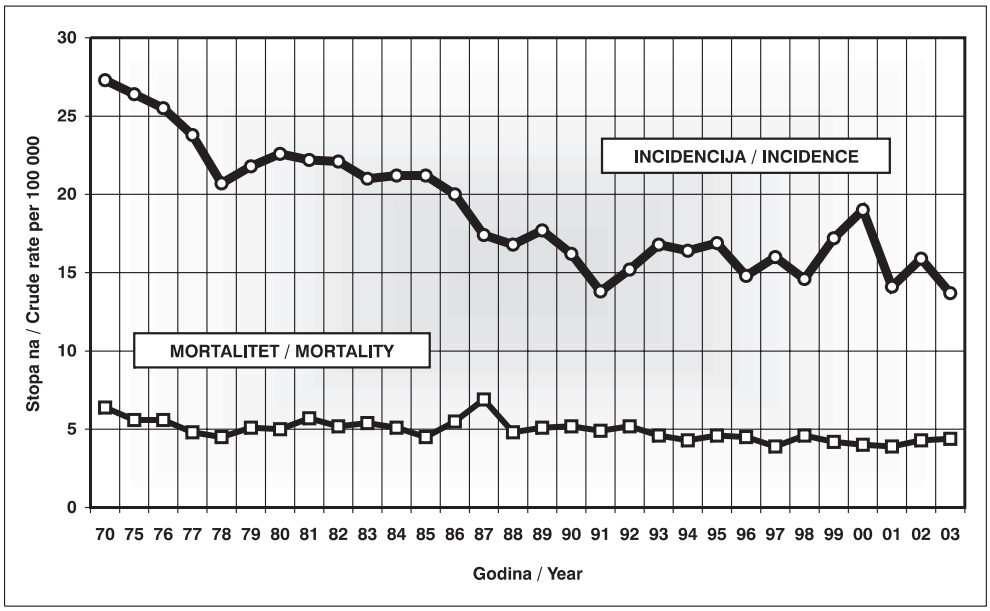
Područje provođenja i ciljna skupina

Program će se provoditi na razini županija u organizaciji Županijskog centra za probir pri Županijskome zavodu za javno zdravstvo. Prema preporukama Europske unije ciljna skupina su sve žene u dobi od 25 do 64 godine, što je prema popisu stanovništva 2001. godine 1 198 299 žena.[8–10]

* **Registar za rak Republike Hrvatske, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb** (dr. sc. Ariana Znaor, dr. med.); **Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Babić, dr. med.; doc. dr. sc. Ante Čorušić, dr. med.; mr. sc. Vesna Mahovlić, dr. med.); **Institut »Ruđer Bošković«, Zagreb** (dr. sc. Magdalena Grce, dipl. ing.); **Klinička bolnica Osijek, Osijek** (doc. dr. sc. prim. Marija Pajtler, dr. med.); **Opća bolnica »Sveti Duh«, Zagreb** (Alan Šerman, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. A. Znaor, Registar za rak Republike Hrvatske, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Rockefellerova 7, 10 000 Zagreb, e-mail: ariana.znaor@hzjz.hr

Primljeno 20. srpnja 2006., prihvaćeno 16. veljače 2007.



Slika 1. *Trendovi incidencije i mortaliteta raka vrata maternice u Hrvatskoj*
Figure 1. *Trends of cervical cancer incidence and mortality in Croatia*

Testovi probira koji će se primjenjivati i intervali u kojima će se primjenjivati

Konvencionalna citodijagnostika po Papanicolaouu

Obrisak vrata maternice uzima se špatulom i/ili četkicom, razmaže na predmetno stakalce, fiksira u 96%-tnom etilnom alkoholu ili fiksativnim sprejem te šalje u specijalizirani citološki laboratorij gdje se oboji metodom po Papanicolaouu i pregledava optičkim mikroskopom 4 do 10 minuta ovisno o razmazu. Ocjenjuje se kvaliteta uzorka (otprilike 9% uzoraka neprimjereno je za citološku analizu), a na temelju uočenih promjena određuje se citološki nalaz koji se upisuje u standardni obrazac »Zagreb 2002«[11] uz preporuke u skladu s vrijedećim postupnikom »Zagreb 2000«.[12] Osjetljivost testa kreće se između 17,3% i 90,0%, a specifičnost od 72,0% do 99,4%.[13]

»Tekuća citologija« (engl. *liquid based cytology* – LBC)

Osnovni princip i razlika ove tehnike u odnosu na konvencionalni Papa-razmaz jest da se uzorak uzet s vrata maternice ne razmazuje na predmetno staklo, nego se instrument (metlica-*Cervex*) uroni u posudu s fiksativnom transportnom tekućinom pri čemu se optimalno iskoristi sav stanični materijal.[14] Kod konvencionalne citologije na staklo se u najboljem slučaju razmaže tek 20% stanica, dok se preostalih 80% gubi s odbačenim instrumentom. Suspenzija stanica se u laboratoriju obrađuje aparatima kao što su ThinPrep ili AutoCyte Prep sistem. Krv i upalne stanice pri tom se automatski odstranjuju iz uzorka, koji se onda prenosi u tankom sloju na predmetno staklo u krug promjera 13 do 22 mm. Ostatak stanične suspenzije može se iskoristiti za histologiju u citološki nejasnim slučajevima, a što je još važnije, može se upotrijebiti za druga testiranja (HPV, *Chlamydia trachomatis* itd.). Stopa detekcije je za 18% viša u odnosu na konvencionalnu citologiju, osjetljivost se kreće između 73 i 94%, a specifičnost od 58% do 76%.[15]

Testiranje na HPV

Prema najnovijoj epidemiološkoj klasifikaciji HPV-tipovi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 i 82 smatraju se virusima visokog onkogenog potencijala, dok su HPV 26, 53 i 66 vjerojatno kancerogeni, a HPV-tipovi 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 i CP6108 svrstani su u viruse niskog onkogenog potencijala (tzv. niskorizični).[16] HPV-testovi zasnivaju se na identifikaciji nukleinske kiseline virusa metodama hibridizacije (sparivanje komplementarnih lanaca nukleinskih kiselina) i/ili analizi produkata amplifikacije s pomoću enzima DNA-polimeraze (PCR, engl. *polymerase chain reaction*).[17,18] Komercijalna metoda hibridizacije HC2 (Hybrid Capture 2 HPV Test, Digene, SAD) omogućava prepoznavanje u dvije zasebne reakcije dviju skupina HPV-a: prve niskog onkogenog potencijala (HPV-tipovi 6, 11, 42, 43, 44) i druge visokog onkogenog potencijala (HPV-tipovi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59 i 68).[19] Godine 2000. u SAD-u FDA (engl. *Food and Drug Administration*) odobrila je uporabu testa HC2 za praćenje abnormalnih i graničnih citoloških nalaza (ASCUS), a početkom 2003. test HC2 je odobren za uporabu u probiru raka vrata maternice.[20]

Detekcija HPV-a metodom konsenzus-PCR (Amplicor HPV Test, Roche Diagnostics, Njemačka) omogućava umnažanje svih anogenitalnih tipova HPV-a i jednako je osjetljiva kao HC2.[21] Prednost metode PCR je mogućnost određivanja tipa HPV-a (genotipizacija), pojedinačnim PCR-om[22] te analizom produkata konsenzus-PCR hibridizacijom specifičnim probama (Linear Array HPV Genotyping Test, Roche Diagnostics, Njemačka; INNO-LiPA HPV Genotyping Test, Innogenetics, Belgija).[23,24] Metoda genotipizacije HPV-a pogodna je za praćenje žena s utvrđenim neoplastičnim promjenama vrata maternice. Nedostatak metode je što je skupa, za izradu je dosta zahtjevna te iziskuje visoko obrazovano osoblje i nije pogodna za probir širokih masa.

Odabir testova probira

Najrašireniji pristup u otkrivanju raka vrata maternice je konvencionalna citologija po Papanicolaouu koja je u pozitivnih žena nadopunjena kolposkopijom i ciljanom biopsijom. Srednja osjetljivost konvencionalne citologije u prepoznavanju lezija skvamoznog epitela visokog stupnja (HSIL) iznosi 58% (11–99%), dok je kod tekuće citologije 84,4%, a u kombinaciji s HPV-testom 100%. Srednja specifičnost konvencionalne citologije je 68% (14–97%).[25] Osjetljivost

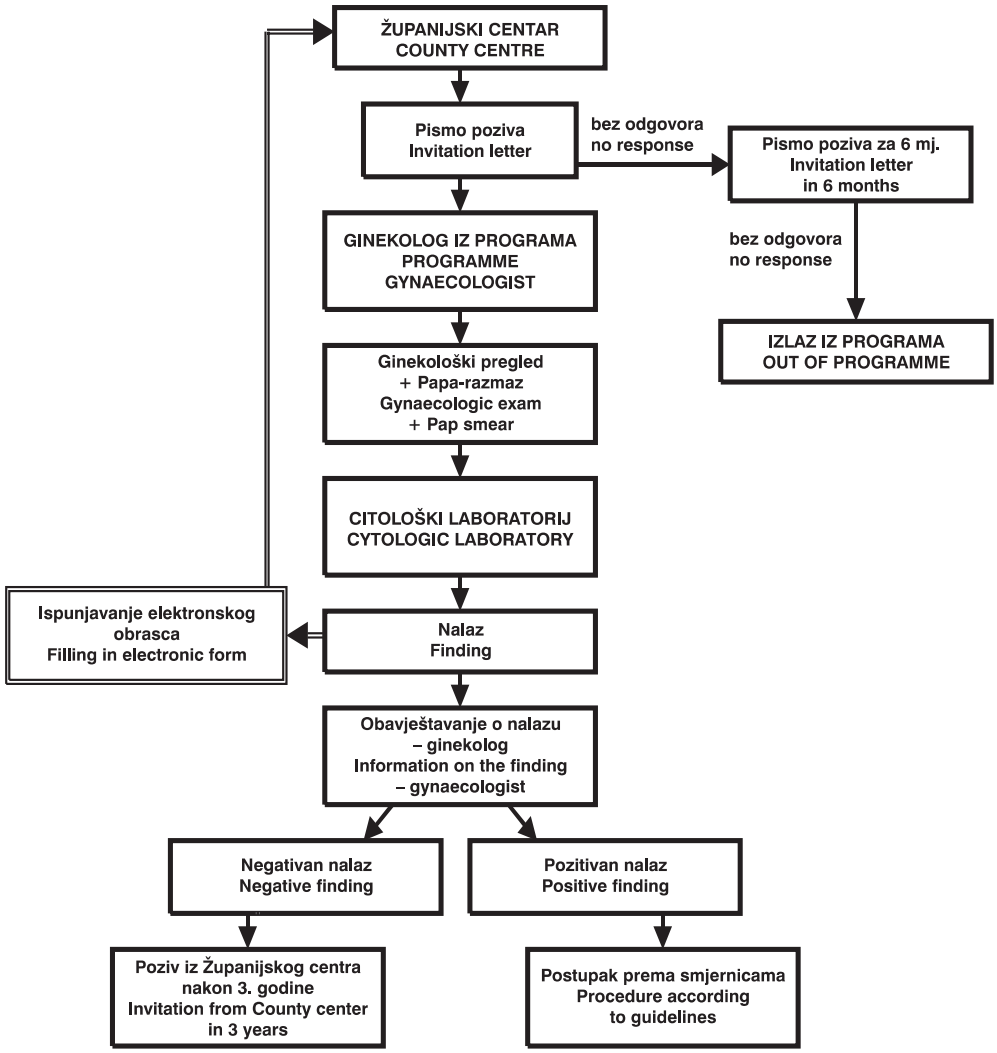
Tablica 1. *Testovi probira za rak vrata maternice prema dobnim skupinama – I. i II. faza*
Table 1. *Screening tests for cervical cancer by age groups – phase I and II*

Dob Age	Papa-test Pap smear	HPV-test HPV test
I. FAZA/Phase I		
25–64	Svake 3 godine Every 3 years	
II. FAZA/Phase II		
25–30	Svake 3 godine Every 3 years	
31–64	Svakih 5 godina Every 5 years	Svakih 5 godina Every 5 years

citologije vrata maternice može se podići na dva načina: poboljšanjem osjetljivosti same citologije metodom LBC te dodatnim testovima kao što su detekcija onkogenih HPV-tipova. U razvijenim zemljama u Europi, poglavito u Velikoj Britaniji i skandinavskim zemljama koje imaju najbolje organizirane programe za rano otkrivanje raka vrata maternice rabe se LBC i HPV-testiranje.[26,27]

Najveća prednost HPV-testiranja je izuzetno visoka negativna prediktivna vrijednost HPV-testa, gotovo 100%. Naime, u žena s negativnim Papa-testom i HPV-testom vrlo je malena (0,2%) mogućnost razvijanja HSIL u sljedeće 2 godine. Međutim, žene s abnormalnim Papa-testom i onkogenim HPV-pozitivnim testom imaju veći rizik (6–7%) od razvijanja raka vrata maternice ako nisu liječene.[26] Zbog toga se u programima probira preporučuje Papa-test istodobno s HPV-testom, a da bi se sa sigurnošću utvrdile promjene epitela vrata maternice i istodobno predvidio budući ishod (progresija ili regresija).[28] Pozitivna prediktivna vrijednost HPV-testa raste s dobi, s obzirom na to da s dobi raste incidencija raka vrata maternice, a opada učestalost infekcije HPV-om i stoga se u programima probira preporučaju Papa-test i HPV-test svakih 5 godina od 30. do 65. godine života.[29]

S obzirom na to da Hrvatska ima dugu tradiciju primjereno razvijene citološke službe s kvalitetnom edukacijom citologa i citoskrinera te mehanizmima unutrašnje i vanjske kontrole kvalitete, a s tim u vezi i citodijagnostiku maksimalno moguće osjetljivosti, razumljivo je da osnova probira programa treba biti citologija. Uzimajući uz to u obzir prednosti i nedostatke novijih metoda te financijske mogućnosti, kao sadašnje rješenje predlažemo program ranog otkrivanja koji se zasniva na konvencionalnoj citologiji, a kao sljedeću fazu predlažemo uvođenje HPV-testiranja u dobnoj skupini od 31 do 64 godine (tablica 1).



Slika – Figure 2. *Algoritam organizacije programa / Programme organization algorithm*

Tehnička izvedba programa

Preduvjeti:

a) standardni obrazac iz citološkog laboratorija na elektronskom mediju (u skladu sa »Zagreb 2002«);
b) softver za centralnu registraciju citoloških nalaza;
c) pojedinačni podaci HZZO o ženama u ciljnoj skupini.

Prvi krug probira provest će se u tri godine. Pri županijskim zavodima za javno zdravstvo treba osnovati županijske centre za probir kojima je cilj organizacija programa probira u županiji i vođenje županijskog registra probira. Županijski centri za probir imat će bazu podataka o svim ženama iz ciljne skupine u svojoj županiji prema definiranim obilježjima te će se iz njih slati pisma poziva. Pozivi će se poslati svim ženama u ciljnoj dobnoj skupini, a onima koje su napravile Papa-razmaz prije manje od tri godine samo će se evidentirati nalaz. Registrirat će se svi Papa-razmazi u županiji, bez obzira na to da li su uzeti u okviru programa probira ili oportunistički. Algoritam organizacije programa prikazuje slika 2.

Prije početka programa potrebno je provesti edukaciju javnozdravstvenih kadrova za rad na organizaciji, registraciji, evaluaciji i monitoringu programa ranog otkrivanja raka vrata maternice. Također, potrebno je educirati osoblje u citološkim laboratorijima za rad s programom za unos podataka u elektronski obrazac i educirati nove kadrove. Za povećanje obuhvata i promociju programa prije početka programa potrebno je: izraditi letak za distribuciju uz svako pismo poziva, izraditi plakat za širu distribuciju, promovirati program u medijima, kao i angažiranjem osoba iz javnog, kulturnog i političkog života.

Evaluacija i monitoring programa

Kratkoročna i dugoročna evaluacija

Kratkoročna evaluacija obuhvatila bi evaluaciju obuhvata programa, vremena proteklog do obavještavanja o nalazu (optimalno do tri tjedna) te evaluaciju praćenja patoloških nalaza. Unutar tri mjeseca nakon testa potrebno je obraditi sve žene s razmazom nezadovoljavajuće kvalitete ili s patološkim nalazom prema postojećim smjernicama. Ako unutar tri mjeseca nije provedena obrada i liječenje ako je potrebno, treba za to navesti razloge. Evaluirat će se i distribucija stadija pri otkrivanju invazivnih karcinoma. Iako je cilj programa ranog otkrivanja raka vrata maternice otkrivanje prekanceroznih lezija, bit će otkriven i određeni broj invazivnih karcinoma. Uvođenjem organiziranog programa probira očekuje se promjena distribucije stadija pri otkrivanju prema ranijim stadijima. Procjenjuje se da se 80–91% slučajeva invazivnog karcinoma vrata maternice može izbjeći probirom svake treće godine. Preostali se slučajevi ne otkrivaju probirom i predstavljaju tzv. intervalne karcinome. Intervalne karcinome treba individualno ispitati i reevaluirati prijašnje razmaze. Incidencija i mortalitet od raka vrata maternice u žena koje su sudjelovale u programu dugoročno će se evaluirati praćenjem putem Registra za rak Hrvatske. Također će se evaluirati učinak programa na incidenciju i mortalitet od raka vrata maternice u populaciji.[9,30]

Kontrola kvalitete rada u citološkom laboratoriju

Unutar svakog laboratorija važan je nadzor i definirani protokol rada kao dio rutinske laboratorijske prakse, što podrazumijeva da se određeni standardi moraju zadovoljiti.[9,31–33]

Interna kontrola kvalitete rada uključuje:

a) *kontrolu skupljanja materijala* – treba zabilježiti dolazak neadekvatnih, neprikladnih ili slabo očuvanih uzoraka ili uzoraka bez pravilno ispunjenih uputnica.[11] Bilo kakvu sumnju u identifikaciji pacijenta ili uzorka potrebno je riješiti direktnim kontaktom s osobom koja šalje uzorak, i to prije nego što se ovaj stavi u postupak. Također je potrebno ovu informaciju o komunikaciji, kao i potvrdu o pacijentu/ uzorku dokumentirati unutar laboratorijskog izvješća. Pošiljaoca je potrebno notirati kao dio izvješća ili odvojeno.[9]
b) *kontrolu tehničke obrade (pripreme) i bojenja preparata*
c) *primarni screening (probir) sa sljedećom metodologijom:*[9]
   - *Selektirani re-screening* – odnosi se na ponovni probir cervikalnih obrisaka kod pacijentica s određenim kliničkim entitetima, kao što su: abnormalna krvarenja, klinički suspektan cerviks itd. Sve preparate je u tom slučaju potrebno promatrati kao da imaju dokaz abnormalnosti, tj. treba ih dvaput pregledati nadležni citoskriner te ako se utvrdi abnormalnost, i nadležni citolog.
   - *Dvostruki probir* – pouzdana metoda unutarnje kontrole, održava stalni oprez u radu. Primjenjuje se kod svih dijagnostičkih uzoraka.
   - *Proporcionalan ponovni probir* – slučajni (»random«) probir kod gotovo 10% negativnih uzoraka.
   - *Brzi pregled* – uključuje ponovni probir svih negativnih i neadekvatnih razmaza, primjenom poznate brze tehnike probira. Provode ih kvalificirani citoskrineri, koji nisu prvotno analizirali te uzorke. Ako se utvrdi neslaganje s prvotnom analizom, treba provesti dvostruki probir, što će se i zabilježiti u obliku općega laboratorijskog, kao i individualnog izvješća. Brzi je pregled idealno nadopuniti selektivnim ponovnim probirom.
   - *Pregled prijašnje citologije* – ako je u citološkom uzorku nađena diskarioza visokog stupnja, a prijašnja citologija je negativna, ili neadekvatna u zadnjih 5 godina, ako se patohistološki dijagnosticira karcinom ili CIN visokog stupnja nakon negativne citologije te ako je citološki nalaz negativan nakon prijašnjih citoloških abnormalnosti.
d) *Pohranjivanje preparata i nalaza* – da bi se olakšala evaluacija citološkog materijala, preparate je potrebno pohraniti po numeričkom redu, najmanje 10 godina.
e) *Analizu rezultata* – citohistološka korelacija treba biti dostupna osoblju. Osobitu pažnju treba obratiti na lažno-pozitivne i lažno-negativne rezultate (nalaze), ali isto tako treba staviti naglasak i na dobro koreliranu abnormalnu citologiju, u svrhu daljnje edukacije kadra. Potrebno je provoditi edukacijske sastanke kako bi se razjasnili prijeporni slučajevi i upoznali s novim metodama. Također se preporučuje zbirka edukacijskih preparata te nabava najnovijih knjiga i časopisa.
f) *Zadovoljavajući kadar* je bitan za dobru internu kontrolu kvalitete rada. Računa se da jedan citoskriner u primarnome probiru može analizirati oko 7000 cervikalnih razmaza na godinu, a da na tri citoskrinera u primarnome probiru dolazi jedan supervizor.

Vanjska kontrola kvalitete podrazumijeva kontrolu rada većeg broja citoloških laboratorija od strane Povjerenstva sastavljenog od predstavnika struke i eventualno državnih organa. Povjerenstvo kontrolira sve oblike rada citološkog laboratorija na licu mjesta i testira vještinu citoskrinera i/ili

Tablica 2. *Ukupni troškovi za provedbu prvog kruga (3 godine) programa ranog otkrivanja raka vrata maternice prema stavkama*
Table 2. *Total cost for implementation of the first cycle (3 years) of cervical cancer early detection programme by items*

Izravni troškovi / Directs costs	
Ginekološki pregled + Papa-razmaz Gynaecologic exam + Pap smear	240 000 000 kn
Neizravni troškovi / Indirect costs	
Edukacija i osobni dohodak novih citoskrinera Education and salary of new cytoscreeners	4 700 000 kn
Registracija nalaza / Registration of findings	510 000 kn
Pisma poziva / Invitation letters	6 440 000 kn
Promotivni materijali / Promotional material	645 500 kn
Ukupno neizravni troškovi / Total indirect costs	12 295 500 kn
Ukupno / Total	252 295 500 kn

citologa putem pošte ili organiziranjem testiranja na jednome mjestu.[34] Citološki nalazi citoskrinera i/ili citologa nakon završenog testiranja uspoređuju se s nalazima referentnih laboratorija ili priznatih stručnjaka. Izvještaj o testiranju šalje se svim laboratorijima radi međusobne usporedbe rezultata, a anonimnost se osigurava zaporkom.

Primjenom *razmjene preparata* uključeno je nekoliko (četiri do pet) laboratorija, svaki daje do deset preparata koji se šalju od jednog do drugog na probir. Na kraju se svi sastaju da bi prodiskutirali svoje analize. *Testovi provjere* su alternativna metoda vanjske kontrole kvalitete, gdje se unutar 2 sata analizira 10 preparata, a mogu se testirati svi uključeni u probir raka vrata maternice.[9,32]

Kontrola kvalitete rada u virološkim laboratorijima

Princip kontrole kvalitete u virološkim laboratorijima isti je kao i u citološkim laboratorijima. Nužna je i interna i vanjska kontrola kako bi laboratorij bio mjerodavan u izdavanju viroloških nalaza. Sustav interne kvalitete kontrole HPV-testiranja usklađuje se s međunarodnim standardima. U Europi je u začetku mreža laboratorija ovlaštena od Svjetske zdravstvene organizacije, a čiji je cilj organizirati vanjsku kontrolu kvalitete HPV-testova u virološkim laboratorijima.

Procjena potrebnih kadrova za provedbu programa

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz rujna 2003. godine, u Hrvatskoj je u stalnome radnom odnosu bilo 155 specijalista ginekologije zaposlenih u domovima zdravlja, 105 specijalista privatnika te 269 specijalista zaposlenih u bolnicama. Bilo je 70 stalno zaposlenih specijalista citologije. Prema podacima Zavoda za citologiju Klinike za ženske bolesti i porode u Zagrebu, u Hrvatskoj je bilo ukupno 98 citoskrinera, od kojih 57 usmjerenih na ginekološku citologiju.

Procijenjeno je da je za provedbu prve faze programa potrebno 20 specijalista epidemiologije ili javnog zdravstva za rad u županijskim centrima za probir te 20 novih citoskrinera za rad na programu probira u punome radnom vremenu. Za razvoj druge faze programa potrebno je 20 molekularnih biologa.

Procjena potrebnih sredstava

Procjene troškova probira izrađene su na osnovi sljedećih procjena:

Ginekološki pregled + Papa-test = 200 kn

HPV-test, HC2 ili konsenzus-PCR = 313 kn (52,2 boda×6,1 kn) – optimalna cijena HPV-testa bila bi 100 kn

Ako se probir zasniva samo na Papa-razmazu, trebalo bi učiniti svake godine 400 000 Papa-testova, odnosno barem 70% (280 000) da bi se obuhvatile jednom svake tri godine žene između 25 i 64 godine. U 10 godina to bi iznosilo 2,8–4 milijuna Papa-testova u protuvrijednosti od 560 do 800 milijuna kuna. Procjena troškova za provedbu prvog kruga programa (trogodišnje razdoblje) prikazana je na tablici 2.

Probir predložen u ovom programu (tablica 1) zasniva se na:

– žene <30 godina ginekološki pregled + Papa-test (200 kn) svake 3. godine te
– žene >30 godina ginekološki pregled + Papa-test + HPV-test (300 kn) svake 5. godine.

U 5. godini obradilo bi se samo 80% žena s obzirom na to da bi se već utvrdilo 20% s promjenama. Ako uzmemo u obzir da ih se samo 70% odazove na poziv, troškovi bi bili 480–680 milijuna kuna u razdoblju od 10 godina.

Trošak testiranja koje uključuje Papa-test i HPV-test dugoročno je manji od onoga koji se zasniva samo na Papa-razmazu. Ako se rabe oba testa, predviđa se puno veća osjetljivost i specifičnost u prepoznavanju prekanceroznih lezija i raka vrata maternice. Liječenje jedne bolesnice oboljele od raka vrata maternice košta oko 100 000 kn, kao i prosječan trošak bolovanja tih bolesnica. Prema tome, trošak za godišnje liječenje oko 350 novooboljelih žena u dobi od 25 do 69 godina iznosi 35 000 000 kuna. Prema podacima Hrvat-

Tablica – Table 3. *Vremenski plan provedbe programa u 10-godišnjem razdoblju / Plan for programme implementation in 10-year period*

	GODINA										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Razvoj sustava za probir Papa-razmazom Development of screening system with Pap smear											
Promocija programa u medijima Programme promotion in media											
1. krug probira Papa-razmazom 1st cycle of screening with Pap smear											
2. krug probira Papa-razmazom 2nd cycle of screening with Pap smear											
Razvoj sustava za probir Papa + HPV Development of screening system Pap smear + HPV											
Uvođenje probira Papa+HPV Introduction screening Pap smear + HPV											
Evaluacija i monitoring Evaluation and monitoring											

skog zavoda za javno zdravstvo i sada se godišnje napravi oko 400 000 Papa-razmaza (trošak od 80 000 000 kuna); od toga je oko 50% novooboljelih žena, što znači trošak za probir od oko 40 000 000 kuna. Smanjenjem broja novooboljelih za 60%, godišnji troškovi za liječenje iznosili bi za 20–30 milijuna kuna manje uz bitno zdraviju populaciju. Sredstva koja bi se uštedjela za troškove bolovanja žena liječenih od invazivnog karcinoma bila bi dovoljna za pokrivanje troškova nabave i održavanja tehničke opreme te edukacije, kao i za osobni dohodak novih kadrova.

Plan provedbe programa u 10-godišnjem razdoblju prikazan je na tablici 3.

Zaključak

U Hrvatskoj se godišnje napravi velik broj Papa-razmaza, no zbog zbog nedostatka organiziranog programa ranog otkrivanja, mnogim se ženama Papa-razmaz nepotrebno ponavlja, dok druge nikada ne pristupaju pregledu te od raka vrata maternice još uvijek umire oko 100 žena na godinu.

Potrebno je što prije započeti program ranog otkrivanja raka vrata maternice u Hrvatskoj organiziran putem županijskih centara za probir te zakonski regulirati provođenje programa, kao i pravo žena da sudjeluju u programu bez obzira na status osiguranika.

Zbog objektivnih financijskih razloga predlaže se u I. fazi programa probir Papa-razmazom svake tri godine za sve žene u dobi od 25 do 64 godine, a u II. fazi programa za žene u dobi od 25 do 30 godina probir Papa-razmazom svake tri godine, a za žene u dobi od 31 do 64 godine probir Papa-razmazom i HPV-testom svakih pet godina.

Cjelovit sustav prevencije raka vrata maternice osim programa probira obuhvaća i primarnu prevenciju, odnosno edukaciju svih dobnih skupina sa svrhom promjena rizičnih načina života te cijepljenje ženske populacije protiv HPV-a prije početka spolne aktivnosti, a najkasnije do 26. godine.

Ovaj rad izrađen je 2003. godine u okviru djelatnosti Radne grupe za izradu Prijedloga programa ranog otkrivanja raka vrata maternice Povjerenstva za prevenciju malignih bolesti Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH.

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju.* Bilteni »Incidencija raka u Hrvatskoj 1999–2003« br. 24–28. Zagreb: HZJZ; 2001–2005.
2. *Državni zavod za statistiku.* Dokumentacija Državnog zavoda za statistiku.
3. *Dekaris M, Grgurević M, Tućan V, Baršić E.* Važnost sistematskih pregleda u ranom otkrivanju genitalnog karcinoma. Rad Med Fak Zagreb 1957;I:32–48.
4. *Ivić J, Audy S.* Dosadašnji rezultati citoloških analiza u sistematskoj akciji dispanzera za žene DNZ Medveščak-Zagreb. Zdrav Nov 1976; 20:98–9.
5. *Dražančić A, Strnad M, Audy-Jurković S i sur.* Pojavnost i prevencija raka ženskih spolnih organa u Hrvatskoj. U: Eljuga D, Dražančić A i sur. Prevencija i dijagnostika tumora ženskih spolnih organa. Zagreb: Nakladni zavod Globus, Hrvatsko društvo ginekologa i opstetričara, Klinika za tumore, Hrvatska liga protiv raka; 1998;13–49.
6. *World Health Organization.* Health for all database. WHO, 2006.
7. *Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM.* Estimates of cancer incidence and mortality in Europe 1995. Eur J Cancer 2002; 38: 99–166.
8. *Državni zavod za statistiku.* Popis stanovništva, kućanstava i stanova 2001. 2. izd Zagreb: 2003.
9. *Coleman D, Day N, Douglas G i sur.* European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. Eur J Cancer 1993; 29A, Suppl 4: S1–S38.
10. *Official Journal of the European Union.* Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC).
11. *Ovanin-Rakić A, Pajtler M, Stanković T, Audy-Jurković S.* Klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice »Zagreb 2002«. Modifikacija klasifikacije »Zagreb 1990« i »NCI Bethesda System 2001«. Gynecol Perinatol 2003;12:148–53.
12. *Ljubojević N, Babić D, Audy-Jurković S i sur.* Revidirani dijagnostičko-terapijski postupnik kod premalignih promjena vrata maternice. Gynaecol Perinatol 2001;10:85–90.
13. *Pajtler M.* Dijagnostička vrijednost citologije u odnosu na komplementarne metode detekcije i dijagnostike prekliničkog karcinoma vrata maternice i njegovih predstadija. Disertacija. Zagreb: Medicinski fakultet; 2001, str. 116–7.
14. *Austin RM, Ramzey I.* Increased detection of epithelial cells abnormalities by liquid-based gynecologic cytology preparations: a review of accumulated data. Acta Cytol 1998;42:178–84.
15. *Davey E, Barratt A, Irwig L i sur.* Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. Lancet 2006;367**:**122–32.
16. *Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S i sur.* International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348:518–27.
17. *Peyton CL.* Comparison of PCR- and hybrid capture-based human papillomavirus detection systems using multiple cervical specimen collection strategies. J Clin Microbiol 1998;36:3248–52.
18. *Cuzick J, Sasieni P, Davies P i sur.* A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. Health Technol Assess 1999;3,1–196.
19. *Nindl I, Lorincz A, Mielzynska I i sur.* Human papillomavirus detection in cervical intraepithelial neoplasia by the second-generation Hybrid Capture® microplate test, comparing two different cervical specimen collection methods. Clin Diagn Virol 1998;10:49–54.
20. *Lorincz A, Richart R.* Human Papillomavirus DNA Testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. Arch Pathol Lab Med 2003;127:959–68.
21. *van Ham MA, Bakkers JM, Harbers GK i sur.* Comparison of two commercial assays for detection of human papillomavirus (HPV) in cervical scrape specimens: validation of the Roche AMPLICOR HPV test as a means to screen for HPV genotypes associated with a higher risk of cervical disorders. J Clin Microbiol 2005;43:2662–7.
22. *Grce M, Husnjak K, Magdić L i sur.* Detection and typing of human papillomavirus by polymerase chain reaction in cervical scrapes of Croatian women with abnormal cytology. Eur J Epidem 1997;13:645–51.
23. *Kleter B, van Doorn LJ, Schrauwen L i sur.* Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus. J Clin Microbiol 1999;37:2508–17.
24. *Gravitt PE, Peyton CL, Apple RJ, Wheeler CM.* Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by a single-hybridization, reverse line blot detection method. J Clin Microbiol 1998;36:3020–7.
25. *Fahey MT, Irwig L, Macaskill P.* Meta-analysis of Pap test accuracy. Am J Epidemiol 1995;141:680–9.
26. *Monsonego J, Bosch FX, Coursaget P i sur.* Cervical cancer control, priorities and new directions. Int J Cancer 2004;108:329–33.
27. http://cancerscreening.org.uk/cervical/hpv.html
28. *Cuzick J.* Role of HPV testing in clinical practice. Virus Res 2002;89: 263–9.
29. *van den Akker-van Marie ME, van Ballegooijen M, Rozendaal L i sur.* Extended duration of the detectable stage by adding HPV test in cervical cancer screening. Br J Cancer 2003;89:1830–3.
30. *Hakama M.* Planning and designing of screening programmes. U: Sankila R, Demaret E, Hakama M, Lynge E, Schouten LJ, Parkin DM, (ur.). Evaluation and monitoring of screening programmes. Brussels: European Commission, Europe against cancer program; 2000.
31. *Linos A, Riza E, van Ballegooijen M* (urednici). Special issue: Cervical cancer screening in the European Union. Eur J Cancer 2000;17:2175–275.
32. *Mackenzie EFD, Chapman PA, Codling BW i sur.* Recommended code of practice for laboratories providing a cytopathology service 1997. Cytopathology 1997;8(Suppl 1): S1–S25.
33. *Wied GL, Bibbo M, Keebler CM.* Diagnostic quality assurance in cytopathology. U: Bibbo M, ur. Comprehensive cytopathology, 2. izd. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997, str. 63–7.
34. *Audy-Jurković S, Ivić J, Šips Đ i sur.* Testiranje vještine u ginekološkoj citodijagnostici u Zagrebu. Jug Ginekol Perinatol 1988;28:83–8.

Pismo uredniku
Letter to the Editor

POBOLJŠAVANJE ZNANJA I INFORMIRANOSTI O TUBERKULOZI U ZEMLJI SREDNJE INCIDENCIJE POPUT HRVATSKE KAO MOGUĆI ODGOVOR NA ŠIRENJE EKSTENZIVNO REZISTENTNE TUBERKULOZE U SVIJETU

IMPROVING KNOWLEDGE AND AWARENESS ABOUT TUBERCULOSIS IN A MIDDLE INCIDENCE COUNTRY SUCH AS CROATIA AS A POTENTIAL RESPONSE TO EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS GLOBAL SPREAD

Poštovani gospodine uredniče,

Tuberkuloza je bolest stara koliko i čovječanstvo, ali i danas, u trećem tisućljeću, predstavlja znatnu prijetnju globalnomu javnom zdravstvu. Usprkos intenzivnim naporima koji se diljem svijeta ulažu u nadzor nad tuberkulozom (TBC), porazni statistički podatci vezani uz posljedice tuberkuloze na ljudsku dobrobit, pokazatelji su da smo još daleko od eliminacije tuberkuloze. Snažna povezanost tuberkuloze sa siromaštvom te globalnom pandemijom infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV), koji je najvažniji rizični čimbenik obolijevanja od tuberkuloze nakon zaražavanja, borbu protiv tuberkuloze učinili su iznimno teškom.[1]

Danas su se, međutim, udruženi napori čitavog svijeta, suočili s još jednom velikom zaprekom. Radi se o pojavi ekstenzivno rezistentne tuberkuloze (XDR-TB) koja je težak i najčešće nerješiv terapijski problem imamo li na raspolaganju dosad upotrebljavane antituberkulotike. XDR-TB je tuberkuloza koja je rezistentna na izonijazid i rifampicin (što je definicija multirezistentne tuberkuloze), uz rezistenciju na bilo koji fluorokinolon te na barem jedan od tri antituberkulotika za parenteralnu primjenu (kapreomicin, amikacin i kanamicin).[2]

Dosad je već multirezistentna tuberkuloza (MDR-TB) s 450 000 novih slučajeva na godinu bila problem koji se nije mogao uspješno riješiti.[1] MDR-tuberkulozu potrebno je puno duže liječiti (2–3 godine prema 6–9 mjeseci za »običnu«, nerezistentnu tuberkulozu), liječenje je višestruko skuplje (21 600 prema 3 276 kuna za šest mjeseci liječenja) te je povezana s većom pojavom nuspojava.[3]

Navedeni problemi dobivaju veće dimenzije s pojavom XDR-tuberkuloze, još rezistentnijeg oblika bolesti obilježenog visokom smrtnošću. XDR-TB je zabilježena u 27 zemalja u svijetu, uključujući europske zemlje poput Francuske, Njemačke, Portugala, Norveške, Španjolske, Švedske, Letonije i Ruske Federacije. XDR-tuberkuloza nađena je u 4%, 19% i 15% slučajeva MDR-tuberkuloze u Sjedinjenim Američkim Državama, u Letoniji i Sjevernoj Koreji.[2,4] Pojava ovog oblika tuberkuloze nije novijeg datuma jer je i prije zabilježena u više krajeva svijeta.[5] Kako se danas rezistencija uspješno prati u sve više zemalja, ovakvi slučajevi počeli su se prijavljivati u sve većem broju. Stoga je ovaj oblik rezistentne tuberkuloze i uočen te mu se dalo posebno ime. Pažnja svjetske javnosti posebno je skrenuta u drugoj polovici 2006. godine zbog velike epidemije tuberkuloze u provinciji KwaZulu-Natal u Južnoafričkoj Republici koja je obilježena alarmantno visokom smrtnošću. Od 542 bolesnika s pozitivnom kulturom, 221 bolesnik je imao multirezistentnu tuberkulozu, a 52 od 53 bolesnika s još rezistentnijom tuberkulozom umrla su prosječno unutar 16 dana od uzimanja iskašljaja, među kojima i dvoje zdravstvenih djelatnika. Ti su slučajevi proglašeni XDR-tuberkulozom. U 85% izolata izoliran je istovjetan genski otisak (»fingerprint«) koji upućuje na intenzivan svježi prijenos bolesti. Većina bolesnika bila je HIV-pozitivna i dijelom na antiretrovirusnoj terapiji.[6]

XDR-TB i MDR-TB imaju korijen u lošem funkcioniranju sustava nadzora nad tuberkulozom. Razlog nastanka rezistentnih sojeva su pogrješke i propusti liječnika/zdravstvenog sustava koji se očituju u lošem izboru lijekova, pogrješnoj dozi, prekratkom liječenju, lijekovima loše kvalitete, problemima u dostupnosti lijekova i loše organiziranoj kontroli infekcije te nesuradljivosti bolesnika. Bolesnici kod kojih nastanu rezistentni sojevi mogu onda širiti infekciju na svoje kontakte u kojih će se razviti primarno MDR ili XDR-tuberkuloza.[2,6–8]

Prevenciju XDR-tuberkuloze u Hrvatskoj moguće je ostvariti jačanjem temeljnih mjera u nadzoru nad tuberkulozom.[2,9]

Stopa incidencije tuberkuloze u Hrvatskoj u proteklom desetljeću iznosila je prosječno 36,1/100 000 stanovnika i ima tendenciju pada, ali je daleko od nacionalnog cilja – stope incidencije od 10/100 000 stanovnika.[10] U istom razdoblju zabilježeno je 2–5% rezistentnih oblika tuberkuloze, dok se slučajevi multirezistentne tuberkuloze sporadično bilježe. Pojava ekstenzivno rezistentne tuberkuloze u Hrvatskoj dosad nije zabilježena (Pismeno priopćenje Registra tuberkuloze Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ)). U Hrvatskoj je, prilikom epidemiološkog praćenja ishoda liječenja oboljelih od tuberkuloze, u 2004. godini u 70% bolesnika zabilježen terapijski uspjeh. Prekid i neuspjeh liječenja zabilježen je u 11% bolesnika.[11] Upravo su takvi ishodi liječenja oni među kojima postoji mogućnost nastanka, a onda i širenja rezistentnih sojeva.

Hrvatski sustav nadzora nad tuberkulozom obilježava obveza dvojnog prijavljivanja bolesnika i kultivacije svakoga mikroskopskog razmaza. Mreža i broj mikobakterioloških laboratorija zadovoljavaju naše potrebe, a laboratorijsko praćenje rezistentnih sojeva je obvezno.[10]

S epidemiološkog motrišta, rezistencija na antituberkulotike u Hrvatskoj nije značajan problem dokle god se zadržava na navedenim razinama. Problemi s kojima se bore druge europske zemlje, poput visoke prevalencije HIV-infekcije, tuberkuloze među djecom i u zatvorima te različitih oblika rezistentne tuberkuloze, u Hrvatskoj se uspješno drže pod kontrolom.[1] Stoga bi trebalo i dalje intenzivno raditi na tome da se takav dobar trend zadrži, a prostora i mogućnosti za dalje jačanje sustava nadzora nad tuberkulozom, posebno u svjetlu pojave ekstenzivno rezistentne tuberkuloze, još ima.

Za razliku od drugih zemalja, u Hrvatskoj nema posebnih proračunskih sredstava usmjerenih izravno u program za borbu protiv tuberkuloze.[1] Prevenciju pojave ekstenzivno rezistentne i borbu protiv rezistentne tuberkuloze moguće bi bilo dalje razvijati ponajprije snažnim doprinosom zdravstvenih djelatnika i društva u cjelini. Takvu orijentaciju država bi mogla potpomoći financijskim ulaganjem u izobrazbu zdravstvenih djelatnika (brzo prepoznavanje ranih simptoma, rizičnih čimbenika od obolijevanja, pravilno liječenje i rad na postizanju suradljivosti bolesnika) i zdravstveno prosvjećivanje populacije (povećanje informiranosti te sudjelovanje u sprječavanju i suzbijanju tuberkuloze) koji mogu dugoročno imati veliku dobrobit.

Kontinuirana izobrazba svih zdravstvenih djelatnika različitih profila i specijalnosti koji timski rade u nadzoru nad tuberkulozom iznimno je važna i osnova je jakog sustava nadzora.[6]

Nositelji programa za borbu protiv tuberkuloze na prvoj su razini liječnici primarne zdravstvene zaštite.[10] Pokazalo se da jedan liječnik opće/obiteljske medicine u Hrvatskoj u prosjeku u dvije godine ima samo jednog oboljelog od tuberkuloze među svojim pacijentima (Usmeno priopćenje Registra zdravstvenih djelatnika HZJZ-a). U takvim uvjetima, a bez redovitog obnavljanja znanja, nije teško zaboraviti ili zanemariti mnoge važne postupke u vođenju i praćenju bolesnika s tuberkulozom. S druge strane, tako malen broj bolesnika po jednom liječniku opće/obiteljske medicine pruža mogućnost posvećivanja posebne pozornosti svakom bolesniku i poticanja njegove suradljivosti kao preduvjeta pravilnog uzimanja lijekova i prevencije rezistencije. Svi zdravstveni djelatnici, uključeni u nadzor nad tuberkulozom, trebali bi raditi na postizanju suradljivosti bolesnika tako da ga detaljno informiraju o tuberkulozi sa svih strana i redovito prate.[2,6] Propisujući lijekove bolesniku u dozi za samo mjesec dana, liječnik primarne zdravstvene zaštite može kontrolirati njegovo zdravstveno stanje i probleme u uzimanju terapije prilikom dolaska po sljedeću dozu. Ako ne dođe po sljedeću dozu, bolesnika bi trebalo pozvati. Korisno je zadužiti i jednog člana obitelji da nadzire bolesnika u uzimanju antituberkulotika, da se lijekovi stave na neko vidljivo mjesto u kućanstvu, križaju dani u kalendaru s uzimanjem svake doze i sl.

Poboljšavanje znanja o tuberkulozi moglo bi se postići češćim tečajevima i edukacijskim projektima na razini cijele države. Od koristi bi bio i pisani materijal (priručnik, smjernice ili sl.) namijenjen liječnicima primarne zdravstvene zaštite koji bi imali u ordinacijama i koji bi im služio kao podsjetnik na mnoge praktične aspekte rada s oboljelim od tuberkuloze. Jedan od takvih materijala napisan je za potrebe jedinog edukacijskog projekta posvećenog tuberkulozi u više od jednog desetljeća koji je, nažalost, obuhvatio samo tri županije u Hrvatskoj.[3]

Najefikasnije intervencije u nadzoru nad tuberkulozom, kojima se uklanja izvor zaraze iz populacije, jesu rano otkrivanje i rano liječenje bolesnika.[6,11] Informiranost o tuberkulozi opće populacije može tomu dati značajan doprinos u smislu brzog reagiranja na simptome bolesti i traženja liječničke pomoći, zaštite vlastitih kontakata te ustrajanja u višemjesečnome liječenju.

Stigma i sram još uvijek prate tuberkulozu, dok shvaćanje i pozitivan stav prema tuberkulozi među obitelji i prijateljima bolesnika može biti korisno oruđe u postizanju povoljnoga socijalnog okružja i potpore liječenju bolesnika. Sve su to područja na koja se može utjecati zdravstvenim prosvjećivanjem populacije neposrednim kontaktom, pisanim informacijama prilagođenim bolesnicima i osobama u kontaktu s TBC-om, javnim nastupima, člancima i medijskim kampanjama.

Tuberkuloza je u hrvatskim medijima rijetko zastupljena, posebno u smislu zdravstvenog prosvjećivanja pučanstva. Dosad je najčešći razlog prisutnosti tuberkuloze u medijima bilo obilježavanje Svjetskog dana tuberkuloze, 24. ožujka. Tom se prigodom obično pružaju službene informacije o stopama incidencije tuberkuloze u svijetu i u Hrvatskoj, koje nisu lako razumljive običnomu čovjeku. Upravo mediji mogu biti moćno sredstvo za širenje medicinskih informacija pa tako i osnovnih informacija o simptomima, zaraznosti i prevenciji širenja tuberkuloze, kao i važnosti uzimanja antituberkulotika u pravoj dozi, na pravi način i dovoljno dugo.[12] Stoga bi se i medijski potencijal u zdravstvenom prosvjećivanju populacije o tuberkulozi mogao puno bolje iskoristiti.

Ovogodišnje geslo Svjetske zdravstvene organizacije u povodu obilježavanja Svjetskog dana tuberkuloze je »TB anywhere is TB everywhere«. Ovo geslo ponovo podcrtava činjenicu da je svijet globalno selo i naglašava potrebu zajedničkih, usuglašenih aktivnosti u borbi protiv tuberkuloze. U vrijeme kad je sigurno da nove dijagnostičke metode, lijekovi i cjepiva neće biti skoro dostupni, pojava XDR-tuberkuloze treba poslužiti kao poticaj za jačanje osnovnih mjera kontrole tuberkuloze jer cijena tog propusta može biti visoka.[6,8]

U Hrvatskoj zasad nema slučajeva ovog teško izlječivog oblika tuberkuloze, gorućeg problema u mnogim zemljama. To, međutim, potrebu za oprezom i još aktivnijim sudjelovanjem u svim mjerama sprječavanja i suzbijanja tuberkuloze ne umanjuje. Naprotiv.

Anamarija Jurčev Savičević
Nastavni zavod za javno zdravstvo
Splitsko-dalmatinske županije

LITERATURA

1. *World Health Organisation.* Global Tuberculosis Control WHO Report 2006 (WHO/HTM/TB/2006.362). Geneva: World Health Organisation; 2006.
2. *Raviglione MC, Smith M.* XDR Tuberculosis – Implications for global public health. N Engl J Med 2007;356(7):656–9.
3. *Kolarić V, Juričevski I.* Multirezistentna tuberkuloza. U: Popović-Grle S, ur. Tuberkuloza – ponovni izazov na početku trećeg tisućljeća. Zagreb: Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«, Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, Institut Otvoreno društvo Hrvatska; 2004, str. 98–101.
4. *World Health Organisation* (stranica na Internetu). Geneva: Global map and information on XDR-TB; c2007 (8. veljače 2007.) Dostupno na: http://www.who.int/tb/xdr/en/index.html
5. *Centers for Disease Control and Prevention.* Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second line drugs worldwide, 2000–2004. Morb Mortal Wkly Rep 2006;55:301–5.
6. *Gandhi NR, Moll A, Sturm AW i sur.* Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. Lancet 2006;368:1575–80.
7. *Dahle UR.* Extensively drug resistant tuberculosis: beware patients lost to follow-up. Br Med J 2006;333(7570):705.
8. *Van Rie A, Enarson D.* XDR tuberculosis: an indicator of public-health negligence. Lancet 2006;368(9547):1554–6.
9. World Health Organisation. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. Wkly Epidemiol Rec 2006;81(45):430–2.
10. *Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske.* Naputak za suzbijanje i sprečavanje tuberkuloze. Zagreb: Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske; 1998.
11. *Šimunović A. Gjenero-Margan I.* Epidemiološki pokazatelji tuberkuloze u Hrvatskoj. U: Mlinarić-Galinović G, ur. Respiratorne infekcije: epidemiološka i klinička slika, dijagnostika, terapija i prevencija tuberkuloze i mikobakterioza. Zagreb: Medicinska naklada; 2006, str. 1–5.
12. *Young JS.* Mass Media and Medicine: Challenges and Opportunities. JAMA 2002;287(6):772.

In memoriam
Obituaries

Prof. dr. sc. MIJO ŠIMUNIĆ
(1923.–2006.)



U Zagrebu je nakon duge i teške bolesti umro prof. dr. sc. Mijo Šimunić, dr. med.

Prof. Mijo Šimunić rođen je u Podgrađu kod Vinkovaca 1923., u Vinkovcima je i maturirao 1943. God. 1945. upisao se na Medicinski fakultet u Zagrebu i diplomirao u siječnju 1951.

Drage su mu bile uspomene na njegov put na Udbinu u zimi 1953., kamo je otišao na molbu tadašnjeg ministra zdravstva samo na tri mjeseca a ostao je na Udbini punih 9 godina i nakon toga je bio još 6 godina u Korenici! Svi su putovi bili te 1953. godine zameteni i jedini koji ga je dočekao obaviješten od predsjednika kotara da će doći novi liječnik za Udbinu bio je šef željezničke postaje. On ga je dočekao i ugostio, čak je kod njega i prenoćio! Šef postaje je obavijestio predsjednika kotara, koji je dao nalog da se čisti cesta od Udbine do Lovinca i stotinjak je seljaka »lopatalo« na cesti da bi mogli poslati Jeep po svoga novog liječnika.

Nakon 9 godina rada na Udbini Mijo Šimunić otišao je za kotarskog liječnika u Korenicu i ondje ostao još 6 godina do 1968.

Od 1953. Mijo Šimunić je bio član HLZ-a, osnovao je Podružnicu HLZ-a za Liku i bio joj od 1959. do 1965. i predsjednik te član uredničkog odbora »Liječničkog vjesnika«.

Uza sav naporni rad je 1961. položio specijalistički ispit iz opće higijene, 1963. je dao magisterij, a 1968. položio i specijalistički ispit iz opće medicine. Doktorirao je 1976., no tada je već bio savjetnik Ministarstva zdravstva.

U 15 godina boravka u Lici kao ravnatelj zdravstvene stanice na Udbini, a zatim i Korenici vodio je i razvio te dvije ustanove. Te nekadašnje ambulante dobile su stacionar sa po 20 kreveta i rodilište i u svojim počecima vrijednog i pravog narodnog liječnika – Miju Šimunića. Te su dvije zdravstvene stanice bile ogledne i sve su delegacije SZO dolazile da vide kako ih je uredio. U svakom je od ovih mjesta bilo oko 7500 stanovnika kojima je pružao zdravstvenu zaštitu. Imao je stalnu pripravnost svih 365 dana u godini. Za svoj je rad 1964. odlikovan u povodu 90-godišnjice postojanja HLZ-a Ordenom rada sa zlatnim vijencem.

Od 1968. do 1984. bio je savjetnik u Ministarstvu zdravstva, a od 1984. do umirovljenja 1989. bio je docent i redoviti profesor na Katedri za socijalnu medicinu i higijenu Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

Tijekom svog radnog vijeka usavršavao se 20 dana u Dječjoj klinici kod prof. Fanconija u Zürichu 1957., bio je na jednomjesečnom seminaru SZO iz ruralne medicine u Helsinkiju 1960. te je kao stipendist američke vlade bio tri mjeseca na studijskom putovanju u SAD-u.

Kao predstavnik Udruženja opće medicine Jugoslavije sudjelovao je 1974. u radu Konferencije Europskog udruženja opće medicine u Leuwenhorstu u Nizozemskoj. Od te je godine i član »Leuwenhorst« grupe liječnika 11 europskih zemalja, koja je djelovala do 1981.

Od 1978. je član Izvršnog odbora Europskog udruženja za medicinu na selu. God. 1979. bio je na Filipinima, gdje je SZO organizirala međunarodni seminar o unapređenju medicine na selu. God. 1980. održao je na poziv Katedre opće medicine u Miamiju na Floridi predavanje o općoj medicini u Hrvatskoj i te je godine prisustvovao kongresu Svjetskog udruženja opće medicine u New Orleansu.

Objavio je više od 150 stručnih i znanstvenih radova, a najvažnije su knjige kojima je bio koautor »Nadzor nad stručnim radom u zdravstvu« izdana 1986. i »Primarna zdravstvena zaštita« izdana 1990.

No prof. Šimunić ne miruje ni u mirovini i od 1990. je veoma aktivni član Hrvatskog društva umirovljenih liječnika HLZ-a te je od 1996. do 2005. predsjednik tog društva.

Kao umirovljenik aktivno se uključio u borbu protiv pušenja te je bio predsjednik Odbora za oslobođenje Zagreba od pušenja u okviru međunarodnog projekta »Zdravi grad« i član Povjerenstva za suzbijanje pušenja pri Ministarstvu zdravstva. Objavio je o toj temi više od 60 članaka i nekoliko brošura te nekoliko izdanja priručnika za suzbijanje pušenja »Zašto ne pušiti«, a održao je o tome i više od 300 predavanja. U HLZ-u je također bio voditelj skupine za suzbijanje pušenja i autor je 5 serija elektronskih dijapozitiva, koji se još danas pokazuju u Zboru prije svakog skupa.

Začasnim je članom HLZ-a postao 1999. prigodom 125. obljetnice HLZ-a i dobitnik je nagrade »Ladislav Rakovac« prigodom 130. obljetnice HLZ-a.

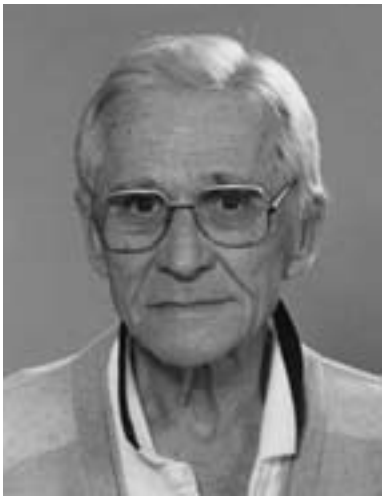
Inicijator je i urednik, kao predsjednik HDUL HLZ-a, knjige »Liječnici u trećoj životnoj dobi«, koja je njegovim nastojanjem izašla u povodu 20-godišnjice tog društva.

S prof. Mijom Šimunićem izgubili smo ne samo velikog stručnjaka i velikog čovjeka, kolegu i prijatelja, već i pravog »narodnog liječnika« koji je svim svojim djelovanjem ostao privržen »malom« čovjeku i svom narodu iz kojeg je potekao!

Stoga će nam vječno ostati u uspomenama i sjećanju!

Dr. Dragutin Kremzir

Prim. dr. ANTE STIPANIĆ
(28. 12. 1923. – 7. 10. 2006.)



Dana 7. 10. 2006. godine napustio nas je naš dragi kolega i prijatelj prim. dr. Ante Stipanić, dugogodišnji član Klinike za ginekologiju i porodništvo u Rijeci.

Prim. dr. Ante Stipanić rođen je 28. 12. 1923. g. u Glini gdje mu je otac službovao kao sudac Kotarskog suda.

Srednju je školu »Ožegovićianum« pohađao u Senju. Ta je škola, koju su vodili isusovci, utisnula značajan pečat na njegov karakter. Početkom Drugoga svjetskog rata, 1942. g. upisuje se na Medicinski fakultet u Zagrebu, odakle je mobiliziran u domobransku vojsku. Nakon završetka rata 1945. g., kada je htio nastaviti prekinute studije ponovo biva mobiliziran u Jugoslavensku armiju gdje je proveo dvije godine. Studij medicine nastavlja u Zagrebu, gdje i diplomira. Odmah nakon diplome i pripravničkog staža zapošljava se na Kirurškom odjelu bolnice »Sušak«. Godine 1960. prelazi na Odjel za ginekologiju i porodništvo u istoj bolnici, gdje počinje specijalizaciju, a specijalistički ispit polaže 1964. godine u Ljubljani kod prof. Franca Novaka.

Valja spomenuti da se nakon položenoga specijalističkog ispita dr. Ante Stipanić odmah uključio u nastavu na Medicinskom fakultetu u Rijeci u svojstvu honorarnog asistenta. Isto tako u godinama 1968., 1969. i 1970. predaje pojedina poglavlja iz ginekologije i porodništva specijalizantima opće medicine iz Rijeke i Pule, a od 1975. do 1977. godine predaje srednjim i višim medicinskim sestrama na školama u Rijeci i Zagrebu poglavlja iz porodništva.

Napisao je više stručnih i znanstvenih članaka u domaćoj i stranoj medicinskoj literaturi te održao mnoga predavanja na raznim simpozijima i kongresima.

Na osnovi priznatih mu rezultata stručnog, znanstvenog i nastavnog rada godine 1979. stječe naslov »primarijusa«. Umirovljen je 1989. godine.

Još za vrijeme specijalizacije pokazuje veliki afinitet prema porodništvu i radu u rađaonici, pa je po nekom logičnom slijedu odmah nakon završene specijalizacije raspoređen na rad u porođajni odjel Klinike, gdje ubrzo postaje šef odsjeka za trudnice.

Treba naglasiti da je u doba njegove specijalizacije vladao vrlo konzervativni stav u porodništvu i da su indikacije za opstetričke operacije rijetko bile u korist djeteta... U tim i takvim je vremenima bila potrebna neprekidna kontrola rodilje u rađaonici s jedinim instrumentom u ruci – opstetričkom slušalicom. U toj je domeni dr. Ante Stipanić bio nenadmašiv. Bio je zaljubljenik u porodništvo. Tijekom radnog dana, a pogotovo tijekom dežurstva, gotovo da nije izbivao izvan rađaonice nadzirajući kraj rađaoničke postelje stanje rodilje i njezina djeteta, uvijek ljubazan i obziran, pun razumijevanja i osjećaja za osobu koja na bilo koji način pati.

Godine 1966. odlazi u Berlin na tečaj o amnioskopiji i mikropretragama fetalne krvi koji je vodio prof. Erich Saling. Sa Salingove Klinike u Berlinu 1966. godine donosi u sušačku Ginekološko-porođajnu kliniku svoja prva stečena iskustva u amnioskopiji i pH-metriji. To je u ono vrijeme bilo jednako otkriću jedne nove dijagnostičke dimenzije koja nam je omogućavala da na vrijeme uočimo opasnost za dijete i pravodobnom primjenom prikladne operacije porodimo živo i zdravo dijete.

Kolega Stipanić, ili Braco kako smo ga zvali, znao je usprkos strogo konzervativnim stavovima u opstetriciji vrlo mudro, na klasičnu osnovicu primijeniti nova, provjerena dostignuća u struci. To se osobito zapažalo u rađaonici gdje se, zahvaljujući i njemu, opstetrička skrb osim na majku počela sve više usmjeravati prema djetetu.

Dr. Ante Stipanić bio je pouzdan prijatelj, kolega i suradnik. Svoje znanje i iskustvo nesebično je prenosio na mlađe kolege smireno, blago i bez povišenih tonova. Kada je riječ o opstetričkoj vještini i umijeću, ručnoj spretnosti i promišljenosti djelovanja u rađaonici, malo tko mu je bio ravan.

Svima nama koji smo s njime radili ostao je u sjećanju kao čovjek visokih ideala, prožet ljubavlju za porodništvo i osjećajem odgovornosti prema bolesniku.

Predanim, požrtvovnim i savjesnim radom zadužio je razvoj opstetricije u Klinici u Rijeci, ali i nebrojene pacijentice i majke koje mu duguju ljudsku zahvalnost. A nama njegovim kolegama i prijateljima ostavio je mnoge divne uspomene. Hvala mu.

Prof. emerit. dr. sc. Danko Pavešić
i prof. dr. sc. Henrik Bosner