Izvorni radovi
Original articles

AMPUTACIJE NOGU UZROKOVANE TUMORIMA I PROTETIČKA REHABILITACIJA U HRVATSKOJ OD 2000. DO 2004. GODINE

LOWER LIMB AMPUTATIONS CAUSED BY TUMOURS AND PROSTHETIC REHABILITATION IN CROATIA FROM 2000 TO 2004

NEVEN KAUZLARIĆ, ROBERT KOLUNDŽIĆ, MIROSLAV JELIĆ,
KATARINA SEKELJ KAUZLARIĆ, IDA KOVAČ*

Deskriptori: Amputacija – rehabilitacija, statistički podatci; Donji ekstremiteti – kirurgija; Osteosarkom – kirurgija; Koštani tumori – kirurgija; Proteze ekstremiteta; Hrvatska

Sažetak. Tijekom petogodišnjeg razdoblja (2000.–2004. g.) promatrano je 46 (25 muškaraca i 21 žena) bolesnika koji su u Zavod za rehabilitaciju i ortopedska pomagala KBC-a Zagreb bili primljeni na prvu protetičku rehabilitaciju nakon amputacije noge zbog tumora. Prosječna dob bolesnika bila je 51 godina±17,11. Prema patohistološkom nalazu najčešći uzrok amputacije noge bio je osteosarkom. Prema razini amputacije najzastupljenija je bila transfemoralna amputacija (50%), a najmanje je bilo dezartikulacija u koljenu (8,7%). Prosječno je proteklo 108±67,05 dana od amputacije do početka protetičke rehabilitacije. Lokalne komplikacije na bataljku kod dolaska imalo je 15,2% bolesnika, a na utvarsku bol žalilo se njih 34,8%. Prosječno trajanje protetičke rehabilitacije bilo je 35±7,94 dana. Srednje dnevno korištenje proteze bilo je 5 h, a srednja brzina hoda 12 s/10 m. Kod dolaska na protetičku rehabilitaciju 10,9% pacijenata kretalo se u kolicima, 8,7% s pomoću hodalice, a ostali s dvije štake. Kod odlaska 89,1% pacijenata bilo je osposobljeno za hod s protezom i dvjema štakama, 4,4% za hod s jednom štakom, a 6,5% moglo se kretati s protezama bez štaka. Rezultatima protetičke rehabilitacije možemo biti zadovoljni jer je postignuta vrlo dobra mobilnost naših bolesnika te njihova neovisnost u aktivnostima svakodnevnog života.

Descriptors: Amputation – rehabilitation, statistics and numerical data; Lower extremity – surgery; Osteosarcoma – surgery; Bone neoplasms – surgery; Artificial limbs; Croatia

Summary. During the period of five years (2000–2004) we monitored 46 patients (25 males and 21 females) who were admitted to Clinical Institute for Rehabilitation and Orthopaedic Aids in Zagreb for the first prosthetic rehabilitation following the lower limb amputation which was caused by a tumour. The average age of patients was 51±17.11 years. According to the pathohistological diagnosis the most common cause of lower limb amputations was osteosarcoma. According to the level of amputation the most frequent was trans-femoral amputation (50%) and the least frequent was knee disarticulation (8.7%). The average number of days from the amputation to the beginning of prosthetic rehabilitation was 108±67.05. At the time of admission 15.2% of patients had local complications of the stump and 34.8% of patients complained of phantom pain. The average number of days of prosthetic rehabilitation was 35±7.94. The medium daily use of the prosthesis was 5 hours and the medium walking speed was 12 sec/10 m. At the time of admission for the prosthetic rehabilitation 10.9% of patients used a wheelchair, 8.7% walked with a walker and others with two crutches. At the time of discharge 89.1% of patients were able to walk with a prosthesis and two crutches, 4.4% with one crutch and 6.5% were able to walk without crutches. We can be satisfied with the results of prosthetic rehabilitation because patients regained mobility and full independence in performing their daily activities.

Liječ Vjesn 2006;128:139–143

Amputacije nogu zbog tumora zastupljene su u razmjerno malom broju u odnosu na ukupni broj bolesnika s amputacijama nogu.[1,2] Doprinos tomu danas čine brojni i različiti postupci zasnovani na kirurgiji spašavanja udova, od sigurne resekcije tumora u bloku s okolnim zdravim tkivom uz rekonstrukciju defekata koštanim ili stranim materijalima (endoproteze, ploče, intramedularne ili vanjske fiksacije), ili se obavlja biološka rekonstrukcija uz uporabu autologne ili homologne kosti ili nekoga drugog koštanog nadomjeska.[3]

Ovaj rad analizira neke osobitosti bolesnika kojima je zbog tumora učinjena amputacija noge, te neke posebnosti primarne protetičke rehabilitacije u Kliničkom zavodu za rehabilitaciju i ortopedska pomagala KBC-a Zagreb (u daljnjem tekstu Zavod). Za razliku od amputacija nogu uzrokovanih bolešću perifernih krvnih žila ili komplikacijom šećerne bolesti, koje zahvaćaju uglavnom gerijatrijsku populaciju, tumorske amputacije zahvaćaju sve dobne skupine pa i mlađu te radno sposobnu populaciju.[4] Kako amputacija uda nije samo gubitak tjelesnog integriteta, već amputacija zadire duboko i u psihičko i socijalno biće čovjeka, upravo je amputacija u spomenutoj populaciji vrlo važan problem.[5,6]

* **Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedska pomagala KBC-a Zagreb, Referalni centar RH za ortopedska pomagala – ISPO Croatia** (mr. sc. Neven Kauzlarić, dr. med.; prim. dr. sc. Miroslav Jelić, dr. med.; prim. mr. sc. Ida Kovač, dr. med.), **Klinika za ortopediju KBC-a Zagreb** (mr. sc. Robert Kolundžić, dr. med.), **Hrvatska liječnička komora** (Katarina Sekelj Kauzlarić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. N. Kauzlarić, Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedska pomagala, Božidarevićeva ll, 10 000 Zagreb

Primljeno 10. svibnja 2005., prihvaćeno 30. ožujka 2006.

Suvremena protetička rehabilitacija ima za cilj postići maksimalnu mobilnost osobe s onesposobljenošću nakon amputacije uda te omogućiti neovisnost u aktivnostima svakodnevnog života i potpunu reintegraciju u obitelj i društvo.[7]

Cilj je ovog rada pružiti kraći pregled stanja rehabilitacije bolesnika s tumorskom amputacijom u Republici Hrvatskoj, evidentirajući neke osnovne epidemiološke karakteristike i temeljne rezultate protetike.

Pacijenti i metode

U razdoblju od pet godina (1. 1. 2000.–31. 12. 2004.) primljeno je u Zavod 46 bolesnika na prvu protetičku rehabilitaciju nakon amputacije noge tumorske etiologije, iz različitih bolničkih centara u kojima su učinjene kirurške amputacije.

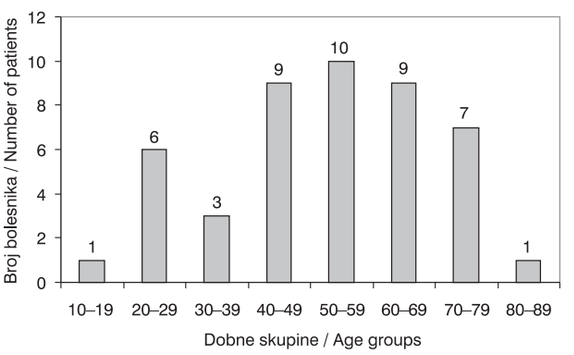
U okviru obrade pregledali smo medicinsku dokumentaciju, uzeli anamnezu i nakon pregleda zabilježili opći klinički status bolesnika i posebno lokalni status bataljka.

Promatrani su: dob i spol bolesnika, godišnja učestalost tumorskih amputacija u odnosu na promatrane godine, razina amputacije, uzrok amputacije prema patohistološkom nalazu tumora, broj dana potreban od amputacije do dolaska na rehabilitaciju, trajanje rehabilitacije, učestalost komplikacija kože i mekih tkiva na bataljku (dehiscencija, secernacija itd.) te prisutnost utvarske (fantomske) boli. Kod odlaska s rehabilitacije mjerili smo ukupno dnevno korištenje proteze u satima, brzinu hoda u sekundama na 10 metara te potrebu za korištenjem drugih pomagala. Podaci su obrađeni deskriptivnom statistikom u računalnom operativnom sustavu Microsoft Millenium 2000.

Rezultati

Na prvoj protetičkoj rehabilitaciji nakon amputacije noge zbog tumora bilo je 46 bolesnika u prosječnoj dobi od 51±17,11 godina. Bilo je 25 muškaraca s prosječnom dobi od 49,6±16,45 godina i 21 žena s prosječnom dobi od 52± 18,63 godine. Bolesnici su zastupljeni u svim dobnim skupinama (grafikon l), a najviše u dobnoj skupini od 50 do 59 godina (10, odnosno 21,7%). U promatranom razdoblju broj amputiranih zbog tumora u odnosu na ukupan broj novoprimljenih zbog amputacije nogu drugih uzroka se povećavao: 2000. = 5 (2,0%), 2001. = 6 (2,1%), 2002. = 12 (3,9%), 2003. = 10 (3,5%), 2004. = 13 (4,5%).

Prema razini amputacije najviše je bolesnika imalo transfemoralnu amputaciju (TF) (23 odnosno 50%), a najmanje ih je bilo s dezartikulacijom u koljenu (KD) (4 odnosno 8,7%). Podjednak je bio broj ispitanika u grupama s transtibijalnom amputacijom (TT) (21,7%) i dezartikulacijom u kuku (HD) (19,6%). Najveći broj žena i muškaraca imao je TF amputaciju (tablica 1).



Grafikon 1. *Broj bolesnika po dobnim skupinama*
Figure 1. *Number of patients by age groups*

Tablica 1. *Razine amputacija i spol*
Table 1. *Level of amputations and sex*

	Svi/All		M		F	
	N	%	N	%	N	%
TT	10	21,7	6	13,0	4	8,7
KD	4	8,7	3	6,5	1	2,2
TF	23	50,0	13	28,3	10	21,8
HD	9	19,6	3	6,5	6	13,0
Ukupno Total	46	100,0	25	54,3	21	45,7

M = muški / male F = žene / female; N = broj pacijenata / number of patients; TT = transtibijalna amputacija / trans-tibial amputation; KD = dezartikulacija u koljenu / knee disarticulation; TF = transfemoralna amputacija / trans-femoral amputation; HD = dezartikulacija u kuku / hip disarticulation

Tablica 2. *Zdravstvene ustanove gdje su učinjene amputacije i razina amputacije*
Table 2. *Health institutions where amputations have been done and level of amputations*

	Razine amputacije Level of amputations				Ukupno Total
	TT	KD	TF	HD	
Klinika za ortopediju KBC-a* Zagreb Department of orthopaedic surgery UHC** Zagreb	4	2	9	4	19
Klinika za tumore, Zagreb University Hospital for Tumours, Zagreb		1	1	3	5
Klinika za kirurgiju KBC-a Zagreb Department of General Surgery UHC** Zagreb			3	1	4
Klinička bolnica Split University Hospital Split			1	1	2
Klinička bolnica Dubrava, Zagreb University Hospital Dubrava, Zagreb	1		1		2
Klinika za ortopediju, Lovran Clinic for orthopaedic surgery, Lovran	1		1		2
Druge opće bolnice Other general hospitals	4	1	7		12
Ukupno/Total	10	4	23	9	46

* KBC – Klinički bolnički centar; ** UHC – University Hospital Center

Na tablici 2. prikazane su razine amputacija u odnosu na bolničke centre iz kojih su dolazili naši bolesnici. Iz podataka se vidi da se najsloženiji kirurški zahvati, dezartikulacije u kuku, rade u bolničkim centrima koji su kadrom i opremom osposobljeni za složene operacije.

Primarni tumori kostiju i zglobova bili su uzrok u 37 amputacija, dok je 9 amputacija bilo učinjeno zbog tumora kože odnosno mišića.

Prema patohistološkom nalazu najzastupljeniji je bio osteosarkom, u 12 amputacija nogu (tablica 3).

Prosječni broj dana od amputacije do dolaska na protetičku rehabilitaciju je 108±67,05.

Bolesnici koji su prije protetičke rehabilitacije bili i na tzv. općoj stacionarnoj rehabilitaciji u nekoj od specijalnih bolnica za rehabilitaciju dolazili su prosječno 122 dana na-

Tablica 3. *Uzroci amputacija nogu prema patohistološkoj dijagnozi*
Table 3. *Causes of lower limb amputations according to the pathohistological diagnosis*

Patohistološka dijagnoza Pathohistological diagnosis	N
Osteosarkom/Osteosarcoma	12
Karcinom/Carcinoma	6
Hondrosarkom/Chondrosarcoma	5
Histiocitofibrom/Histiocytofibroma	4
Fibrosarkom/Fibrosarcoma	3
Liposarkom/Lyposarcoma	3
Sinovijalni sarkom/Synovial sarcoma	3
Ewingov sarkom/Ewing's sarcoma	1
Limfosarkom/Lymphosarcoma	1
Plazmocitom/Plasmocytoma	1
Gigantocelularni tumor kosti/Giant cell tumour of bone	1
Hemangioendoteliom/Haemangioendothelioma	1
Hemangiopericitom/Haemangiopericytoma	1
Neurilemom/Neurilemmoma	1
Leiomiosarkom/Leiomyosarcoma	1
Rabdomiosarkom/Rhabdomyosarcoma	1
Melanom/Melanoma	1

kon amputacije na protetičku rehabilitaciju, a oni koji takvu rehabilitaciju nisu proveli dolazili su 3 tjedna ranije (prosječno 103 dana nakon amputacije).

Protetička rehabilitacija u Zavodu trajala je prosječno 35±7,94 dana.

Lokalne komplikacije na koži i mekim tkivima bataljka imalo je 7 bolesnika (15,2%). Tijekom protetičke rehabilitacije lokalne komplikacije na bataljku potpuno su sanirane kako bi bolesnici bili osposobljeni za opterećenje bataljka i korištenje proteze.

Na utvarsku bol kod dolaska žalilo se 16 bolesnika (34,8%). Njezina učestalost smanjivala se proporcionalno duljinom rehabilitacije, odnosno dnevnom uporabom proteze, a zabilježeno je i manje trošenje potrebnih analgetika tijekom protetičke rehabilitacije.

Srednje dnevno korištenje proteze na kraju protetičke rehabilitacije iznosilo je 5 h (raspon 3–8 h), a srednja brzina hoda 12 sekundi na 10 metara (raspon 8–18 s/10 m). Podjelom ispitanika u dvije skupine, s nižim (TT i KD) i višim razinama amputacija (TF i HD), zabilježili smo da su ispitanici s nižim razinama amputacije imali bolje rezultate srednjega dnevnog korištenja proteze, tj. 6 h (raspon 4–8 h) te veću srednju brzinu hoda, tj. 9 s/10 m (raspon 8–13 s/10 m), dok je u ispitanika s višim razinama amputacija (TF i HD) srednje dnevno korištenje proteze 5 h (raspon 3–8 h), a srednja brzina hoda bila je 12 s/10 m (raspon 10–18 s/10 m).

Kod dolaska na protetičku rehabilitaciju 10,9% bolesnika bilo je pokretno samo u invalidskim kolicima, a 8,7% rabilo je hodalicu, ostali su hodali uz pomoć štaka. Kod odlaska 89,15% bolesnika je pri hodu s protezom rabilo dvije štake, 4,4% jednu štaku, a 6,5% je svladalo hod s protezom bez pomoći štaka (tablica 4).

Svi su bolesnici svladali hod po stubama i neravnom terenu te su bili potpuno osposobljeni za samostalno navlačenje i skidanje proteze, a to je sve postignuto za prosječno 35 dana protetičke rehabilitacije. Na kraju rehabilitacije zabilježili smo dobar rehabilitacijski ishod u samostalnosti i mobilnosti, što su bitni preduvjeti u aktivnostima svakodnevnog života.

Tablica 4. *Uporaba pomagala za kretanje kod dolaska i odlaska s protetičke rehabilitacije*
Table 4. *Use of walking aids at time of admission and dicharge from prosthetic rehabilitation*

Pomagalo za kretanje Walking aids	Dolazak Admission		Odlazak Discharge	
Invalidska kolica/Wheelchair	5	10,9		
Hodalica/Walker	4	8,7		
Dvije štake/Two crutches	37	80,4	41	
Jedna štaka/One crutch			2	4,4
Bez pomagala/Without aids			3	6,5
Ukupno/Total	46	100,0	46	100,0

Rasprava

Amputacije nogu zbog tumorskih bolesti čine mali broj u ukupnom broju amputacija. Prema podacima iz literature broj tumorskih amputacija se smanjuje zahvaljujući novom pristupu u liječenju. Naime, u cilju spašavanja uda sve se češće izvode resekcije tumora u bloku te rekonstrukcija defekta na različite načine, tj. broj resekcija raste, a amputacija pada.[8] Međutim, kako u svom radu bilježimo godišnje povećanje broja bolesnika upućenih na protetičku rehabilitaciju nakon amputacije noge zbog tumorske bolesti, razlog tomu se može tražiti u povećanju ukupnog broja tumora kostiju, ali i većem upućivanju na protetičku rehabilitaciju s obzirom na bolje liječenje i vjerojatan povećani očekivani vijek preživljavanja.

U Hrvatskoj su 2000.godine tumorske amputacije činile 2,0% od ukupnog broja novoprimljenih pacijenata na protetičku rehabilitaciju,[2] no kroz promatrani period broj novoprimljenih nakon takvih amputacija je rastao te je 2004. godine iznosio 4,5% od ukupnog broja novoprimljenih bolesnika. Slična je situacija i u europskim ili razvijenim zemljama. No, u literaturi se može naći podatak da, primjerice u Tanzaniji, 8,7% pacijenata dolazi na protetičku rehabilitaciju nakon amputacije zbog tumora,[9] dok s druge strane u Tajvanu 1997. godine ni jednom pacijentu s amputacijom noge uzrok nije bila tumorska bolest.[10]

Prosječna dob naših bolesnika bila je 51±17,11 godina, a slični se podaci nalaze i kod drugih autora.[11] No, za razliku od amputacija nogu uzrokovanih bolestima cirkulacije koje se javljaju u starijim dobnim skupinama,[1,2] amputacije zbog tumora prisutne su u svim dobnim skupinama, što znači da su zahvaćene i dobne skupine koje su još na školovanju ili su radno aktivne osobe.[4] Stoga je osobito važna pravodobna i kvalitetna protetička rehabilitacija kako bi takve osobe mogle nastaviti svoje školovanje odnosno obavljati radne aktivnosti.[12,13]

Ferrapie i suradnici u svojoj su retrospektivnoj studiji utvrdili da je 50% amputiranih zbog tumorske bolesti nogu imalo preživljavanje dulje od 5 godina. Praktički, kod svih amputiranih bile su indicirane proteze za visoku razinu aktivnosti kako bi se nakon uspješne protetičke opskrbe pružila maksimalna mogućnost za što uspješniju psihosocijalnu reintegraciju.[11]

Razina amputacije, u pravilu, uvjetovana je agresivnošću tumora te njegovom lokacijom. Većinom su amputacije nogu visoke razine, tj. transfemoralne i dezartikulacije u kuku (tablica 1). Slične podatke navode i drugi autori, a u jednoj studiji nalaze se samo transfemoralne amputacije te dezartikulacije u kuku.[11] U našoj studiji dezartikulacije u kuku rađene su na ortopedskim i kirurškim odjelima Kliničkih centara u Zagrebu i Splitu te u Klinici za tumore u Za-

grebu, što je razumljivo jer dezartikulacije u kuku su složeni kirurški zahvati koji zahtijevaju izvrsnu vještinu, umijeće i iskustvo operatera.

Podaci o uzroku amputacija nogu, prema patohistološkom nalazu, u drugih autora razlikuju se od naših podataka. U našoj studiji najzastupljeniji su bili osteosarkomi, dok su u jednoj studiji francuskih autora najzastupljeniji bili histiocitofibromi, u čak 50% uzroka amputacije noge.[11] No, ako promatramo podjelu tumora prema patohistološkoj dijagnostici na tumore vezivnog tkiva kao zasebnu grupu u primarnim tumorima kostiju, u tom su slučaju tumori vezivnog tkiva na drugom mjestu u našoj studiji, tj. ukupno ih je 10 (4 histiocitofibroma, 3 fibrosarkoma i 3 liposarkoma).

Broj dana od amputacije do protetičke rehabilitacije iznimno je važan. Produljenjem tog perioda povećava se rizik od pojave kontraktura u susjednim zglobovima, učestaliji je broj padova koji kod amputiranih izazivaju oštećenja mekih tkiva bataljka te dehiscenciju rane, što sve otežava protetičku opskrbu.[15] Osim navedenoga dolazi do demotiviranosti bolesnika, što može izazvati teže posljedice i na psihu bolesnika, koji je već pod ozbiljnim stresom nakon kirurškog zahvata, kao i saznanjem o težini vlastite bolesti.[6,7,16]

Upućivanje bolesnika na tzv. opću medicinsku rehabilitaciju u specijalne bolnice za rehabilitaciju (tzv. toplice) nepotrebno produljuje vrijeme od amputacije do početka protetičke rehabilitacije, što je pokazala i naša studija. Znakovito je da su bolesnici koji su bili na tzv. općoj rehabilitaciji dolazili na protetičku rehabilitaciju 3 tjedna kasnije, što upravo odgovara njezinom trajanju u toplicama. O suvišnosti takve opće rehabilitacije govori i činjenica da se bolesnici podjednako kreću pomagalima kod dolaska na protetičku rehabilitaciju, bez obzira na to jesu li ili nisu bili na tzv. općoj rehabilitaciji.[2]

Naravno, postoje i medicinski opravdani razlozi koji dovode do produljenja perioda od amputacije do protetičke rehabilitacije, primjerice provođenje intenzivne kemoterapije, ili jači kondicijski pad bolesnika uzrokovan samom bolesti.

Stoga je važno napomenuti da bi trebalo poštivati algoritam rehabilitacijskih postupaka nakon amputacija udova i protetičku fazu rehabilitacije (primjenu proteze) započeti između 4. i 8. tjedna od amputacije ako su sanacija bataljka i opći oporavak bolesnika uredni. U odnosu na imedijatnu primjenu proteze, u svom modelu rada zalažemo se za spomenutu ranu protetičku rehabilitaciju, a takvu u većini provode i sve europske i razvijene zemlje. Kod bolesnika u mlađoj i srednjoj dobi protetiku je moguće započeti već četvrtog tjedna nakon amputacije. Primarnu protetičku fazu rehabilitacije moguće je provesti samo u specijaliziranoj ustanovi koja raspolaže prostorom, kadrom i tehničkom opremom za provođenje rehabilitacijskog programa za amputirane te nije potrebno bolesnike upućivati na tzv. opću rehabilitaciju u specijalne bolnice za rehabilitaciju. Dakle, preporučuje se bolesnika s amputacijom uda, u slučaju uredne sanacije bataljka i dobrog općeg stanja, otpustiti na kućnu njegu, a rehabilitaciju započetu na kirurškom ili ortopedskom odjelu, odmah nastaviti kod kuće. S fizioterapeutom se kod kuće provode respiratorne vježbe, vertikalizacija pacijenta uz štake ili hodalicu, vježbe koordinacije i samozbrinjavanja, vježbe za jačanje muskulature bataljka i sprječavanja kontrakture te bandažiranje bataljka, kao priprema za protetičku opskrbu. U sklopu opće terapije potrebna je tromboprofilaksa i analgetska terapija, a kod tumorskih bolesnika i onkološka kontrola. Nakon vađenja šavova i uredne sanacije bataljka, bolesnika je moguće uputiti u protetičku ambulantu našeg Zavoda radi pregleda ili predbilježbe za prijam, ili prijam dogovoriti drugim sredstvima komunikacije. U slučaju slabog zdravstvenog i kondicijskog statusa bolesnika preporučuje se umjesto kućne njege provesti tzv. produženo liječenje u adekvatnoj bolnici, a nakon oporavka uputiti pacijenta na protetičku rehabilitaciju.

Lokalne komplikacije bataljka otežavaju protetičku opskrbu jer se povećava mogućnost pogoršanja same komplikacije. U treningu hoda s protezom tada se primjenjuju razne tehničke preinake na samom ležištu i protezi što ovisi, među ostalim, i o umijeću inženjera protetike. Lokalne komplikacije na bataljku mogu se pojaviti i tijekom škole hoda zbog neadekvatnog ležišta te stoga bataljak nakon svakog treninga hoda moraju pregledati stručne osobe. Postoje i komplikacije koje se javljaju nekoliko mjeseci nakon završene protetičke rehabilitacije, obično zbog hipotrofije ostatne muskulature i posljedično tomu neadekvatne retencije ležišta. Takve komplikacije mogu se prevenirati pravodobnim navlačenjem više navlaka za bataljak odnosno korekcijom ležišta, a u krajnjem slučaju i njegovom izmjenom.

Utvarska bol javlja se u manjem dijelu bolesnika nakon amputacije noge. U našem se iskustvu pokazalo da s postupnim povećanjem sati korištenja proteze, odnosno povećanjem dana korištenja proteze utvarska bol postupno nestaje. Takve rezultate imaju i drugi autori, a primjena nesteroidnih antireumatika, analgetika i psihofarmaka, te primjena različitih fizikalnih procedura nije bitno utjecala na smanjenje utvarske boli.[17] Naime, ključno je bilo nošenje proteze, tj. postupno prihvaćanje osobe s amputiranom nogom da proteza nije samo tehničko pomagalo, već je ona sastavnica njegova tijela koja mu omogućava kretanje.[18–20]

Srednjim dnevnim korištenjem proteze kod otpusta s protetičke rehabilitacije od 5h, možemo biti zadovoljni, jer to znači da su naši bolesnici mogli tijekom dana obaviti sve nužne aktivnosti svakodnevnog života, odnosno imali su dobru mobilnost, što ih je činilo neovisnima. Takva izvješća nalazimo i kod drugih autora.[21–23] Srednja brzina hoda od 12 sekundi na 10 metara u ispitanika s višim razinama amputacija, adekvatna je brzini hoda od 3 km/h. što predstavlja odličan rezultat u odnosu na normalan hod čovjeka koji iznosi 5,28–5,76 km na sat.[24] Uzimajući u obzir da su naši pacijenti hodali s protezom te tom prilikom iziskivali veći energetski utrošak i do 80% u odnosnu na potrošnju energije u hodu zdravog čovjeka,[25] njihova je mobilnost izvrsna. Odličan rezultat hoda takvom brzinom potkrepljuje i činjenica da se tek vrhunski pripremljeni športaši s TF razinom amputacije za Paraolimpijske igre mogu kretati prosječnom brzinom hoda od 9 s/10 m.[26]

Kod otpusta s rehabilitacije većina bolesnika kretala se s protezom uz pomoć štaka, s time da je bio svladan hod po stubama i neravnom terenu, tako da su bili pripremljeni za hod u okolini u kojoj žive. Naši rezultati kod bolesnika na kontrolnom pregledu pokazuju da su oni povećali dnevno korištenje proteze, te smanjili potrebu za uporabom štaka, što je bitan parametar uspješnosti protetičke opskrbe.

Rad je napravljen u Kliničkom zavodu za rehabilitaciju i ortopedska pomagala KBC-a Zagreb.

LITERATURA

1. *Lusardi MM, Nielsen CC*. Orthotics and Prosthetics in Rehabilitation. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000, str. 328.
2. *Kauzlarić N, Sekelj-Kauzlarić K, Jelić M*. Experience in prosthetic suplly of patients with lower limb amputation in Croatia. Prosthet Orthot Int 2002;26:93–100.

3. *Kolundžić R, Smerdelj M, Bergovac M, Orlić D*. Hitna stanja kod tumora sustava za kretanje u djece i odraslih. Liječ Vjesn 2005;127: 202–6.
4. *Jelić M, Kovač I*. Rehabilitacija osoba s amputacijom udova. U: Georgievski-Bobinac, ur. Fizikalna medicina i rehabilitacija u Hrvatskoj. Zagreb: Naklada Frank; 2000, str. 123–41.
5. *Linić Z*. Značaj molitve i pomoć svećenika tijekom rehabilitacije ozlijeđenih u ratu. Klin Med 1992;1(1):18–22.
6. *Rybarczyk BD, Nyenhuis DL, Nicholas JJ, Schulz R, Alioto RJ, Blair C*. Social discomfort and depression in a sample of adults with leg amputation. Arch Phys Med Rehabil 1992;73:1169–73.
7. *Jelić M, Reuben E*. Rehabilitation Following Major Traumatic Amputation of Lower Limbs – A Review. Physic Rehab Med 2003;15:235–52.
8. *Orlić D, Smerdelj M, Kolundžić R*. Tumori koštanog sustava. Medicus 2002;10:2:225–36.
9. *Loro A, Franceschi F*. Prevalence and causal conditions for amputation surgery in the third world: ten years experience at Dodoma Regional Hospital, Tanzania. Prosthet Orthot Int 1999;23:217–24.
10. *Chen SY, Chie WC, Lan C, Lin MC, Lai JS, Lien IN*. Rates and characteristics of lower limb amputations in Taiwan, 1997. Prosthet Orthot Int 2002;26:7–14.
11. *Ferrapie AL, Brunel P, Besse W, Altermatt E, Bontoux L, Richard I*. Lower limb proximal amputation for a tumour: a retrospective study of 12 patients. Prosthet Orthot Int 2003;27:179–85.
12. *Pohjolainen T, Alaranta H, Karkkainen M*. Prosthetic use and functional and social outcome following major lower limb amputation. Prosthet Orthot Int 1990;14:75–9.
13. *Ozyalcin H, Sesli E*. Temporary prosthetic fitting for below-knee amputation. Prosthet Orthot Int 1989;13:86–90.
14. *Eldar R*. Preparedness for medical rehabilitation of casualties in disasters situations. Disabil Rehabil 1997;19(12):547–51.
15. *Kovač I*. Rehabilitacija osoba s amputacijom udova. Fizioterapija 1998; 1(2):14–7.
16. *Breakey JW*. Body Image: The Lower-Limb Amputee JPO 1997;9: 58–66.
17. *Rognoni A, Contardi A, Varalda E*. The management of »phantom limb syndrome« in patients with lower limb amputation, U: Abstract book. 2rd Mediterranean Congress of Physical Medicine and Rehabilitation. Valencia, 1998, str. 296.
18. *Dawis RW*. Phantom sensation, phantom pain and stump pain. Arch Phys Med Rehabil 1993;74:79–91.
19. *Wartan SW, Hamann W, Wedley JR, McColl I*. Phantom pain and sensation among British veteran amputees. Brit J Anaesth 1997;78:652–58.
20. *Zwettl JH*. Immediate post-operative prostheses and temporary prosthetics. U: More WS, Malone JM, ur. Lower Extremity Amputation. Philadelphia: W. B. Saunders; 1984, str. 177–207.
21. *Nissen SJ, Newman WP*. Factors influencing reintegration to normal living after amputation. Arch Phys Med Rehabil 1992;73:548–51.
22. *Jensen JS, Raab W*. Clinical field testing of trans-femoral prosthetic technologies: resin-wood and ICRC-polypropylene. Prosthet Orthot Int 2004;28:141–51.
23. *Burger H, Marinček Č*. The life style of young persons after lower limb amputation caused by injury. Prosthet Orthot Int 1997;21:35–9.
24. *Gluhak D*. Škola hoda. Fizioterapija 1998;1(2):30–2.
25. *Roth JE, Park KL, Sullivan WJ*. Cardiovascular Disease in Patients With Dysvascular Amputation. Arch Phys Med Rehabil 1998;79:205–15.
26. *Burkett B, Smeathers J, Barker T*. Walking and running inter-limb asymmetry for Paraolympic trans-femoral amputees, a biomechanical analysis. Prosthet Orthot Int 2003;27:36–47.

SINDROM KARPALNOG KANALA – MEDICINSKE I EKONOMSKE PREDNOSTI PRAVODOBNOG OPERATIVNOG LIJEČENJA

THE CARPAL TUNNEL SYNDROME: MEDICAL AND ECONOMIC ADVANTAGES OF WELL-TIMED SURGICAL TREATMENT

RANKO BILIĆ, ROBERT KOLUNDŽIĆ, VLADIMIR TRKULJA, TOMISLAV CRNKOVIĆ, ANA VUKOVIĆ*

Deskriptori: Sindrom karpalnog kanala – kirurgija, ekonomija

Sažetak. Sindrom karpalnog kanala ponešto je zapostavljen medicinski, ali i ekonomski problem, a kirurški zahvat jedna je od terapijskih mogućnosti. U ovoj retrospektivnoj studiji analizirani su ishodi kirurškog liječenja u 114 konsekutivnih bolesnika (154 šake). Prije operacije, bolesnici su liječeni fizikalnom terapijom (96% slučajeva) i često su bili na bolovanju (42% slučajeva). Uoči operacije bol u šaci bila je jaka (medijan 7 na ljestvici 0–10), a funkcija bitno smanjena (medijan 2 na ljestvici 0–10). Nakon operacije (6–12 mjeseci), bol je bila slabija (razlika –5,0, 95% GP –5,5, –4,5, p<0,001), a funkcija bolja (razlika 4,5, 95% GP 4,0, 5,0, p<0,001). Dulje vrijeme proteklo od javljanja obiteljskomu liječniku do dolaska ortopedu (u 48% slučajeva >1 g.) bilo je nezavisni negativni prediktor za uspjeh operacije. Ukupna razlika troškova bolovanja i fizikalnih terapija prije i nakon operacije procijenjena je u naših bolesnika na približno 269.030,00 do nešto više od 375.315,00 €. Za postizanje boljih medicinskih i ekonomskih rezultata, u bolesnika sa sindromom karpalnog kanala kojima je nužno kirurško liječenje, potrebno je skratiti razdoblje od njihova ulaska u sustav zdravstvene zaštite do samog liječenja.

Descriptors: Carpal tunnel syndrome – surgery, economics

Summary. Carpal tunnel syndrome (CTS) is a somewhat neglected medical and economic problem, and surgery is one of the therapeutic options. We analyze the outcomes of surgical treatment in 114 consecutive patients (154 hands). Before the

* **Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb** (prof. dr. sc. Ranko Bilić, dr. med.; mr. sc. Robert Kolundžić, dr. med.), **Zavod za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (dr. sc. Vladimir Trkulja, dr. med.), **Opća županijska bolnica Požega** (Tomislav Crnković, dr. med.), **Opća bolnica »Dr. Ivo Pedišić«, Sisak** (Ana Vuković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. R. Kolundžić, Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb, Šalata 6, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Primljeno 10. lipnja 2005., prihvaćeno 7. prosinca 2005.

surgery, physical therapy was implemented (96% cases) and the patients were frequently on a sick leave (42% cases). Immediately before the surgery, the patients suffered intensive pain (median 7 on a 0–10 scale), and had a reduced hand function (median 2 on a 0–10 scale). After the surgery (6–12 months), the pain was reduced (difference –5.0, 95% CL –5.5, –4.5, p<0.001), and the function improved (difference 4.5, 95% CLs 4.0, 5.0, p<0.001). Longer time interval between referral to a primary care physician and referral to an orthopeadic surgeon (>1 year in 48% of the cases) was an independent negative predictor for these outcomes. Total difference in costs for sick leaves and physical therapies between the pre- and postoperative periods was estimated at approximately 269.030,00 to over 375.315,00 euros. The time between the entrance into the healthcare system and recognition of the need for surgical treatment of CTS needs to be reduced in order to get better medical and economic results.

Liječ Vjesn 2006;128:143–149

Sindrom karpalnog kanala najčešći je kanalikularni sindrom i jedan od najčešćih oblika kompresivne neuropatije u ljudi. Očituje se ispadima u inervacijskom području živca medijanusa.[1] Poznat je niz stanja koja pogoduju nastanku sindroma karpalnog kanala, a ona uključuju hormonalne promjene u trudnoći, dugotrajno uzimanje hormonskih kontraceptiva, akromegaliju, cirkulacijske poremećaje, mehanički nadražaj živca u kanalu zbog, primjerice, loše sraslog prijeloma distalnog radijusa ili ganglioma, metaboličke bolesti poput šećerne bolesti, autoimunosne bolesti poput reumatoidnog artritisa, uremiju, upale tetivnih i zglobnih ovojnica, degenerativne promjene zgloba i slično. Međutim, u većini slučajeva nije moguće identificirati neki ključni etiopatogenetski čimbenik te se govori o idiopatskom sindromu, odnosno o stanju koje je vrlo vjerojatno manifestacija sindroma prenaprezanja (npr. »sindrom krojačeve ruke«).[2–5] Za dijagnostiku je od izuzetnog značenja prepoznavanje kliničke slike koja je vrlo šarolika i ponajprije ovisi o trajanju i jačini pritiska na živac.[6] Smetnje osjeta su prvi i najstalniji simptom i pojavljuju se u 80% oboljelih.[4] Jedan od češćih simptoma je bol koja je izraženija noću te može bolesnika i buditi. Također, česte su parestezije u obliku trnaca, mravinjanja, peckanja ili žarenja. Motoričke smetnje u inervacijskom području živca medijanusa nastaju u bolesnika s dugotrajnom i intenzivnom kompresijom živca, a smetnje motiliteta očituju se kao nespretnost i nesigurnost pokreta te hvatanja prstima i palcem.[7–9] Hipotrofija radijalne skupine tenarnih mišića pojavljuje se u oko 40% bolesnika sa sindromom karpalnog kanala.[1] Klinička dijagnostika uvelike se temelji na prepoznavanju triju osnovnih simptoma (poremećaj osjeta, motiliteta i atrofija mišića šake), a odlučujuća je neurofiziološka obrada živca s pomoću koje se može odrediti točno mjesto kompresije.[10–12] Pravodobna dijagnoza i liječenje sindroma karpalnog kanala bitni su, jer dulje trajanje bolesti i dugotrajnija kompresija, osim subjektivnih tegoba, pogoduju težem oštećenju živca i smanjuju izglede uspješnog liječenja. To rezultira smanjenom radnom sposobnošću te individualnim i širim društvenim ekonomskim posljedicama.[13–16] Međutim, rašireno je mišljenje da se u svakodnevnoj praksi vrlo često ne ostvaruje načelo pravodobne dijagnoze, odnosno pravodobnog i odgovarajućeg liječenja.[17–20]

Cilj rada je analizirati tijek bolesti te ustanoviti medicinske i ekonomske ishode kirurškog liječenja u skupini bolesnika sa sindromom karpalnog kanala.

Ispitanici i metode

Ova retrospektivna studija uključila je 114 bolesnika i ukupno 154 šake koji su od siječnja 1999. godine do svibnja 2004. godine kirurški liječeni u Klinici za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkoga bolničkog centra u Zagrebu zbog klinički i elektrofiziološki potvrđenog sindroma karpalnog kanala. Izabrani su iz baze podataka Klinike po jednostavnom kriteriju da im je mjesto boravka Zagreb ili okolica, kako bi bez posebnih troškova mogli pristupiti u Kliniku, budući da nismo raspolagali financijskim sredstvima za eventualnu nadoknadu troškova. Ispitanici su pismenim putem pozvani da pristupe u Kliniku u studenome/prosincu 2004. g. radi evaluacije. Svi su se odazvali pozivu te je, uz informirani pristanak, ispunjen standardizirani upitnik u svrhu prikupljanja podataka o: a) vremenu proteklom od pojave prvih simptoma bolesti do odlaska liječniku opće prakse (kategorije: do 3 mjeseca, >3 do 6 mj., >6 do 12 mj., >12 do 18 mj., >18 do 24 mj., >24 mj.; b) vremenu proteklom od posjeta liječniku opće prakse do odlaska na specijalistički ortopedski pregled (kategorije kao pod a); c) vremenu proteklom od prvog dolaska ortopedu do operativnog liječenja (kategorije kao pod a); d) vremenu provedenom na bolovanju prije operativnog liječenja (kategorije: bez bolovanja ili bolovanje, uz razdiobu kao pod a); e) broju ciklusa od po 10 fizikalnih terapija provedenih prije operativnog liječenja (kategorije: bez fizikalne terapije, ili terapije od 1 do 6 ciklusa); f) vremenu provedenom na bolovanju nakon kirurškog zahvata (kategorije kao pod d); g) broju ciklusa fizikalne terapije provedenih nakon kirurškog zahvata (kategorije kao pod e). Također, uz odgovarajuće objašnjenje, ispitanici su na vizualnoj analognoj skali ocijenili intenzitet boli (od 0 – posve bez bolova do 10 – vrlo jaka bol) i stupanj funkcionalnosti oboljele šake (od 0 – potpuno bez funkcije do 10 – puna funkcija) u razdoblju neposredno prije i 6–12 mjeseci nakon operativnog liječenja, tj. nakon provedene postoperativne rehabilitacije te zadovoljstvo sveukupnim ishodom kirurškog zahvata (od 0 – posve nezadovoljan do 10 – potpuno zadovoljan). Sve upitnike primijenio je isti istraživač (RK), pruživši svim ispitanicima iste instrukcije.

Za prikaz podataka rabljene su metode deskriptivne statistike. Za ocjenu medicinskog ishoda liječenja određena je razlika rezultata ocjene boli i funkcije šake na vizualnoj analognoj skali između stanja 6–12 mjeseci nakon operacije i neposredno uoči operacije (medijan razlika i približne 95%-tne granice pouzdanosti po Wilcoxonovoj metodi). Promjene od najmanje 3 stupnja skale, dakle smanjenje intenziteta boli za najmanje 3 stupnja, odnosno unaprjeđenje funkcije za najmanje 3 stupnja skale *a priori* su definirane kao promjene koje se mogu smatrati praktično važnima. Da bismo istražili čimbenike koji su utjecali na uspješnost kirurškog liječenja, ishod »razlika između stanja nakon operacije i stanja prije operacije iznosi najmanje 3 stupnja skale (da/ne)«, analiziran je binarnom logističkom regresijom (posebno za bol i posebno za funkciju), uz sljedeće nezavisne varijable: dob u vrijeme operacije (u godinama), spol (M/Ž), zahvaćenost dominantne ruke (da/ne), u sklopu zahvata izvedena je i epineurektomija (da/ne), stanje boli (funkcije) prije operacije (stupnjevi skale), vrijeme proteklo od

javljanja liječniku primarne zaštite do dolaska ortopedu (3 razine: do 3 mj.; >3 do 6 mj.; >6 mj.).

Za ocjenu ekonomskih ishoda liječenja izračunani su približni troškovi konzervativnih postupaka (fizikalne terapije) provedenih prije i nakon kirurškog liječenja, odnosno približni troškovi nastali zbog izostanka bolesnika s posla (bolovanje). Upotrijebljen je NCSS 2004 (NCSS, Kaysville, Utah, SAD) statistički program.

Rezultati

Ukupno je analizirano 114 bolesnika (88 žena, 26 muškaraca) i 154 šake (40 bolesnika liječeno je zbog obostranog sindroma). Od 154 operirane šake, 85 (55%) bilo je na dominantnoj ruci, a bolesnici su u vrijeme operacije bili u dobi od 22 do 78 godina (52,3±11,4). U 91 šaci (59%) sindrom je ocijenjen idiopatskim, vjerojatno povezan s prenaprezanjem, dok su u ostalih bolesnika kao bitni etiološki čimbenici identificirani razni lokalni ili sistemski poremećaji ili bolesti (tablica 1).

Samo u 8/154 slučaja (5,2%) je od pojave simptoma do operativnog liječenja proteklo je manje od 2 godine (12–24 mjeseca). Od pojave prvih simptoma do javljanja liječniku obiteljske medicine u većini slučajeva (72%) proteklo je više od 2 godine (slika 1A). Od javljanja liječniku obiteljske medicine do dolaska ortopedu najčešće (26% slučajeva) prošlo je više od 2 godine, pri čemu su bolesnici samo u 52% slučajeva upućeni ortopedu unutar jedne godine od javljanja liječniku obiteljske medicine, a samo u 7% slučajeva unutar 3 mjeseca (slika 1B). Od prvog pregleda ortopeda do operativnog liječenja najčešće je prošlo 6–12 mjeseci (45% slučajeva), odnosno, operativno je liječenje provedeno unutar jedne godine od prvog pregleda ortopeda u 91,5% slučajeva, a u 24% slučajeva unutar 3 mjeseca (slika 1C).

U 65 slučajeva (42%) bolesnici su tijekom preoperativnog razdoblja liječenja bili na bolovanju, najčešće (20 slučajeva ili 13%) 3–6 mjeseci (slika 2A). U praktično svim slučajevima (148 ili 96,1%) bolesnici su tijekom preoperativnog razdoblja liječeni fizikalnom terapijom, a u najvećem broju slučajeva (45 slučajeva ili 29,5%) provedeno je 6 ciklusa od po 10 terapija (slika 2B).

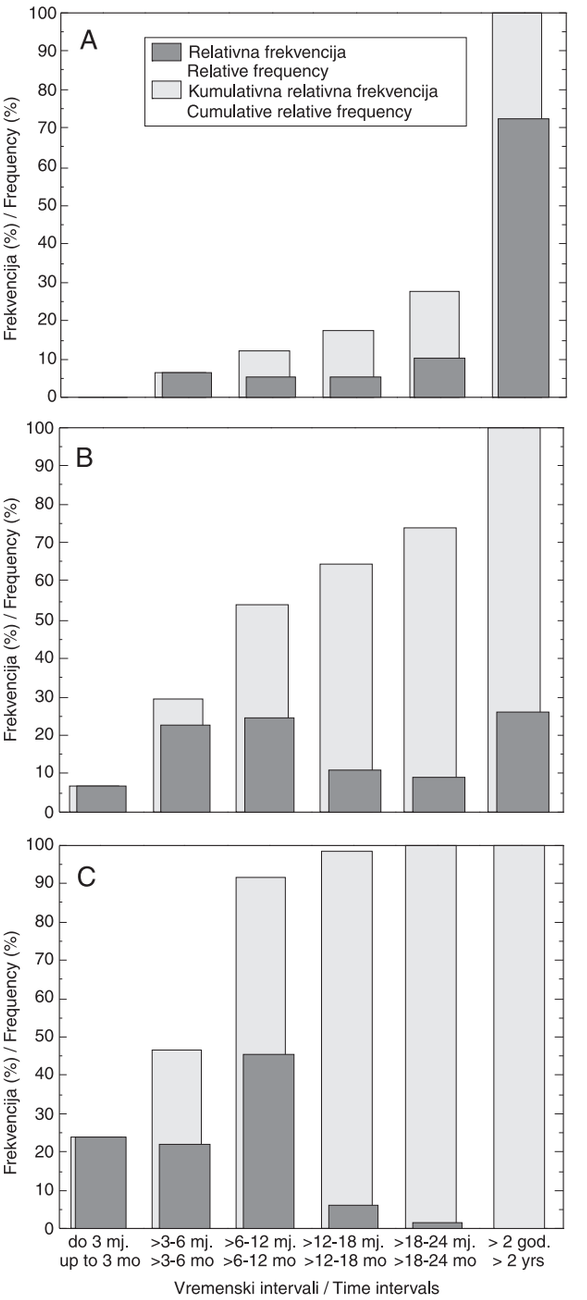
Nakon kirurškog zahvata, svi su bolesnici prošli jednaki postoperativni tretman – 2 ciklusa od po 10 fizikalnih terapija, te jedan mjesec bolovanja.

Prema vlastitoj procjeni, uoči operacije bolesnici su trpjeli intenzivnu bol u šaci – medijan vrijednost 7 na ljestvici od 0 (bez boli) do 10 (izrazito jaka bol), a funkcija šake bila je vrlo ograničena – medijan vrijednost 2 na ljestvici od 0 (bez funkcije) do 10 (puna funkcija). Stanje 6–12 mjeseci

Tablica 1. *Podioba šaka (N=154) prema najvjerojatnijem glavnom etiološkom čimbeniku za nastanak sindroma*

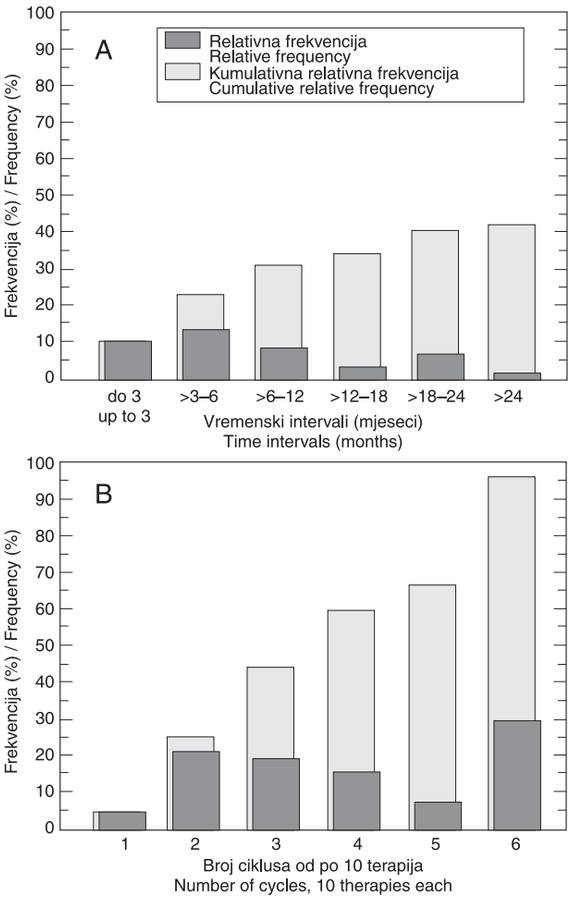
Table 1. *Distribution of hands (N=154) in respect to the most probable main etiological factor for the syndrome occurrence*

Čimbenik / Factor	Šake / Hands n (%)
Nepoznat, povezano s radnim opterećenjem (prenaprezanje?) / Idiopathic, work-related (overuse syndrome?)	91 (59,1)
Reumatoidni artritis (RA) / Rheumatoid arthritis (RA)	16 (10,4)
Dijabetes melitus (DM) / Diabetes mellitus (DM)	11 (7,1)
Loše sraštavanje prijeloma distalnog dijela radijusa / Ill-healed distal radial fracture	12 (7,9)
RA i DM / RA and DM	6 (3,9)
RA ili DM ili loše sraštavanje + sindrom prenaprezanja / RA or DM or ill-healed radial fracture + overuse syndrome	11 (7,1)
Ostalo (psorijatični artritis, morbus Bechterew, hemodijaliza, nespecificirano) / Other (psoriatic arthritis, morbus Bechterew, hemodialysis, unspecified)	7 (4,6)



Slika 1. *Razdioba bolesnika sa sindromom karpalnog kanala (154 liječene šake) s obzirom na vrijeme proteklo: A. Od pojave prvih simptoma bolesti do javljanja liječniku obiteljske medicine; B. Od javljanja liječniku obiteljske medicine do prvog pregleda ortopeda; C. Od prvog pregleda ortopeda do operativnog liječenja*

Figure 1. *Frequency distribution of patients with carpal tunnel syndrome (154 treated hands) regarding the time elapsed: A. From the occurrence of the first symptoms till the referral to a primary care physician; B. From the referral to the primary care physician till the referral to an orthopedic surgeon; C. From the first visit to an orthopedic surgeon till the surgical treatment*



Slika 2. *Razdioba bolesnika sa sindromom karpalnog kanala prema: A. Vremenu trajanja bolovanja tijekom preoperativnog razdoblja bolesti. Ispitanici su bili na bolovanju u ukupno 65 slučajeva (42%); B. Broju 10-dnevnih ciklusa fizikalne terapije provedenih u preoperativnom razdoblju liječenja. Fizikalne terapije provođene su u ukupno 148 slučajeva (96,1%)*

Figure 2. *Frequency distribution of cases of carpal tunnel syndrome regarding: A. The time spent on a sick leave during the preoperative period. Patients were on a sick leave in 65 cases (42%); B. The number of 10-day physical therapy cycles implemented during the preoperative period. Physical therapies were implemented in 148 cases (96.1%)*

Tablica 2. *Intenzitet boli i funkcija oboljele šake (N= 154) neposredno prije i 6–12 mjeseci nakon operativnog liječenja: subjektivna ocjena na vizualnoj analognoj skali (0 = nema boli / nema funkcije; 10 = izrazito jaka bol / normalna funkcija). Rezultati su medijani s interkvartilnim rasponom. Razlika je parna medijan razlika s približnim 95%-tnim granicama pouzdanosti. Vrijednost p iz Wilcoxonova testa*

Table 2. *Intensity of pain and function of the diseased hand (N= 154) immediately before and 6–12 months after the surgery: subjective assessment on a visual analog scale (0= no pain / no function; 10= severe pain / full function). Data are medians with interquartile ranges. The difference is median difference with the approximate 95% confidence limits. P-values are from the Wilcoxon test*

	Prije operacije Before surgery	Nakon operacije After surgery	Razlike (nakon-prije) Difference (after-before)
Bol / Pain	7 (5–8)	1 (0–3)	–5,0 (–5,5, –4,5); p<0,001
Funkcija / Function	2 (1–5)	8 (7–9)	4,5 (4,0, 5,0); p<0,001

Tablica 3. *Sažeti prikaz glavnih efekata (»likelihood-ratio« test) u logističkoj regresijskoj analizi ishoda »bol smanjena za barem 3 stupnja ljestvice (da/ne)« i »funkcija poboljšana za barem 3 stupnja ljestvice (da/ne)«*

Table 3. *Summary results on main effects (»likelihood ratio« test) in the logistic regression on the outcomes »pain reduced by at least 3 scale-points (yes/no)« and »function improved by at least 3 scale-points (yes/no)«*

Prediktori / Independents	Bol smanjena ≥3 stupnja Pain reduced ≥3 points			Funkcija bolja ≥3 stupnja Function improved ≥3 points		
	df	Chi^2	P	df	Chi^2	P
Svi / All	8	64,06	<0,001	8	63,67	<0,001
Status prije operacije / Status before surgery	1	31,28	<0,001	1	55,73	<0,001
Idiopatski sindrom / Idiopathic syndrome	1	21,69	<0,001	1	3,60	0,057
Epineurektomija / Epineurectomy	1	11,06	<0,001	1	6,98	0,008
Dob / Age	1	4,30	0,038	1	2,68	0,101
Dominantna ruka / Dominant hand	1	0,38	0,538	1	0,20	0,653
Spol / Sex	1	0,04	0,834	1	3,13	0,077
Vrijeme (primarna-ortoped) / Time (primary care-surgeon)	2	9.67	0.008	2	8.42	0.015

nakon operacije ocijenjeno je bitno boljim i za bol i za funkciju (medijan razlika ocjene 5 odnosno 4,5) (tablica 2). Bolesnici su bili vrlo zadovoljni sveukupnim ishodom operativnog liječenja – medijan ocjena 9 (interkvartilni raspon 9–10,5. percentil = 5) na ljestvici od 0 (posve nezadovoljan) do 10 (potpuno zadovoljan).

Smanjenje boli za najmanje 3 stupnja ljestvice nakon operacije postignuto je u 75% slučajeva, a unaprjeđenje funkcije za najmanje 3 stupnja ljestvice u 72% slučajeva. I u slučaju boli i u slučaju funkcije šake, vrijeme proteklo od javljanja liječniku obiteljske medicine do dolaska u specijalističku ortopedsku ambulantu identificirano je kao značajan nezavisan čimbenik koji je utjecao na uspješnost kirurškog liječenja (tablica 3). Bolesnici u kojih je to vrijeme trajalo do 3 mjeseca s oko 15 puta većom vjerojatnošću su iskazali smanjenje boli za najmanje 3 stupnja ljestvice nego bolesnici u kojih je to vrijeme trajalo >6 mjeseci (p=0,008), odnosno, s oko 9 puta većom vjerojatnošću su javili poboljšanje funkcije šake za najmanje 3 stupnja ljestvice (p=0,01) (tablica 4).

Približna razlika u ukupnom vremenu koje je 114 bolesnika liječenih u 154 navrata (154 šake) provelo na bolovanju u razdoblju prije operativnog liječenja i nakon operativnog liječenja procijenjena je na oko 327 do nešto više od 472 mjeseca (tablica 5). Razlika u ukupnom broju 10-dnevnih ciklusa fizikalne terapije kojima su bolesnici podvrgnuti prije i nakon operativnog liječenja procijenjena je na 275 ciklusa (tablica 6). Uzimajući u obzir iznos prosječnoga mjesečnog hrvatskog brutto osobnog dohotka za mjesec veljaču 2005. godine (795,33 €, prema Državnom zavodu za statistiku Republike Hrvatske), odnosno cijenu jednog 10-dnevnog ciklusa fizikalne terapije u našoj ustanovi (oko 33 €), razlika ukupnih troškova bolovanja i konzervativnog liječenja prije i unutar 6–12 mjeseci nakon operativnog liječenja u naših 114 bolesnika i 154 operirane šake, procijenjena je na oko 269.030,00 do nešto više od 375.315,00 €.

Tablica 4. *Regresijski koeficijenti (B) za kontinuirane nezavisne varijable i omjeri šanse (OR) za nominalne nezavisne varijable iz logističke regresijske analize ishoda »bol smanjena za ≥3 stupnja ljestvice (da/ne)« i »funkcija poboljšana za ≥3 stupnja ljestvice (da/ne)« s 95% granicama pouzdanosti. Referentne vrijednosti za nominalne varijable navedene su u zagradama*

Tablica 4. *Regression coefficients (B) for continuous independents and odds ratios (OR) for nominal independents from the logistic regression analysis of the outcomes »pain reduced by ≥3 scale points (yes/no)« and »function improved by ≥3 scale points (yes/no)« with 95% confidence limits. Reference values for the nominal independents are given in brackets*

Prediktori / Independents	Bol smanjena ≥3 stupnja Pain reduced ≥3 points		Funkcija bolja ≥3 stupnja Function improved ≥3 points	
	B ili / or OR	P	B ili / or OR	P
Sjecište / Intercept	3.41 (0.50, 6.33)	0.021	–2.26 (–0.47, 0.15)	0,066
Status prije operacije / Status before surgery	–0.63 (–0.90, –0.37)	<0.001	0.74 (0.49, 0.98)	<0,001
Idiopatski sindrom (ne) / Idiopathic syndrome (no)	12.14 (3.72, 39.62)	<0.001	2.64 (0.94, 7.41)	0,064
Epineurektomija (ne) / Epineurectomy (no)	5.19 (1.87, 14.44)	0.001	3.58 (1.35, 9.50)	0,010
Dob / Age	–0.05 (–0.09, –0.001)	0.045	–0.03 (–0.08, 0.008)	0,110
Dominantna ruka (ne) / Dominant hand (no)	0.74 (0.28, 1.96)	0.540	0.80 (0.31, 2.09)	0,640
Spol (Ž) / Sex (F)	1.14 (0.34, 3.83)	0.834	0.36 (0.12, 1.12)	0,760
Primarna-ortoped (>6 mj.) / Primary care-surgeon (>6 mo)				
– Do 3 mj. / Up to 3 mo	15.82 (2.03, 123.4)	0.008	8.80 (1.68, 124.4)	0,010
– >3 do 6 mj. / >3 up to 6 mo	0.39 (0.10, 1.52)	0.177	3.09 (0.92, 10.40)	0,068

Tablica 5. *Približno ukupno vrijeme koje je 114 bolesnika liječenih zbog sindroma karpalnog kanala u 154 navrata (154 šake) provelo na bolovanju prije i nakon operativnog liječenja. Stanje prije operacije prikazano je kao raspon približnih vrijednosti zbog nemogućnosti prikupljanja preciznijih informacija. Nakon operacije, bolovanje je u svim slučajevima trajalo 1 mjesec*

Table 5. *Approximation of the total time that the 114 patients treated for the carpal tunner syndrome on 154 occasions (154 hands) had spent on sick-leave before and after the surgery. The total time for the preoperative period is shown as a range of approximate values due to inability to collect more precise data. Sick-leave after the surgery was 1 month in all cases*

Bolovanje prije operacije Sick leave before surgery	n*	Ukupno prije operacije Total before surgery (n × mjeseci / months)		Ukupno nakon operacije Total after surgery (n × 1 mjesec / month)	Razlika nakon-prije Difference after-before)	
		Min.	Maks./Max.		Min.	Maks./Max.
Ništa/ None	90	0	0	90	90	90
Do 3 mj. / Up to 3 mos	16	16	48	16	0	–32
>3 do 6 mj. / >3 to 6 mo	19	76	114	19	–57	–95
>6 do 12 mj. / >6 to 12 mo	12	84	144	12	–72	–132
>12 do 18 mj. / >12 to 18 mo	5	65	80	5	–60	–75
>18 do 24 mj. / >18 to 24 mo	10	190	240	10	–180	–230
>24 mj. / >24 months	2	50	NP / NE	2	–48	NP / NE
Ukupno / Total	154	481	>626	154	–327	> –472

* Broj liječenih šaka / Number of treated hands; NP/NE = nije moguće procijeniti / not estimable

Rasprava

Svrha ove studije bila je analizirati tijek bolesti i ishode kirurškog liječenja sindroma karpalnog kanala bez namjere da se kirurško liječenje vrednuje u odnosu na neki drugi terapijski postupak. Glavno ograničenje studije leži u njezinoj retrospektivnoj prirodi, budući da su retrospektivno prikupljeni podaci manje pouzdani i precizni od prospektivno prikupljenih informacija. Ipak, smatramo da prikazani rezultati i procjene ne odstupaju od stvarnog stanja u tolikoj mjeri da bi pružili iskrivljenu sliku – ispitanici su izabrani bez prethodnog znanja o tijeku njihove bolesti i ishodima liječenja, a podatke je prikupio isti istraživač primjenom standardiziranog upitnika.

Djelotvornost kirurškog liječenja sindroma karpalnog kanala dokazana je u nizu kontroliranih prospektivnih studija, pri čemu za sada nema pokazatelja o prednostima endoskopskih tehnika u odnosu na klasičnu tehniku »otvorenog polja« koja je primjenjena i u naših bolesnika.[19,21] Prema subjektivnoj procjeni samih ispitanika, provedeno kirurško liječenje se s medicinskog stajališta može ocijeniti uspješnim, jer se postiglo smanjenje intenziteta boli i unaprjeđenje funkcije šake, čime je potpuno postignut osnovni cilj liječenja.

Rezultati potvrđuju da je »pravodobnost liječenja« bitna za uspješnost ishoda – uz korekciju za utjecaj drugih potencijalih čimbenika (dob, spol, dominantna-pasivna ruka, idiopatski sindrom, sindrom druge etiologije i stanje prije operacije), ispitanici u kojih je od javljanja liječniku primarne zaštite do javljanja ortopedu proteklo manje od 3 mjeseca višestruko češće su javili smanjenje boli, odnosno poboljšanje funkcije koje je iznosilo najmanje 3 stupnja

Tablica 6. *Ukupan broj 10-dnevnih ciklusa fizikalne terapije provedenih u 114 bolesnika liječenih zbog sindroma karpalnog kanala u 154 navrata (154 šake) u razdoblju do i nakon operativnog liječenja. Nakon operacije, u svim su slučajevima provedena 2 ciklusa terapije*

Table 6. *Total number of 10-day physical therapy cycles for 114 patients treated for the carpal tunner syndrome on 154 occasions (154 hands) undertaken before and after the surgery. After the surgery, 2 cycles were implemented in all cases*

Broj ciklusa prije operacije No of cycles before surgery	n*	Ukupno prije operacije Total before surgery (n × ciklusi / cycles)	Ukupno nakon operacije Total after surgery (n × 2 ciklusa/ cycles)	Razlika nakon-prije Difference after-before
Ništa / None	6	0	12	12
1 ciklus / cycle	6	6	12	6
2 ciklusa / cycles	33	66	66	0
3 ciklusa / cycles	27	81	54	–27
4 ciklusa / cycles	25	100	50	–50
5 ciklusa / cycles	12	60	24	–36
6 ciklusa / cycles	45	270	90	–180
Ukupno / Total	154	583	308	–275

* Broj liječenih šaka / Number of treated hands

vizualne analogne ljestvice (iznos od 3 stupnja arbitrarno smo predefinirali kao »zadovoljavajući rezultat«) nego ispitanici u kojih je prošlo > 6 mjeseci. U svjetlu činjenice da je u oko 50% slučajeva od javljanja u primarnu zaštitu do upućivanja ortopedu proteklo više od godine dana, a u samo 7% slučajeva manje od 3 mjeseca, ovaj nalaz upućuje na zaključak da je od »ulaska« u sustav zdravstvene zaštite do dolaska ortopedu proteklo previše vremena (bilo zbog nepostavljanja dijagnoze sindroma karpalnog kanala, bilo zbog neprepoznavanja potrebe za određenim načinom liječenja), što je združeno sa sveukupno nepovoljnijim medicinskim ishodom. Takav »gubitak« vremena ima i ekonomske posljedice. Za analiziranu skupinu bolesnika procijenjeni gubici nastali zbog izostanka s radnog mjesta, tijekom preoperativnog razdoblja bolesti, iznosili su nekoliko stotina tisuća € više nego za postoperativno razdoblje. Određeni »gubitak« vremena nastao je i nakon dolaska bolesnika na ortopedski pregled. Prema našem iskustvu, najveći dio vremena, koje protekne od postavljanja kliničke dijagnoze bolesti do kirurškog zahvata, otpada na čekanje elektrofiziološkog nalaza – bolesnici se u tu svrhu trebaju upućivati u druge ustanove. Prikazani podaci jasno upućuju na potrebu da se unaprijedi i ubrza »obrada« bolesnika u kojih postoji sumnja na sindrom karpalnog kanala. Na razini liječnika obiteljske medicine to bi uključilo dodatnu pozornost i samoedukaciju u smislu prepoznavanja ovog sindroma, odnosno prepoznavanja »težine« stanja i potrebe za sukladnim načinom liječenja, čemu bi mogla pridonijeti i uporaba standardiziranih, validiranih upitnika kao »screening« metode.[17,18] Na specijalističkoj razini bilo bi potrebno omogućiti da se u dijagnostici uz elektrofiziološke (ili možda umjesto) rabe i druge metode. Dokazana je u tom smislu dijagnostička vrijednost magnetske rezonancije, ali i puno jeftinijih ultrazvučnih pregleda.[22–24] Također, trebalo bi usuglasiti kriterije po kojima se određuje »prikladno« liječenje sindroma karpalnog kanala, odnosno indikacija za kirurško liječenje. Svi naši bolesnici prije operacije liječeni su fizikalnim terapijama, koje nisu dale (dugotrajniji) terapijski učinak, te su svi, u konačnici, operirani. Nije neopravdano pretpostaviti da predugo »iščekivanje« učinka konzervativnog liječenja pridonosi odgađanju kirurškog liječenja, što se onda odrazilo i na izravne (cijena terapija) i neizravne (izostanci s posla) ekonomske gubitke, odnosno smanjilo krajnju uspješnost liječenja. Sukladno tomu, nije neopravdano pretpostaviti da su za analiziranu skupinu bolesnika medicinski ishodi mogli biti i bolji, a ekonomski gubici manji da je ranije postavljena prava dijagnoza i da je ranije učinjeno kirurško liječenje.

Zaključno, analizirajući retrospektivno tijek bolesti i ishode kirurškog liječenja sindroma karpalnog kanala u 114 bolesnika i 154 oboljele šake, upozorili smo na nepotrebno dugo vrijeme koje protječe od ulaska bolesnika u sustav zdravstvene zaštite do odgovarajućeg, u ovom slučaju kirurškog liječenja, što negativno utječe na medicinski ishod i združeno je s nepotrebnim troškovima. U svrhu unaprjeđenja ishoda i ekonomičnosti liječenja sindroma karpalnog kanala potrebno je ubrzati i unaprijediti dijagnostiku te usuglasiti kriterije za izbor prikladnog liječenja.

LITERATURA

1. *Longstaff L, Milner RH, O'Sullivan S, Fawcett P*. Carpal tunnel syndrome: the correlation between outcome, symptoms and nerve conduction study findings. J Hand Surg Br 2001;26:5:475–80.
2. *Bilić R, Kolundžić R, Jelić M*. Sindromi prenaprezanja u šaci, podlaktici i laktu. Arh Hig Rada Toksikol 2001;52:403–14.
3. *Chaise F, Bellem PE, Friol JP, Gaisne E, Poirier P, Menadi A*. Return to work interval and surgery for carpal tunnel syndrome. Results of a prospective series of 233 patients. J Hand Surg Br 2004;29:6:568–570.
4. *Phalen GS*. The carpal tunnel syndrome. Clinical evaluation of 598 hands. Clin Orthop Rel Res 1972;83:29–40.
5. *Bilić R, Kolundžić R*. Ručni zglob i šaka. U: Pećina M i suradnici, ur. Ortopedija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004.
6. *Katz JN, Stirrat CR, Larson MG, Fossel AH, Eaton HM, Liang MH*. A self-administered hand symptom diagram for the diagnosis and epidemiologic study of carpal tunnel syndrome. J Rheum 1990;17:1495–1498.
7. *Gellman H, Gelberman RH, Tan AM, Botte MJ*. Carpal tunnel syndrome. An evaluation of the provocative diagnostic tests. J Bone Joint Surg Am 1986;68:735–737.
8. *Geoghegan JM, Clark DI, Bainbridge LC, Smith C, Hubbard R*. Risk factors in carpal tunnel syndrome. J Hand Surg Br 2004;29:4:315–20.
9. *Gunnarsson LG, Amilon A, Hellstrand P, Leissner P, Philipson L*. The diagnosis of carpal tunnel syndrome. Sensitivity and specificity of some clinical and electrophysiological tests. J Hand Surg Br 1997;22:1: 34–37.
10. *Loong SC*. The carpal tunnel syndrome: a clinical and electrophysiological study in 250 patients. Clin Exp Neurol 1977;14:51–65.
11. *Kuntzer T*. Carpal tunnel syndrome in 100 patients. Sensitivity, specificity of multielectrophysiological procedures and estimation of axonal loss of motor, sensory and sympathetic median nerve fibres. J Neurol Sci 1994;127:221–229.
12. *Jablecki CK, Andary MT, SoYT, Wilkins DE, Williams FH*. Literature review of the usefulness of nerve conduction studies and electromyography for the evaluation of patients with carpal tunnel syndrome. Mus Nerv 1993;16:1392–1414.

13. *Wintman BI, Winters SC, Gelberman RH, Katz JN*. Carpal tunnel release. Correlations with preoperative symptomatology. Clin Orthop Relat Res 1996;326:135–45.
14. *Gerritsen AAM, Korthals-de Bos IBC, Laboyrie PM, de Vet HCW, Scholten RJPM, Bouter LM*. Splinting for carpal tunnel syndrome: prognostic indicators of success. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2003; 74:1342–1344.
15. *Dias JJ, Burke FD, Wildin CJ, Heras-Palou C, Bradley MJ*. Carpal tunnel syndrome and work. J Hand Surg Br 2004;29:4:329–33.
16. *Lorgelly PK, Dias JJ, Bradley MJ, Burke FD*. Carpal tunnel syndrome, the search for a cost-effective surgical intervention: a randomised controlled trial. Ann R Coll Surg Engl 2005;87:1:36–40.
17. *Kamath V, Stothard J*. A clinical questionnaire for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. J Hand Surg Br 2003;28:5:455–9.
18. *Levine DW, Simmons BP, Koris MJ i sur*. A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. J Bone Joint Surg Am 1993;75:11:1585–92.
19. *Feuerstein M, Burrell LM, Miller VI, Lincoln A, Huang GD, Berger R*. Clinical management of carpal tunner syndrome: a 12-years review of outcomes. Am J Ind Med 1999;35:232–245.
20. *Verdugo RJ, Salinas RS, Castillo J, Cea JG*. Surgical versus non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2003;3:CD001552.
21. *Scholten RJ, Gerritsen AA, Uitdehaag BM, van Geldere D, de Vet HC, Bouter LM*. Surgical treatment options for carpal tunnel syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2004;4:DCD003905.
22. *Hochman MG, Zilberfarb JL*. Nerves in a pinch: imaging of nerve compression syndromes. Radiol Clin North Am 2004;42:221–245.
23. *Wong SM, Griffith JF, Hui AC, Lo SK, Fu M, Wong KS*. Carpal tunnel syndrome: diagnostic usefulness of sonography. Radiology 2004;232: 93–99.
24. *Koyuncuoglu HR, Kutluhan S, Yesildag A, Oyar O, Guler K, Ozden A*. The value of ultrasonographic measurement in carpal tunnel syndrome in patients with negative electrodiagnostic tests. Eur J Radiol 2005 (in press, e-pub ahead of print).

* * *

Vijesti
News

MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA J. J. STROSSMAYERA U OSIJEKU
i
HRVATSKO DRUŠTVO ZA HIPERTENZIJU HLZ-a
organiziraju

MEĐUNARODNI SIMPOZIJ O HIPERTENZIJI

Osijek, 25.—28. kolovoza 2006.

ZA DODATNE OBAVIJESTI: Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Josipa Huttlera 4, 31 000 Osijek
tel.: 31/512-800, faks: 31/512-833
E-mail: idperic@mefos.hr; web: http://www.congress.mefos.hr

* * *

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

raspisuje

NATJEČAJ

za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2006. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, usvojenog 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 2006. 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 115. redovitoj godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2007. godine.

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

Klinička zapažanja
Clinical observations

REKONSTRUKCIJA TRAUMATSKOG DEFEKTA GORNJE TREĆINE UŠKE

RECONSTRUCTION OF TRAUMATIC DEFECT OF THE UPPER THIRD OF THE EAR

MARIJAN KOVAČIĆ*

Deskriptori: Vanjsko uho – ozljede, kirurgija; Rekonstruktivni kirurški postupci – metode

Sažetak. Primjenom modificirane Antia-Buchove tehnike uspješno je izvršen nadomjestak defekta gornje trećine uške nastalog kao posljedica prometne nesreće. Formiranje širih i dužih kožno-hrskavičnih režnjeva te njihova veća rotacija omogućili su oblikovanje gornjeg ruba uške bez tenzije i postoperativnih komplikacija. Iako je ostvarena po veličini nešto manja uška, zbog primjerenog reljefa i podudarne boje uške primjenom ove metode postignut je zadovoljavajući estetski rezultat.

Descriptors: Ear, external – injuries, surgery; Reconstructive surgical procedures – methods

Summary. Replacement of defect of the upper third of the ear consequent to a traffic accident was successfully performed using modified Antia-Buch technique. Creation of wider and longer skin-cartilage flaps and their increased rotation allowed formation of the upper edge of the ear without tension and postoperative complications. Although the repaired ear is a bit smaller to attain adequate relief and matching color, the use of this method achieved a satisfactory esthetic result.

Liječ Vjesn 2006;128:150–152

Uška je sastavni dio lica i ima važnu ulogu u njegovu izgledu. Određena je: veličinom, oblikom i položajem, koji mogu biti narušeni kongenitalnim deformitetom, ekscizijom tumora, traumom i opeklinama. Postoji velik broj kirurških tehnika rekonstrukcije. Rekonstrukcija gornjeg pola uške, bez obzira na uzrok nastanka defekta, može se izvršiti većim brojem metoda. Zadovoljavajući rezultat postiže se primjenom kompozitnog ušnog presatka,[1] preaurikularnim, postaurikularnim kožnim režnjevima bez hrskavičnog presatka i bez primjene mastoidne fascije,[2–4] D-režnjem ili njegovom modifikacijom,[5,6] primjenom ekspandera kože i naknadnim formiranjem kožnog režnja uz hrskavični presadak.[7] Mnoge od ovih tehnika su kompleksne i imaju dva ili više kirurških postupaka te nerijetko zahtijevaju opću anesteziju. Izbor metode ovisi o općem zdravlju bolesnika, lokalnom stanju uške, veličini, mjestu i anatomskom sastavu defekta te odlučnosti kirurga. Najčešće je oklijevanje pri izboru prikladne metode rekonstrukcije kod nedostatka gornje trećine uške.[8]

Prikaz slučaja

23-godišnji muškarac zadobio je avulzijsku ozljedu gornje trećine uške u prometnoj nesreći. Inicijalno je tretiran na kirurškom odjelu naše bolnice zbog ozljede prsišta i donjih ekstremiteta. Primljen je na ORL odjel 2 mjeseca nakon ozljede. Imao je defekt gornje trećine uške (slika 1) koji je uključivao dio heliksa, ušni tuberkulum, skafoidnu fosu, gornji krak antiheliksa i dio triangularne fose. Rekonstruktivni operativni zahvat izveden je u lokalnoj anesteziji. Plan rekonstrukcije (slika 2, 3, 4) sastojao se u formiranju dvaju lateralnih kožno-hrskavičnih režnjeva (prednjeg i stražnjeg). Za razliku od standardnog načina formiranja kožno-hrskavičnih režnjeva po Antia-Buchovoj tehnici[2] stražnji je režanj znatno širi, formira se u području antiheliksa. Prednji je režanj formiran dublje u području konhe uške uključujući u cijelosti krak heliksa.

Odvajanje stražnje kože uške od perihondrija konhe i masnog tkiva lobulusa pri dnu stražnje incizije omogućava znatno veću mobilnost i rotaciju stražnjeg režnja (gore i naprijed). Formiranje prednjeg režnja izvršeno je sprijeda incizijom koja prolazi uz gornji rub tragusa i završava duboko u području konhe. Stražnja incizija prednjeg kožno-hrskavičnog režnja također je nešto šira od osnovne tehnike i zahvaća cimbu konhe štiteći donji krak antiheliksa. Oslobađanje ovog režnja dobiva se podizanjem hrskavice s perihondrijem i njezinim odvajanjem od stražnje kože uške do projekcije skafoidne fose. To omogućuje znatnu rotaciju prednjega kožno-hrskavičnog režnja prema gore i straga. Spajanje režnjeva učinjeno je bez tenzije. Učinjena je imobilizacija i zaštita uške tijekom prvoga postoperativnog tjedna. Ovom rekonstrukcijom domješten je defekt gornje trećine uške u cijelosti. Postignuta je kontura heliksa uz zadovoljavajuću reljefnost uške. Uška je smanjene veličine uz istovjetnu boju kože. Tijekom tromjesečnog praćenja bolesnika u postoperativnom razdoblju nije bilo otoka i kolapsa rekonstruiranog dijela uške (slika 5).

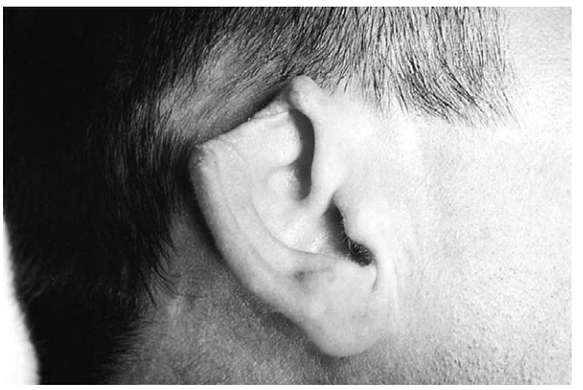
Rasprava

Primjenu metode rekonstrukcije uške, bazirane na dva kožno-hrskavična klizajuća režnja s komponentom rotacije, objavljuju 1967. Antia i Buch.[2] Originalna je metoda karakterizirana kirurškom jednostavnošću, izvedbom u jednom aktu u lokalnoj anesteziji. Njezina osnovna primjena je re-

* **ORL odjel Opće bolnice Zadar** (prim. Marijan Kovačić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. M. Kovačić, Obala Kneza Branimira 2E, 23 000 Zadar

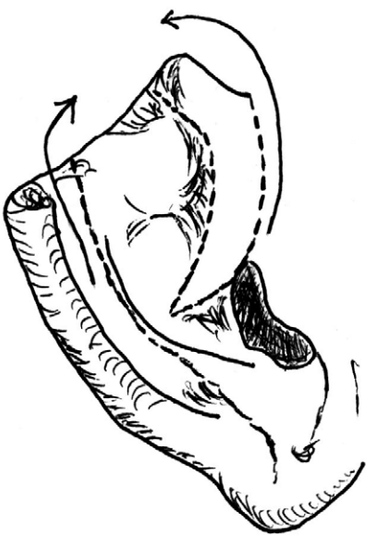
Primljeno 8. lipnja 2005., prihvaćeno 24. siječnja 2006.



Slika 1. *Traumatski defekt gornjeg dijela uške desno*
Figure 1. *Traumatic defect of the upper ear*

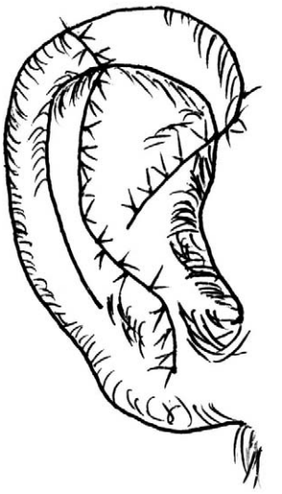


Slika 2. *Plan formiranja dvaju kožno-hrskavičnih režnjeva uške*
Figure 2. *Plan of creation of two skin-cartilage ear flaps*



Slika 3. *Plan kirurškog zahvata, formiranje prednjeg (A) i stražnjeg (B) režnja*
Figure 3. *Plan of the surgical procedure. Creation of anterior (A) and posterior (B) flaps*

konstrukcija manjeg defekta heliksa. Primjenom incizije u području skafoidne fose ožiljak je gotovo nevidljiv, heliks rima je uspješno rekonstruirana uz istovjetnu boju kože te



Slika 4. *Planirani rezultat: spajanje režnja A i B, odnosno točke 1. i 3.*
Figure 4. *Planned results: connection of flaps A and B, i.e. points 1 and 3*



Slika 5. *Postignuti rezultat*
Figure 5. *Achieved result*

odsutnost zadebljanja, kao i eventualnog kolapsa ruba. Bogata vaskularizacija retroaurikularne regije je dodatni razlog njezine primjene. Iako za posljedicu ima neznatno smanjenu ušku, njezina je primjena u rekonstrukciji manjih marginalnih defekata metoda izbora.

Temeljem osnovnih principa ove metode uspješno je izvršena i rekonstrukcija znatno većeg marginalnog defekta gornjeg pola uške. Pomicanjem incizije u području antiheliksa, odvajanjem lobulusa od antitragusnog dijela hrskavice, može se znatno podignuti stražnji kožno-hrskavični režanj uz očuvanje oblika lobusa, a spuštanjem incizije sprijeda u područje konhe, dobiva se znatno duži prednji hrskavični režanj. Formirana uška u prikazanom slučaju zadovoljava osnove estetske kirurgije: rekonstruira se heliks rima u cijelosti. Iako su vidljivi ožiljci incizije, za razliku od osnovne tehnike, jednako je uspješno postignuta reljefnost uške te održana istovjetnost boje kože. Odsutnost zadebljanja i kolaps rekonstruiranog dijela dodatne su postignute karakteristike. Tijekom formiranja prednjeg režnja presijeca se ogranak superficijalne arterije odgovoran za opskrbu tog dijela uške, ali krvna opskrba nije bitno narušena. Naime,

spoj retroaurikularne i gornje aurikularne arterije bogato opskrbljuje stražnji sloj kože uške, a time i hrskavične dijelove režnja,[9] što njihovu anastomozu treba brižno sačuvati.

Primjenom ovako formiranih režnjeva od preostalog dijela uške, njezina je veličina vidno manja. Ovaj nedostatak u estetskom je smislu prihvatljiv, s obzirom na to da su rijetki trenuci u svakodnevnom životu da se istodobno vide obje uške.[10]

LITERATURA

1. *Menick FJ.* Reconstruction of the ear after tumor excision. Clin Plast Surg 1990;17:405–407,
2. *Antia NH, Buch MS.* Chondrocutaneous advancement flap for the marginal defect of the ear. Plast Reconstr Surg 196 ;39:472.
3. *Gault DT, Grippaundo FR, Tyler M.* Ear reduction. Br J Plast Surg 1995;48;30–4.
4. *Park Ch, Chung S.* A Single-stage two-flap method for reconstruction of partial auricular defect. Plast Reconstr Surg 1998;102;1175–81.
5. *Donelan M.* Conchal transposition flap for postburn deformities. Plast Reconstr Surg 1989;83;641–46.
6. *Yotsuyanagi T, Nihei Y, Sawada Y.* Reconstruction of defects involving the upper one-third of the auricle. Plast Reconstr Surg 1998;102;988–92.
7. *Sasaki GH.* Tissue expansion in reconstruction of acquired auricular defects. Clin Plast Surg 1990;17;327–32.
8. *Ramirez OM, Heckler FR.* Reconstruction of nonmarginal ear defects with chondrocutaneous advancement flaps. Plast Reconst Surg 1989; 84;32–40.
9. *Song R, Song Y, Qi K, Jiang H, Pan F.* The superior auricular artery and retroauricular arterial island flaps. Plast Reconstr Surg 1995;98;657–67.
10. *Driscoll BP, Calhoun KH.* Auricular trauma U: Bailey BJ, ur. Head and Neck Surgery-Otolaryngology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998, str. 940.

* * *

Vijesti
News

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA INFEKTIVNE BOLESTI
AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

organiziraju

5. HRVATSKI KONGRES O INFEKTIVNIM BOLESTIMA

s međunarodnim sudjelovanjem

23.—27. rujna 2006., Hoteli Borik, Zadar

Teme: 1. SŽS-a; 2. Infekcije respiratornog sustava; 3. Imunologija infektivnih bolesti; 4. Infekcije u imunokompromitiranih; 5. HIV/AIDS; 6. Virusni hepatitis; 7. Sepse; 8. Hemoragijska vrućica; 9. Urogenitalne infekcije i spolno prenosive bolesti; 10. Gastrointestinalne infekcije; 11. Parasitarne bolesti, tropske bolesti i bolesti putnika; 12. Zoonoze (rikecioze, bartoneloze, erlihioze); 13. Bolesti koje prenose vektori; 14. Infektivne bolesti djece; 15. Novosti u antimikrobnoj terapiji; 16. Novosti u dijagnostici infektivnih bolesti; 17. Cijepljenje i imunoprofilaksa; 18. Bolničke infekcije; 19. Bioterorizam; 20. Forenzička epidemiologija; 21. Slobodne teme.

Način izlaganja: 1. Plenarna predavanja; 2. Ostala predavanja; 3. Posteri; 4. Radionice; 5. Mini simpozij.

Organizacijski odbor zadržava pravo odrediti način izlaganja.

Prijave poslati do *31. ožujka 2006.* na adresu Klinike za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Zagreb, Mirogojska 8. Sažetak poslati do *1. svibnja 2006.* na engleskom jeziku; njakopovic@bfm.hr.

Službeni jezik: hrvatski i engleski.

PowerPoint prezentacije i posteri moraju biti na engleskom jeziku. Tehnička oprema: LCD projektor.

Informacije: Nevenka Jakopović, tel. 01/46 03 240; e-mail: njakopovic@bfm.hr.

* * *

I. KONGRES HRVATSKOG DRUŠTVA ZA LIJEČENJE BOLI HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Plitvička jezera, 12.—14. listopada 2006.

KOTIZACIJA: 1200,00–1800,00 kuna (vidi – www.hdlb.org)

KONTAKT ADRESA: O-tours, gđa Ivana Šabanović-Uzelec, tel. 01/4831444, faks: 01/4813010
e-mail: ivana.sabanovic-uzelec@otours.hr

DOPLEREHOKARDIOGRAFSKA PROCJENA DIJASTOLIČKE FUNKCIJE LIJEVE KLIJETKE

DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHIC ASSESSMENT OF DIASTOLIC FUNCTION OF LEFT VENTRICLE

IVO BOŽIĆ, STOJAN POLIĆ, DRAGO RAKIĆ, VEDRAN CAREVIĆ*

Deskriptori: Disfunkcija lijeve klijetke – ultrasonografija, patofiziologija; Ehokardiografija, dopler; Kongestijsko zatajivanje srca – patofiziologija

Sažetak. Približno polovica bolesnika s manifestnim kongestijskim zatajivanjem srca ima dijastoličku disfunkciju uz očuvanu sistoličku funkciju lijeve klijetke s istisnom frakcijom (LVEF) većom od 50%. Dijastolička disfunkcija (DD) patološka je relaksacija i/ili krutost miokarda lijeve klijetke, što otežava utok tijekom dijastole. Povišen tlak u lijevom atriju je kompenzacijski mehanizam koji osigurava učinkovitije punjenje lijeve klijetke. Svi bolesnici sa sistoličkom disfunkcijom istodobno imaju i dijastoličku disfunkciju. Stupanj dijastoličke disfunkcije određuje težinu simptoma u bolesnika s kongestijskim zatajenjem srca. Danas je poznato da arterijska hipertenzija, koronarna bolest i neka druga stanja često uzrokuju dijastoličku disfunkciju bez značajnije sistoličke disfunkcije. Precizna neinvazivna doplerehokardiografska procjena i stupnjevanje dijastoličkog oštećenja temelj su razumijevanja ovog razmjerno čestog stanja. Ovaj rad razmatra dijagnostičku važnost doplerehokardiografije u procjeni dijastoličke disfunkcije.

Descriptors: Ventricular dysfunction, left – ultrasonography, physiopathology; Echocardiography, doppler; Heart failure, congestive – physiopathology

Summary. Approximately half of the patients with overt congestive heart failure (CHF) have diastolic dysfunction without reduced ejection fraction (LVEF>50%). Diastolic dysfunction is an abnormality in left ventricular myocardial relaxation and/or compliance that alters the ease with which blood is accepted into the left ventricle during diastole. Elevated pressures in the left atrium are compensatory, ensuring adequate filling. All patients with systolic dysfunction have concomitant diastolic dysfunction. Indeed, in patients with CHF and reduced systolic function the level of diastolic dysfunction influences the severity of symptoms. It is now clear that hypertension, coronary artery disease and other diseases and conditions commonly produce diastolic dysfunction in the absence of significant systolic dysfunction. Accurate noninvasive Doppler-echocardiographic assessment of the presence and severity of diastolic impairment is crucial to the broad application and understanding of this common condition. This review discusses the clinical impact of classic and recent echocardiographic contributions to the field of diastology.

Liječ Vjesn 2006;128:153–161

Dijastolička disfunkcija (DD) nesposobnost je lijeve srčane klijetke da u dijastoli primi potrebnu količinu krvi iz lijevog atrija i plućnih vena bez porasta tlaka punjenja.[1–3] Prirodni proces starenja, razvoj ateroskleroze koronarnih žila, sve veće ulaganje veziva u intersticij i mjestimična zamjena mišićnih stanica vezivom rezultiraju oštećenjem dijastoličke funkcije srca. Relaksacija miokarda, ovisna o energiji i enzimskim sustavima, može biti usporena, ali i nepotpuna tijekom cijele dijastole. Rastegljivost lijeve klijetke oslabljena je tijekom mezodijastole i teledijastole zbog pasivnih svojstava tkiva, navlastito zbog suviška i promjene strukture samog kolagena te zbog hipertrofije miokarda. Relaksacija miokarda zahtijeva kidanje kontrakcijskih mostova između miozina i aktina. Tijekom kontrakcije sarkomere generiraju snagu pod direktnom kontrolom kalcija, a brza relaksacija zahtijeva brzo uklanjanje kalcija iz citosola miocita na fiziološki nisku razinu. To se postiže transportnom ATP-azom sarkoplazmatskog retikuluma koja crpi ione kalcija protivno gradijentu i skladišti ga u sarkoplazmatskom retikulumu. Aktin i miozin mogu, međutim, zadržati vezu i nakon normalizacije ionskog kalcija na fiziološku dijastoličku razinu u miocitima, što rezultira ograničenom, nepotpunom ili usporenom mehaničkom relaksacijom miofilamenata.[4] U zatajivanju srca i uklanjanje kalcija i samo mehaničko odvajanje miofilamenata djeluju usporeno. Lijeva klijetka poprima osobitosti neelastične šupljine, tako da dio volumena u protodijastoli utječe brzinom koju određuje gradijent tlaka između volumskog opterećenja i brzine kojom se klijetka relaksira. Preostali volumen, u mezo-teledijastoli, puni se uz znatan porast tlaka i u lijevom atriju i plućnim venama, što može uzrokovati plućnu kongestiju pa i edem pluća. Povišeni tlak u lijevom atriju djeluje kompenzacijski jer osigurava učinkovitije punjenje lijeve klijetke. Svi bolesnici sa sistoličkom disfunkcijom imaju i dijastoličku disfunkciju. Čini se da ne postoji bolest srca koja bi uzrokovala čisto sistoličko kongestijsko zatajivanje miokarda.[5] Zapaženo je da stupanj dijastoličke disfunkcije određuje težinu simpto-

* **Klinika za unutrašnje bolesti** (mr. sc. Ivo Božić, dr. med.; prof. dr. sc. Stojan Polić, dr. med.; doc. dr. sc. Drago Rakić, dr. med.); **Jedinica za znanstveni rad Kliničke bolnice Split** (Vedran Carević, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. I. Božić, Klinika za unutrašnje bolesti Kliničke bolnice Split, Split, Spinčićeva 1, e-mail: ibozic@kbsplit.hr

Primljeno 17. svibnja 2004., prihvaćeno 21. veljače 2006.

ma u bolesnika s kongestijom pluća i reduciranom sistoličkom funcijom lijeve klijetke.[1] Otežana relaksacija i oslabljena rastegljivost uzrokuju relativno velik porast dijastoličkog tlaka lijeve klijetke već pri malom povećanju volumena punjenja, bilo u opterećenju ili već u mirovanju. U testu opterećenja rano se očituje progredirajuća dispneja uz sistoličku hipertenziju. Simptomi plućne kongestije manifestiraju se intolerancijom napora, progresivnom i paroksizmalnom noćnom dispnejom i ortopnejom. Kronični umor, koji se javlja u kasnoj fazi bolesti, odraz je smanjenog volumena punjenja lijeve klijetke, posljedičnog malog udarnog i minutnog volumena. Istodobno se javljaju klinički znakovi srčanog zatajivanja, u prvom redu ortopneja, protodijastolički galop te za dijastoličku disfunkciju karakterističan atrijski galop, inspiracijski hropci pri bazama i edem pluća. Fizikalni nalaz potvrđuje tipičan rendgenski nalaz kongestije pluća s intersticijskim (prezentiran tahipnejom, bronhokonstrikcijom i hipoksijom, što je rezultat suženja malih dišnih putova zbog porasta plućnoga kapilarnog tlaka iznad 20 mmHg čime se opstruira limfotok i dovodi do nakupljanja tekućine i makromolekula u intersticiju oko bronhiola, arteriola i venula) i alveolarnim (tipična slika edema pluća, uzrokovana porastom plućnoga kapilarnog tlaka iznad 28 mmHg čime se prijeđe vrijednost onkotskog tlaka, a rezultat je pucanje veza među alveolama i izlazak tekućine s makromolekulama i eritrocitima) edemom pluća, često se vide proširene plućne vene gornjih lobusa, vidljive Kerleyeve B-crte, naznačeni interlobij s pleuralnim izljevom ili bez njega. Klinička potvrda DD je i povoljan odgovor na diuretike.

Uočeno je da se dijastolička disfunkcija i zatajivanje češće manifestiraju u određenim skupinama ljudi i uz neke bolesti, a da je određena stanja precipitiraju. Obolijevaju starije osobe, bolesnici s arterijskom hipertenzijom i umjerenom koncentričnom hipertrofijom lijeve klijetke, bolesnici sa šećernom bolesti, koronarnom bolesti bez preboljelog infarkta miokarda, osobe s povećanim indeksom tjelesne mase te bolesnici s valvularnom manom i prije nego što se javi potreba za njezinom kirurškom korekcijom. Hipertrofija lijeve klijetke u hipertoničara te idiopatska hipertrofija lijeve klijetke sa strukturnim promjenama (zbog relativnog manjka mitohondrija uz povećan broj miofibrila), praćena je relativnim manjkom energije i usporenjem relaksacije. Vjerojatni mehanizam dijastoličke disfunkcije u dijabetičara je izrazita fibroza miokarda,[5] intersticijsko gomilanje glikoproteina,[6] spor ulazak kalcija u sarkoplazmatski retikulum ili pak slabo oslobađanje dušikova oksida i endotelina iz lediranog endotela koronarnih arterija.[7,8] Ishemija zbog nedovoljne opskrbe miokarda krvlju i kisikom uzrokuje apsolutni pad energije i usporenje enzimskih procesa, kao i hipotireoza, zbog usporenja metabolizma. Produljena relaksacija i oštećena rastegljivost uzrokuju i neke bolesti miokarda s nekrozom miocita i mjestimičnom zamjenskom fibrozom ili patološkom fibrozom intersticija kao što su ishemijska, idiopatska, dijabetička i hipertrofijska kardiomiopatija, infiltrativne bolesti miokarda (amiloidoza, sarkoidoza, masna infiltracija) te bolesti nakupljanja kao što su hemokromatoza i glikogenoze. Dominantno smanjenje rastegljivosti uzrokuju neke bolesti endokarda: endomiokardna fibroza, hipereozinofilni sindrom, kao i bolesti perikarda (konstrikcijski perikarditis s izljevom ili bez njega, perikardijalni izljev s kompresijom). Dijastoličko zatajivanje precipitiraju visoke vrijednosti arterijskog tlaka, atrijske tahiaritmije, najčešće po tipu fibrilacije atrija s brzim odgovorom klijetki, ili neadekvatna primjena intravenskih otopina čime se prekomjerno i brzo može povećati volumno opterećenje. Dijastoličko zatajivanje sugerira nestanak znakova kongestije pluća koji prolaze usporedno s uklanjanjem uzroka.

Tablica 1. *Framinghamski kriteriji za dijagnozu srčane dekompenzacije*
Table 1. *Framingham criteria for diagnosis of congestive heart failure*

Veliki/Major:
- paroksizmalna noćna dispneja / paroxysmal nocturnal dyspnea
- inspiratorni hropci (Killip II) / inspiratory rales (Killip II)
- akutni edem pluća (Killip III) / acute pulmonary edema (Killip III)
- S_3 galop/S_3 gallop
- kardiomegalija; povećanje i dislokacija iktusa / cardiomegaly; displaced left ventricular apical impulse
- distenzija vratnih vena/neck veins distension
- povišen centralni venski tlak (CVT>16 cm stupca H_2O; >12 mmHg) elevated central venous pressure
- prisutan hepatojugularni refluks/hepatojugular reflux
- radiološki nalaz kardiomegalije/cardiomegaly on x-rays
- vrijeme cirkulacije ≥25 sekundi/circulation time ≥25 sec.
- pri obdukciji: edem pluća, kongestija organa ili kardiomegalija / at autopsy: pulmonary edema, organ congestion or cardiomegaly

Mali/Minor:
- noćni kašalj, dispneja pri uobičajenoj aktivnosti, pleuralni izljev, periferni edemi, hepatomegalija, tahikardija ≥120/min, smanjenje vitalnog kapaciteta za 1/3 od maksimalno zabilježenoga / nocturnal cough, dyspnea on ordinary activity, pleural effusion, peripheral edema, hepatomegaly, trachycardia 120/min, reduced vital capacity for 1/3 of maximal recorded

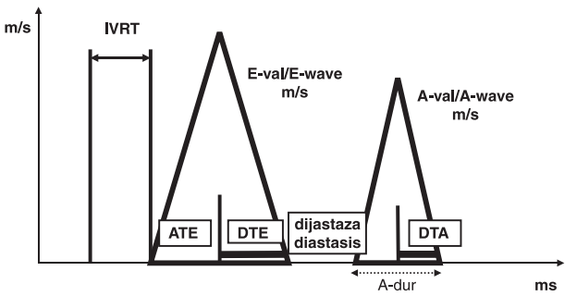
Veliki ili mali/Major or minor:
- gubitak tjelesne težine ≥4,5 kg u 5 dana kao odgovor na liječenje srčanog zatajenja (diuretici) / weight loss ≥4.5 kg in 5 days as response to congestive heart failure treatment (diuretics)
- za dijagnozu treba ispunjenje dvaju velikih ili jednog velikog i dvaju malih kriterija / two major or one major and two minor criteria are needed to establish diagnosis

Kliničko dijagnoza srčanog zatajivanja zbog simptoma i znakova koji se javljaju i u bolestima drugih sustava često nije lagana te je uvedena klasifikacija prema Framinghamskim kriterijima (tablica 1).[9] Dijagnoza srčanog zatajivanja ponajprije je klinička, a zahtijeva ispunjenje dvaju velikih ili jednog velikog i istodobno dvaju malih kriterija, uz uvjet da se ne mogu pripisati drugomu kliničkom stanju kao što su bolesti pluća, štitnjače, anemija, debljina itd. Ako u bolesnika s vjerojatnim zatajivanjem srca utvrdimo očuvanu sistoličku funkciju uz znakove patološke dijastoličke funkcije, nalaz povišenih natriuretskih peptida značajno povećava vjerojatnost dijastoličkog zatajivanja.[10]

Bolesnici koji ispunjavaju kriterije zatajivanja imaju lošiju prognozu od drugih ljudi, bez obzira na istisnu frakciju, tj. tip zatajivanja. Klinički nije moguće razlučiti sistoličko zatajivanje od dijastoličkog zatajivanja. Godišnja smrtnost u dijastoličkom zatajivanju iznosi 8%, dok u drugim oblicima zatajivanja srca iznosi 19%.[10] Kronično zatajivanje srca učestalije je u starijih uz prevalenciju manju od 1% u osoba mlađih od 65 godina i veću od 5% iznad 65 godina. Populacijska studija okruga Olmsted (Minnesota, SAD) pokazala je da 43% bolesnika sa zatajivanjem srca ima očuvanu istisnu frakciju (EF>50%),[11] a podaci iz Framinghamske studije sugeriraju da 51% bolesnika sa zatajivanjem srca ima održanu sistoličku funkciju LK.[12]

Dijagnoza dijastoličke disfunkcije

Metode procjene dijastoličke funkcije su magnetna rezonancija, radionuklidna ventrikulografija, doplerehokardio-

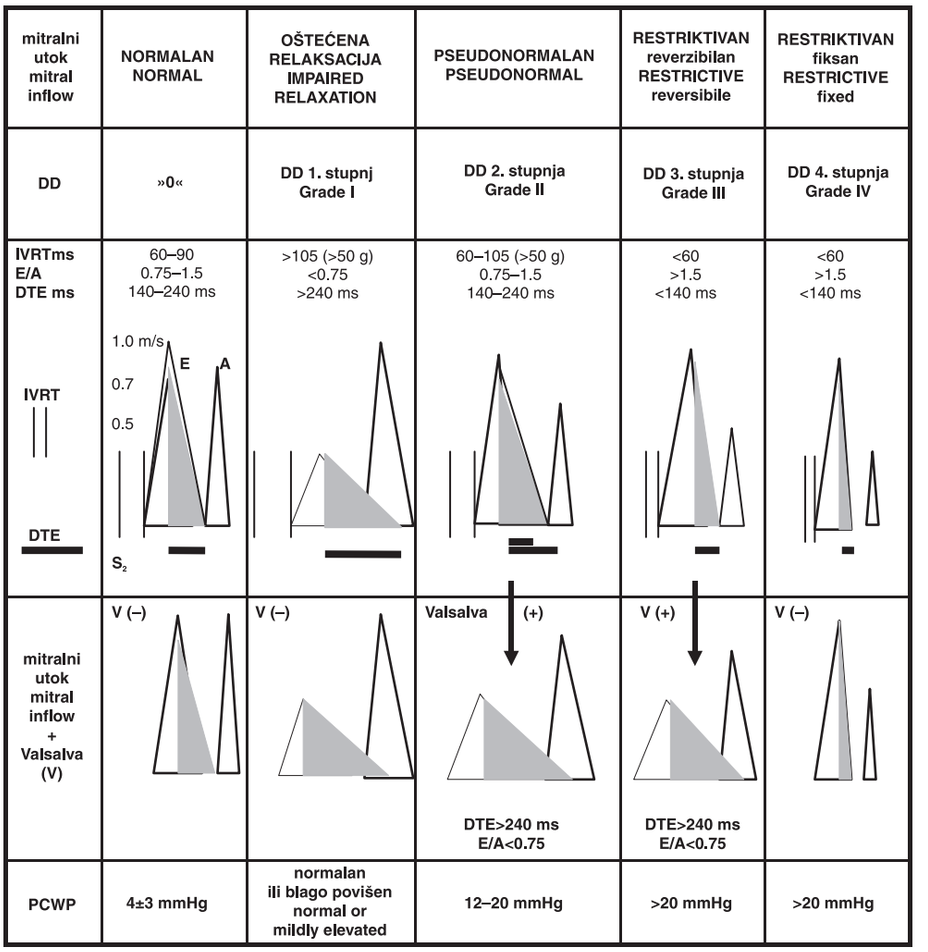


Slika 1. *Spektrogram transmitralnog utoka. Kratice: IVRT – vrijeme izovolumne relaksacije (ms); E-val – faza ranog utoka (m/s), ATE – vrijeme akceleracije E-vala (ms); DTE – vrijeme deceleracije E-vala (ms); A-val – atrijska kontrakcija (m/s), A-dur – trajanje A-vala (ms); DTA – vrijeme deceleracije A-vala (ms); ⟷ A-dur – trajanje A-vala (ms)*

Figure 1. *Spectrogram of transmitral inflow. Abbreviations: IVRT – isovolume relaxation time (ms); E wave – ealry inflow phase (m/s); ATE – acceleration time of E wave; DTE – deceleration time of E wave (ms); A wave – atrial contraction (m/s); Adur – duration of A wave (ms); DTA – deceleration time of A wave (ms); ⟷ Adur – duration of A wave (ms)*

grafija, kateterizacija srca s istodobnim mjerenjem tlaka i volumena, u mirovanju i opterećenju.[13] Najprihvaćenija metoda u kliničkoj praksi je doplerehokardiografija. Ehokardiografska procjena sistoličke funkcije lijeve klijetke u sklopu procjene dijastoličke funkcije u zatajivanju srca obavlja se dok bolesnik ima simptome, po mogućnosti prije terapije, a najkasnije do 72 h od početka liječenja. Prema smjernicama American College of Cardiology/American Heart Association sistolička funkcija je oštećena ako je EF<40%, a bolesniku se ordinira terapija za sistoličko zatajivanje lijeve klijetke: ACE-inhibitori, beta-blokatori, digoksin, diuretik. Sistolička funkcija je granična ako je EF 40–50%, bolesnik se liječi individualno uz procjenu istisne frakcije i nekom drugom metodom. Sistolička funkcija blago je oštećena ako je EF 50–56% i normalna ako je EF>56%. Uz ovakvu istisnu frakciju i simptome zatajivanje srca je vrlo vjerojatno dijastoličko i tako se liječi.[14]

Uobičajeni ehokardiografski pokazatelji koji sugeriraju moguću dijastoličku disfunkciju LK jesu povećanje lijevog atrija kao odraz povišenog tlaka punjenja lijeve klijetke, hipertrofija lijeve klijetke, povišeni dijastolički tlakovi desnog



Slika 2. *Pojednostavnjeni prikaz procjene dijastoličke funkcije i plućnoga kapilarnog tlaka (PCWP) s pomoću doplerova spektrograma transmitralnog utoka pri mirnom disanju i tijekom Valsalvina manevra. Kratice: DD – dijastolička disfunkcija; V – Valsalvin manevar; IVRT – vrijeme izovolumne relaksacije; E-val – rani utok (m/s); A-val – atrijska kontrakcija (m/s); DTE – vrijeme deceleracije E-vala (ms)*

Figure 2. *Simplified presentation of assessment of diastolic function and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) by Doppler spectrogram of transmitral inflow on quiet breathing and during Valsalva manoeuvre. Abbreviations: DD – diastolic dysfunction; V – Valsalva manoeuvre; IVRT – isovolume relaxation time; E wave – early inflow (m/s); A wave – atrial contraction (m/s); DTE – deceleration time of E wave (ms)*

Tablica 2. *Doplerehokardiografske vrijednosti pojedinih komponenti mitralnog utoka u odnosu na dob i stupanj dijastoličke disfunkcije (DD). Modificirano prema skupini Europskoga kardiološkog društva za dijastoličko zatajivanje srca*[10]

Table 2. *Doppler echocardiographic values of individual components of mitral inflow with regard to age and grade of diastolic dysfunction (DD). Modified according to Working group on diastolic heart failure of the European Society of Cardiology*[10]

Mitralni utok Mitral inflow		Normalan Normal	Oštećena relaksacija Impaired relaxation	Pseudo-normalan Pseudo-normal	Restriktivan reverzibilan Restrictive reversible	Restriktivan fiksan Restrictive fixed
DD parametar parameter	dob (godine) age (years)	bez no	1. stupanj Grade I	2. stupanj Grade II	3. stupanj Grade III	4. stupanj Grade IV
IVRT (ms)	<30	60–90	>92	60–90	60	60
IVRT (ms)	30–50	60–100	>100	60–100	60	60
IVRT (ms)	>50	60–105	>105	60–105	60	60
DTE (ms)	<50	140–220	>220	140–220	<140	<140
DTE (ms)	>50	140–220	>280	140–220	<140	<140
E/A	<30	1,0–1,5	<1,0	1,0–1,5	>1,5	>1,5 tj. >2,0
E/A	30–50	0,75–1,5	<1,0	0,75–1,5	>1,5	>1,5 tj. >2,0
E/A	>50	0,75–1,5	<0,5	0,5–1,5	>1,5	>1,5 tj. >2,0

Kratice/Abbreviations:
IVRT – vrijeme izovolumne relaksacije/isovolume relaxation time; DTE – vrijeme deceleracije E-vala/deceleration time of E wave; E/A – omjer brzina E i A-vala/ratio of E and A wave velocities

srca, ≥40 mmHg, a u odsutnosti plućne vaskularne bolesti, asinkrono i valovito gibanje »slobodne« stijenke lijeve klijetke u sistoli uz urednu globalnu sistoličku funkciju.[15] Dijastolička disfunkcija može se manifestirati kao primarna, uz održanu sistoličku funkciju lijeve klijetke i pridružena, uz smanjenu sistoličku funkciju lijeve klijetke.

Klinička dijagnoza dijastoličke disfunkcije postavlja se prema simptomima koji se javljaju tek u opterećenju, za razliku od *dijastoličkog zatajivanja* lijeve klijetke sa simptomima i znakovima zatajivanja već u mirovanju. Patofiziološka zbivanja koja upućuju na poremećaj dijastole lijeve klijetke (patološka relaksacija, otežano punjenje, oslabljena rastegljivost i krutost lijevog ventrikula) dijagnosticiramo invazivno ili doplerehokardiografijom te ih svrstavamo pod pojam dijastolička disfunkcija (DD). Primarno dijastoličko zatajivanje sugeriraju:

1) simptomi i znakovi kliničkoga kongestijskog srčanog zatajivanja (prema Framinghamskim kriterijima zatajivanja srca);
2) održana sistolička funkcije lijeve klijetke (ehokardiografski ili invazivni nalaz istisne frakcije lijeve klijetke >50% uz simptome zatajivanja ili EF>50% unutar 72 h od početka liječenja);
3) doplerehokardiografski pokazatelji dijastoličke disfunkcije (otežana relaksacija i rastegljivost, povećana krutost miokarda).

Standardna doplerehokardiografska mjerenja u procjeni dijastoličke funkcije su: vrijeme izovolumne relaksacije (IVRT, engl. isovolumic relaxation time), a određuje se pulsnim doplerom (PW), s volumnim uzorkom dužine 5–7 mm, ispred i medijalno od mitralnog utoka prema izlaznom traktu LK. Pokuša se zabilježiti 'klik' zatvaranja aortne valvule i početak E-vala. *Mitralni utok* prikazujemo s PW, optimalno iz apikalnog prikaza četiriju šupljina s volumnim uzorkom dužine 2–3 mm postavljenim između vrškova otvorenih mitralnih kuspisa u dijastoli, na mjestu najbržeg protoka, tj. mjestu 'klika' mitralnog otvaranja, paralelno s mlazom utoka, što možemo provjeriti obojenim doplerom, u normalnom ekspiriju i plitkom disanju, bez naprezanja. U prikazanom spektrogramu mitralnog utoka mjerimo: vršak E-vala, brzina oko 0,86±0,16 m/s, redovito <1,3 m/s; vršak A-vala, brzina oko 0,56±0,13 m/s; E/A omjer, normalno 0,75–1,5; VTI (engl. velocity time integral) – ukupni »E« i »A« i njihov omjer; DTE (engl. deceleration time E-wave), trajanje 140–240 ms, mjeri se od vrška E-vala do bazalne crte vanjskim rubom zapisa; A-dur, trajanje A-vala mjerimo PW, prikaz četiriju šupljina s apeksa u razini atrioventrikularnog prstena. Ako se E i A-val dijelom preklapaju, prednji rub A-vala je okomica na sjecište E i A-vala. DTA (engl. deceleration time A-wave) mjeri se od vrška A-vala do bazalne crte vanjskim rubom zapisa, znatno je skraćeno u oštećenoj rastegljivosti, a zbog male vrijednosti i teže mjerljivo 20–60 ms. Iz navedenoga je očito da za brzine pojedinih komponenti, njihovo trajanje i omjere postoji značajna varijabilnost (slike 1. i 2, tablica 2).

Doplerehokardiografska procjena dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke

Doplerehokardiografski prikaz transmitralnog utoka omogućava brzu, neinvazivnu, ponovljivu metodu mjerenja ventrikularnog punjenja u različitim bolestima srca, gdje su abnormalnosti dijastoličke funkcije promatrane u stanjima sa sistoličkom disfunkcijom i bez nje.[16] Prikaz transmitralnog utoka dostupan je u gotovo svih bolesnika kao i u testu po Valsalvi. Ubrzana srčana frekvencija, fiziološki proces starenja, hipertenzija i hipertrofija lijeve klijetke, kao i napadaji manifestne ili nijeme ishemije prolongiraju relaksaciju miokarda i povisuju tlakove punjenja lijeve klijetke.[17] Stoga navedena stanja i posljedične promjene doplerehokardiografskih mjerenja, kao što su produženo vrijeme usporenja E-vala i naglašen A-val, moramo pažljivo ukomponirati u nalaz koji interpretiramo. Poznato je da nakon atake fibrilacije atrija i drugih supraventrikularnih tahikardija potpuni mehanički oporavak kontrakcije atrija kasni i do dva tjedna za električkim, a u tom se razdoblju registrira niži A-val. Mjerenja brzina Dopplerova spektra transmitralnog utoka mogu pomoći u procjeni tlaka punjenja lijeve klijetke i plućnoga kapilarnog tlaka, što se pokazalo korisnim pokaza-

Tablica 3. *Doplerehokardiografske vrijednosti pojedinih komponenti utoka plućnih vena u odnosu na dob i stupanj dijastoličke disfunkcije (DD)*

Table 3. *Doppler echocardiographic values of individual components of pulmonary veins inflow regarding age and grade of diastolic dysfunction*

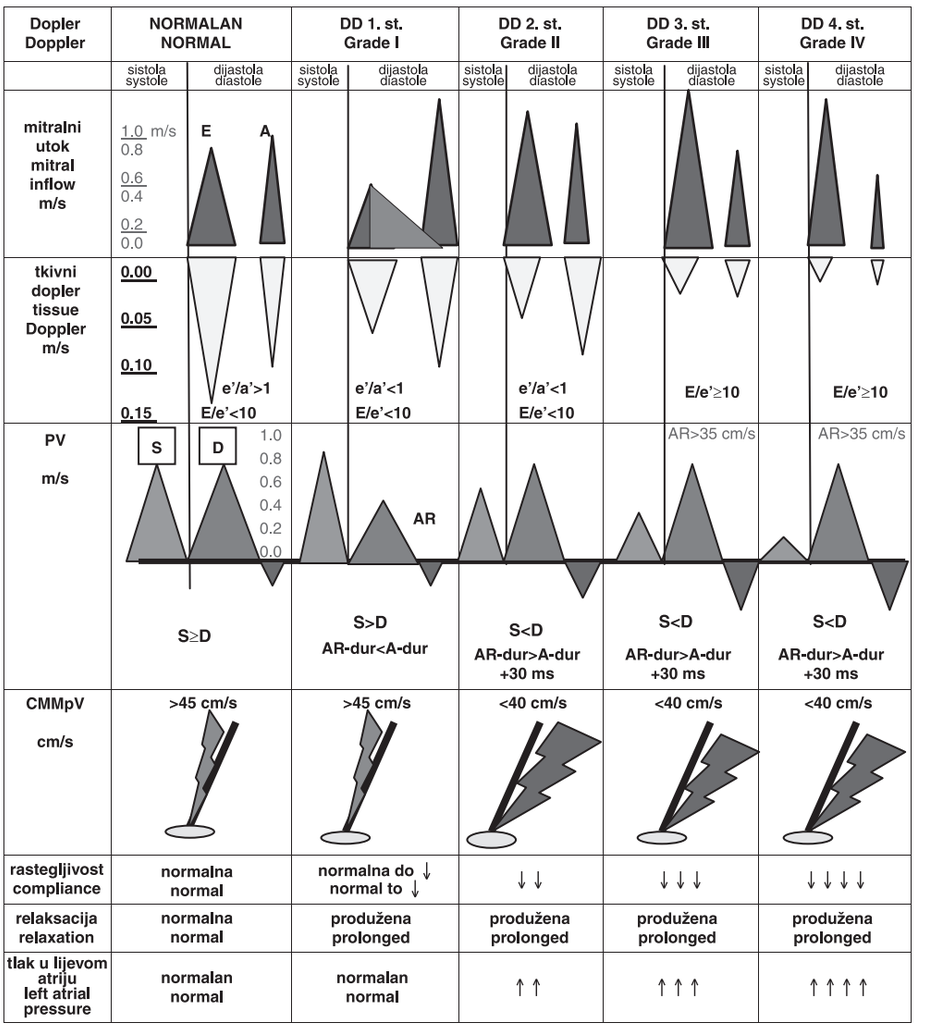
Dopler plućnih vena Doppler of pulmonary veins	Normalan Normal	Oštećena relaksacija Impaired relaxation	Pseudo-normalan Pseudonormal	Restriktivan reverzibilan Restrictive reversible	Restriktivan fiksan Restrictive fixed
DD parametar parameter	bez no	DD 1. stupnja grade I	DD 2. stupnja grade II	DD 3. stupnja grade III	DD 4. stupnja grade IV
S/D, za dob <50 godina for age <50 years	S≥D	S/D 1,5	S<D	S<D	S<D
S/D, za dob >50 godina for age >50 godina	S≥D	S/D 2,5	S<D	S<D	S<D
AR (cm/s)				>35	>35
AR-dur (ms)			>A-dur+30	>A-dur+30	>A-dur+30

Kratice/Abbreviations:
S/D – omjer sistoličkog i dijastoličkog utoka plućnih vena/ratio of systolic and diastolic inflow of pulmonary veins; AR i/and AR-dur – brzina i trajanje reverznog protoka u plućnim venama tijekom atrijske kontrakcije/velocity and duration of reverse flow in pulmonary veins during atrial contraction; A-dur – trajanje atrijske kontrakcije u spektrogramu mitralnog utoka/duration of atrial contraction in mitral inflow spectrogram

teljem funkcije i prognoze.[15] Eksperimenti i kliničke studije jasno su pokazali da je osnovna odrednica brzine mitralnog utoka transmitralni gradijent tlaka. U raznim kliničkim stanjima različito su izražene dvije mjerljive osobitosti lijeve klijetke u dijastoli: brzina relaksacije miokarda lijeve klijetke s jedne strane i rastegljivost lijeve klijetke (compliance) s druge. Dijastolička funkcija je osjetljiv parametar s jasnim promjenama u spektrogramu mitralnog utoka ovisno i o dobi (tablica 2). U ishemijskoj kaskadi zbivanja, odmah nakon enzimskih, nastupaju mehaničke promjene, i to istodobno oštećenje dijastoličke i sistoličke funkcije, nakon toga elektrokardiografske promjene pa tek potom anginozna bol.

Razlikujemo pet osnovnih oblika mitralnog utoka i svaki predstavlja različit stupanj dijastoličke funkcije ili disfunkcije (slika 2). Prvi je normalan, ali s velikim rasponom vrijednosti omjera E/A (0,75–1,5) i vremena usporenja E-vala DTE (140–240 ms). Edukativno ih dijelimo na dva tipa: tip 1 – normalan oblik, redovit u mlađih osoba i sportaša (E/A>1,0; DTE 130±15 ms); tip 2 – svojedobno nazivan »abnormalan«, oblik očekivan za životnu dob >40 godina (E/A<1,0 i DTE 140–220 ms). Ostala četiri oblika nedvojbeno su patološki oblici dijastoličkog punjenja, a odgovaraju stupnjevima dijastoličke disfunkcije. Karakterizira ih progresivan porast vrijednosti tlaka punjenja lijeve klijetke, kao i porast enddijastoličkog tlaka lijeve klijetke.

Blaga dijastolička disfunkcija 1. stupnja ima oblik mitralnog utoka koji sugerira produženu ili nepotpunu relaksaciju lijeve klijetke bez povišenja ili s tek blago povišenim tlakovima punjenja. Doplerehokardiografski se registrira produženo vrijeme izovolumne relaksacije (IVRT), smanjena brzina i produženo vrijeme usporenja ranog utoka (DTE>240 ms), a vrijednosti su pouzdan odraz brzine relaksacije sve dok su i tlakovi lijeve klijetke u fiziološkom rasponu. U drugoj polovici dijastole utok je odraz gradijenta između atrijske kontrakcije i distenzibiliteta lijeve klijetke, ima tzv. »booster« učinak s prominentnim A-valom, što mijenja omjer utoka E/A<1,0. U navedenim uvjetima atrijska kontrakcija uz hipertrofiju lijeve klijetke čini podlogu za nastanak galopa četvrtog tona. *Umjerena dijastolička disfunkcija 2. stupnja* ima oblik Dopplerova spektra transmitralnog utoka označen kao »normaliziran« ili »pseudonormalan«, da bi označio da i uz normalni omjer brzina E i A-vala postoji poremećaj dijastoličke funkcije lijeve klijetke s jasno povišenim tlakovima punjenja LK. Normalizirani oblik označava vrijednosti E/A od 0,75 do 1,5 i DTE od 140 ms do 220 ms. Sa stupnjem zatajivanja lijeve klijetke rastu tlakovi plućnih vena i lijevog atrija te preuranjeno otvaraju mitralnu valvulu u protodijastoli i skraćuju IVRT. Istodobno porast dijastoličkih tlakova lijeve klijetke preuranjeno zatvara mitralne kuspise, a na spektrogramu mitralnog utoka skraćuje DTE. Produžena relaksacija lijeve klijetke s umjereno povišenim tlakovima punjenja i umjereno povišenim enddijastoličkim tlakom lijeve klijetke prikazuje se kao pseudonormalno punjenje (slika 2). U jasno patološkim stanjima uz EF<50% odmah ga prepoznajemo kao pseudonormalan utok, a u nejasnim stanjima demaskiramo ga pokusom po Valsalvi i/ili Dopplerovim prikazom utoka plućnih vena, ili pak mjerenjem brzine ranog utoka kolornim M-mod prikazom (CMMvP) ili pak prikazom pokreta mitralnog prstena tkivnim doplerom (slika 3). *Teška reverzibilna dijastolička disfunkcija 3. stupnja (reverzibilan restrikcijski oblik) i teška ireverzibilna dijastolička disfunkcija 4. stupnja (restrikcijski oblik) uz leziju relaksacije karakterizirane su i uznapredovalim smanjenjem distenzibiliteta lijeve klijetke*, koja se na spektrogramu mitralnog utoka prikazuje kao restriktivan utok, reverzibilan ili fiksan, a mogućnost reverzije dokazujemo kao pri umjerenoj disfunkciji pokusom po Valsalvi (slika 2). Restrikcijski oblik sugerira značajno povišen tlak punjenja LK. Karakterizira ga normalno ili skraćeno vrijeme izovolumne relaksacije LK (IVRT), veća brzina i skraćeno vrijeme usporenja vala ranog utoka i manja brzina punjenja tijekom sistole atrija, što rezultira vrijednostima, E-val≥1,2 m/s, E/A>1,5 često>2,0, DTE<140 ms često <120 ms. Patološki porast tlakova punjenja lijeve klijetke, visoki plućni kapilarni tlak (PCWP) i tlak lijevog atrija preuranjeno otvaraju mitralni zalistak bez obzira na produženu relaksaciju miokarda i mjeri se pseudonormalan ili skraćen IVRT klijetki. Gradijent tlaka koji je rezultanta tlakova između lijevog atrija i protodijastoličkog tlaka lijeve klijetke rezultira većom brzinom E-vala i kraćim ATE. Već u mezodijastoli zbog povišenih tlakova u LK preuranjeno se zatvaraju mitralni kuspisi i skraćuju DTE. Skraćen DTE uz utvrđenu prisutnost bolesti miokarda, kao što je to pokazano u bolesnika nakon IM može predvidjeti povišeni plućni kapilarni tlak.[15]



Slika 3. *Doplerehokardiografska procjena dijastoličke funkcije lijeve klijetke. Kratice: DD – dijastolička disfunkcija; rani E i atrijski A – utok doplerom; rani e' i atrijski a' – gibanje mitralnog prstena tkivnim doplerom; CMMpV – obojeni M-mod dopler mitralnog utoka; PV – dopler plućnih vena tijekom sistole (S) i dijastole (D); AR-dur – trajanje reverznog protoka tijekom atrijske kontrakcije; A-dur – trajanje A-vala*

Figure 3. *Doppler ehocardiographic assessment of left ventricular diastolic function. Abbreviations: DD – diastolic dysfunction; early E and atrial A-inflow by Doppler; early e' and atrial a' – mitral annulus movement by tissue Doppler; CMMpV – colour M mode Doppler of mitral inflow; PV – Doppler of pulmonary veins during systole (S) and diastole (D); ARdur – duration of reverse flow during atrial contraction; A-dur – duration of A wave*

Vrijednost vremena usporenja E-vala ≤150 ms identificirana je kao prijelomnica koja označava plućni kapilarni tlak iznad 12 mmHg, uz osjetljivost 99% i specifičnost 93%. U procjeni plućnoga kapilarnog tlaka višeg od 20 mmHg, osjetljivost i specifičnost vremena usporenja E-vala kraćeg od 120 ms (DTE≤120 ms) iznose 100% i 99%.[9] Ustanovljeno je da je vrijeme usporenja ranog utoka, kao odraz stope izjednačavanja tlaka atrija i ventrikula, neovisno o brzinama utoka i frekvenciji srca.[18,19] Nakon dijastaze, u teledijastoli visoki LVEDP skraćuje brzinu i trajanje atrijskog utoka, a samim tim i vrijeme usporenja A-vala (DTA) koje se zbog malih vrijednosti i teže mjeri (uobičajeni DTA od 80 do 100 ms reducira se na 40 ms). Spektrogram atrijske kontrakcije na neki je način rezultanta svih dijastoličkih zbivanja, a osobito pokazatelj rastegljivosti lijeve klijetke. Restrikcijski oblik je čest nalaz u uznapredovaloj bolesti srca različitih etiologija s povišenim tlakom lijevog atrija i povišenim tlakom punjenja lijevog ventrikula. Ovaj oblik mitralnog utoka nalazimo u bolesnika s velikim infarktom miokarda s najvišim funkcionalnim razredom (Killip II-IV).

U pokusu po Valsalvi bolesnik se »napinje« i tiska uz zatvoreni glotis ili napinje trbušnu muskulaturu koju pritišće ispitivač. Maksimum testa je nakon 10. sekunde napinjanja. Smanjeno punjenje desnog, a zatim i lijevog srca reducira volumno i tlačno opterećenje lijeve klijetke (kratkotrajna rekompenzacija lijeve klijetke) tako da Valsalvin manevar demaskira osnovnu dijastoličku disfunkciju, prolongiranu relaksaciju miokarda. Valsalvin manevar mijenja pseudonormalni i reverzibilni restrikcijski oblik (DD 2. i 3. stupnja) u blaži, označen kao prolongirana relaksacija (DD 1. stupnja). Tijekom Valsalvina manevra atrijska kontrakcija postaje učinkovitija, brzina A-vala veća, omjer E/A manji (pr. izmijeni omjer E/A 1,3 u 0,8), trajanje A-vala postaje duže (slika 1). Studije su pokazale da smanjenje omjera E/A tijekom Valsalvina pokusa za 40%, osobito na vrijednost ispod 1,0, uz produženje tzv. A-dura pretkazuju povišeni LVEDP

uz osjetljivost 88–90%. Isto tako smanjenje omjera E/A za 0,5 predskazuje povišene tlakove punjenja lijeve klijetke uz specifičnost 100%.[20–22] Fiksni, ireverzibilni restriktvni oblik utoka, DD 4. stupnja, ne mijenja spektrogram mitralnog utoka u Valsalvinu manevru. Utok i omjer E/A ne mijenjaju ni oblici s normalnom dijastoličkom funkcijom osim što se smanje brzine E i A-vala, a u leziji relaksacije DTE se eventualno još produži i A-val smanji. Zapreku tijekom Valsalvina pokusa može predstavljati spajanje (fuzija) E i A-vala zbog relativne tahikardije, kada su otežana mjerenja brzine i trajanja A-vala.

Spektrogram utoka plućnih vena služi kao nadopuna interpretaciji transmitralnog utoka (slika 3). S progresijom dijastoličke disfunkcije linearno se mijenja i spektrogram utoka plućnih vena, bez faze pseudonormalizacije kao u mitralnom utoku. U normalnoj dijastoličkoj funkciji sistolički (S) i dijastolički (D) ortogradni utoci su pozitivni i podjednake brzine (S≥D, 0,8 ±0,2 m/s) s kratkim reverznim retrogradnim utokom u plućne vene (AR), brzine oko 0,25 m/s, a trajanja kraćeg od A-vala u mitralnom spektru (slika 3). U DD 1. stupnja »prolongirana relaksacija« S>D, AR-dur< A-dur mjere se kao i normalno. U višim stupnjevima disfunkcije S-val je sve niži (od 0,5 m/s prema 0,2 m/s), D-val je sve viši (od 0,6 prema 1,0 m/s), a reverzni utok u plućne vene AR >35 cm/s i relativno dužeg trajanja, tj. za više od 30 ms trajniji od A-dur mitralnog utoka. Za utok u DD 2., 3. i 4. stupnja vrijedi: S<D i AR-dur> A-dur+30 ms (tablica 2).[23] Kontrakcija atrija tako kraće utiskuje u lijevu klijetku zbog visokog enddijastoličkog tlaka, a istodobno produženo u plućne vene te potencira kongestiju pluća. U bolesnika sa sistoličkom i dijastoličkom disfunkcijom restriktivni utok uz DTE <130 ms pretkazuje preživljavanje 23:1 tijekom 2 godine, a u bolesnika s vremenom usporenja DTE>130 ms pokazalo se da parametri plućnog utoka: AR-dur>A-dur+30 ms pretkazuju dvogodišnje preživljenje od 37%, a AR-dur >A-dur+manje od 30 ms preživljavanje od 86%.[24]

Postoji objektivna nemogućnost dobivanja adekvatnog prikaza plućnog utoka, tako da se transtorakalno dobije tek 64% do 73% kompletnih spektrograma koji se mogu interpretirati,[20,21,24,25] a osjetljivost spektrograma u predviđanju tlakova punjenja kreće se od 56 do 82%[20,21] tako da do 45% bolesnika ostaje bez adekvatne interpretacije. Osjetljivost dobrog spektrograma PV za predviđanje povišenog LVEDP je 100% ako je ΔA-dur >30 ms.[20]

Obojeni M-mod prikaz mitralnog utoka (CMMVp)

Za procjenu dijastoličke funkcije učinkovit je i obojeni prikaz ranog mitralnog utoka tzv. CMMVp (engl., color M-mode propagation flow velocity; slika 3). Uzdužnim prikazom srčanih šupljina s apeksa i prikazom, tzv. CMMVp, izmjeri se nagib ranog utoka od anulusa do najviše 4 cm u šupljinu lijeve klijetke. Normalan nalaz je brzina veća od 45 cm/s, a jasna dijastolička disfunkcija je ona s nagibom manjim od 40 cm/s. Klijetka s normalnom relaksacijom (mali »tau«) pokazuje brzu propagaciju utoka u LK, a klijetka koja se sporo relaksira (veliki »tau«) pokazuje usporenu propagaciju utoka. Patološki tzv. CMMVp u bolesnika sa pseudonormalnim ili restriktivnim mitralnim utokom nakon prvog infarkta miokarda pretkazivao je dilataciju lijeve klijetke i kardijalnu smrtnost.[24,25] Budući da je brzina ranog utoka (E-val) ovisna i o tlaku punjenja i relaksaciji miokarda, izmjereni indeks E/Vp>1,5 pokazao se u akutnom infarktu miokarda kao najbolji izolirani pretkazatelj bolničkog zatajivanja miokarda (Killip≥II) i smrtnosti.[26,27]

Tablica 4. *Procjena stupnja dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke u bolesnika sa smanjenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke*
Table 4. *Assessment of the grade of left ventricular diastolic dysfunction in patients with reduced left ventricular systolic function*

Pridružena dijastolička disfunkcija/Associated diastolic dysfunction LVEF<50%		
Dijastolička disfunkcija Diastolic dysfunction	DTE i/and E/A	Dodatne pretrage Additional exams
1. stupnja »patološka relaksacija« Grade I »Pathologic relaxation«	DTE>240 E/A<0,75	nisu potrebne not needed
2. stupnja »pseudonormalizacija« Grade II »Pseudonormalization«	DTE 140–220 E/A 0,75–1,5	nisu potrebne not needed
3. stupnja »reverzibilna restrikcija« Grade III »Reversible restriction«	DTE<140 E/A>1,5	Valsalva »+« (dokaz reverzibilnosti)* (proof of reversibility)
4. stupnja »ireverzibilna restrikcija« Grade IV »Irreversible restriction«	DTE<140 E/A>1,5	Valsalva »–« (dokaz ireverzibilnosti)* (proof of irreversibility)

* ostali testovi nisu potrebni jer su tlakovi punjenja dokazano povišeni u ovim oblicima punjenja/other tests are not needed because filling pressures are in these filling patterns proven elevated

Pokreti mitralnog prstena zabilježeni tkivnim doplerom (engl. tissue Doppler imaging of the mitral anulus)

Signal tkivnog doplera lako se registrira u više od 95% bolesnika, visoke je amplitude i malih brzina. Gibanje mitralnog prstena, zabilježeno tkivnim doplerom tijekom dijastole, pokazatelj je relaksacije miokarda neovisan o volumnom opterećenju klijetke (slika 3). Na krivulji brzine oznake za ranu dijastolu su e' ili E' te u kasnoj dijastoli a' ili A'. Najčešće se određuju brzine mitralnog prstena u području septuma ili lateralne stijenke u svrhu ispitivanja globalne dijastoličke funkcije. Poželjno je ispitati i ostale dijelove mitralnog prstena, osobito ako postoje granični nalazi globalne dijastoličke disfunkcije. Ako su septum ili lateralna stijenka teško hipokontraktilni, tada se za procjenu globalne dijastoličke funkcije moraju odrediti brzine mitralnog prstena drugih stijenki lijeve klijetke. Prema hemodinamskim principima mitralni prsten pokreće se u smjeru suprotnom toku krvi, brzinom koja je proporcionalna brzini utoka u lijevu klijetku. Omjer e'/a' vrlo je dobar pokazatelj dijastoličke disfunkcije osobito kad se razvija pseudonormalizacija u zapisu mitralnog utoka konvencionalnim doplerom. Omjer e'/a'>1 u zdravih osoba te e'/a'<1 u dijastoličkoj disfunkciji 1. i 2. stupnja (slika 3). Dobrim se pokazao i omjer brzina ranog transmitralnog utoka (E, m/s) i ranoga pokreta mitralnog prstena (e', cm/s), tj. omjer E/e' u predviđanju tlaka punjenja lijeve klijetke.[20] Bolesnici s omjerom E/e'>15 imaju povišene tlakove punjenja, dok bolesnici s omjerom E/e'<8 imaju niže ili normalne tlakove punjenja lijeve klijetke uz osjetljivost i specifičnost od 85%.[20] Omjer E/e' i njegova korelacija s tlakom punjenja lijeve klijetke ostaju postojani u raznim kliničkim stanjima kao što su primarna dijastolička disfunkcija, tahikardije s fuziranim spektrogramom mitralnog utoka, fibrilacija atrija te hipertrofija lijeve klijetke.

Tablica 5. *Procjena stupnja dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke u bolesnika s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke*

Table 5. *Assessment of degree of left ventricular diastolic dysfunction in patients with preserved left ventricular systolic function*

Primarna dijastolička disfunkcija/Primary diastolic dysfunction LVEF>50%		
Dijastolička disfunkcija Diastolic dysfunction	DTE (ms) i E/A	Dodatne pretrage* Additional exams
1. stupnja »patološka relaksacija« Grade I »Pathologic relaxation«	DTE>240 E/A<0,75	nisu potrebne ev. provjera za povišene tlakove punjenja je promjer LA, omjeri e'/a'<1, E/e' i E/Vp not needed possible check for elevated filling pressures are LA diameter, ratios e'/a'<1, E/e' and E/Vp
2. stupnja »pseudonormalizacija« Grade II »Pseudonormalization«	DTE 140–220 E/A 0,75–1,5	Povišene tlakove punjenja dokazujemo: Valsalva »+«, patološki: P.V., i/ili e'/a', E/e', E/Vp dilatiran LA, povišeni plućni tlakovi Elevated filling pressures are proven: Valsalva »+« pathologic: P.V., and/or e'/a', E/e', E/Vp dilated LA, elevated pulmonary pressures
3. stupnja »reverzibilna restrikcija« Grade III »Reversible restriction«	DTE<140 E/A>1,5	Valsalva »+« patološki: P.V, i/ili E/e', i/ili E/Vp dilatiran LA, povišeni plućni tlakovi pathologic: P.V., and/or E/e', and/or E/Vp dilated LA, elevated pulmonary pressures
4. stupnja »ireverzibilna restrikcija« Grade IV »Irreversible restriction«	DTE<140 E/A>1,5	Valsalva »–« patološki: P.V., i/ili E/e', i/ili E/Vp dilatiran LA, povišeni plućni tlakovi pathologic: P.V., and/or E/e', and/or E/Vp dilated LA, elevated pulmonary pressures

* U bolesnika s kliničkim znakovima plućne kongestije s održanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, na više načina i što objektivnije dokazujemo povišene tlakove punjenja lijeve klijetke. Kratice: PV – patološki dopler plućnih vena označava $AR_{dur}=A_{dur}$+30 ms tj. δA-dur >30 ms; E – rani mitralni utok doplerom; e' – rani pokret mitralnog prstena tkivnim doplerom; Vp – nagib ranog utoka kolornim doplerom (CMMVp); patološki omjeri e'/a'<1, E/e'>15 i E/Vp>1,5; povišeni plućni tlakovi (>40 mmHg) na osnovu gradijenta trikuspisne regurgitacije

/ In patients with clinical signs of pulmonary congestion with preserved left ventricular systolic function, elevated left ventricular filling pressures are proven in several ways and as objectively as possible. Abbreviations: PV – pathologic Doppler of pulmonary veins is ARdur=Adur+30 ms i.e. δAdur>30 ms; E – early mitral inflow by Doppler; e' – early movement of mitral annulus by tissue Doppler; Vp – inclination of early inflow by color Doppler (CMMVp); pathologic ratios e'/a'<1, E/e'>15, and E/Vp>1.5; elevated pulmonary pressures (>40 mmHg) based on tricuspidal regurgitation gradient

Procjena dijastoličke funkcije lijeve klijetke u bolesnika sa smanjenom istisnom frakcijom

Uz leziju sistoličke (LVEF<50%) redovito je prisutna i lezija dijastoličke funkcije lijeve klijetke kao što to viđamo u infarktu miokarda, kardiomiopatijama, u hipertoničara, kod srčanih mana s niskom istisnom frakcijom itd. Ovdje je prikaz pseudonormalizacije transmitralnog doplera i bez provjeravanja stvarno pseudonormalan, tj. patološki. U višim stupnjevima dijastoličke disfunkcije procjenjujemo stupanj reverzibilnosti testom po Valsalvi ili komparacijom s utokom plućnih vena doplerom (slika 2, tablica 4).

Procjena dijastoličke funkcije lijeve klijetke u bolesnika s očuvanom istisnom frakcijom

Uz održanu sistoličku funkciju lijeve klijetke (LVEF>50%) moguća je lezija dijastoličke funkcije kao uzrok latentnog ili manifestnoga dijastoličkog zatajivanja. U ovih bolesnika klasična interpretacija spektrograma transmitralnog utoka nije dovoljna jer mogu imati spektrografski prikaz transmitralnog utoka u rasponu od normalnog, pseudonormalnog do jasne disfunkcije.[28] Za dokaz dijastoličke disfunkcije rabe se dodatne analize doplerom kao što su transmitralni dopler tijekom testa po Valsalvi, dopler plućnih vena, kolorni M-mod prikaz mitralnog utoka (CMMpV) te registriranje brzina pokreta mitralnog prstena tkivnim doplerom (engl. tissue Doppler; slike 2 i 3, tablica 5).

Normalan nalaz: E/A>0,75; najčešće je dominantan E-val; u starijih od 45 god. podjednaki su E i A-val ili je tek nešto niži E-val; DTE 140–240 ms. Normalan nalaz potvrđujemo normalnim promjerom LA, normalnim omjerima: e'/a' u tkivnom dopleru i E/Vp u kolor M-modu doplera.

Zaključak

U populaciji je često prisutna sistolička disfunkcija lijeve klijetke (EF<40%), a podjednako je česta i dijastolička disfunkcija, dijagnostički ovisna o složenim doplerehokardiografskim tehnikama. Obje skupine karakterizira visoka zastupljenost bolesnika s neprepoznatim kongestijskim zatajivanjem srca, te značajan porast smrtnosti svih uzroka. Kontinuiranim unapređenjem raznih doplerehokardiografskih metoda i većim razumijevanjem dijastoličke disfunkcije postižu se uvjeti za prepoznavanje i liječenje dijastoličkog zatajivanja lijeve klijetke. Buduća istraživanja usmjerena su ne samo na poboljšanje ishoda dijastoličkog zatajivanja već i na rano prepoznavanje osnovnog patološkog supstrata i prevenciju kongestijskog zatajivanja lijeve klijetke.

LITERATURA

1. *Lainchbury JG, Redfield MM.* Doppler echocardiographic – guided diagnosis and therapy of heart failure. Curr Cardiol Rep 1999;1:55–66.
2. *Nishimura RA, Tajik AJ.* Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. J Am Coll Cardiol 1997;30:8–18.
3. *Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP i sur.* Clinical utility of Doppler echo-cardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressure: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. Circulation 2000;102:1788–94.

4. *van Kraaij DJ, van Pol PE, Ruiters AW i sur.* Diagnosing diastolic heart failure. Eur J Heart Fail 2002;4:419–30.
5. *Brutsaert DL, Sys SU.* Diastolic dysfunction in heart failure. J Card Fail 1997;3:225–42.
6. *Hoeven KH, Factor SM.* A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic and hypertensive-diabetic heart disease. Circulation 1990;82:848–55.
7. *Regan TJ, Wu CH, Yeh CK, Oldewurtle HA, Haider B.* Myocardial composition and function in diabetes: the effect of chronic insulin use. Circ Res 1981;49:1268–77.
8. *Goetzsche O.* Myocardial cell dysfunction in diabetes mellitus. A review of clinical and experimental studies. Diabetes 1986;35:1158–62.
9. *Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D.* Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. Circulation 1993;88:107–15.
10. European study group on diastolic heart failure. How to diagnose diastolic heart failure. Eur Heart J 1998;19:990–1003.
11. *Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ i sur.* Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. Circulation 1998;98:2282–9.
12. *Vasan RS, Larsomn MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D.* Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. J Am Coll Cardiol 1993;33:1948–55.
13. *Little WC, Downes TR, Applegate RJ.* Invasive evolution of left ventricular diastolic performance. Herz 1990;15:362–76.
14. Guidelines for the evaluation and management of heart failure: report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committe on Evaluation and Management of Heart Failure). Circulation 1995;92:2764–84.
15. *Ahmad A Elesber, Margaret M Redfield.* Approach to patients with heart failure and normal ejection fraction. Mayo Clin Proc 2001;76: 1047–52.
16. *Giannuzzi P, Imparato A, Temporelli PL i sur.* Doppler-derived mitral deceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in postinfarction patients with left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 1994;23:1630–7.
17. *Johannessen KA, Cerqueira MD, Stratton JR.* Influence of myocardial infarction size on radionuclide and Doppler echocardiographic measurements of diastolic function. Am J Cardiol 1990;65:692–7.
18. *Appleton CP, Hatle LK, Popp RL.* Relation of transmitral velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1988;12:426–40.
19. *Giannuzzi P, Shabetai R, Imparato A i sur.* Effects of mental exercise in patients with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure. An echocardiographic Doppler study. Circulation 1991;83(Suppl II):155–65.
20. *Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP i sur.* Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressure: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. Circulation 2000;102:1788–94.
21. *Brunner-LaRocca H, Rickli H, Attenhofer-Jost C i sur.* Left ventricular enddiastolic pressure can be estimated by either changes in transmitral inflow pattern during Valsalva maneuver or analysis of pulmonary venous flow. J Am Soc Echocardiogr 2000;13:599–607.
22. *Schwammenthal E, Popescu B, Popescu A i sur.* Noninvasive assessment of left ventricular end-diastolic pressure by the response of the transmitral A-wave velocity to a standardized Valsalva maneuver. Am J Cardiol 2000;86:169–74.
23. *Appleton C, Hatle L.* The natural history of left ventricular filling abnormalities: assessment of two-dimensional and Doppler echocardiography. Echocardiography 1992;9:437–47.
24. *Dini F, Michelassi C, Micheli G i sur.* Prognostic value of pulmonary venous flow Doppler signal in left ventricular dysfunction: contribution of the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow at atrial contraction. J Am Coll Cardiol 2000;36:1295–1302.
25. *Farias C, Rodriquez L, Garcia M i sur.* Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. J Am Soc Echocardiogr 1999;12: 609–17.
26. *Moller J, Sondergaard E, Seward J, Appleton C, Egstrup K.* Ratio of left ventricular peak E-wave velocity to flow propagation velocity assessed by color M-mode Doppler echocardiography in first myocardial infarction: prognostic and clinical implications. J Am Coll Cardiol 2000; 35:363–70.
27. *Moller J, Sondergaard E, Poulsen S i sur.* Pseudonormal and restrictive filling patterns predict left ventricular dilatation and cardiac death after a first myocardial infarction: a serial color M-mode Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 2000;36:1841–6.
28. *Ommen SR.* Echocardiographic assessment of diastolic function. Curr Opin Cardiol 2001;16:240–5.

IMATINIB U LIJEČENJU GASTROINTESTINALNIH STROMALNIH TUMORA – ISKUSTVA KBC-a ZAGREB

IMATINIB IN GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR TREATMENT – RESULTS FROM UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE ZAGREB

DAMIR VRBANEC, BRANKA PETRIČEVIĆ, MATE MAJEROVIĆ, RANKA ŠTERN-PADOVAN, BORISLAV BELEV, MATE ŠKEGRO, DAVORIN HERCEG, STJEPKO PLEŠTINA, NATALIJA DEDIĆ-PLAVETIĆ, JASNA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ*

Deskriptori: Gastrointestinalni stromalni tumori – farmakoterapija; Pirimidini – terapijska upotreba; Piperazini – terapijska upotreba; Inhibitori proteinske kinaze – terapijska upotreba; Antitumorski lijekovi – terapijska upotreba

Sažetak. Gastrointestinalni stromalni tumori (GIST) intraabdominalni su mezenhimalni tumori koji izražavaju KIT-protein ili imaju mutaciju gena za tirozinkinazni receptor (KIT ili PDGFRα). Kod većine GIST-a postoji odgovor na imatinib mesilat koji selektivno inhibira KIT i PDGFRα te se smatra standardnom terapijom za uznapredovali i/ili metastatski GIST. U

* **Klinika za onkologiju, Zavod za internističku onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Vrbanec, dr. med.; mr. sc. Borislav Belev, dr. med.; Davorin Herceg, dr. med.; doc. dr. sc. Stjepko Pleština, dr. med.; mr. sc. Natalija Dedić-Plavetić, dr. med.); **Katedra za patofiziologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Branka Petričević, dr. med.); **Klinika za kirurgiju, Zavod za abdominalnu kirurgiju, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Mate Majerović, dr. med.; doc. dr. sc. Mate Škegro, dr. med.); **Zavod za radiologiju, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Ranka Štern-Padovan, dr. med.); **Zavod za patologiju, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Jasna Jakić-Razumović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Vrbanec, Klinika za onkologiju, Zavod za internističku onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 25. srpnja 2005., prihvaćeno 23. siječnja 2006.

Zavodu za internističku onkologiju liječeno je 14 bolesnika s uznapredovalim GIST-om od 2002. do kraja 2004. godine. Imatinib mesilat je primjenjivan u dozi od 400 mg na dan. Samo kod dva bolesnika doza je povišena na 800 mg na dan zbog progresije. Svi tumori imali su ekspresiju KIT-proteina potvrđenu imunohistokemijski. Srednja dob pacijenata bila je 56 godina. Liječeno je 12 muškaraca i 2 žene. Kod 6 pacijenata primarno sijelo tumora bilo je tanko crijevo, u 4 mezenterij te u 4 želudac. Srednje trajanje liječenja bilo je 14 mjeseci (2 do 32 mjeseca). U šest bolesnika postignuta je parcijalna remisija, također u šest održano je stabilno stanje, dva bolesnika imala su progresiju. Kompletna remisija bolesti nije postignuta ni u jednog bolesnika. Nuspojave liječenja bile su prihvatljive i ni u jednog pacijenta nisu zahtijevale sniženje doze niti prekid liječenja. Naši rezultati pokazuju učinkovitost ciljane antitumorske terapije imatinib mesilatom kod uznapredovalog i/ili metastatskog GIST-a te odgovaraju onima iz literature.

Descriptors: Gastrointestinal stromal tumor – drug therapy; Pyrimidines – therapeutic use; Piperazines – therapeutic use; Protein kinase inhibitors – therapeutic use; Antineoplastic agents – therapeutic use

Summary. Gastrointestinal stromal tumours (GIST) may be defined as intraabdominal mesenchymal tumours that express KIT protein or have an activating mutation in class III receptor tyrosine kinase gene (KIT or PDGFRα). Most GISTs respond to imatinib mesylate, which selectively inhibits both KIT and PDGFRα, and is now considered standard systemic therapy for advanced GIST. We assessed the antitumour response of patients treated with imatinib mesylate who had advanced and/or metastatic (GIST). In the Department of Medical Oncology fourteen (14) patients with advanced GIST were treated in the period from year 2002 to 2004. Imatinib mesylate was applied at the dose of 400 mg daily. Only two patients required dose enlargement up to 800 mg. All tumours had positive immunohystochemical expression of KIT. Median age of patients was 56 years. 12 male patients and 2 female patient was treated. Considering primary site of tumour we had 6 small intestine, 4 mesenterium and 4 gastric tumours. Mean duration of the treatment was 14 months (5 to 30 months). Six patients had partial remission, six had stable disease and two progression. Complete remission has not been achieved in any patient. Side-effects were mild and no patient required dose reduction or treatment discontinuation. Our results show the effectivness of targeted antitumour therapy with imatinib mesylate in advanced and/or metastatic GIST, and correspond to those in literature.

Liječ Vjesn 2006;128:161–166

Gastrointestinalni stromalni tumori (GIST) najčešći su mezenhimalni tumori gastrointestinalnog trakta. Incidencija im se kreće od 15 do 20 slučajeva na 1 000 000 stanovnika. Smatra se da potječu iz Cajalovih stanica crijevne stijenke važnih u crijevnoj motoričkoj funkciji. Pripadaju skupini tzv. sarkoma mekih tkiva (engl. soft tissue sarcomas) koji su odgovorni za 0,1%–3% svih zloćudnih tumora probavnog trakta i čine ukupno 5% svih sarkoma mekih tkiva. Oko 60% se javlja u želucu, 25% u tankom crijevu, 10% u kolonu i rektumu, a ostatak u drugim dijelovima gastrointestinalnog trakta kao što su žučni mjehur, crvuljak, omentum ili mezenterij. Prije su bili klasificirani kao leiomiomi, leioblastomi ili leiomiosarkomi, dok se danas zna da se radi o posebnoj skupini tumora. GIST se otkriva prosječno u 58. godini života, s češćom pojavnosti u muškaraca.[1]

85%–95% gastrointestinalnih stromalnih tumora pokazuje ekspresiju tzv. KIT-proteina. KIT je 145-kD transmembranski glikoprotein koji služi kao receptor za čimbenik matičnih stanica (SCF – engl. stem-cell factor) i ima aktivnost tirozin kinaze. Kodira ga KIT-protoonkogen lociran na kromosomu 4q11-q12. Strukturno, KIT-tirozin kinaza je tip III tirozinkinaznih receptora, slična receptorima za čimbenik stimulacije kolonije makrofaga, čimbenika rasta podrijetlom iz trombocita i liganda FLT3 hematopoetskog čimbenika rasta.[2,3] Na slici 1. prikazana je struktura KIT-receptora. KIT-funkcija je važna za razvoj tzv. IC stanica (intersticijalne Cajalove stanice), kao i za razvoj mastocita, germinativnih stanica i hematopoetskih progenitorskih stanica. Vezanje primjerice SCF-a na KIT rezultira homodimerizacijom, aktivacijom tirozin kinaze i posljedičnom fosforilacijom različitih supstrata i prijenosom signala u stanicu. Osnovno patogenetsko zbivanje u GIST-u je konstitutivna aktivacija (fosforilacija) KIT-proteina. Za razliku od normalnog KIT-proteina, mutirani KIT ne zahtijeva ligand za dimerizaciju ili autofosforilaciju. Učestalost KIT-mutacije varira u različitim studijama i opisano je da se mutirani KIT nalazi u 80–90% metastatskih gastrointestinalnih stromalnih tumora. Opisane su mutacije KIT-gena u eksonu 11 (60%), 9 (13%), 13 (1,2%) i 17 (0,6%).[4,5] Manji broj tumora ima mutaciju na genu za PDGFRα (engl. plateled derived growth factor receptor alfa), i to eksonu 18 (5,6%) ili 12 (1,5%).[6,7]

Mali postotak GIST-a (2% do 10%) ne izražava KIT (nema ekspresije, odnosno negativno se boji) ili je taj izražaj vrlo malen. Takvi tumori predstavljaju vjerojatno heterogenu skupinu koju dijelom čine tumori s PDGFRα-mutacijom ili sa slabijim izražajem KIT-mutacije. Važno je također znati da ni svi KIT-pozitivni tumori nisu GIST. KIT je isto tako izražen u mnogim drugim tumorima poput sinovijalnog sarkoma, melanoma, glioma, u anaplastičnom limfomu velikih stanica i dr. Stoga se dijagnoza GIST-a postavlja na temelju tumorske stanične morfologije, radiološkog nalaza i kliničkog tijeka. Osim KIT-a približno 60% do 70% gastrointestinalnih stromalnih tumora izražava CD34, 20% do 40% glatko-mišićni aktin, a rjeđe dezmin (<2%) ili S100 (<5%).[4,8]

Imatinib mesilat (STI571, Glivec) jest 2-fenilpirimidinski derivat koji sprečava vezanje adenozin trifosfata i time koči fosforilaciju. Selektivni je inhibitor određenih protein tirozin kinaza poput primjerice unutarstanične ABL-kinaze, kimernog BCR-ABL fuzijskog onkoproteina kronične mijeloične leukemije te transmembranskog KIT-receptora i PDGF-receptora.[8–12]

Bolesnici i metode

U razdoblju od rujna 2001. do prosinca 2004. godine u Zavodu za internističku onkologiju KBC-a Zagreb imatinib mesilatom liječeno je ukupno 14 bolesnika s uznapredovalim GIST-om (11 pacijenata s metastatskom bolesti i 3 s lokalno uznapredovalom). U šest bolesnika primarni tumor

Tablica 1. *Podaci o pacijentima prije početka terapije imatinib mesilatom*
Table 1. *Patient data prior to imatinib mesylate treatment*

Demografski podaci / Demographic data	
Dob / Age	56 (31–74)
Spol / Gender	12 M, 2 Ž / 12 M, 2 F
Primarno sijelo bolesti / Primary site of tumor	
Tanko crijevo / Small intestine	6
Želudac / Stomach	4
Mezenterij / Mesenterium	4
Vrijeme proteklo od primarne dijagnoze / Period from diagnosis	
<12 mjeseci / <12 months	6
12–24 mjeseca / months	7
>24 mjeseca / months	1
Mjesto aktivne bolesti/ Site of active disease	
Primarni tumor / Primary tumor	10 (71%)
Jetra / Liver	10 (71%)
Limfni čvorovi / Lymph nodes	2 (14%)
Kosti / Bone	1 (7%)
Pleura / Pleura	1 (7%)
Omentum / Omentum	1 (7%)

Tablica 2. *Rezultati liječenja bolesnika s GIST-om imatinib mesilatom*
Table 2. *Imatinib mesylate treatment results of patients with GIST*

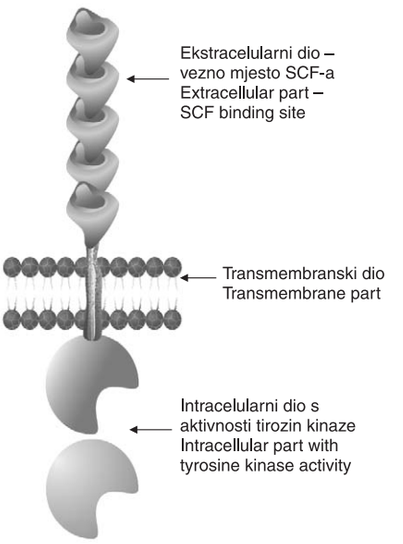
Broj pacijenata / Number of patients	14
Uznapredovalost tumora prije terapije imatinibom / Disease stage prior to imatinib treatment	11 metastatskih / metastatic 3 lokalno uznapredovala / locally advanced
Prosječno vrijeme praćenja / Mean duration of follow up	14 mjeseci / months
Učinak terapije / Effect of therapy	6 djelomična remisija / partial remission 6 stabilno stanje / stable disease 2 progresija bolesti / disease progression

smješten je u tankom crijevu, kod četiri u želucu te kod četiri u mezenteriju. Prosječna dob pacijenata bila je 56 godina. Podaci o pacijentima navedeni su na tablici 1.

Kriterij za primjenu imatinib mesilata bio je histološki potvrđen lokalno uznapredovali ili metastatski GIST koji izražava KIT-protein (imunohistokemijski potvrđen detekcijom njegova izvanstaničnog epitopa CD 117). Pacijenti uključeni u terapiju morali su biti stariji od 18 godina, imati ECOG-status manji od 4, također su morali imati broj neutrofila veći od $1,5x10^9$/L, broj trombocita veći od 100×10^9/L, vrijednost kreatinina do najviše 1,5 puta višu od normalne, ukupni bilirubin manji od 1,5 puta gornje granice normalne vrijednosti.

Kriteriji za procjenu terapijskog odgovora bili su RECIST[13] (engl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours): za djelomičnu remisiju smanjenje zbroja površina mjerljivih lezija za 50% i više, za progresiju povećanje zbroja površina mjerljivih lezija za 50% i više, stabilna bolest definirana je terapijskim odgovorom između parcijalne regresije i progresije, potpuna regresija potpunim nestankom lezija.

Imatinib je primjenjivan u standardnoj dozi od 400 mg na dan. U slučaju progresije bolesti kod dva bolesnika doza je povišena na 800 mg na dan. Proširenost bolesti određena je prije i tijekom liječenja. Od laboratorijskih pretraga praćene su vrijednosti kompletne krvne slike uz standardne biokemijske parametre (kreatinin, bilirubin, AST, ALT, gamaGT, alkalna fosfataza, laktat dehidrogenaza, kalij, natrij, glukoza, kalcij), i to prvi mjesec svaki tjedan, a potom u mjesečnim intervalima. Od radioloških metoda osim rendgenograma srca i pluća, kompjutorizirana tomografija (CT) abdomena rađena je prije i nakon 2, 4 i 6 mjeseci, a potom svaka tri mjeseca do progresije bolesti.



Slika 1. *Struktura KIT-receptora*
Figure 1. *KIT receptor structure*

Rezultati

U svih 14 pacijenata terapija imatinib mesilatom započeta je u dozi od 400 mg na dan. U dva bolesnika je zbog progresije bolesti doza povišena na 800 mg. Nije bilo indicirano sniženje doze niti prekid terapije zbog nuspojava liječenja koje su bile prihvatljive.

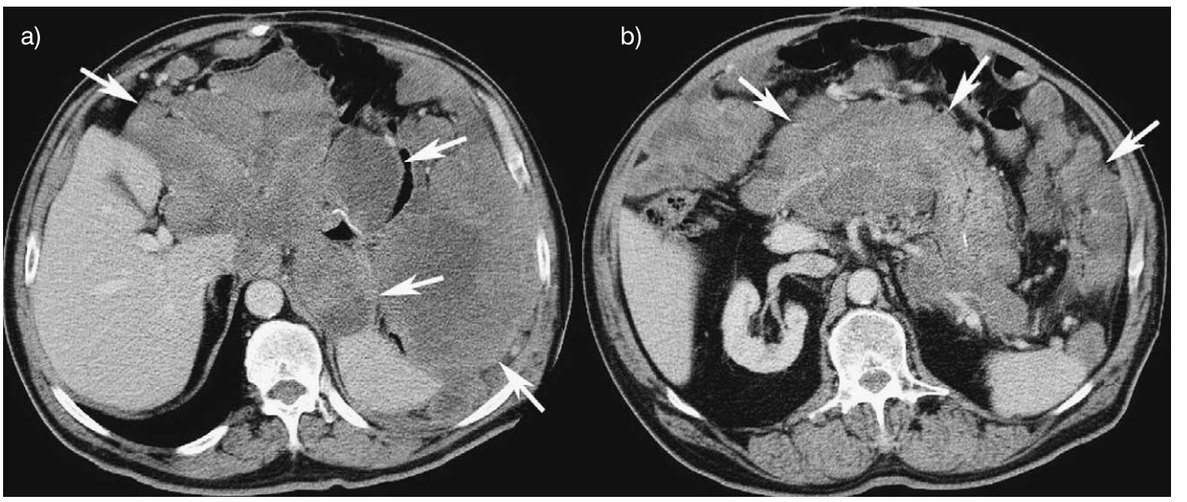
Terapija imatinibom provedena je kod 11 bolesnika s metastatskom bolesti (67% metastaza u jetri, 13% u limfnim čvorovima (retroperitoneum, medijastinum), 6,6% u kostima, 6,6% u pleuri, 6,6% u omentumu). Kod 3 bolesnika liječenje je počelo u fazi lokalno uznapredovale, odnosno kirurški inoperabilne bolesti (kod svih pacijenata mezenterij). Na slici 2. (a, b) i 3. (a, b) prikazan je terapijski odgovor na imatinib u bolesnika s GIST-om.

Liječenje je prosječno trajalo 14 mjeseci (u rasponu od 32 do 2 mjeseca). U 6 bolesnika došlo je do djelomične regresije bolesti, u 6 bolesnika bolest je bila bez promjena, dok je u dva bolesnika došlo do progresije bolesti te smrtnog ishoda. Ni u jednog bolesnika nije postignuta kompletna remisija bolesti. Rezultati liječenja naših bolesnika prikazani su na tablici 2.

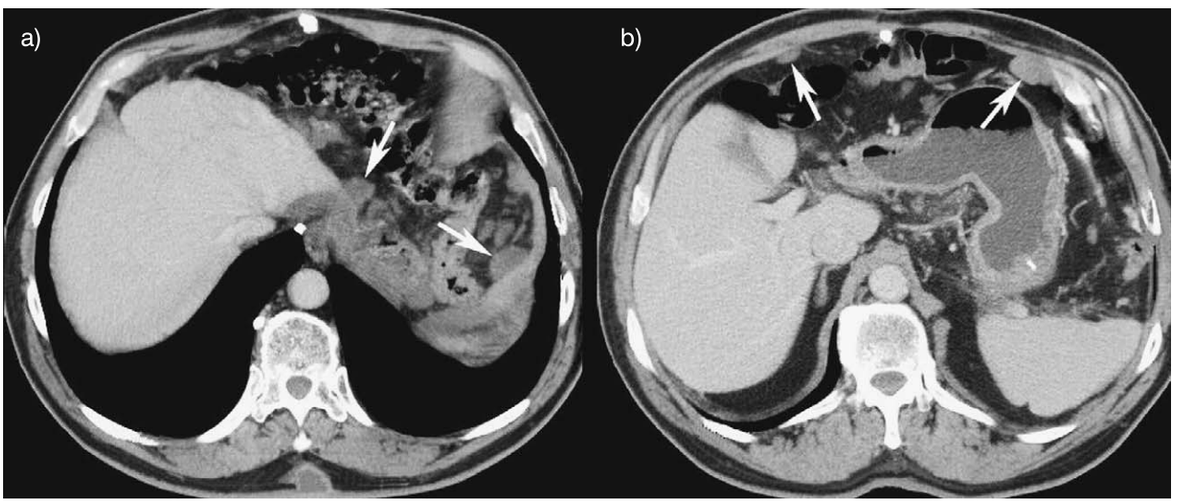
Rasprava

Prije pojave imatinib mesilata u liječenju bolesnika s inoperabilnim ili metastatskim GIST-om prognoza tih bolesnika bila je izrazito loša, preživljenje kratko i kretalo se od 10 do najviše 20 mjeseci u metastatskoj bolesti.[1]

Kirurško liječenje lokalno ograničene bolesti je ključno i kompletna kirurška resekcija u tih bolesnika je osnova svake terapije. Metastaze se javljaju gotovo isključivo u dvije lokacije: jetri i intraabdominalno. Jedini izuzetak je gastrointestinalni stromalni tumor lokaliziran u rektumu koji često metastazira u pluća. Kako GIST rijetko metastazira u limfne



Slika 2. (a,b) *MSCT-prikaz GIST-a primarnog sijela u mezenteriju prije početka terapije imatinibom*
Figure 2. (a,b) *MSCT presenting GIST of mesenterium before starting treatment with imatinib*



Slika 3. (a,b) *Regresija tumorske mase GIST-a nakon 12 mjeseci liječenja imatinibom*
Figure 3. (a,b) *Regression of GIST tumor mass after 12 months of imatinib treatment*

čvorove, njihova se resekcija ili biopsija ne izvodi rutinski.[9,14,15] DeMatteo i sur. izvijestili su o 200 bolesnika s GIST-om čije je srednje preživljenje nakon kompletne resekcije primarnog tumora iznosilo 66 mjeseci prema 22 mjeseca u grupi s inkompletnom resekcijom ili neresektabilnim tumorom.[16] U prospektivnoj studiji Memorial Sloan-Kettering centra za rak u grupi od 80 bolesnika s kompletnom kirurškom resekcijom tumora srednje preživljenje bilo je 55% nakon praćenja od 24 mjeseca. 2/3 navedenih bolesnika imale su tumor veći od 5 cm i nakon navedenog perioda praćenja u 27% došlo je do recidiva bolesti.[17]

Radioterapija ima vrlo ograničenu ulogu u liječenju bolesnika s takvim tumorima zbog njihove relativne radiorezistencije.[9] Što se tiče kemoterapije prije pojave imatiniba nije bilo standardne terapije GIST-a. Doksorubicin i ifosfamid, dva vrlo učinkovita kemoterapeutika u liječenju sarkoma, imaju u GIST-a vrlo ograničeno djelovanje uz kratkotrajan terapijski odgovor.[18–20] Tako primjerice prema rezultatima MD Anderson centra za rak od 120 bolesnika liječenih takvom kombiniranom terapijom objektivni odgovor je postignut u samo 4 bolesnika (3,3%). Sličan terapijski odgovor (4,8%) izvijestili su liječnici s Mayo klinike.[21] Nešto bolji odgovor (13,3%) opisan je u radu Patel i sur., ali na maloj skupini bolesnika (30) tretiranih kemoterapijom na bazi ifosfamida.[19]

Godine 2001. objavljen je prvi slučaj uspješnog liječenja metastatskog GIST-a imatinibom i od tada je preko studija faze I, II i III potvrđena učinkovitost takvog liječenja.[22] Dvije su velike studije faze III provedene istodobno u Europi i Americi (EORTC-studija i Nord American Sarcoma Intergroup study S0033). Američka studija uključila je 746 bolesnika iz 57 centara (SAD i Kanada).[23] Ukupno preživljenje nakon dvije godine iznosilo je 78%, dok je period bez progresije bolesti iznosio 50%. U 106 bolesnika je zbog progresije bolesti početna doza od 400 mg povišena na 800 mg uz odgovor od 39% (7% parcijalnog odgovora i stabilizacija bolesti u 37% bolesnika). Europska studija obuhvatila je 946 bolesnika iz 56 centara.[24] Terapijski odgovor postignut je u

čak 82% bolesnika (5% bolesnika imalo je kompletnu remisiju, 47% parcijalnu, a 32% stabilnu bolest). Ukupno dvogodišnje preživljenje iznosilo je 74%. Statistički ni u jednoj studiji nije bilo razlike u primijenjenoj dozi (400 mg vs. 800 mg) u preživljenju i terapijskom odgovoru pa je doza od 400 mg uzeta kao standardna početna doza. 9% do 13% bolesnika nije odgovorilo na terapiju i za njih se smatra da se radi o primarnoj rezistenciji na imatinib. Nedavno je pokazano da je terapijski odgovor vrlo vjerojatno povezan s KIT, odnosno PDGFRα-mutacijom na različitim eksonima.[25]

Poznavajući učinkovitost imatiniba u uznapredovalom/metastatskom GIST-u, u fazi su ispitivanja i dva daljnja moguća pristupa liječenju. Prvi je tzv. adjuvantni pristup liječenja gdje se nakon kirurškog odstranjenja tumora u visokorizične grupe bolesnika (tumori velike mase, visokoga mitotskog indeksa) primjenjuje imatinib, a drugi je tzv. neoadjuvantni pristup. U neoadjuvantnom liječenju se bolesnicima s velikom tumorskom masom preoperativno daje imatinib radi smanjenja tumora i povećanja operabilnosti. U fazi ispitivanja je i moguća uloga kirurškog zahvata prije i nakon početka primjene imatiniba u smislu smanjenja tumorske mase, odnosno izbjegavanja rezistencije na imatinib. Navedeni principi liječenja su u fazi istraživanja, studije su u tijeku, bit će objavljene za nekoliko godina i ne primjenjuju se u standardnom liječenju bolesnika oboljelih od GIST-a.

Podnošenje imatiniba je dobro (u najvećeg broja bolesnika radi je o blažim ili umjerenim nuspojavama – gradus 1 ili 2), a najčešće opisane bile su edemi (periorbitalni, potkoljenice), mučnina, proljevi, mialgije, glavobolja, kožni osip, abdominalna bol. Rijetko se opisuju leukopenije, odnosno anemija nakon duže primjene. Najozbiljnija nuspojava je moguće intraabdominalno krvarenje, za koje se smatra da je uzrokovano masivnom nekrozom tumora induciranom aktivnošću lijeka.[26,27] U našoj grupi bolesnika jedine opisane nuspojave bili su edemi (periorbitalni u dva bolesnika i potkoljenica u jednog bolesnika) te mučnine i mialgije. Ni u jednog bolesnika to nije zahtijevalo prekid terapije ili redukciju doze.

Prema epidemiološkim studijama[1] pojavnost GIST-a je nešto češća u muškaraca. U našoj grupi bolesnika to je bilo znatno češće (12 prema 2), ali je grupa premalena za donošenje nekih zaključaka za našu populaciju.

Određivanje terapijskog odgovora je vrlo složeno i za procjenu se rabi ponajprije kompjutorizirana tomografija (CT) te pozitronska emisijska tomografija (PET scan – fluorodeoksiglukoza FDG pozitronska emisijska tomografija) koja je vrlo osjetljiva na metaboličku aktivnost tumora.[28]

Imatinib je dakle više od tri puta produžio ukupno preživljenje bolesnika s metastatskim GIST-om. To vrijedi za bolesnike tretirane i s 400 mg i s 800 mg. Dok mali broj bolesnika koji imaju progresiju usprkos terapiji imatinibom ima kratko preživljenje (<1 godine), više od 80% bolesnika ima ukupno preživljenje koje prelazi dvije godine.[8]

Ukupan postotak primarne i sekundarne rezistencije na imatinib nije poznat, ali prema rezultatima prije navedenih studija[23,24] smatra se da za primarnu rezistenciju iznosi oko 14%. S obzirom na tu činjenicu u tijeku su ispitivanja (uglavnom faza I i II) kombinirane primjene imatiniba s drugim biološkim (ciljanim) lijekovima, odnosno drugim ciljanim inhibitorima transmembranskog KIT-receptora.

Tako je primjerice kombinacija imatiniba s mTOR-inhibitorom (mTOR pripada porodici unutarstaničnih serin/ treonin kinaza koje imaju ulogu u proliferaciji i mobilitetu stanica) pokazala moguću učinkovitost u studijama faze I u bolesnika refrakternih na imatinib. Drugi je pristup primjena drugih inhibitora KIT-aktivnosti u imatinib-rezistentnih bolesnika. Dva lijeka iz te skupine pokazala su značajnu učinkovitost u toj skupini bolesnika. Prvi je sunitib (SU 11248)[29] koji osim učinka na tirozinkinaznu aktivnost KIT-a i PDGRFα ima i učinak na kočenje angiogeneze (preko VEGFR i PDGFR), a drugi dasatinib (BMS-354825) koji također ima dvojni učinak (osim što je multitirozinkinazni inhibitor djeluje i na SRC porodicu molekula).[30] Tako je primjerice u studiji faze III na 97 imatinib-rezistentnih bolesnika u 54% došlo do objektivnoga terapijskog odgovora nakon primjene sunitiba.

Naši rezultati prikazani u ovom radu, na relativno malom broju bolesnika pokazuju jasnu učinkovitost imatiniba u liječenju lokalno uznapredovalih (inoperabilnih) i metastatskih gastrointestinalnih stromalnih tumora i potpuno su u skladu sa do sada objavljenim rezultatima većih studija u svjetskoj medicinskoj literaturi.

LITERATURA

1. *Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM i sur.* Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. Cancer 2005;103:821–829.
2. *Schlessinger J.* Cell signaling by receptor tyrosine kinases. Cell 2000; 103:211–225.
3. *Taylor ML, Metcalfe DD.* Kit signal transduction. Hematol Oncol Clin North Am 2000;14:517–535.
4. *Corless CL, Fletcher JA, Heinrich M.* Biology of gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol 2004;22:3813–3825.
5. *Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y i sur.* Gain-of-function mutation of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 1998;279:577–80.
6. *Fletcher JA.* Role of KIT and plateled-derived growth factor receptors as oncoproteins. Semin Oncol 2004;31:4–11.
7. *Heinrich MC, Corless CL, Duensing A i sur.* PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. Science 2003;299:708–710.
8. *D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC.* Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. Cancer Control 2005;12:44–56.
9. *Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S i sur.* Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. Lancet Oncol 2002;3:655–664.
10. *Pietras K, Sjoblom T, Rubin K i sur.* PDGF receptors as cancer drug targets. Cancer Cell 2003;3:439–443.
11. *Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M i sur.* Effect of the tyrosine kinase inhibitors STI571 in a patients with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. N Engl J Med 2001;344:1052–1056.
12. *Eisenberg BL.* Imatinib mesylate: A molecularly targeted therapy for gastrointestinal stromal tumors. Oncology 2003;11:1–7.
13. *Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA i sur.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000; 92:205–216.
14. *Blay JY, Bonvalot S, Casali P i sur.* Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Ann Oncol 2005;16:566–578.
15. *Eisenberg BL, Judson I.* Surgery and imatinib in the management of GIST: Emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. Ann Surg Oncol 2004;11:465–475.
16. *DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D i sur.* Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 2000;231:51–58.
17. *Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G.* Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. Hum Pathol 2002. 33:466–77.
18. *Plager C, Papadoupolos NE, Salem P i sur.* Adriamycin-based chemotherapy for leiomyosarcoma of the stomach and small intestine. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1991;10:352.
19. *Patel SR, Legha SS, Salem P i sur.* Evaluation of ifosfamide in metastatic leiomyosarcomas of GI origin. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1991;13:352.
20. *Edmonson J, Marks R, Buckner J i sur.* Contrast of response D-MAP plus sargramostin between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1999;18:541.
21. *Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC.* Imatinib mesylate in the treatment of gastrointestinal stromal tumour. Expert Opin Pharmacother 2005 6:105–13.
22. *Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD i sur.* Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 2002;347:472–480.

23. *Maki RG.* Gastrointestinal stromal tumours respond to tyrosine kinase-targeted therapy. Curr Treat Options Gastroenterol 2004 7:13–17.
24. *Verweij J, Casali PG, Zalcberg J. i sur.* Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. Lancet 2004;364:1127–1134.
25. *Heinrich M, Corless CL, Demetri G i sur.* Kinase mutations and imatinib mesylate response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol 2003;21:4342–4349.
26. *Nikolova Z, Peng B, Hubert M. i sur.* Bioequivalence, safety, and tolerability of imatinib tablets compared with capsules. Cancer Chemother Pharmacol 2004;53:433–438.
27. *Verweij J, van Oosterom A, Blay JY. i sur*. Imatinib mesylate (STI-571 Glivec, Gleevec) is an active agent for gastrointestinal stromal tumours, but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target: results from an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group phase II study. Eur J Cancer 2003;39:2006–2011.
28. *Reichardt P, Schneider U, Stroszcynski, Pink D, Hohenberger P.* Molecular response of gastrointestinal stromal tumour after treatment with tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. J Clin Pathol 2004;57: 215–217.
29. *Demetri G.D, van Oosterom AT, Blackstein M i sur.* Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of SU 11248 in patients following failure of imatinib in metastatic GIST (abstract). Proc Amer Soc Clin Oncol. 2005;23(suppl 16S):308s. Abstract 4000.
30. *Evans TR, Morgan JA, van den Abbeele AD i sur.* Phase I dose-escalaton stidy of the SRC and multi-kinase inhibitor BMS-354825 in patients with GIST and other solid tumors (abstract). Proc Amer Soc Clin Oncol. 2005;23(suppl 16S):200s. Abstract 3034.

Pregledi
Reviews

C-REAKTIVNI PROTEIN U PROCJENI KARDIOVASKULARNOG RIZIKA

C-REACTIVE PROTEIN IN CARDIOVASCULAR RISK EVALUATION

DAMIR FABIJANIĆ, MARKO BANIĆ, DUŠKO KARDUM*

Deskriptori: C-reaktivni protein – analiza; Koronarna bolest – dijagnostika, krv; Koronarna arterioskleroza – krv; Biološki markeri – u krvi; Procjena rizika

Sažetak. Upala ima središnju ulogu u pokretanju, napredovanju i destabiliziranju ateroma. Stoga su, radi poboljšanja procjene ukupnoga kardiovaskularnog rizika, brojna istraživanja usredotočena na biljege upale, napose na visokoosjetljivi C-reaktivni protein (hs-CRP). Pokazano je da vrijednosti hs-CRP-a iznad 3 mg/L upućuju na povećan rizik od pojave kardiovaskularnih događaja u zdravih osoba, a također na povećan rizik od nepovoljnih događaja u bolesnika sa stabilnom i nestabilnom anginom, akutnim infarktom miokarda te u bolesnika koji se podvrgavaju zahvatima revaskularizacije koronarnih arterija. Nadalje, razni farmakološki (npr. primjena aspirina, statina, tienopiridina) i nefarmakološki postupci (npr. smanjenje tjelesne mase, prestanak pušenja, tjelovježba) koji dokazano smanjuju kardiovaskularni rizik, ujedno smanjuju razinu hs-CRP-a. Stoga razine hs-CRP-a mogu biti korisne pri izboru liječenja u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti. U ovom pregledu razmatra se uloga hs-CRP-a u patogenezi ateroskleroze te njegova primjena u svakodnevnome kliničkom radu uključujući ulogu hs-CRP-a u prepoznavanju osoba s povećanim kardiovaskularnim rizikom, praćenju aktivnosti koronarne bolesti i procjeni učinka liječenja na upalnu komponentu kardiovaskularnih bolesti.

Descriptors: C-reactive protein – analysis; Coronary disease – diagnosis, blood; Coronary arteriosclerosis – blood; Biological markers – blood; Risk assessment

Summary. Inflammation plays a central role in the initiation, progression and destabilization of atheroma. In an attempt to improve global cardiovascular risk assessment considerable research has focused on inflammatory markers, particularly high sensitive C-reactive protein (hs-CRP). It has been reported that hs-CRP levels more than 3 mg/L identify increased risk of initial cardiovascular events in healthy individuals and also increased risk of adverse events in patients with stable and unstable angina, acute myocardial infarction, and in patients undergoing coronary revascularization procedures. Furthermore, several pharmacologic (eg. aspirin, statins, tienopiridins) and lifestyle interventions (eg. weight loss, smoking cessation, regular exercise) known to reduce cardiovascular events rates have also been shown to lower levels of hs-CRP. Therefore, hs-CRP levels may also prove useful in targeting therapy for primary and secondary prevention. This review discusses the role of hs-CRP in the pathogenesis of atherosclerosis and its application in every day clinical practice, including the role of hs-CRP in identification of high-risk individuals, monitoring of the coronary artery disease activity, and assessment of therapeutic effect on the inflamatory component of the cardiovascular process.

Liječ Vjesn 2006;128:167–174

Rezultati bazičnih i kliničkih istraživanja omogućili su prihvaćanje spoznaje o središnjoj ulozi upale u nastajanju i napredovanju aterosklerotskog procesa.[1,2] Spomenuta istraživanja bilježe da mehaničku i/ili kemijsku ozljedu endotela koju uzrokuju oksidativni stres, oksidirani kolesterol niske molekularne mase, pušenje, hiperglikemija, hipertenzija, a možda i niz bakterija i/ili virusa, slijedi disfunkcija endotelnih stanica. Na područja s oštećenim endotelom potom prianjaju monociti, makrofazi i T-limfociti koji zatim migriraju u subendotelne slojeve arterijske stijenke gdje oslobađaju proupalne citokine čime pokreću i podupiru napredovanje ateroskleroze.[1,2]

Upala, također, ima važnu ulogu u destabiliziranju i rupturi aterosklerotskog plaka, stoga posredno sudjeluje u akutizaciji do tada klinički neprimjetne ili pak stabilne koronarne bolesti.[2] Ruptura se plaka najčešće događa na mjestu na kojem je fibrozna kapa ateroma najtanja i sadržava najviše pjenastih stanica, međutim, ruptura je česta i na područjima ateroma koja su bogato infiltrirana upalnim stanicama, napose makrofazima koji fagocitozom i/ili izlučivanjem proteolitičkih enzima (metaloproteinaza) mogu razgraditi stanični matriks.[2] Drži se da su monociti i makrofazi važni za razvoj akutnoga koronarnog sindroma budući da nakon rupture plaka ubrzavaju nastajanje trombina i razvoj trombotske okluzije.[3]

Upala arterijske stijenke rezultira stvaranjem citokina – interleukin 6, interleukin 1, čimbenik nekroze tumora-α – koji stimuliraju sintezu C-reaktivnog proteina (CRP) u jetri.[4] Dokazano je da zalihe CRP-a postoje i u ateromima arterijske stijenke te je pretpostavka da se CRP u bolesnika s koronarnom bolešću osim u jetri pohranjuje – a možda i stvara – i

* **Klinika za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Split, lokalitet Križine, Split** (mr. sc. Damir Fabijanić, dr. med.), **Klinika za unutarnje bolesti Kliničke bolnice »Dubrava« Zagreb** (doc. dr. sc. Marko Banić, dr. med.; mr. sc. Duško Kardum, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. D. Fabijanić, Matice Hrvatske 29/II, 21 000 Split, e-mail: damir.fabijanic@st.t-com.hr

Primljeno 2. rujna 2005., prihvaćeno 21. veljače 2006.

u aterosklerotskim lezijama.[5] Novija su istraživanja pokazala da CRP neposredno stimulira monocite na stvaranje interleukina 6 i tako aktivno pridonosi začaranom krugu upale, koja je osnova za napredovanje aterosklerotskog procesa.[6]

Navedena opažanja temelj su razmišljanja da se biljezi upale, uključivši i CRP, mogu iskoristiti u procjeni aktivnosti aterosklerotskog procesa te u procjeni rizika od predstojećih kardiovaskularnih događaja. Rezultati niza prospektivnih kliničko-epidemioloških istraživanja pokazuju da povišena razina CRP-a predstavlja nezavisni pretkazatelj rizika od infarkta miokarda, moždanog udara, bolesti perifernih arterija i nagle srčane smrti, čak i u osoba bez konvencionalnih čimbenika kardiovaskularnog rizika (šećerna bolest, arterijska hipertenzija, pušenje, hiperkolesterolemija, indeks tjelesne mase, tjelesna aktivnost, pozitivna obiteljska anamneza za koronarnu bolest srca).[7–9] Razine CRP-a u bolesnika s nestabilnom anginom pektoris (AP) i infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI, od engl. non-ST elevation myocardial infarction) pokazale su se boljim pretkazateljem ishoda liječenja od vrijednosti troponina.[10] Također je zabilježeno da je razina CRP-a u bolesnika koji se podvrgavaju perkutanim koronarnim intervencijama (PCI) predstavlja značajni pretkazatelj restenoze stenta,[11] a povišene vrijednosti CRP-a nakon konverzije iz fibrilacije atrija u sinusni ritam pretkazuju povratak aritmije.[12] Stoga je klinička primjena CRP-a s otkrivanja i praćenja sistemske upale proširena na procjenu i praćenje kardiovaskularnog rizika.

CRP: biljeg ili čimbenik kardiovaskularnog rizika?

Postoji sve više dokaza da CRP ima neposrednu ulogu u procesu aterotrombogeneze.[13] Osim u plazmi CRP se nalazi i u stijenci arterije u kojoj potiče ekspresiju athezijske molekule E-selektina, athezijske molekule stanične stijenke 1 i intracelularne athezijske molekule 1 na endotelnim stanicama. CRP također potiče stvaranje makrofagne kemotaktične bjelančevine 1 i tako privlači monocite na mjesto oštećenog endotela. CRP opsonizira LDL-kolesterol i time pojačava njegov unos u makrofage i aktivira sustav komplementa koji je važan u »sazrijevanju« aterosklerotskih plakova (slika 1).[14]

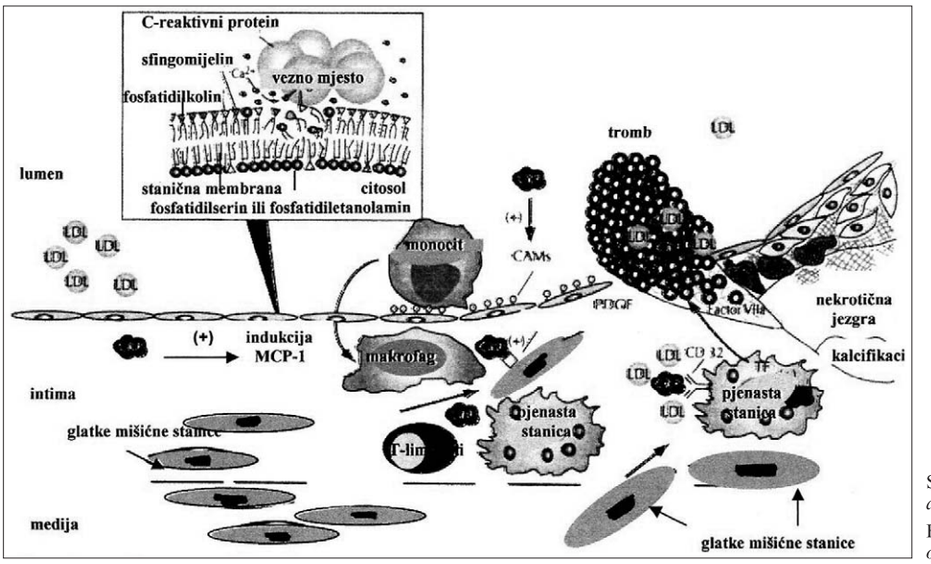
Disfunkcija endotelnih stanica uzrokovana CRP-om rezultira u smanjenom stvaranju dušičnog oksida, što za posljedicu ima pojačanu vazoreaktivnost na mjestima aterosklerotske lezije.[15] CRP također senzibilizira endotelne stanice na destrukciju citotoksičnim CD4+ T-limfocitima,[16] a u makrofazima stimulira biosintezu tkivnog faktora i tako pojačava trombogenezu.[17]

Navedena opažanja koreliraju s kliničkim i obdukcijskim nalazima koji upućuju na mogućnost da je visoka koncentracija CRP-a u plazmi i njegova pohrana u aterosklerotskim plakovima udružena s vulnerabilnošću plaka i nastajanjem akutnih trombotskih zbivanja. Stoga se prema današnjim stavovima CRP sve više promatra kao čimbenik, a ne isključivo kao pokazatelj povećanoga kardiovaskularnog rizika.[13]

Razlika između CRP-a i hs-CRP-a

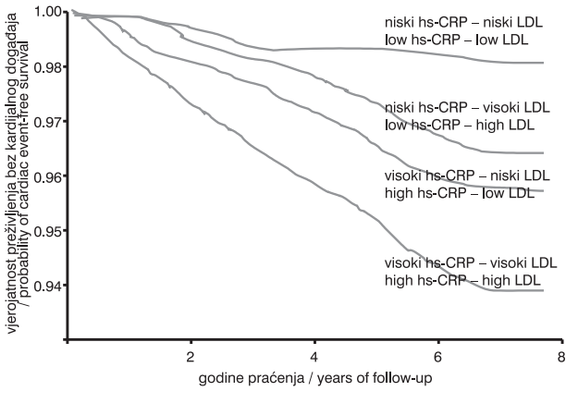
CRP je jedan od proteina akutne faze upale koji ima ključnu ulogu u prirođenom imunosnom odgovoru. Metabolit je pentraksina i sastoji se od pet 23 kDa podjedinica. CRP ima dug poluživot u plazmi, bez većeg dnevnog i sezonskog kolebanja i bez ovisnosti o spolu i dobi.

Tradicionalno se CRP u kliničkim laboratorijima određivao s pomoću imunoturbidimetrijske i imunonefelometrijske metode sa svrhom otkrivanja aktivne upale i/ili infekcije. Detekcijski raspon ovih metoda protezao se od 3 mg/L (≈90. percentila u općoj populaciji) do više od 200 mg/L.[16] Naknadnim istraživanjima na velikom broju ispitanika potvrđeno je da 90% zdravih odraslih osoba ima vrijednosti CRP≤1,69 mg/L te da su vrijednosti CRP-a u zdravih osoba u pravilu ≤3 mg/L. Kako se vrijednosti CRP-a koje odražavaju rizik od budućih kardiovaskularnih zbivanja nalaze upravo u rasponima niskonormalnih vrijednosti, tj. u rasponu od 0 do 3 mg/L, jasno je da standardne metode određivanja CRP-a nisu bile primjenjive u procjeni kardiovaskularnog rizika. Napretkom laboratorijske tehnologije i smanjivanjem praga detektabilnog signala povećana je osjetljivost metode uz pouzdano i reproducibilno mjerenje vrlo niskih koncentracija CRP-a. Naime, novim je metodama omogućeno precizno mjerenje koncentracija CRP-a <0,15 mg/L (ispod 2,5. percentile u općoj populaciji). Tako je u laboratorijsku dijagnostiku, a nedugo potom i u kliničku



Slika 1. *CRP u patogenezi ateroskleroze*

Figure 1. *CRP in pathogenesis of atherosclerosis*



Slika 2. *Preživljenje bez kardiovaskularnog događaja u odnosu na vrijednosti CRP-a i LDL-kolesterola. (Prilagođeno prema Ridker PM i sur. N Engl J Med 2002;347:1557–65.)*

Figure 2. *Cardiovascular event-free survival according to levels of CRP and LDL-cholesterol. (Adapted from Ridker PM, et al. N Engl J Med 2002;347:1557-65.)*

praksu, uveden visokoosjetljivi CRP-esej (engl. *high sensitivity CRP assay*; hs-CRP).[19]

Unaprijeđena laboratorijska tehnika omogućuje obilježavanje anti-CRP-protutijela enzimima ili fluorescentnom tvari (ELISA) te vezanje monoklonskih ili poliklonskih protutijela s polistirenskim nosačima (LATEX).[20] Uporaba polistirenskih nosača za specifična protutijela na CRP predstavlja metodu koja se jednostavno primjenjuje uporabom automatskih analizatora koji se najčešće rabe u kliničkim laboratorijima te je ova lateks metoda postala najprihvatljivija metoda brzog određivanja hs-CRP-a u svakodnevnome kliničkom radu.[20]

Ipak, unatoč tomu što oba parametra – visokoosjetljivi i standardni CRP – detektiraju isti biološki marker, do danas nije razvijena laboratorijska tehnika koja bi omogućila istodobno, jednako točno i reproducibilno mjerenje izrazito niskih i vrlo visokih koncentracija CRP-a. Stoga se odabir jednog od ova dva biljega određuje prigodno, prema praktičnoj potrebi. Standardni CRP primjenjuje se u cilju otkrivanja i praćenja sustavne upale, a hs-CRP za procjenu upale ograničene na aterom, odnosno posredno za procjenu stabilnosti ateroma te time i za procjenu kardiovaskularnog rizika.

Usporedbom analitičkih osobina i kliničke učinkovitosti ELISA metode s automatiziranim komercijalnim LATEX testovima potvrđena je izvanredna podudarnost rezultata. Naime, relativni rizik od kardiovaskularnog događaja značajno se povećava za svaku kvintilu hs-CRP-vrijednosti, i to 31% za elisu i 34% za lateks metodu.[21] Dakle, nezavisno od metode kojom se hs-CRP određuje ispitanici će u pravilu biti kategorizirani u odgovarajuće razrede kardiovaskularnog rizika, a u slučaju rijetke nepodudarnosti moguća je razlika za samo 1 kvintilu. Na temelju iznesenih rezultata Američki ured za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration) odobrio je da se za procjenu kardiovaskularnog rizika u Sjedinjenim Američkim Državama u svakodnevnome kliničkom radu hs-CRP određuje bržom i ekonomičnijom lateks metodom.[21]

Procjena kardiovaskularnog rizika s pomoću hs-CRP-a

Praktična primjena vrijednosti hs-CRP-a u individualnih bolesnika omogućena je njihovom usporedbom s vrijednostima hs-CRP-a zdravih odraslih osoba koje su raspoređene u kvintile.[22,23] Prospektivnim istraživanjima na velikom broju ispitanika pokazana je čvrsta korelacija vrijednosti hs-CRP-a raspoređenih u kvintile s rizikom od nastanka kardiovaskularnih bolesti. Tako, za svaku sljedeću kvintilu iznad prve kvintile hs-CRP-a relativni rizik za buduće kardiovaskularne događaje raste 26% za muškarce i 33% za žene. Vrijednosti hs-CRP u višim kvintilama svrstavaju bolesnika u kategoriju povećanoga kardiovaskularnog rizika nezavisno od konvencionalnih čimbenika rizika.[22,23] Stoga je određivanje hs-CRP-a od prognostičke vrijednosti i u bolesnika koji su temeljem klasičnih čimbenika kardiovaskularnog rizika, osobito razine lipida, svrstani u kategoriju niskog rizika za buduće kardiovaskularne događaje (slika 2).

Tablica 1. *Kardiovaskularni rizik u odnosu na vrijednosti hs-CRP-a*
Table 1. *Cardiovascular risk regarding to hs-CRP values*

kvintila quintila	hs-CRP (mg/L)	relativni rizik od KV bolesti CV relative risk	kategorija rizika risk category
1	<0,7	1,0	vrlo malen/very low
2	0,7–1,1	1,2	malen/low
3	1,2–1,9	1,4	umjeren/moderate
4	2,0–3,8	1,7	visok/high
5	3,9–15,0	2,2	vrlo visok/very high

Odnos kardiovaskularnog rizika i vrijednosti hs-CRP-a gotovo je linearan, pa kvintile označavaju vrlo malen, malen, umjeren, visok i vrlo visok kardiovaskularni rizik (tablica 1). Jednostavnija je, i u svakidašnjem radu prihvatljivija, podjela po kojoj vrijednosti hs-CRP-a <1 mg/L koreliraju s niskim, od 1 do 3 mg/L s umjerenim, a >3 mg/L s visokim kardiovaskularnim rizikom.[22]

Vrijednosti hs-CRP-a >10 mg/L (≈99. percentila u općoj populaciji) pobuđuju sumnju na sustavnu upalu i neprikladne su za procjenu kardiovaskularnog rizika. U takvim slučajevima savjetuje se ponovno određivanje hs-CRP-a nakon 2 do 3 tjedna, a u slučaju opetovano visokih vrijednosti savjetuje se daljnja obrada bolesnika u cilju otkrivanja mogućeg uzroka povišene razine CRP-a. Naime, u tom slučaju treba razmatrati postojanje infekcije, kronične upalne bolesti ili malignog procesa.

U kontekstu procjene kardiovaskularnog rizika značajno je da je biološka varijabilnost individualnih vrijednosti hs-CRP-a vrlo malena o čemu govore rezultati praćenja individualnih vrijednosti tijekom dužeg razdoblja.[23] Prema istraživanju Ridkera i suradnika vrijednosti hs-CRP-a bile su visoko podudarne na početku i nakon pet godina praćenja. Slična je podudarnost opažena i za ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol i trigliceride. Koeficijent varijabilnosti hs-CRP eseja u rasponu koji se primjenjuje za procjenu kardiovaskularnog rizika (vrijednosti od 0,3 do 10 mg/L) iznosi manje od 10%. Zato se hs-CRP drži dobrim, reproducibilnim i biološki stabilnim pretkazateljem budućih kardiovaskularnih događaja.

Korisnost nekog testa ovisi o vjerojatnosti da se njegovom primjenom razlikuju pojedinci s povećanim rizikom od nastajanja bolesti i/ili osobe s razvijenim supkliničkim oblicima bolesti od zdravih osoba, koje takav rizik i/ili bolest nemaju. Ova sposobnost izražava se pojmovima osjetljivost, specifičnost i (pozitivna ili negativna) prediktivna vrijednost. Sve navedene osobine ovise o prevalenciji bolesti i distribuciji sličnih stanja u testiranoj populaciji. Naime, ako se testiranje primjeni u populaciji s niskom prevalencijom

Tablica 2. *Procjena kardiovaskularnog rizika u odnosu na vrijednosti hs-CRP-a i omjera ukupnog i HDL-kolesterola*
Table 2. *Cardiovascular risk assessment regarding to hs-CRP values and total:HDL-cholesterol ratio*

omjer UK:HDL-K T: HDL-K ratio	muškarci men	žene women	kvintile hs-CRP (mg/L)/hs-CRP quintil 1 (<0,7)	2 (0,7–1,1)	3 (1,2–1,9)	4 (2,0–3,8)	5 (3,9–15,0)
			relativni rizik/relative risk				
1	<3,4	<3,4	1	1,2	1,4	1,7	2,2
2	3,4–4,0	3,4–4,1	1,4	1,7	2,1	2,5	3
3	4,1–4,7	4,2–4,7	2	2,5	2,9	3,5	4,2
4	4,8–5,5	4,8–5,8	2,9	3,5	4,2	5,1	6
5	>5,5	>5,8	4,2	5	6	7,2	8,7

UK:HDL-K – ukupni:HDL-kolesterol; T:HDL:K – total:HDL-cholesterol

bolesti, čak i visokoosjetljivi i visoko specifični testovi mogu imati lošu pozitivnu prediktivnu vrijednost. Jednako tako, u slučaju kada oko 75% odraslih osoba u određenoj populaciji ima malen do umjeren rizik od kardiovaskularnih bolesti, bilo koji pojedinačni test, uključujući i hs-CRP-a, može generirati značajan broj lažno pozitivnih rezultata. Tako su, procjenjujući prediktivnu vrijednost hs-CRP, Levinston i Elin odredili da koncentracija hs-CRP-a na najvišoj kvintili ima pozitivnu prediktivnu vrijednost za nastanak kardiovaskularne bolesti od samo 0,86%.[24] Uzrok tomu je značajno preklapanje u raspodjeli vrijednosti hs-CRP između bolesnika i zdravih osoba u kontrolnoj skupini.

Stoga je, sa svrhom procjene pozitivne vrijednosti hs-CRP-a u predviđanju budućih kardiovaskularnih događaja, niz autora procjenjivao prediktivnost kombinacije hs-CRP-a s nekim od kliničkih i/ili laboratorijskih pokazatelja. Jedna je od takvih, klinički primjenjivih i značajno poboljšanih metoda procjene kardiovaskularnog rizika, kombinacija hs-CRP-a i omjera ukupnog i HDL-kolesterola (UK:HDL-kolesterol) prikazana na tablici 2. Iz prikazanog je razvidno da se unutar iste kvintile vrijednosti za hs-CRP relativni kardiovaskularni rizik u zavisnosti od vrijednosti omjera UK:HDL-kolesterola povećava 4 do 5 puta.[24]

Najčešći kardiovaskularni entiteti i hs-CRP

Vrijednosti hs-CRP-a u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću

Neosporna vrijednost hs-CRP-a dokazana je u razlikovanju bolesnika sa stabilnom AP od zdravih osoba, kao i u predviđanju akutizacije do tada stabilne koronarne bolesti.[25,26] U nizu istraživanja vrijednosti hs-CRP-a u bolesnika sa stabilnom AP bile su gotovo dvostruko veće od vrijednosti hs-CRP-a u kontrolnoj skupini bolesnika bez koronarne bolesti. Štoviše, tijekom dvogodišnjeg praćenja bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću koji su prema vrijednostima hs-CRP-a raspoređeni u 5. kvintilu (visoki kardiovaskularni rizik!) zabilježeno je gotovo dvostruko više koronarnih incidenata nego u bolesnika koji su na temelju vrijednosti hs-CRP-a bili raspodijeljeni u preostale četiri kvintile.[25,26]

Važno je naglasiti da unatoč suprotstavljenim stavovima, većina autora drži kako upalni biljezi nisu pogodni za procjenu težine i proširenosti aterosklerotske bolesti. Naime, u većini dosadašnjih istraživanja vrijednosti upalnih biljega nisu korelirale s težinom aterosklerotskih promjena koje su kvantificirane nekom od metoda slikovnog prikaza (primjerice doplerskim prikazom karotidnih arterija, koronarnom angiografijom, ultrabrzom kompjutoriziranom tomografijom). Stoga prevladava mišljenje da upalni biljezi pokazuju aktivnost upale u ateromu upućujući na vjerojatnost njegove destabilizacije uz ulceriranje i prijeteću rupturu ateroma, odnosno upućuju na vjerojatnost akutizacije do tada stabilne koronarne bolesti. Nasuprot tomu, vrijednosti hs-CRP-a ne zrcale proširenost i/ili težinu aterosklerotskih promjena temeljem kojih bi se mogla predvidjeti potreba za revaskularizacijskim zahvatima.

Vrijednost hs-CRP-a u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

Brojna su istraživanja pokazala da razine hs-CRP-a određene prilikom prijma bolesnika s nestabilnom koronarnom bolešću (nestabilna AP, NSTEMI) čvrsto koreliraju s ponovnim kardiovaskularnim incidentom i/ili smrtnim ishodom.[10,27–29] Smrtnost u bolesnika s nestabilnom AP i NSTEMI koji su na temelju vrijednosti hs-CRP-a raspoređeni u više kvintile bila je značajno veća od smrtnosti u bolesnika s nižim vrijednostima hs-CRP-a.[10,27,28] Smrtnost bolesnika s nestabilnom AP i NSTEMI s vrijednostima hs-CRP-a u višim kvintilama bila je značajno veća i kada su u istih bolesnika zabilježene negativne vrijednosti troponina – I ili T. Osobito čvrsta predikcija smrti u bolesnika s nestabilnom koronarnom bolešću utvrđena je u bolesnika s istodobno povećanim vrijednostima hs-CRP-a i troponina.[28] Unatoč opažanju da vrijednosti hs-CRP-a i troponina pružaju komplementarne informacije o ishodu bolesnika s nestabilnom koronarnom bolešću, vrijednosti hs-CRP-a imaju bolju prediktivnu vrijednost od vrijednosti troponina.

Štoviše, prema rezultatima Sabatine i suradnika točnost procjene ishoda bolesnika s akutnim koronarnim sindromom povećava se ako se uz dva prethodna parametra određuje i moždani natriuretski peptid.[29] U navedenom su istraživanju bolesnici u kojih je bio povećan samo jedan od navedena tri biljega imali 2,1 puta veću smrtnost, oni s istodobnim povećanjem dvaju od navedena tri biljega 3,1 puta veću smrtnost, a bolesnici s istodobnim povećanjem svih triju biljega 3,6 puta veću smrtnost u odnosu na kontrolnu skupinu bez povećanja istih parametara. Iz navedenoga se dade zaključiti da sva tri parametra pružaju komplementarne informacije o tijeku i ishodu bolesnika s akutnim koronarnim sindromom i da istodobno povećanje vrijednosti više biljega povećava sigurnost procjene nepovoljnog ishoda bolesnika.

Također, značajno je opažanje da se nakon stabiliziranja akutne koronarne bolesti ishod liječenja i rizik od ponovnih kardiovaskularnih događaja može bolje procijeniti na temelju vrijednosti hs-CRP-a nego na temelju rezultata testa opterećenja.[30] Vrijednosti hs-CRP >3 mg/L pri otpustu bolesnika liječenih zbog akutnoga koronarnog sindroma pretkazuju ponovnu nestabilnost ili infarkt miokarda tijekom sljedećih 12 mjeseci.

Vrijednost hs-CRP-a u bolesnika s akutnim infarktom miokarda

Vrijednosti CRP-a dramatično rastu neposredno nakon nastanka akutnog infarkta miokarda (AIM), dostižu vršne vrijednosti 48 sati od njegova početka i pozitivno koreliraju s veličinom nekroze.[31] Stoga je razumljivo opažanje da su vrijednosti CRP-a značajno niže u bolesnika s AIM u kojih je postignuta rana reperfuzija.[32] U tih su bolesnika zabilježene vrijednosti CRP-a predstavljale tek 20% od vrijednosti CRP-a koje su zabilježene u bolesnika s AIM bez postignute reperfuzije.

Vrijednosti hs-CRP-a pri prijmu bolesnika s AIM značajne su za prognozu uspjeha reperfuzijskog liječenja. Naime, ako su vrijednosti hs-CRP-a kod prijma u višim kvintilama, uspješna reperfuzija može se očekivati u značajno manjem postotku nego što se očekuje u bolesnika s nižim vrijednostima hs-CRP-a.[32] U bolesnika s AIM u kojih su pri prijmu utvrđene više vrijednosti hs-CRP-a zabilježen je značajno veći postotak smrtnosti, kako tijekom bolničkog liječenja tako i tijekom šestomjesečnog postinfarktnog praćenja.

Budući da nekroza miokarda uzrokuje brzo i dramatično povećanje vrijednosti CRP-a, valja napomenuti da vrijednosti hs-CRP-a u bolesnika s AIM imaju prognostičku vrijednost samo ako su određene prije, odnosno neposredno nakon početka AIM ili nakon smirivanja akutne faze bolesti i vraćanja na početne vrijednosti, odnosno na razine ispod 10 mg/L.

Perkutane koronarne intervencije i hs-CRP

Visoke vrijednosti hs-CRP-a prije PCI praćene su značajno većim rizikom od smrti i/ili infarkta miokarda tijekom 30-dnevnog postintervencijskog perioda. Smrtnost tijekom 30 dana nakon intervencije u bolesnika s vrijednostima hs-CRP-a raspoređenim u niže kvintile bila je 3,9%, a u bolesnika s hs-CRP-om u višim kvintilama iznosila je 14,2% (P=0,002).[33]

Vrijednosti hs-CRP-a povećavaju se nakon PCI, a vršne vrijednosti nalaze se 48 sati nakon zahvata, nakon čega se postupno vraćaju prema ishodišnim vrijednostima. U bolesnika, u kojih povišene vrijednosti hs-CRP-a perzistiraju i 72 sata nakon PCI, opažena je veća učestalost neželjenih kardiovaskularnih događaja, što znači da vrijednosti hs-CRP-a nakon PCI mogu pretkazivati ponovni kardiovaskularni događaj i/ili postintervencijske komplikacije, među kojima i ranu restenozu stenta.[34]

Istraživanje na malom broju ispitanika, tijekom praćenja od 12 mjeseci, pokazuje da primjena prednizona u bolesnika u kojih povišene vrijednosti hs-CRP-a perzistiraju i nakon 48 sati od PCI rezultira u značajnom smanjenju učestalosti postintervencijskih kardiovaskularnih događaja i restenoze stenta, u odnosu na bolesnike u kojih je primjenjivan placebo.[35] Iz navedenoga proizlazi pitanje o značenju povišenih vrijednosti hs-CRP-a u probiru bolesnika za indikaciju primjene stentova presvučenih lijekom (engl. drug eluting stent) sa svrhom produžene funkcije (prohodnosti) stenta.

Unatoč tomu što primjena blokatora glikoproteinskih (GP) IIb/IIIa receptora tijekom PCI rezultira manjim postintervencijskim porastom hs-CRP-a, korist od njihove primjene neovisna je o vrijednosti hs-CRP-a.[36] Nasuprot tomu, opaženo je da je primjena tienopiridina clopidogrela prije PCI u bolesnika s višim razinama hs-CRP-a praćena značajnim smanjenjem 30-dnevne postintervencijske smrtnosti i incidencije AIM, u odnosu na skupinu bolesnika s nižim vrijednostima hs-CRP-a.[37]

Utjecaj čimbenika kardiovaskularnog rizika i terapijskih postupaka na vrijednosti hs-CRP-a

Brojni čimbenici kardiovaskularnog rizika, kao i lijekovi koji se primjenjuju u liječenju bolesti srca i krvnih žila, mogu modificirati upalni odgovor često i bez utjecaja na koncentraciju hs-CRP-a. Ipak, debljina, pušenje, tjelesna neaktivnost, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, a osobito sindrom inzulinske rezistencije u pravilu su praćeni povećanim razinama ovog biljega (tablica 3).[38–41] Dio objašnjenja nalazi se u opažanju da se interleukin-6, kao primarni poticatelj *de novo* sinteze CRP-a u jetri, izlučuje iz masnog tkiva te da povišene vrijednosti arterijskog tlaka i glikemije potiču endotelnu ekspresiju proupalnih citokina. Stoga je razumljivo da su gubitak tjelesne mase, prestanak pušenja, tjelovježba, bolje reguliranje arterijskog tlaka i glikemije praćeni snižavanjem razine hs-CRP-a, što vjerojatno upućuje na stabiliziranje koronarne bolesti i pojašnjava smanjenje kardiovaskularnog rizika nakon promjene loših životnih navika ili uz pravilno provođenje preporučenih farmakoterapijskih postupaka.[38–41]

Primjena acetilsalicilne kiseline i hipolipemika (osobito iz skupine statina) praćena je značajnijim smanjenjem kardiovaskularnih incidenata u bolesnika s vrijednostima hs-CRP-a u višim kvintilama. Dakle, unatoč tomu što svi koronarni bolesnici imaju korist od primjene ovih lijekova, smanjenje rizika od budućih kardiovaskularnih incidenata izraženije je u bolesnika s višim vrijednostima hs-CRP-a. Drugim riječima, što su vrijednosti hs-CRP-a u bolesnika više, očekuje se i veća korist od primjene acetilsalicilne kiseline i hipolipemika u smanjenju kardiovaskularnih incidenata u tih bolesnika.[42,43]

Prema rezultatima CARE (The Cholesterol and Recurrent Events) i PRINCE (The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation) istraživanja primjena hipolipemika pravastatina bila je praćena 25–50%-tnim smanjenjem vrijednosti hs-CRP-a.[42,43] Pritom, vrijednosti hs-CRP-a prije i nakon hipolipemičkog liječenja nisu korelirale s vrijednostima lipida, a smanjenje hs-CRP nerijetko je bilo značajnije od smanjenja vrijednosti kolesterola. Očito je da protuupalno djelovanje statina ne ovisi o hipolipemičkom učinku te se čini mogućim da je značajan dio koristi od primjene statina

Tablica 3. *Stanja udružena s povećanim ili smanjenim razinama CRP-a*
Table 3. *Conditions associated with increased or decreased levels of CRP*

Povećane razine Increased levels	Snižene razine Decreased levels
Arterijska hipertenzija Arterial hypertension	Umjereno konzumiranje alkohola Moderate alcohol consumption
Povećan indeks tjelesne mase Elevated body mass index	Povećana tjelesna aktivnost Increased activity/exercise
Pušenje Smoking	Gubitak na težini Weight loss
Metabolički sindrom Metabolic syndrome	Lijekovi Medications
Šećerna bolest Diabetes mellitus	Statini Statins
Sniženi HDL/povišeni trigliceridi Low HDL/high triglicerides	Fibrati Fibrats
Primjena estrogena/progestogena Estrogen/progestogen hormone use	Niacin Niacin
Kronične infekcije (gingivitis, bronhitis,...) Chronic infections (gingivitis, bronchitis,...)	
Kronične upalne bolesti (kolagenoze) Chronic inflammation (cholagenosis)	

rezultat njihova pleotropnog djelovanja. Novije istraživanje u kojem su visoke doze statina (simvastatin 80 mg) primjenjivane uz standardno liječenje bolesnika s nestabilnom AP rezultiralo je u značajnom i brzom smanjenju razina hs-CRP-a, što se između ostalog tumači i utjecajem statina na upalnu komponentu bolesti.[44] Pozitivne učinke visokodoziranih statina na ishod bolesnika s akutnom koronarnom bolešću u trima recentnim istraživanjima – PROVE IT (Pravastatin or Atrovastatin Evaluation and Infection) – TIMI 22, MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering) i A do Z – osim smanjenjem razina ukupnog i LDL-kolesterola moguće je tumačiti i pleotropnim, napose protuupalnim učincima tih lijekova.[45–47]

Gaspardone i suradnici potvrdili su u recentnom istraživanju da liječenje visokim dozama statina (atrovastatin 80 mg), započeto neposredno nakon PCI s implantacijom stenta, rezultira značajnim smanjenjem postintervencijskog povećanja razine CRP-a i poboljšanim ishodom tijekom praćenja u razdoblju od 6 mjeseci.[48]

Prema vladajućem stavu ciljana primjena protuupalnih lijekova nije indicirana sa svrhom smanjenja vrijednosti hs-CRP-a iako rezultati novijih istraživanja koje su proveli Dernellis i Panaretou pokazuju da u bolesnika s fibrilacijom atrija i povišenim razinama hs-CRP-a niske doze kortikosteroida (metilprednizolon u dozi od 16 mg tijekom 4 tjedna, potom 4 mg sljedeća 4 mjeseca) rezultiraju značajnim smanjenjem razina ovog parametra.[12] U tih je bolesnika kombinacija propafenona i kortikosteroida uspješnije prevenirala recidiv fibrilacije atrija od kombinacije propafenona i placeba. Podjednak učinak opažen je i u prevenciji razvoja permanentne fibrilacije atrija koja je nastala u samo 1,9% bolesnika u »kortikosteroidnoj« u odnosu na 28,9% bolesnika u placebnoj skupini. Autori stoga ističu vjerojatnost da je upravo snižavanje razina hs-CRP-a, koje je rezultat primjene kortikosteroida, najodgovornije za uspješnu prevenciju recidiva i sprječavanje nastanka permanentne fibrilacije atrija.[12]

Primjenu klopidogrela, niacina, gemfibrozila i vitamina E prati smanjivanje vrijednosti hs-CRP-a.[49–51] Primjena ovih lijekova još uvijek nije indicirana isključivo radi snižavanja razina hs-CRP-a, a njihove indikacije određene su hipolipidemičnim, antiagregacijskim ili antioksidacijskim učincima.

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) prati povećanje razine hs-CRP-a u postmenopauzalnih žena, a prekid HNL praćen je njegovim smanjenjem.[52–54] Prema rezultatima istraživanja ženskog zdravlja (od engl. Women's Health Study) vrijednosti CRP-a u žena koje su primale HNL bile su dvostruko veće od vrijednosti CRP-a u žena koje HNL nisu primjenjivale.[53] Ovim se opažanjem u značajnoj mjeri tumači i povećana incidencija kardiovaskularnih događaja koja je u navedenom, ali i u drugim istraživanjima, opažena tijekom prve godine primjene HNL-a. Značajno je opažanje da selektivni modulatori estrogenskih receptora ne mijenjaju razinu hs-CRP-a. Jednako tako, pripravci estrogena za transdermalnu primjenu minimalno mijenjaju razinu hs-CRP-a, što upućuje da oralni pripravci estrogena koji se tradicionalno primjenjuju u HNL-u mogu poticati stvaranje CRP-a u jetri, najvjerojatnije učinkom prvog prolaza.

Primjena hs-CRP-a u kliničkoj praksi

Za razliku od bolesnika s konvencionalnim čimbenicima kardiovaskularnog rizika, u kojih – neovisno o tome da li se radi o primarnoj ili sekundarnoj prevenciji – povišene vrijednosti hs-CRP-a sugeriraju potrebu za intenzivnijim promjenama štetnih životnih navika i pridržavanja (a nerijetko i intenziviranja) preporučenih farmakoterapijskih postupaka (primjerice povećavanje doza hipolipemika unatoč normaliziranim vrijednostima lipida), primjena hs-CRP-a u bolesnika bez dokazane koronarne bolesti i bez standardnih čimbenika rizika još nije definirana. Nije posve jasno upućuju li povišene vrijednosti hs-CRP-a u zdravih na potrebu učestalijeg praćenja uz periodičnu primjenu dijagnostičkih postupaka ili pak da se ti bolesnici unatoč nepostojanju standardnih indikacija podvrgnu antiagregacijskom, hipolipemičkom ili antioksidacijskom liječenju, isključivo u namjeri snižavanja vrijednosti hs-CRP-a. Dvojbe su dodatno potencirane nedostatkom odgovora na pitanje da li snižavanje vrijednosti hs-CRP-a u osoba bez koronarne bolesti koje nisu opterećene čimbenicima kardiovaskularnog rizika – dakle u naoko zdravih osoba – rezultira smanjenim kardiovaskularnim pobolom i smrtnošću.

Konačni stavovi o ciljanom djelovanju spomenutih lijekova na povišene razine hs-CRP-a u osoba bez konvencionalnih čimbenika kardiovaskularnog rizika i bez manifestne kardiovaskularne bolesti očekuju se nakon provođenja kvalitetnije osmišljenih kliničkih studija, napose randomiziranih studija ishoda koje su potrebne da bi se razjasnilo u kojoj mjeri snižavanje vrijednosti hs-CRP-a samo po sebi postiže povoljan učinak na kardiovaskularni sustav.[55]

No potrebno je prihvatiti činjenicu o rezultatima objavljenih istraživanja koja bilježe važna opažanja:

Tablica 4. *Postupnik Američkoga kardiološkog društva / Centra za kontrolu bolesti za primjenu CRP-testa*

Table 4. *American Heart Association / Center for Disease Control guidelines for use of CRP testing*

Klasa II a (proturječni dokazi, procijeniti korisnost/učinkovitost) Class IIa (conflicting evidence, weight in favor of usefulness/efficacy)
a. Bolesnici s umjerenim rizikom, planirati daljnje mjere primarne prevencije Intermediate risk patients, to guide further primary prevention measures
b. Bolesnici s trajnim nerazjašnjenim, značajno povišenim razinama CRP-a >10 mg/L), treba procijeniti nekardiovaskularnu etiologiju Patients with persistently unexplained, marked elevation of CRP levels (>10 mg/L), should be evaluated for noncardiovascular etiologies
c. U bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću ili akutnim koronarnim sindromima, za prognozu ponovnih događaja In patients with stable coronary disease or acute coronary syndromes, for prognosis of recurrent events
II. Klasa IIb (korisnost/učinkovitost slabije dokazana) II. Class IIb (usefulness/efficacy less well established)
a. Procjena globalnog rizika u pacijenata bez koronarne bolesti Global risk assessment in individual patient without coronary disease
b. Motivirati pacijente u promjeni životnog stila/ponašanja To motivate patients to improve lifestyle behaviors
III. Klasa III (ne treba se primjenjivati) III. Class III (should not be performed)
a. Probir ukupne odrasle populacije Screening of entire adult population
b. Određivanje drugih markera upale kao dopuna CRP-a Measurement of other inflammatory markers in addition to CRP
c. Ponavljano testiranje radi praćenja učinkovitosti liječenja Serial testing to monitor effects of treatment
d. Primjena mjera sekundarne prevencije ne treba ovisiti o razini CRP-a Application of secondary prevention measures should not depend on CRP levels
e. Primjena mjera iz postupnika za akutni koronarni sindrom ne treba ovisiti o razini CRP-a Application of management guidelines for acute coronary syndromes should not depend on CRP levels

1. polovina od ukupnog broja kardiovaskularnih događaja događa se u naoko zdravih osoba bez konvencionalnih čimbenika kardiovaskularnog rizika
2. hs-CRP predstavlja pouzdan i reproducibilan pretkazivač kardiovaskularnih događaja, nezavisno od kategorije rizika određene s pomoću Framinghamskog sustava procjene rizika (Framingham Risk Score)
3. farmakoterapijski postupci (primjena hipolipemika, antiagregacijskih sredstava, antihipertenziva, hipoglikemika) i/ili promjena životnih navika (prestanak pušenja, reguliranje tjelesne mase, tjelovježba) koje rezultiraju smanjenjem kardiovaskularnog rizika praćene su snižavanjem vrijednosti hs-CRP-a.

Vodeći se navedenim spoznajama, Centar za kontrolu i prevenciju bolesti pri Američkome kardiološkom društvu (engl. Center for Disease Control and Prevention of the American Heart Association) objavio je preporuke za primjenu hs-CRP-a u kliničkoj praksi[56] što za posljedicu ima povećanu primjenu hs-CRP-a u globalnoj procjeni kardiovaskularnog rizika i konačno u boljem prepoznavanju i prevenciji kardiovaskularnih bolesti (tablica 4). Preporuke trebaju upozoriti kliničara na (ne)opravdanost određivanja razine hs-CRP-a u određenog pacijenta te u slučaju da su one određene, pomoći mu u njihovoj pravilnoj primjeni prilikom procjenjivanja individualnoga kardiovaskularnog rizika i planiranja terapijskih postupaka.

Zaključak

Prema današnjim spoznajama CRP se može promatrati ne samo kao biljeg upale lokalizirane u aterosklerotskom ateromu i pretkazivač (ne)stabilnosti koronarne bolesti već i kao činitelj koji neposredno podupire napredovanje aterosklerotskog procesa. Unatoč brojnim dokazima o farmakoterapijskim postupcima koji značajno snizuju vrijednosti CRP-a, ni jedna skupina lijekova nije registrirana za ciljano »liječenje« sa svrhom sniženja razine ovog biljega. Zato se u budućnosti, uz istraživanja o ulozi CRP-a u patogenezi kardiovaskularnih bolesti, očekuju i istraživanja o farmakoekonomskoj isplativosti smanjenja razine ovog parametra u »zdravih« osoba bez standardnih čimbenika kardiovaskularnog rizika. Postoje i razmišljanja o mogućnosti neposrednog djelovanja na aterogenezu pronalaženjem supstrata s izravnim učinkom na CRP, bilo inhibiranjem njegove sinteze u jetri (možda i u aterosklerotskim plakovima?) ili pak ometanjem njegovih učinaka na receptorskoj razini.

LITERATURA

1. *Ross R*. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115–26.
2. *Fuster V, Badimon L, Badimon J i sur*. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992;326: 242–50.
3. *Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J*. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. Br Heart J 1993;69:377–81.
4. *Pepys MB, Baltz ML*. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. Adv Imunol 1983;34:141–212.
5. *Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE i sur*. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18:1386–92.
6. *Blake GJ, Ridker PM*. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. J Intern Med 2002;252:283–94.
7. *Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ i sur*. Inflammation, aspirin and risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997;336:973–9.
8. *Gussekloo J, Schaap MCL, Frolich M, Blauw GJ, Westendorp RGJ*. C-reactive protein is a strong. But nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1047–51.
9. *Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N*. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. J Am Med Assoc 2001;285:2481–5.
10. *Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G i sur*. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1998;82:715–9.
11. *Segev A, Kassam S, Buller EC i sur*. Pre-procedural plasma levels of C-reactive protein and interleukin-6 do not predict late coronary angiographic restenosis after elective stenting. Europ Heart J 2004;25: 1029–35.
12. *Dernellis J, Panaretou M*. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. Eur Heart J 2004;25:1100–1107.
13. *Rosenson RS, Koenig W*. High-sensitivity CRP and cardiovascular risk in CHD patients. Curr Opin Cardiol 2002;17:325–31.
14. *Buono C, Come CE, Witztum JL i sur*. Influence of C3 deficiency on atherosclerosis. Circulation 2002;105:3025–31.
15. *Verma S, Wang C-H, Li S-H i sur*. A self-fulfilling prophecy. C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. Circulation 2002;106:913–9.
16. *Nakajimi T, Schulte S, Warrington KJ i sur*. T-cell mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. Circulation 2002;105: 570–5.
17. *Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F i sur*. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death. Association with different patologies. Circulation 2002;105:2019–23.
18. *Macy EM, Hayes TE, Tracy RP*. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy adults: implications for reference interval and epidemiologic methods. Clin Chem 1997;43:52–8.
19. *Roberts WL, Moulton L. Law TC i sur*. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Clin Chem 2001;47:418–23.
20. *Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, Poulin SE, Collins MF, Rifai N*. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. Ann Clin Biochem 1998;35:745–53.
21. *Rifai N, Tracy RP, Ridker PM*. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. Clin Chem 1999;45:2136–41.
22. *Ridker PM, Rifai N, Rose L i sur*. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 2002;347:1557–65.
23. *Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N*. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000;342:836–43.
24. *Levinson SS, Elin RJ*. What is C-reactive protein telling us about coronary artery disease? Arch Intern Med 2002;162 :389–92.
25. *Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E i sur*. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. Circulation 1999;100:793–8.
26. *Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM i sur*. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. Lancet 1997;349:462–6.
27. *Morrow DA, Rifai N, Antman EM i sur*. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. J Am Coll Cardiol 1998;31:1460–5.
28. *Lindahl B, Toss H, Siegbahn A i sur*. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. N Engl J Med 2000;343:139–47.
29. *Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA i sur*. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. Circulation 2002;105:1760–3.
30. *Bazzino O, Ferreiros ER, Pizarro R i sur*. C-reactive protein and the stress tests for the risk stratification of patients recovering from unstable angina pectoris. Am J Cardiol 2001;87:1235–9.
31. *Kushner I, Broder ML, Karp D*. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. J Clin Investig 1978;61:235–42.
32. *Pietila K, Harmoinen A, Polyhonen L i sur*. Intravenous streptokinase treatment and serum C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. Br Heart J 1987;58:225–9.
33. *Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA i sur*. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. Circulation 2001;104:992–7.
34. *Gaspardone A, Crea F, Versaci F i sur*. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary artery stenting in patients with stable angina. Am J Cardiol 1998;82:515–8.
35. *Versaci F, Gaspardone A, Tomai F i sur*. Immunosupressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation (IMPRESS study). J Am Coll Card 2002;40:1935–42.

36. *Lincoff AM, Kereiakes DJ, Mascelli MA i sur*. Abciximab suppresses the rise in circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularisation. Circulation 2001;104:163–7.
37. *Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA i sur*. Effect of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein. Am J Card 2001;88:672–4.
38. *Denesh J, Muir J, Wong YK, Ward M, Gallimore JR, Pepys MB*. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. Eur Heart J 1999;20:954–9.
39. *Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW*. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistence, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:972–8.
40. *Ford ES*. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. Diabetes Care 1999;22:1971–7.
41. *Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM*. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000;102:42–7.)
42. *Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E*. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Circulation 1999;100:230–5.
43. *Albert MA, Danielson E, Rifai N i sur.* za PRINCE Investigators: Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. JAMA 2001;286:64–70.
44. *Jian-Jun L, Chun-Hong F, Ming-Zhe C, Xin C*. Rapid effects of a single high dose of simvastatin on C-reactive protein in patients with unstable angina. Heart Drug 2005;5:140–5.
45. *Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH i sur*. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495–504.
46. *Schwartz GC, Olsson AG, Ezekowitz MD i sur*. Effects of atrovastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285: 1711–8.
47. *de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD i sur*. Early intensive vs a deleyed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. JAMA 2004;292:1307–16.
48. *Gospardone A, Versaci F, Proietti I i sur*. Effect of atrovastatin (80 mg) initiated at the time of coronary artery stent implantation on C-reactive protein and six-month clinical events. Am J Cardiol 2002;90:786–9.
49. *Cha JK, Jeong MH, Lee KM i sur*. Changes in platelet P-selectin and in plasma C-reactive protein in acute atherosclerotic ischemic stroke treated with a loading dose of clopidogrel. J Thromb Thrombolysis 2002;14:145–150.
50. *Kashyap ML, McGovern ME, Berra K i sur*. Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. Am J Cardiol 2002;89:672–678.
51. *Devaraj S, Jialal I*. Alpha tocopherol supplementation decreases serum C-reactive protein and monocyte interleukin-6 levels in normal volunteers and type 2 diabetic patients. Free Radic Biol Med 2000;29: 790–792.
52. *Van Baal WM, Kenemans P, van der Mooren MJ i sur*. Increased C-reactive protein levels during short-term hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. Thromb Haemost 1999;81:925–8.
53. *Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N i sur.* Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. Circulation 1999;100:713–6.
54. *Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E i sur*. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. Circulation 1999; 100:711–22.
55. Ridker PM. Should statin therapy be considered for patients with elevated C-reactive protein ? The need for a definitive clinical trial. Eur Heart J 2001;22:2135–2137.
56. *Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW i sur*. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003;107:499–511.

PROCJENA GLOMERULARNE FILTRACIJE S POMOĆU PREDIKTIVNIH JEDNADŽBI

THE ESTIMATION OF GLOMERULAR FILTRATION RATE USING PREDICTION EQUATIONS

NATAŠA STOJANOVIĆ, DUBRAVKA ČVORIŠĆEC, DUNJA ROGIĆ, BOJAN JELAKOVIĆ*

Deskriptori: Glomerularna filtracija; Bubrežne bolesti – dijagnostika, krv, urin; Kreatinin – u krvi, u urinu

Sažetak. Glomerularna filtracija (*GF*) u kliničkoj se praksi obično procjenjuje na temelju koncentracije kreatinina u serumu iako je dobro poznato da na koncentraciju kreatinina izmjerenu u serumu ne utječe samo *GF*, već u manjoj mjeri i drugi čimbenici (dob, spol, rasa, mišićna masa, prehrana, određeni lijekovi i izbor analitičke metode). Klirens kreatinina osjetljiviji je pokazatelj bubrežne funkcije od same koncentracije kreatinina u serumu, međutim ne daje točnu procjenu *GF* zbog tubularne sekrecije kreatinina i potencijalnih golemih pogrješaka pri skupljanju 24-satne mokraće. Prema smjernicama NKF /KDOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative), *GF* bi se trebala procijeniti s pomoću jednadžbi koje se temelje na koncentraciji kreatinina u serumu i demografskim obilježjima. Cilj je ovoga rada upozoriti na potrebnost praćenja ovih smjernica u kliničkoj praksi jer su nepouzdani rezultati određivanja klirensa kreatinina uglavnom uzrokovani nepravilnim skupljanjem mokraće koje se primjenom gore navedenih jednadžbi izbjegava.

* **Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (dr. sc. Nataša Stojanović, med. biok.), **Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb** (prof. dr. sc. Dubravka Čvorišćec, med. biok.; dr. sc. Dunja Rogić, med. biok.), **Klinika za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (doc. dr. sc. Bojan Jelaković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Čvorišćec, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 15. srpnja 2005., prihvaćeno 11. siječnja 2006.

Descriptors: Glomerular filtration rate; Kidney diseases – diagnosis, blood, urine; Creatinine – blood, urine

Summary. In clinical practice, serum creatinine is most commonly used to estimate glomerular filtration rate (*GF*) although it is well known that serum creatinine may be influenced by *GF* and factors independent of *GF* (age, sex, race, body size, diet, certain drugs and analytical methods). Creatinine clearance is a more sensitive marker of *GF*, but it overestimates *GF* because of tubular secretion of creatinine, and it often involves errors in 24-hour urine collection. According to the NKF/KDOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative) guidelines, the level of *GF* should be estimated from prediction equations taking into accout serum creatinine concentration and demographic characteristics. The aim of this work is to emphasize the clinical usefulness of these equations in estimating *GF*. Using prediction equations to estimate *GF* does not require timed urine collection susceptible to errors which are the most common underlying cause of unreliable estimation of *GF* done by creatinine clearance.

Liječ Vjesn 2006;128:174–179

Nedavno objavljeni podatci potvrđuju porast prevalencije kronične bubrežne bolesti (KBB) u svijetu,[1] što će se uz smanjenje kvalitete života većeg broja ljudi, izrazito odraziti na povećanje ukupnih zdravstvenih troškova. Glavni razlozi opaženomu jesu porast prevalencije šećerne bolesti tipa 2, arterijske hipertenzije i debljine. Danas se zna da je osim bolesnika s manifestnom KBB još veći broj osoba u kojih nema kliničkih pokazatelja bubrežne bolesti (BB), no prisutni su laboratorijski pokazatelji koji jasno upućuju na oštećenje bubrežne funkcije. Glomerularna filtracija (*GF*) glavna je funkcija bubrega i stoga je jasno zbog čega je procjena *GF* jedan od ključnih kriterija u definiciji BB u zadnjim smjernicama Američke nacionalne bubrežne zaklade (National Kidney Foundation K/DOQI Guidelines)[2] koje je prihvatilo i Međunarodno društvo za nefrologiju (International Society of Nephrology).[3] Kriteriji za postavljanje dijagnoze KBB jesu bubrežno oštećenje, definirano patološkim promjenama bubrežne strukture i funkcije, koje traje najmanje tri mjeseca sa smanjenom *GF* ili bez nje; ili *GF*<60 ml/min/1,73 m^2 tijekom 3 mjeseca ili dulje s bubrežnim oštećenjem ili bez njega. Smrtnost bolesnika s terminalnom BB je 20 puta veća od one u općoj populaciji[4] i stoga se posljednjih godina nastoji povećati javna svijest o važnosti prevencije progresije i komplikacija BB (gubitak bubrežne funkcije i razvoj kardiovaskularnih bolesti). Naime, ranim otkrivanjem oštećene bubrežne funkcije moguće je znatno usporiti progresiju BB, a u nekih bolesnika spriječiti i odgoditi daljnja oštećenja. Rano otkrivanje BB, koje povećava vjerojatnost uspješnosti liječenja, moguće je u najvećem broju bolesnika jedino laboratorijskim pretragama gdje određivanje *GF* ima ključno mjesto. Stadiji KBB se prema KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) određuju na temelju *GF*, najtočnijeg pokazatelja bubrežne funkcije kao što je prikazano tablicom 1. Može se vidjeti da smanjenje *GF* definira težinu BB, tj. visinu stadija bolesti. U stadiju 1 i 2, gdje je GF>60 ml/min/1,73 m^2, na bubrežno oštećenje upućuje prisutna proteinurija i/ili hematurija. Točna procjena *GF* važna je ne samo u otkrivanju bolesnika s ranim stadijima bolesti nego je bitna i u kasnijim stadijima jer se na temelju nje doziraju potencijalno toksični lijekovi koji se izlučuju *GF*. Precizno određivanje *GF* pomaže u interpretiranju simptoma i znakova koji mogu biti posljedica BB i najbitniji je čimbenik u evaluaciji bolesnika i procjeni uspjeha liječenja.

Glomerularna filtracija

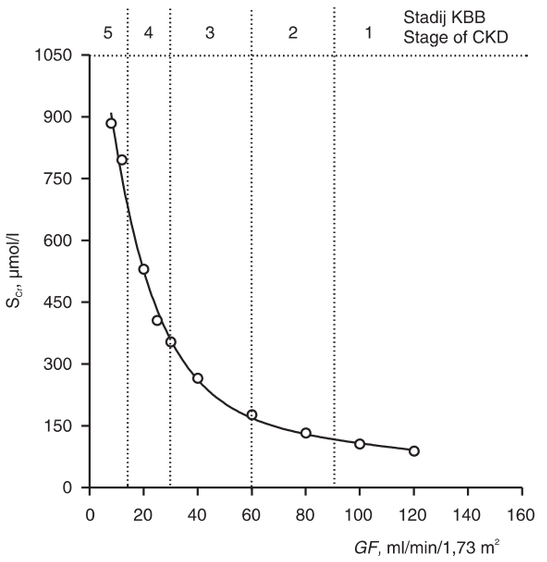
GF je najosjetljiviji i najspecifičniji biljeg promjena ukupne bubrežne funkcije.[5] *GF* je količina plazme koja se filtrira preko glomerula u jedinici vremena i jednaka je zbroju filtracija svih nefrona. Normalne vrijednosti *GF* u muškaraca iznose 115–125 ml/min, a u žena 90–100 ml/min. Poznato je da na vrijednost *GF* utječe doba dana u kojem se određuje jer je *GF* najvećim dijelom determinirana uzimanjem hrane. Vrijednosti *GF* su najveće u poslijepodnevnim, a najmanje u noćnim satima. *GF* može biti veća i do 50% u bolesnika koji su na parenteralnoj prehrani, u osoba s teškim opeklinama i u trudnica. Težak fizički napor može smanjiti *GF* čak do 40%. Na *GF* utječe i životna dob tako da je ona u periodu od 12. do 40. godine stabilna, a zatim dolazi do postupnoga godišnjeg pada od oko 1 ml/min.

GF se može najpreciznije odrediti mjerenjem biljega koji se potpuno filtrira preko glomerula, a u tubulima se ne reapsorbira, ne secernira i ne metabolizira. Najpouzdanija procjena *GF* dobiva se na temelju određivanja klirensa (*engl*.

Tablica 1. *Podjela kronične bubrežne bolesti prema KDIGO*[1]
Table 1. *Classification of chronic kidney disease (CKD) according to the KDIGO*[1]

Stadij Stage	Opis Description	GF [ml/min/1,73 m^2]	Ostali opisi stadija KBB Related terms of CKD stages	Klasifikacija prema liječenju Classification by treatment
1	Oštećenje bubrega s normalnom ili ↑ *GF* Kidney damage with normal or ↑ *GF*	≥90	Albuminurija, proteinurija, hematurija Albuminuria, proteinuria, hematuria	T ako je bolesniku transplantiran bubreg T if kidney transplant recipient
2	Oštećenje bubrega s blago ↓ *GF* Kidney damage with mild ↓ *GF*	60–89	Albuminurija, proteinurija, hematurija Albuminuria, proteinuria, hematuria	T ako je bolesniku transplantiran bubreg T if kidney transplant recipient
3	Umjereno ↓ *GF* Moderate ↓ *GF*	30–59	Kronična BI, Rana BI Chronic RI, Early RI	T ako je bolesniku transplantiran bubreg T if kidney transplant recipient
4	Teško ↓ *GF* Severe ↓ *GF*	15–29	Kronična BI, Kasna BI, Preterminalna BB Chronic RI, Late RI, Preterminal KD	T ako je bolesniku transplantiran bubreg T if kidney transplant recipient
5	Bubrežno zatajenje Kidney failure	<15 (ili dijaliza) <15 (or dialysis)	Uremija, Terminalna BB Uremia, Terminal KD	T ako je bolesniku transplantiran bubreg/ D ako je bolesnik na dijalizi T if kidney transplant recipient/ D if dialysis

BB/KD = bubrežna bolest/kidney disease, *GF* = glomerularna filtracija/glomerular filtration, BI/RI = bubrežna insuficijencija/renal insufficiency



Slika 1. *Odnos koncentracije kreatinina u serumu (S_{Cr}) i vrijednosti glomerularne filtracije (GF) u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom te s naznačenim stadijima kronične bubrežne bolesti (KBB)*

Figure 1. *Relationship between serum creatinine concentration (S_{Cr}) and level of glomerular filtration (GF) in patients with impaired kidney function, associated with the stages of chronic kidney disease (CKD)*

clearance) inulina, ioheksola i malih molekula obilježenih radioaktivnim izotopima (^{51}Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, ^{125}I-iotalamat).[6]

Inulin je idealan filtracijski biljeg i stoga se mjerenje klirensa inulina smatra »zlatnim standardom« za procjenu *GF* u djece i odraslih.[2,7] Međutim, protokol za mjerenje klirensa inulina je tehnički vrlo zahtjevan te se umjesto klirensa inulina u kliničkoj praksi obično određuje klirens navedenih malih molekula obilježenih radioaktivnim izotopima. Mjerenje klirensa ovih molekula također je kompliciranо, skupo i nepraktično za rutinski rad i obavlja se jedino kada je prema pravilima struke nužno znati preciznu informaciju o bubrežnoj funkciji.[2,8]

S obzirom na to da je mjerenje klirensa egzogenih tvari dugotrajno i prekomplicirano za rutinsku uporabu, procjena *GF* se u kliničkoj praksi obično temelji na mjerenju koncentracije kreatinina u serumu ili plazmi i klirensu endogenog kreatinina usprkos poznatim ograničenjima ovih mjerenja.[2,7,9] Kreatinin nije idealan filtracijski biljeg, a na njegov metabolizam mogu utjecati razni čimbenici tako da ustaljeno stanje nalazimo jedino u osoba koje nemaju bubrežnu bolest, koje ne uzimaju određene lijekove i u kojih je prehrana uravnotežena.[10]

Kreatinin nastaje spontanom neenzimskom dehidracijom dijela mišićnog kreatina.[5] Brzina stvaranja kreatinina proporcionalna je mišićnoj masi koja ovisi o dobi, spolu i rasnoj pripadnosti. Izravan utjecaj na sadržaj kreatinina u tijelu, a time i na količinu kreatinina koja se izluči mokraćom, ima unos mesa kao glavnog izvora kreatina i proteina kao izvora preteča kreatina. Vrijednost kreatinina kao pokazatelja *GF* narušava činjenica da se kreatinin secernira u bubrežnim tubulima, a ponekad i pasivno reapsorbira.[10] Osim toga, poznata je činjenica da neki lijekovi inhibiraju tubularnu sekreciju kreatinina i interferiraju s metodama određivanja kreatinina. Izvanbubrežno uklanjanje kreatinina je zanemarivo u osoba s normalnom bubrežnom funkcijom, no povećava se u bolesnika s BB.[10]

Mjerenje koncentracije kreatinina u serumu može se upotrijebiti kao probirni test za otkrivanje asimptomatskih osoba s BB, no ne smije se zaboraviti da osjetljivost ovog testa nije velika zbog logaritamskog odnosa koncentracije kreatinina u serumu i *GF* (slika 1).

Naime, u ranom stadiju BB ne dolazi do promjene koncentracije kreatinina u serumu usprkos padu *GF* za 20–30%, dok je u kasnom stadiju BB znatno povišenje koncentracije kreatinina u serumu praćeno manjim smanjenjem *GF* nego u ranijim stadijima bolesti. Takav je odnos u ranoj fazi BB posljedica kompenzatorne hipertrofije i hiperfiltracije neoštećenih nefrona tako da ukupna *GF* i koncentracija kreatinina u serumu ostaju unutar referentnih intervala. U kasnom stadiju BB dolazi do povećanja tubularne sekrecije kreatinina, više od 25% u odnosu na osobe s normalnom *GF*, što također znatno pridonosi nepouzdanosti određivanja koncentracije kreatinina u serumu kao biljega *GF*.

Klirens kreatinina je osjetljiviji biljeg bubrežne funkcije od koncentracije kreatinina u serumu i bolje korelira s metodama, tzv. zlatnim standardima, koje daju točnu procjenu *GF*, no nije idealno rješenje za nedostatke koncentracije serumskog kreatinina kao pokazatelja bubrežne funkcije jer su mjerenja netočna zbog navedene tubularne sekrecije kreatinina i čestih pogrješaka pri skupljanju 24-satne mokraće.[11] Zbog postojanja varijacija u dnevnom izlučivanju kreatinina, procjena *GF* na temelju 24-satnog klirensa kreatinina (intraindividualna varijacija iznosi 6–20%) neprecizna je čak i kada je 24-satna mokraća pravilno skupljena[2,12] Općenito se smatra da klirens kreatinina nije točan i precizan klinički pokazatelj stadija bubrežne bolesti ako je koncentracija kreatinina u serumu veća od 265 µmol/L jer povećana tubularna sekrecija i izvanbubrežno uklanjanje kreatinina značajno utječu na pouzdanost njegova mjerenja.[10]

Kreatinin se u plazmi najčešće određuje Jaffeovom metodom koja je nespecifična za kreatinin te su koncentracije kreatinina lažno veće zbog interferencije nekreatininskih kromogena (čak i do 20%). Analitičke se interferencije smanjuju uvođenjem kinetičkih metoda koje se temelje na Jaffeovoj reakciji ili enzimskim metodama koje su znatno skuplje.

Prilikom određivanja koncentracije kreatinina u serumu, a i klirensa kreatinina, važno je voditi računa i o tome uzima li bolesnik lijekove koji mogu smanjiti sekreciju kreatinina u tubulima kao što su npr. cimetidin, trimetoprim, probenecid, diuretici koji čuvaju kalij, flucitozin, cefoksitin i drugi cefalosporinski antibiotici. U tom će slučaju koncentracije kreatinina u serumu biti povišene.

Prema KDIGO, procjena *GF* bilo kojom metodom koja se temelji na koncentraciji kreatinina u serumu može biti nepouzdana: 1. u bolesnika s mišićnom masom koja znatno odstupa od očekivane (amputacija, paraliza); 2. u osoba s malim indeksom tjelesne mase (<18,5 kg/m^2); 3. u osoba s velikim ili malim unosom kreatinina ili kreatina (suplementi kreatina i vegeterijanska prehrana); 4. u bolesnika kod kojih je prisutna brza promjena bubrežne funkcije; 5. u trudnica. Osim toga, *GF* može biti nepreciznа i u bolesnika s cirozom jetre zbog značajno smanjenog stvaranja kreatina.

Jednadžbe za procjenu GF

Uz nekoliko već navedenih čimbenika koji mogu utjecati na vrijednosti koncentracije kreatinina u serumu i time na preciznost procjene *GF*, glavni je izvor pogrješaka pri određivanju klirensa kreatinina nepravilno i netočno skupljanje volumena 24-satne mokraće. To je bio jedan od glav-

Tablica 2. *Kliničke okolnosti u kojima je GF potrebno procijeniti mjerenjem klirensa*[1]

Table 2. *Clinical situations in which GF should be estimated from the clearance measurement*[1]

– Dobni i konstitucijski ekstremi Extremes of age and body size
– Trudnoća Pregnancy
– Teška pothranjenost ili debljina Severe malnutrition or obesity
– Bolest skeletnih mišića Skeletal muscle disease
– Paraplegija ili kvadriplegija Paraplegia or quadriplegia
– Vegeterijanska prehrana Vegetarian diet
– Stanja u kojima se bubrežna funkcija brzo mijenja Rapidly changing kidney function
– Prije doziranja izrazito toksičnih lijekova koji se izlučuju bubregom Prior to dosing drugs with significant toxicity excreted by the kidney
– Procjena bubrežne funkcije potencijalnih donora bubrega Assessment of the renal function in potential kidney donors
– Klinički istraživački projekti kojima je GF primarni cilj Clinical research projects focused on the GF as a primary target

nih razloga za uvođenje brojnih jednadžbi i nomograma za procjenu *GF* na temelju koncentracije kreatinina u serumu i podataka o spolu, dobi, visini, tjelesnoj masi i rasnoj pripadnosti s pomoću kojih se procjenjuje mišićna masa bolesnika.[13] Jednadžbe i nomogrami polaze od pretpostavke da je izlučivanje kreatinina konstantno i da odgovara stvaranju kreatinina. Osim toga, jednadžbe pretpostavljaju da je koncentracija kreatinina u serumu ustaljena i zato primjena ovih jednadžbi nije korisna za procjenu bubrežne funkcije u stanjima koja dovode do brzih promjena koncentracije kreatinina u serumu, na primjer u akutnome bubrežnom zatajenju. U KBB se koncentracija kreatinina u serumu sporo mijenja te se za praktične potrebe smatra da je ustaljena pri određenoj razini bubrežne funkcije. Ove jednadžbe daju točniju i precizniju procjenu *GF* od same koncentracije kreatinina u serumu, no potreban je oprez pri njihovoj uporabi i interpretaciji. Sve jednadžbe koje su preporučila međunarodna stručna društva morale su biti provjerene i uspoređene s tzv. zlatnim standardom određivanja *GF*, a ne s klirensom kreatinina, na velikom broju ispitanika i u skupinama koje su nezavisno promatrane. Naime, ove jednadžbe ne poništavaju ograničenja kreatinina kao filtracijskog biljega. Dodatna ograničenja su pretpostavka da je metabolizam kreatinina konstantan i razlike u referentnim intervalima koji ovise o metodi određivanja kreatinina.[7] Sve jednadžbe nisu dovoljno precizne u osoba koje imaju veliku *GF*, tj. nisku koncentraciju kreatinina u serumu: zdravi pojedinci, djeca, trudnice, osobe u stanjima s hiperfiltracijom.

Budući da im je točnost i preciznost provjerena na velikom broju ispitanika, a uz to su jednostavnija metoda procjene *GF* od metode klirensa kreatinina, KDIGO i Međunarodno društvo za nefrologiju preporučuju da se procjena *GF* u odraslih osoba izračunava s pomoću jednadžbi, osim u situacijama koje su navedene na tablici 2. U odraslih *GF* treba izračunati pomoću Cockcroft-Gaultove ili MDRD2 jednadžbe, a u djece se preporučuju Schwartzova i Counahan-Barrattova jednadžba.[2] Kliničkim se laboratorijima preporučuje da izdaju nalaze koji uz izmjerenu koncentraciju kreatinina u serumu sadržavaju i izračunanu procjenu *GF,* a ovisno o dogovoru s liječnicima takvi nalazi još mogu sadržavati referentne intervale za *GF* i razine bubrežne funkcije (*GF*) koje upućuju na odgovarajuće stadije KBB. Jednadžbe su dostupne na internetu (www.kdoqi.org) i moguće ih je unijeti u laboratorijski informacijski sustav.

Do sada je objavljeno više od 100 istraživanja kojima je cilj bio evaluiranje jednadžbi za procjenu *GF*. Međutim, mogućnost usporedbe dobivenih rezultata vrlo je malen zbog različitih metoda određivanja kreatinina, različitih tehnika mjerenja *GF*, a vrlo su velike i razlike u statističkoj obradi dobivenih podataka i kalibraciji mjerenja kreatinina.[2]

Cockcroft-Gaultova jednadžba postavljena je 1976. godine na temelju istraživanja koje je obuhvatilo 247 ispitanika (239 muškaraca i 10 žena) u kojih nije bilo dokaza o postojanju bubrežne ili jetrene bolesti.[7,14] Jednadžba daje procjenu klirensa kreatinina (*CrCl*) na temelju koncentracije kreatinina u serumu, dobi i tjelesne mase. Izračunavanje površine tijela i izražavanje *GF* u konvencionalnim jedinicama (ml/min/1,73 m^2) zahtijeva i podatak o visini i težini ispitanika. Jednadžba za izračunavanje klirensa kreatinina u žena sadržava korekcijski faktor zbog 15% manje mišićne mase.

Cockcroft-Gaultova jednadžba:

$$\text{CrCl (ml / min)} = \frac{(140 - \text{dob}) \cdot \text{masa}(kg)}{72 \cdot S_{\text{Cr}}(\text{mg / dl})} \cdot (0{,}85 \text{ za ženski spol})$$

(S_{Cr}= koncentracija kreatinina u serumu, mg/dl (koncentracija kreatinina izražena u μmol/L pretvara se u mg/dl množenjem s 0,0113)

Jednadžba MDRD1 postavljena je 1999. godine na temelju podataka dobivenih istraživanjem (Modification of Diet in Renal Disease Study, MDRD Study) koje je obuhvatilo 1628 osoba s bubrežnom insuficijencijom u kojih je procjena *GF* bila 39,8 ml/min/1,73 m^2.[15] Izračun procjene *GF* s pomoću jednadžbe MDRD1 temelji se na koncentraciji kreatinina, podatcima o spolu, dobi i rasnoj pripadnosti te koncentraciji albumina i ureje u serumu. Ova jednadžba daje točniju procjenu *GF* u pacijenata s bubrežnom insuficijencijom nego izmjereni klirens kreatinina ili Cockcroft-Gaultova jednadžba.

Jednadžba MDRD1:

$$GF = 170 \cdot (S_{\text{Cr}})^{-0{,}999} \cdot (\text{dob})^{-0{,}176} \cdot (\text{BUN})^{-0{,}170} \cdot (\text{Alb})^{0{,}318} \cdot \cdot [0{,}762 \text{ za žene}] \cdot [1{,}18 \text{ za crnce}]$$

(*BUN* = koncentracija ureje u serumu (*engl*. blood urea nitrogen), mg/dL (*BUN* izražena u mmol/L pretvara se u mg/dl množenjem s 2,8); *Alb* = albumin, g/dl)

Jednostavniji, skraćeni oblik jednadžbe MDRD1 objavljen je 2000. godine (jednadžba MDRD2).[16] Za izračun procjene *GF* s pomoću jednadžbe MDRD2 potrebni su samo podatci o koncentraciji kreatinina u serumu, dobi, spolu i rasnoj pripadnosti. Pokazano je da ova jednadžba ne daje lošiju procjenu *GF* od MDRD1.[17]

Jednadžba MDRD2:

$$GF = 186 \cdot (S_{\text{Cr}})^{-1{,}154} \cdot (\text{dob})^{-0{,}203} \cdot [0{,}742 \text{ za ženski spol}] \cdot \cdot [1{,}212 \text{ za crnce}]$$

Procjena *GF* u djece s pomoću Schwartzove i Counahan-Barrattove jednadžbe temelje se na razmjernom odnosu između *GF* i omjera visine i koncentracije kreatinina u serumu u djece.[2,18] Obje jednadžbe pri procjeni *GF* uzimaju u obzir visinu jer je ona razmjerna mišićnoj masi.

Schwartzova jednadžba:

$$\text{CrCl (ml / min)} = \frac{\text{k} \cdot \text{visina(cm)}}{S_{\text{Cr}}\,(\text{mg / dl})}$$

Konstante u jednadžbi su prilagođene prema dobnim skupinama i spolu i dovoljno dobro kompenziraju učinke mišićne mase i dobi (k=0,33 za prijevremeno rođenu djecu male tjelesne mase od 1 do 18 mj.; k=0,45 za djecu od 1 do 18 mj., k=0,55 za djecu od 1,5 do 11 godina i adolescentice; k=0,70 za adolescente).[19,20]

Counahan-Barrattova jednadžba:

$$GF = \frac{0{,}43 \cdot \text{visina (cm)}}{S_{\text{Cr}}\,(\text{mg / dl})}$$

Ograničenja

Najvažnija ograničenja procjene *GF* s pomoću jednadžbi jednaka su ograničenjima drugih metoda za procjenu *GF* koje su navedene u tekstu. Preciznost jednadžbi za procjenu *GF* je puno manja pri *GF* koja odgovara 1. i 2. stadiju KBB i stoga bi buduća istraživanja trebala obuhvatiti velike skupine ljudi različitih rasa i etničke pripadnosti u kojih je bubrežna funkcija normalna ili blago promijenjena. Naime, poznavanje »normalnog« raspona *GF* polazište je za definiranje blagog smanjenja bubrežne funkcije. Na žalost, podataka o *GF* u zdravih osoba različitih etničkih skupina je malo. Jednadžbe treba s oprezom upotrebljavati za procjenu *GF* u populacijskim podskupinama koje nisu bile obuhvaćene prilikom postavljanja i validacija jednadžbi (trudnice, pacijenti s jetrenim bolestima, dijabetičari). Sve navedene formule provjerene su u bijelačkoj, europskoj populaciji, što znači da se mogu sigurno primjenjivati za procjenu *GF* i u najvećem broju naših bolesnika. Mjerenje klirensa ima prednost pred izračunavanjem procjene *GF* u određenim kliničkim situacijama jer je točnost jednadžbi za procjenu *GF* ograničena (te su situacije navedene na tablici 2). Skupljanje 24-satne mokraće preporučuje se prilikom procjenjivanja prehrambenog i nutricijskog statusa, potrebe za dijalizom ili transplantacijom bubrega te prije doziranja toksičnih lijekova koji se izlučuju glomerularnom filtracijom. Budući da procjena *GF* ili klirensa kreatinina kritično ovisi o točnosti mjerenja i kalibraciji metode za određivanje kreatinina u serumu, važan doprinos točnoj dijagnostici blagih i umjerenih promjena bubrežne funkcije dat će standardizacija mjerenja kreatinina.

Zaključak

Prema stavu KDIGO i Međunarodnog društva za nefrologiju, stadiji BB se određuju na temelju procjene *GF* izračunane s pomoću prediktivnih jednadžbi.[1] Pogrješka u procjeni *GF* izračunanoj s pomoću jednadžbi je manja jer se izbjegavaju pogrješke pri skupljanju mokraće i mjerenju kreatinina u mokraći, a zbog jednostavnosti može se lakše ponoviti te tako smanjiti i pogrješka zbog varijacija u izlučivanju kreatinina iz dana u dan.[2] Budući da je za procjenu *GF* s pomoću jednadžbi potrebno izmjeriti samo kreatinin u serumu, a ne i u mokraći, ovaj način je i jeftiniji. Osim toga, ova je metoda znatno prihvatljivija i za bolesnika. Prilikom određivanja *GF* moramo biti svjesni ograničenja prisutnih kod svih metoda procjene *GF* koje se danas najčešće rabe u redovitome kliničkom radu, pa tako i ograničenja pri procjeni *GF* na temelju jednadžbi. Osim u situacijama navedenim na tablici 2, KDIGO i Međunarodno društvo za nefrologiju preporučuju da se *GF* u odraslih izračuna s pomoću Cockcroft-Gaultove jednadžbe ili jednadžbe MDRD2, a u djece se preporučuju Schwartzova i Counahan-Barrattova jednadžba. Procjena *GF* izračunana s pomoću ovih jednadžbi dovoljno je točna za kliničke svrhe i nije lošija od procjene *GF* na temelju određivanja 24-satnog klirensa kreatinina,[2,13] izbjegavaju se pogrješke pri skupljanju 24-satne mokraće te je stoga praktičnija i pouzdanija.

Tijekom praćenja i evaluacije bolesnika bitno je znati je li bubrežna funkcija stabilna, jesu li terapijski postupci doveli do poboljšanja *GF* ili se zbog pada *GF* mora modificirati liječenje. Svako odstupanje od predviđenog i očekivanog kretanja *GF* (procijenjenog bilo kojom metodom) trebalo bi potaknuti liječnike da osim dobro uzete ciljane anamneze ponove određivanje *GF*. Kliničkim se laboratorijima preporučuje da u nalazima uz vrijednosti koncentracije kreatinina u serumu navedu i vrijednost *GF* izračunanu s pomoću jedne od jednadžbi na temelju čega bi se bolesnik mogao svrstati u jedan od stadija BB. Jasno je da to može biti samo jedan od pokazatelja koji liječniku može olakšati plan djelovanja, ali konačna procjena težine i/ili tijeka bolesti mora se donositi i na temelju svih drugih pokazatelja od laboratorijskih nalaza (primarno proteinurije), tipa bubrežne bolesti, pa do drugih popratnih bolesti i stanja svakoga pojedinog bolesnika.

Nestandardne kratice

GF, glomerularna filtracija (*engl*. glomerular filtration); ^{51}Cr-EDTA, krom-EDTA (*engl*. chromium-EDTA); KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes); ^{99m}Tc-DTPA, tehnecij-dietilentriaminpentaoctena kiselina (*engl*. technetium-diethylenetriamine pentaacetic acid); NKF/KDOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative).

LITERATURA

1. *Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y i sur*. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Internat 2005;67:2089–100.
2. *National Kidney Foundation K/DOQI*. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39Suppl 1:S1–266.
3. The international Society of Nephrology. Dostupno na URL adresi: http://www.isn-online.org/site/cms/contentViewArticle.asp?article=2287. Datum pristupa: 4. srpnja 2005.
4. Parmar MS. Chronic renal disease. Br Med J 2002;325:85–90.
5. *Newman DJ, Price CP*. Nonprotein nitrogen metabolites and renal function. U: Burtis CA, Ashwood ER, ur. Tietz fundamentals of clinical chemistry. 5. izd. USA: W. B. Saunders Company; 2001;419–22,715–17.
6. *Laterza OF, Price CP, Scott MG*. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? Clin Chem 2002;48:699–707.
7. *Perrone RD, Madias NE, Levey AS*. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin Chem 1992;38: 1933–53.
8. *Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT*. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. Nephrol Dial Transplant 2003; 18:2024–31.
9. *Harmoinen A, Lehtimäki T, Korpela M, Turjanmaa V, Saha H*. Diagnostic accuracies of plasma creatinine, cystatin C, and glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft-Gault and Levey (MDRD) Formulas. Clin Chem 2003;49:1223–25.
10. *Thomas L*. Clinical laboratory diagnostics: use and assessment of clinical laboratory results. 1. izd. Frankfurt/Main: TH-Books Verlags GmbH; 1998, str. 366–74.
11. *Vervoort G, Willems HL, Wetzels JFM*. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. Nephrol Dial Transplant 2002;17:1909–11.
12. Ricoœ C, Alvarez V, Cava F i sur. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. Scand J Clin Lab Invest 1999;59: 491–500.

13. *Wuyts B, Bernard D, Van Der Noortgate N i sur*. Reevaluation of formulas for predicting creatinine clearance in adults and children, using compensated creatinine methods. Clin Chem 2003;49:1011–14.
14. *Cockcroft DW, Gault MH*. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephrone 1976;16:31–41.
15. *Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Green T, Rogers N, Roth D*. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999;130:461–70.
16. *Levey AS, Green T, Kusek JW, Beck GJ, Group MS*. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (Abstract). J Am Soc Nephrol 2000;11:A0828
17. *Lin J, Kight EL, Hogan ML, Singh AK*. A comparison of prediction aquations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. J Am Soc Nephrol 2003;14:2573–80.
18. *Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A*. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. Pediatrics 1976;58:259–63.
19. *Filler G, Priem F, Lepage N i sur*. β-trace protein, cystatin C, β_2-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rate in children. Clin Chem 2002;48:729–36.
20. *Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A*. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. Pediatr Clin North Am 1987;34:571–90.

* * *

Vijesti
News

U prigodi 40. obljetnice osnutka Hrvatske liga protiv raka
u suradnji s KB »Sestre milosrdnice« iz Zagreba

priređujemo

Znanstveni simpozij s međunarodnim sudjelovanjem

Dijagnostika i liječenje raka dojke i vrata maternice

6. i 7. listopada 2006. u Zagrebu u hotelu Westin

POKROVITELJI: Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske
Hrvatski liječnički zbor i Europsko društvo ginekoloških onkologa

ORGANIZATOR: Hrvatska liga protiv raka

SUORGANIZATORI: KB »Sestre milosrdnice« i O-Tours

PREDSJEDNIK ORGANIZACIJSKOG ODBORA: dr. sc. Damir Eljuga

KOTIZACIJA: sudionici 1000,00 kuna, a 1200,00 na licu mjesta,
za umirovljenike, specijalizante i medicinske sestre 500,00 kuna

OBAVIJESTI I PRIJAVE: Sanja Suhić, O-tours, Gajeva 6, Zagreb,
tel. 492 1720, 483 1007, faks: 481 010, mob. 098/980 57 14,
e-mail: sanja.suhic@otours.hr, web: www.hlpr.hr

* * *

Hrvatski liječnički zbor
Hrvatsko reumatološko društvo

8. godišnji kongres HRD-a

20.—22. listopada 2006. u Osijeku, hotel Osijek

GLAVNE TEME KONGRESA: 1. Osteoporoza, 2. Trudnoća i reumatske bolesti.
ROK ZA PRIJAVU I SLANJE SAŽETAKA: 15. srpnja 2006.
INFORMACIJE: Atlantis travel d.o.o., Petrinjska 59, Zagreb, tel. 01/4811-155; e-mail: info@atlantis-travel.hr

STRONCIJ RANELAT – NOVA PARADIGMA ZA LIJEČENJE POSTMENOPAUZALNE OSTEOPOROZE

STRONTIUM RANELATE – NEW PARADIGM IN THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

MIRKO KORŠIĆ, ZLATKO GILJEVIĆ, DARKO KAŠTELAN*

Deskriptori: Postmenopauzalna osteoporoza – farmakoterapija, komplikacije; Tiofeni – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Organometalni spojevi – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Koštani prijelomi – prevencija, etiologija, Koštana gustoća – učinci lijeka; Koštana resorpcija – prevencija

Sažetak. Osteoporoza je postala globalni javnozdravstveni problem, jer je svjetska populacija sve starija. U zadnjih desetak godina svjedoci smo velikog napretka u liječenju postmenopauzalne osteoporoze. Najčešće su propisivani antiresorptivni lijekovi. U zadnjih nekoliko godina kliničku primjenu našao je i osteoanabolički lijek teriparatid, a nedavno se pojavio stroncij ranelat, lijek s osteoanaboličkim i antiresorptivnim djelovanjem na pregradnju kosti. Klinička istraživanja (faza III) potvrdila su djelotvornost stroncij ranelata u liječenju postmenopauzalne osteoporoze. Stroncij ranelat je lijek koji karakterizira nova paradigma mehanizma djelovanja i koji zaslužuje mjesto među prokušanim lijekovima za liječenje postmenopauzalne osteoporoze.

Descriptors: Osteoporosis, postmenopausal – drug therapy, complications; Thiophenes – therapeutic use, administration and dosage; Organometallic compounds – therapeutic use, administration and dosage; Fractures, bone – prevention and control, etiology; Bone densitiy – drug effects; Bone resorption – prevention and control

Summary. Osteoporosis has become a global public health issue due to the fact that the world population has gotten older. In the past ten years we have witnessed a great improvement in the treatment of postmenopausal osteoporosis. The antiresorptive drugs are the most presribed ones. In the last couple of years osteoanabolic drug, a teriparatid, was introduced into the clinical use, and recently a strontium ranelate has occured as a drug with osteoanabolic and antiresorptive effect in bone formation. Clinical trials (phase III) have proved the efficiency of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis treatment. Strontium ranelate is a drug characterized by the new paradigm of action mechanism on bone, which has its place among the already well-proven drugs in postmenopausal osteoporosis treatment.

Liječ Vjesn 2006;128:180–182

Osteoporoza je bolest skeleta čije je osnovno obilježje smanjena koštana čvrstoća i povećan rizik od prijeloma kosti. Čvrstoća kosti ovisi o količini minerala u kostima – tzv. košana gustoća (engl. bone mineral density – BMD), ali i o drugim čimbenicima, kao što su: brzina koštane pregradnje, mikroarhitektura kosti, svojstva koštanog matriksa i staničnih elemenata. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) temelji dijagnozu na BMD-u, pa ako je ona jednaka ili manja za 2,5 standardne devijacije (SD) od prosječnih vrijednosti BMD-a u referentnoj populaciji koju čine mlade i zdrave žene (T vrijednost), govorimo o osteoporozi. Osteoporoza je postala globalni javno-zdravstveni problem, jer svjetska populacija postaje sve starija.[1] Dvije trećine žena u dobi od 80 godina imaju osteoporozu, a gotovo trećina žena starijih od 50 godina ima prijelom kralješka. Jedna žena od tri i jedan muškarac od devet, starijih od 80 godina, doživjet će prijelom vrata bedrene kosti, a 15–20% će od komplikacija ovog prijeloma i umrijeti.[2] U Hrvatskoj se godišnje dogodi oko 18 000 osteoporotičnih prijeloma, a od toga je 3000 bolesnika s prijelomom vrata bedrene kosti.[3]

U zadnjih deset godina svjedoci smo velikog napretka u liječenju osteoporoze. Na raspolaganju je nekoliko lijekova s različitim mehanizmima djelovanja i načinom primjene. Najčešće su propisivani antiresorptivni lijekovi kao što su bisfosfonati (alendronat, risedronat, ibandronat) i selektivni modulatori estrogenih receptora (engl. selective estrogen-receptor modulator – SERM) raloksifen.[4–7] Mehanizam djelovanja antiresorptiva je inhibicija osteoklastične aktivnosti i usporenje pregradnje kosti. Time je omogućena bolja mineralizacija koštanog matriksa te poboljšanje mikroarhitekture kosti.

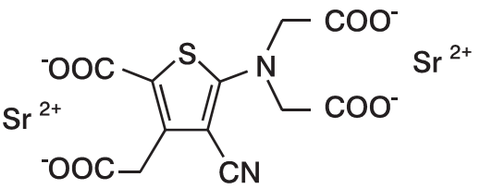
Antiresorptivni lijekovi povećavaju koštanu masu žena s osteopenijom i osteoporozom, smanjuju rizik od prijeloma u bolesnika s osteoporozom, ali se po djelotvornosti razlikuju.[8]

Osteoanabolični lijekovi stimuliraju koštanu pregradnju i stvaraju novu kost. Takav je lijek teriparatid koji se pojavio 2002. godine. Teriparatid je rekombinantni dio (1–34) ljudskog parathormona (PTH). Lijek se primjenjuje u obliku supkutanih injekcija u dozi od 20 μcg/dan. Teriparatid djelotvorno povećava koštanu masu i poboljšava kvalitetu kosti

* **Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Mirko Koršić, dr. med.; mr. sc. Zlatko Giljević, dr. med.; mr. sc. Darko Kaštelan, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. D. Kaštelan, Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 29. prosinca 2005., prihvaćeno 31. ožujka 2006.



Slika 1. *Kemijska formula stroncij ranelata*
Figure 1. *Structure of strontium ranelate*

te smanjuje rizik kod prijeloma za 50% (vertebralnih i nevertebralnih).[9]

Godine 2004. u Europi se pojavljuje novi lijek s potvrđenom djelotvornošću na prevenciju osteoporotičnih prijeloma zanimljivog mehanizma djelovanja.[10] To je stroncij ranelat (sol stroncija i ranelične kiseline) koji sjedinjuje svojstva osteoanaboličkih i antiresorptivnih lijekova na koštanu pregradnju,[11,12] (slika 1). Na koštanu pregradnju djeluje dvojako (slika 2):

1. Povećava količinu novostvorene kosti (putem stimulacije diobe nezrelih osteoblasta i povećanog stvaranja kolagena u diferenciranim osteoblastima).
2. Usporava koštanu resorpciju (inhibirajući diferencijaciju i aktivnost osteoklasta).

Pri tome se omjer razgradnje i izgradnje kosti tijekom pregradnje pomiče u smjeru izgradnje kosti. Na različitim životinjskim modelima stroncij ranelat povećava masu trabekularne kosti, broj i debljinu trabekula, odnosno povećava čvrstoću kosti.[11–14] Stroncij se veže na površinu kristala apatita, a samo manjim dijelom zamjenjuje atome kalcija u kristalima minerala novostvorene kosti. Pri tome ne mijenja strukturna svojstva minerala.[15]

Djelotvornost stroncij ranelata na prevenciju postmenopauzalnih osteoporotičnih prijeloma dokazana je u dvije kliničke studije kontrolirane placebom (faza III): Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention (SOTI) i Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS).[10,16] Primarni cilj u istraživanju SOTI bio je utvrditi djelotvornost lijeka u prevenciji prijeloma kralježaka, a u TROPOS-u djelotvornost u prevenciji perifernih prijeloma.

Populacija SOTI-ja sastojala se od 1649 bolesnica s postmenopauzalnom osteoporozom (T-vrijednost lumbalne kralježnice –3.5 i najmanje jedan prevalentni prijelom kralješka), prosječne dobi 69.3 godine.

U TROPOS-u je sudjelovala 5091 bolesnica s postmenopauzalnom osteoporozom prosječne dobi od 77 godina i niskim BMD-om vrata bedrene kosti (T=—3.1).

U SOTI-ju i TROPOS-u zajedno je bilo uključeno 1556 bolesnica u dobi starijoj od 80 godina.

U oba istraživanja bolesnice su dobivale stroncij ranelat 2 g/dan ili placebo, suplemente kalcija do 1000 mg/dan i vitamin D 400-800 IU/dan, ovisno o koncentraciji 25(OH) D_3-vitamina u krvi.

Rezultati kliničkih istraživanja su ovi:

Prijelomi kralješka

U istraživanju SOTI stroncij ranelat je nakon tri godine primjene smanjio relativni rizik (RR) novih prijeloma kralježaka za 41%, djelotvornost lijeka bila je vidljiva nakon prve godine liječenja (smanjenje RR-a za 49%). Učestalost kliničkih prijeloma kralježaka (bol u leđima, gubitak visine za najmanje 1 cm) u skupini na lijeku, također je bila smanjena (RR 38%) u usporedbi sa skupinom na placebu. Djelotvornost stroncij ranelata na prevenciju prijeloma kralješka potvrđena je i u TROPOS-u. Relativni rizik od prijeloma kralješka smanjen je za 39% nakon tri godine primjene lijeka. U podskupini bolesnica (N 3640) bez prevalentnog prijeloma kralješka kod uključivanja u kliničko istraživanje, RR prijeloma kralješka nakon tri godine bio je smanjen za 45%.

U ispitanica koje su u vrijeme uključivanja u ispitivanje imale više od 80 godina, zajednička *a posteriori* analiza SOTI-ja i TROPOS-a pokazala je smanjivanje rizika od prijeloma kralježaka za 32% u skupini na stroncij ranelatu nakon uzimanja lijeka tijekom tri godine.

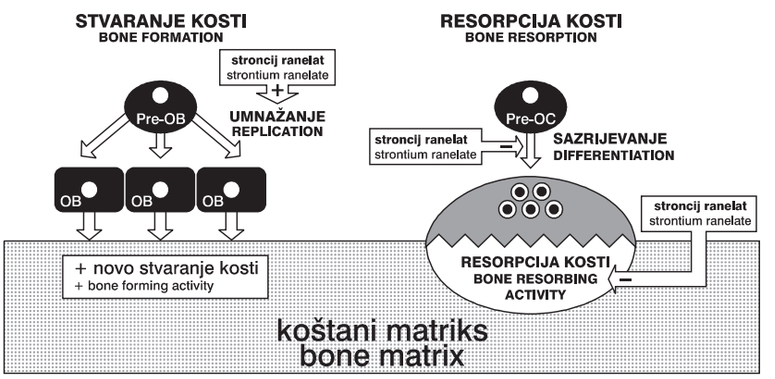
Zajednička analiza podataka iz SOTI-ja i TROPOS-a također je pokazala djelotvornost stroncij ranelata u ispitanica s osteopeničnim vrijednostima lumbalne kralježnice i/ili vratu bedrene kosti, bez prevalentnog prijeloma kralješka, ali s najmanje jednim rizičnim čimbenikom za prijelom. Relativni rizik prijeloma kralježaka u ovoj podskupini ispitanica bio je smanjen za 72%.

Periferni prijelomi

Relativni rizik od svih nevertebralnih prijeloma u TROPOS-u smanjen je za 16%, a u grupi prijeloma (vrat bedrene kosti, podlaktica, zdjelica, sakrum, nadlaktica, ključna kost) za 19% u bolesnica koje su dobivale stroncij ranelat u usporedbi s placebnom skupinom. U podskupini žena s visokim rizikom od prijeloma vrata bedrene kosti /žene starije od 74 godine i s niskim BMD-om vrata bedrene kosti (T=—3)/ smanjenje RR-a prijeloma bilo je 36%.

Koštana gustoća (BMD)

Tijekom istraživanja SOTI koštana je gustoća u grupi ispitanica na stroncij ranelatu porasla za 12.7% u lumbalnoj kralješnici, 7.2% u vratu bedrene kosti i 8.6% u cijelom



Slika 2. *Mehanizam djelovanja stroncij ranelata na kost*
Figure 2. *Mechanism of strontium ranelate action on bone*

kuku nakon tri godine. To odgovara, prema placebu, razlici od 14.4, 8.3 i 9.8% na opisanim mjestima.

Značajni porast koštane gustoće opažen je i u studiji TROPOS u vratu bedrene kosti već nakon 6 mjeseci. Ispitanice koje su uzimale lijek nakon tri godine imale su porast koštane gustoće od 5.7% u vratu bedrene kosti, odnosno 7.1% u cijelom kuku.

Kombinirano djelovanje stroncij ranelata raspoređenog u koštano tkivo i veća apsorpcija X-zraka stroncija u usporedbi s kalcijem, sami po sebi povećavaju vrijednost dvoenergetske apsorpciometrije X-zraka (dual energy X-ray – DXA). Utjecaj stroncija nakon trogodišnje primjene je otprilike 50% od izmjerene DXA-vrijednosti.[16]

Koštani biljezi

Ponašanje biljega koštane pregradnje u studiji SOTI u skladu je s djelovanjem stroncija na koštanu pregradnju. Već nakon tri mjeseca koncentracija koštano-specifične alkalne fosfataze (biljeg aktivnosti osteoblasta) u skupini ispitanica koje su dobivale stroncij ranelat u usporedbi s placebom bila je veća za 8.1%, ova se razlika zadržavala u svim kontrolnim mjerenjima tijekom trogodišnjeg razdoblja.

S druge strane koncentracija C-terminalnog dijela kolagene molekule (C-telopeptid cross links – CTX) biljeg koštane resorpcije, bio je manji u skupini s lijekom u usporedbi s placebom do 12.2% nakon tri mjeseca primjene. Takva se razlika zadržala tijekom tri godine.

Histomorfometrija kosti

Biopsija i histomorfometrija kosti učinjena je na relativno malom broju ispitanika u studiji SOTI (N 20), i to nakon 24, 36 i 48 mjeseci primjene lijeka.

Bolesnici na stroncij ranelatu u usporedbi s placebom nisu pokazali nikakve značajne promjene na koštanim uzorcima (zadebljanje osteoida, slaba i kasna mineralizacija).

Stroncij ranelat se dobro podnosi – najčešće su gastrointestinalne nuspojave (mučnina i proljev) koje se javljaju na početku liječenja. Nakon tri mjeseca u kliničkim pokusima kontroliranim placebom učestalost gastro-intestinalnih nuspojava nije se razlikovala u skupinama na stroncij ranelatu od skupina na placebu.

Stroncij ranelat izaziva klinički neznačajne promjene koncentracije kalcija i fosfora u krvi. Koncentracija kalcija malo pada, dok koncentracija fosfora malo raste. Kako je istodobno smanjena koncentracija parathormona (PTH) u krvi, opisane promjene kalcija i fosfora u krvi najvjerojatnije su posljedica aktivacije kalcijskih receptora stanica paratiroidne žlijezde stroncijem.[16] Pokusi »in vitro« potvrdili su djelovanje stroncija na kalcijske receptore paratiroidne žlijezde.[17]

Mehanizam djelovanja stroncij ranelata na skelet potkrijepio je hipotezu o postojanju kalcijskih receptora u kostima i novu paradigmu o regulaciji koštane pregradnje.[17] Ukratko, istraživanja molekularnih mehanizama odgovora koštanih stanica na ekstracelularne katione dala su naslutiti da kalcij oslobođen osteoklastičnim djelovanjem putem mehanizma povratne sprege inhibira osteoklaste, a istodobno stimulira proliferaciju preosteoblasta. Iako ova koncepcija nije potvrđena, čini se da postoji dovoljno razloga za postojanje jedinstvenih kalcijskih receptora u osteoblastima i osteoklastima koji bi mogli imati važnu ulogu u kontroli koštanog metabolizma.[17] Pretpostavlja se da bi kalcijski receptori u koštanim stanicama bili odgovorni za povezivanje resorpcije i stvaranja nove kosti u procesu pregradnje skeleta. Potvrda postojanja ovih receptora objasnila bi farmakološko djelovanje stroncij ranelata i proširila terapijske mogućnosti (pronalaženje spojeva s agonističkim djelovanjem na kalcijske receptore u koštanim stanicama) u zbrinjavanju bolesnika s osteoporozom.

Zaključak

Stroncij ranelat je oralno djelotvoran lijek koji posjeduje osteoanabolička i antiresorptivna svojstva. Lijek izaziva kontinuirano stvaranje kosti uz istodobno smanjivanje (usporenje) koštane razgradnje. Lijek je pokazao svoju djelotvornost u kliničkim istraživanjima (faza III). Smanjivanje rizika od prijeloma postoji u širokoj lepezi kliničkih slučajeva: osteopenija, bolesnici s osteoporozom (s vertebralnim prijelomima ili bez njih). U bolesnica s već doživljenim prijelomom stroncij ranelat smanjuje relativni rizik od prijeloma kralježaka za 41%, a prijeloma vrata bedrene kosti za 36%. Stroncij ranelat je djelotvoran i u bolesnika najstarije dobne skupine. U toj grupi bolesnica RR od prijeloma kralješka smanjen je za 32%, a relativni rizik od perifernih prijeloma za 31%. Stroncij ranelat je lijek s novom paradigmom djelovanja na koštanu pregradnju dokazane djelotvornosti koji ima mjesto među ostalim, do sada dobro prokušanim lijekovima za liječenje osteoporoze.

LITERATURA

1. *Gabriel SE, Tosteson AN, Leibson CL i sur*. Direct medical costs attributable to osteoporotic fractures. Osteoporosis Int 2002;13:323–30.
2. *Strewler GJ*. Decimal Point – Osteoporosis Therapy at the 10-Year Mark. N Engl J Med 2004;350:1172–1174.
3. *Giljević Z*. Značaj problema osteoporoze u Hrvatskoj. U: 3. hrvatski kongres o osteoporozi, Zbornik sažetaka. Šibenik, 2005, str. 19.
4. *Liberman UA, Weiss SR, Broll J i sur*. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1995:333:1437–43.
5. *Harris ST, Watts NB, Genant HK i sur*. Effect of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. JAMA 1999;282:1344–52.
6. *Chesnut CH III, Skag A, Christiansn C i sur*. Effects of oral ibandronate administred daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2004;19:1241–9.
7. *Ettinger B., Black DM, Mitlak BH i sur*. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. JAMA 1999; 282:637–45.
8. *Chesnut C, Majumdar S, Gardner J i sur.* Assessment of bone quality-quantity and turnover with multiple methodologies at multiple skeletal sites. Adv Exp Med Biol 2001;496:95–7.
9. *Neer RM, Arnaud CK, Zanchetta JR i sur*. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001;344:1434–41.
10. *Meunier PJ, Roux C, Seeman E i sur*. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2004;350:459–468.
11. *Boivin G, Deloffree P, Perrat B i sur*. Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S 12911) administration. J Bone Miner Res 1997;11:1302–1311.
12. *Marie PJ, Amman P, Boivin G, Rey C*. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. Calcif Tissue Int 2001;69: 121–129.
13. *Delannoy P, Bazot D, Marie PJ*. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice. Metabolism 2002;51:906–911.
14. *Marie PJ, Hott M, Modrowski D i sur*. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. J Bone Miner Res 1993;9:607–615.
15. *Boivin G, Meunier PJ*. The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research. Osteoporosis Int 2003;14(Suppl 3): S19–S24.
16. *Reginster JY, Seeman MC, De Vernejoul S i sur.* Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2816–2822.
17. *Quarles LD*. Cation sensing receptors in bone: A novel paradigm for regulation bone remodeling? J Bone Miner Res 1997;12:1971–1974.

HARMONIZACIJA LABORATORIJSKE MEDICINE U HRVATSKOJ

HARMONIZATION OF LABORATORY MEDICINE IN CROATIA

ZLATA FLEGAR-MEŠTRIĆ, DUBRAVKA JURETIĆ, DUBRAVKA ČVORIŠĆEC*

Deskriptori: Laboratoriji – standardi; Klinička kemija – standardi, metode; Referentne vrijednosti; Kontrola kvalitete; Hrvatska

Sažetak. U svrhu nacionalne harmonizacije laboratorijskih nalaza u području opće medicinske biokemije kojim su obuhvaćene opće biokemijske pretrage (metaboliti i supstrati, enzimi, elektroliti, elementi u tragovima, proteini, lipidi), rutinska analiza mokraće i analiza stolice, te pretrage iz laboratorijske hematologije i koagulacije preporučene su analitičke metode i ciljevi analitičke kvalitete koji moraju biti zadovoljeni kao obvezni preduvjet za primjenu jedinstvenih referentnih intervala ovisno o dobi i spolu. Svrha vanjske procjene kvalitete rada medicinskobiokemijskih laboratorija je osigurati neovisnu i objektivnu procjenu dobivenih rezultata kako bi se utvrdio stupanj razvoja struke i potaknuo postupak harmonizacije s ciljem povećanja stupnja međulaboratorijske usporedivosti dobivenih nalaza pretraga. Preporučeni referentni intervali izrađeni su na reprezentativnom uzorku urbane populacije Zagreba i uže okolice za školsku djecu, adolescente i odrasle osobe, dok se za pedijatrijsku populaciju preporučuju literaturni podatci. Primjena preporučenih analitičkih metoda i pripadnih referentnih intervala obvezna je za sve medicinskobiokemijske laboratorije Republike Hrvatske od 1. 1. 2005. godine.

Descriptors: Laboratories – standards; Chemistry, clinical – standards, methods; Reference values; Quality control; Croatia

Summary. In order to harmonize laboratory results in the field of general medical biochemistry at the national level, analytical methods and analytical quality goals based on biological criteria together with common reference intervals were recommended. The following parameters are included: general biochemical parameters (metabolites and substrates, enzymes, electrolytes, microelements, proteins, lipids), routine urine and stool analysis and laboratory haematology and coagulation. The main purpose of external quality control in medical biochemical laboratories is to ensure independent and objective evaluation of laboratory test results in order to promote harmonization and achieve a high degree of interlaboratory comparability. The recommended reference intervals were produced on a representative sample group of urban population in Croatia for school children, adolescents and adults. For pediatric population, reference intervals were recommended according to the literature data. The recommended laboratory methods and corresponding reference intervals in the field of general medical biochemistry have to be used in all medical biochemical laboratories in Croatia since January 1, 2005.

Liječ Vjesn 2006;128:183–188

Nalazi laboratorijskih pretraga vrlo često pokazuju veliku međulaboratorijsku varijabilnost zbog razlika u primijenjenim analitičkim metodama i/ili njihovim aplikacijama na različite analitičke sustave ili zbog razlika u primijenjenim kalibracijskim postupcima i kalibratorima.[1–3] Kako u postavljanju dijagnoze udio rezultata laboratorijskih pretraga čini i do 70%,[4] usporedivost laboratorijskih nalaza ima izuzetno veliko značenje u programima poboljšanja zdravstvene skrbi o bolesnicima, praćenju uspješnosti terapije i prevenciji bolesti. Usklađivanju nalaza laboratorijskih pretraga na međunarodnoj razini značajno pridonose uvođenje sustava upravljanja kvalitetom u medicinskobiokemijske laboratorije i njihova akreditacija prema međunarodnim standardima.[5,6] Medicinski laboratoriji (koji obuhvaćaju laboratorije za biološka, mikrobiološka, imunološka, kemijska, imunohematološka, hematološka, biofizikalna, citološka, patološka ili druga ispitivanja humanog materijala u svrhu postavljanja dijagnoze, prevencije, liječenja bolesti ili procjene stanja zdravlja ljudi) prva su medicinska disciplina za koju je izrađen specifičan međunarodni standard EN ISO 15189:2002 Medicinski laboratoriji – posebni zahtjevi za kvalitetu i kompetenciju.[7,8] Ovaj međunarodni standard obvezan je standard kvalitete za medicinske/kliničke laboratorije svih zemalja članica Europske unije.

Važnost direktive za laboratorijsku dijagnostiku *in vitro*

Uz uvođenje navedenih međunarodnih standarda ISO (International Organization for Standardization, ISO), na pokretanje procesa globalne harmonizacije u laboratorijskoj medicini najveći utjecaj imalo je donošenje direktive za laboratorijsku dijagnostiku *in vitro* (Directive on in vitro Diagnostic

* **Zavod za kliničku kemiju Kliničke bolnice Merkur** (dr. sc. Zlata Flegar-Meštrić, med. biok.), **Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Dubravka Juretić, med. biok.), **Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkoga bolničkog centra, Zagreb** (prof. dr. sc. Dubravka Čvorišćec, med biok.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Z. Flegar-Meštrić, Zavod za kliničku kemiju Kliničke bolnice Merkur, Zajčeva 19, e-mail: zlata.mestric@zg.htnet.hr

Primljeno 21. studenoga 2005., prihvaćeno 1. ožujka 2006.

Medical Devices – IVD 98/79/EC).[9] Direktivu za dijagnostička medicinska sredstva *in vitro* službeno je prihvatila Europska unija 1998. godine.[9,10] Kao dijagnostičko medicinsko sredstvo *in vitro* smatra se reagens, produkt reagensa, kalibrator, kontrolni materijal, instrument, oprema ili sustav koji se rabi samostalno ili u kombinaciji, s namjerom proizvođača da se primjenjuje *in vitro* u svrhu ispitivanja humanih uzoraka (IVD 98/79/EC članak 1, 2b). Time je uvedena i ugrađena u nacionalne zakone svih zemalja Europske unije jedinstvena regulativa u dijelu sigurnosnih i tehničko-analitičkih karakteristika svih dijagnostičkih medicinskih sredstava *in vitro* koja se rabe u analizi humanih uzoraka. Znak CE (Communautés Européennes) dodjeljuje se svim dijagnostičkim medicinskim sredstvima koja su usklađena sa svim obveznim zahtjevima direktive.[9] Europska direktiva za laboratorijsku dijagnostiku *in vitro* i uvođenje standarda ISO u Europi potaknuli su značajne promjene prema globalnoj harmonizaciji u laboratorijskoj medicini,[5,11] pri čemu su snažno iskazani zahtjevi za mjeriteljsku sljedivost dobivenih rezultata laboratorijskih pretraga prema »pravim vrijednostima« definiranima prema certificiranim referentnim materijalima i/ili referentnim mjernim postupcima (IVD 98/79/EC, članak A 3, dodatak I).

Uvođenje IVD 98/79/EC potaknulo je potrebu za osnivanjem međunarodnog povjerenstva za sljedivost u laboratorijskoj medicini (Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine – JCTLM). Ovo međunarodno tijelo je deklaracijom o suradnji na svjetskoj razini povezalo: Međunarodni odbor za mjere i utege (International Committee for Weights and Measures – BIPM), Međunarodnu federaciju za kliničku kemiju i laboratorijsku medicinu (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine – IFCC), Međunarodni odbor za laboratorijsku akreditaciju (International Laboratory Accreditation Cooperation – ILAC), organizatore vanjskih procjena kvalitete rada (EQA organizators) i proizvođače opreme i reagenasa.[1,12] Svrha JCTLM-a je da podupire usporedivost na svjetskoj razini s obzirom na pouzdanost i ujednačenost mjerenja u laboratorijskoj medicini promicanjem koncepta sljedivosti rezultata mjerenja do međunarodnog sustava mjernih jedinica (SI) ili, gdje je to potrebno, do drugih međunarodno priznatih referenci, a u cilju poboljšanja zdravstvene skrbi i olakšavanja nacionalne i međunarodne trgovine u laboratorijskoj dijagnostici *in vitro*. Temeljni okvir rada čini odluka da se referentni materijali i referentni postupci ispitaju primjenom odgovarajućih međunarodnih standarda, a da se svojstva referentnih materijala verificiraju mjerenjem u ustanovama koje mogu potvrditi kompetentnost u navedenom području. Rezultat aktivnosti JCTLM-a je baza podataka prihvaćenih i dostupnih referentnih materijala i referentnih analitičkih postupaka, kao i referentnih laboratorija koji se mogu iskoristiti u svrhu ispitivanja sljedivosti za dijagnostiku i medicinsku opremu *in vitro*.[12] Rad JCTLM-a na visokoj međunarodnoj razini od goleme je vrijednosti jer ima za cilj omogućiti bolesnicima i liječnicima usporedivost laboratorijskih rezultata u određenom vremenu i na različitim geografskim destinacijama, osigurati profesionalnim tijelima optimalne rezultate laboratorijskih pretraga u cilju izrade kliničkih preporuka za pretraživanje populacije, postavljanje dijagnoze i praćenje terapije, te osigurati proizvođačima opreme i reagenasa znanstveno-stručni okvir za standardizaciju i kalibraciju analitičkih sustava.[12]

Međulaboratorijske usporedbe

Ispitivanje međulaboratorijskih razlika u kemijskome mjeriteljstvu provodi Institut za referentne materijale i mjerenja (Institute of Reference Materials and Measurement – IRMM) preko međunarodnih programa evaluacije (International Measurement Evaluation Programs – IMEP).[13] Pri tome je od iznimne važnosti što IRMM osigurava proizvodnju i distribuciju certificiranih referentnih materijala za međulaboratorijske usporedbe i time omogućuje demonstraciju stupnja ujednačenosti rezultata kemijskog mjerenja individualnih laboratorija na međunarodnoj razini, evaluiranih prema rezultatima primarnih metoda. Kao neutralan, neovisan međunarodni evaluacijski program, IMEP može najbolje predočiti postojeće međulaboratorijske razlike i pomoći u suradnji s međunarodnim tijelima u postizanju pouzdanijih rezultata mjerenja i uspostavljanju što vjerodostojnijega međunarodnoga mjernog sustava. Godine 1988. pokrenut je program IMEP 17 za evaluaciju rezultata laboratorijskih mjerenja u humanim biološkim uzorcima uz primjenu certificiranih referentnih materijala. Tijekom 2002. godine program IMEP 17 provodio se u 35 zemalja, u 1037 laboratorija. Koordinator programa u Hrvatskoj bilo je Hrvatsko društvo medicinskih biokemičara, a sudjelovalo je 28 laboratorija iz cijele Hrvatske. Analiza dobivenih rezultata potvrdila je nužnost intenziviranja procesa harmonizacije, tj. usporedivosti laboratorijskih rezultata mjerenja u laboratorijskoj medicini na međunarodnoj razini kao osnovnog preduvjeta za njihovu interpretaciju primjenom općih (univerzalno) prihvatljivih referentnih intervala.[14]

Početak 21. stoljeća donosi golem iskorak prema globalnoj harmonizaciji u laboratorijskoj medicini prihvaćanjem koncepcije sljedivosti, ali prihvaćanje i provedba navedenih napora presudno će ovisiti o suradnji proizvođača opreme, reagensa, mjeriteljskih institucija, akademskih centara, organizatora vanjske procjene kvalitete rada i samih medicinskih laboratorija.[11,15]

Harmonizacija općih medicinskobiokemijskih pretraga u Republici Hrvatskoj

S ciljem stalnog unaprjeđivanja laboratorijske dijagnostike u Republici Hrvatskoj, Hrvatska komora medicinskih biokemičara provodi projekt harmonizacije laboratorijskih pretraga u području opće i specijalne medicinske biokemije. Time se nastoji postići ujednačenost analitičke kvalitete laboratorijskih pretraga koja je preduvjet za primjenu jedinstvenih referentnih intervala, što bi značajno pridonijelo ne samo racionalizaciji laboratorijske dijagnostike nego i poboljšanju kvalitete zdravstvene skrbi u Hrvatskoj.[16]

Prvim dijelom projekta obuhvaćene su pretrage iz područja opće medicinske biokemije, objavljene u Pravilniku o vrstama pretraga koje obavljaju medicinskobiokemijski laboratoriji (»Narodne novine« 197/2003), koje uključuju opće biokemijske pretrage (metaboliti i supstrati, enzimi, elektroliti, elementi u tragovima, proteini, lipidi), rutinsku analizu mokraće i analizu stolice te pretrage iz laboratorijske hematologije i koagulacije. U realizaciji projekta sudjelovali su Povjerenstvo za harmonizaciju općih medicinskobiokemijskih pretraga HKMB-a, Zavod za kliničku kemiju Kliničke bolnice Merkur – Referentni centar za izradu referentnih vrijednosti u području opće medicinske biokemije Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, Povjerenstvo za vanjsku procjenu kvalitete rada medicinskobiokemijskih laboratorija Hrvatskog društva medicinskih biokemičara (HDMB) i Radne skupine HKMB-a za izradu preporučenih metoda u području opće medicinske biokemije.

Tablica 1. *Preporučene analitičke metode i jedinice za opće biokemijske pretrage*
Table 1. *Recommended analytical methods and units for general biochemical parameters*

Pretraga/Parameter	Jedinica/Unit	Preporučena metoda/Recommended method
Metaboliti i supstrati/Metabolites and substrates		
Ukupni bilirubin/Total bilirubin	mmol/L	Fotometrija s bilirubin-oksidazom/ Photometry with bilirubin-oxidase
Konjugirani bilirubin Bilirubin conjugated	mmol/L	Fotometrija s bilirubin-oksidazom/Photometry with bilirubin-oxidase
Glukoza/Glucose	mmol/L	Fotometrija UV s heksokinazom/Photometry UV with hexokinase
Kreatinin/Creatinine	mmol/L	Fotometrija s kreatininazom/Photometry with creatininase
Urati/Urate	mmol/L	Fotometrija UV s urikazom/Photometry UV with uricase
Ureja/Urea	mmol/L	Fotometrija UV s ureazom i glutamat-dehidrogenazom Photometry UV with urease and glutamate dehydrogenase
Enzimi/Enzymes		
Alanin aminotransferaza Alanine aminotransferase	U/L	Fotometrija UV, metoda IFCC-a/Photometry UV, IFCC method
Alkalna fosfataza Alkaline phosphatase	U/L	Fotometrija, metoda IFCC-a/Photometry UV, IFCC method
Amilaza/Amylase	U/L	Fotometrija, metoda IFCC-a/Photometry IFCC method
Aspartat aminotransferaza Aspartate aminotransferase	U/L	Fotometrija UV, metoda IFCC-a/Photometry UV, IFCC method
Gama glutamil transferaza γ-Glutamyl transferase	U/L	Fotometrija, metoda IFCC-a/Photometry, IFCC method
Kreatin kinaza/Creatine kinase	U/L	Fotometrija UV, metoda IFCC-a/Photometry UV, IFCC method
Laktat dehidrogenaza Lactate dehydrogenase	U/L	Fotometrija UV, metoda IFCC-a/Photometry UV, IFCC method
Lipaza/Lipase	U/L	Fotometrija, 1,2-diglicerid, 37°C/Photometry, 1,2-diglyceride, 37°C
Elektroliti i mikroelementi/Electrolytes and microelements		
Anorganski fosfati Phosphorus inorganic	mmol/L	Fotometrija s amonij-molibdatom/Photometry with ammonium molybdate
Kalij/Potassium	mmol/L	Plamena emisijska fotometrija/Emission flame photometry
Kloridi/Chloride	mmol/L	Potenciometrija/Potentiometry
Ukupni kalcij/Total calcium	mmol/L	Atomska apsorpcijska spektrometrija/Atomic absorption spectrophotometry
Ukupni magnezij/Total magnesium	mmol/L	Atomska apsorpcijska spektrometrija/Atomic absorption spectrophotometry
Natrij/Sodium	mmol/L	Plamena emisijska fotometrija/Emission flame photometry
Željezo/Iron	mmol/L	Fotometrija s ferenom/Photometry with ferene
Ukupni kapacitet vezanja željeza Total iron binding capacity	mmol/L	Računski: TIBC = Fe+UIBC/Calculated: TIBC = Fe+UIBC
Nezasićeni kapacitet vezanja željeza Unsaturated iron binding capacity	mmol/L	Homogena fotometrijska metoda, 2-nitrozo-5-(N-propil-N-sulfopropilamino)fenol Homogenic photometric method, 2-nitroso-5- (N-propyl-N-sulphopropylamino)phenole
Proteini/Proteins		
Albumin/Albumin	g/L	Imunonefelometrija/Immunonephelometry
Ukupni proteini/Total proteins	g/L	Fotometrija, biuretni reagens uz slijepu probu Photometry, biuret method with sample blank
C-reaktivni protein/C-reactive protein	mg/L	Imunonefelometrija/Immunonephelometry
Lipidi/Lipids		
Kolesterol/Cholesterol	mmol/L	Fotometrija s kolesterol-oksidazom/Photometry with cholesterol oxidase
HDL-kolesterol/HDL-cholesterol	mmol/L	Homogene metode/Homogeneous method
LDL-kolesterol/LDL-cholesterol	mmol/L	Računski prema Friedewaldu/Friedewald's formula
Triglyceridi/Triglycerides	mmol/L	Fotometrija UV metoda/Photometry UV method
Testovi/tests		
Test oralne podnošljivosti glukoze Oral glucose tolerance test	mmol/L	Fotometrija UV s heksokinazom/Photometry UV with hexokinase
Klirens endogenog kreatinina Endogenous creatinine clearance	mL/s	Računski prema Cockroftu i Gaultu/Calculated according to Cockroft and Gault
Kvalitativna analiza mokraće/Qualitative urinalysis		
Fizikalno-kemijski pregled Chemistry examination	Arbitrarne ili SI Arbitrary or SI	Reflektometrija/Reflectance
Mikroskopski pregled sedimenta Urine sediment microscopy	Broj čestica/ vidno polje ili SI Particle number/ high power field or SI	Svjetlosna mikroskopija - fazni kontrast, standardizirani sediment u komorici Phase contrast microscopy, standardized urine sediment examination with coverslip method
Analiza stolice/Stool analysis		
Okultno krvarenje/Fecal occult blood	Arbitrarne/Arbitrary	Vizualna metoda - imunokemijski test/Visual method – immunochemical test

Tablica 2. *Preporučene analitičke metode i jedinice za laboratorijsku hematologiju i koagulaciju*
Table 2. *Recommended analytical methods and units for laboratory hematology and coagulation*

Pretraga Parameter	Jedinica Unit	Preporučena metoda Recommended method
Laboratorijska hematologija *Laboratory hematology*		
Eritrociti Erythrocytes	$\times 10^{12}$/L	Elektronski brojač Electronic counter
Hemoglobin Hemoglobin	g/L	Elektronski brojač Electronic counter
Hematokrit Hematocrit	L/L	Elektronski brojač Electronic counter
Prosječni volumen eritrocita Mean cell volume	fL	Elektronski brojač Electronic counter
Prosječna količina hemoglobina u eritrocitu/Mean cell hemoglobin	pg	Elektronski brojač Electronic counter
Prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitima Mean cell hemoglobin concentration	g/L	Elektronski brojač Electronic counter
Raspodjela eritrocita po volumenu Red cell distribution width	%	Elektronski brojač
Trombociti Platelets	$\times 10^{9}$/L	Elektronski brojač Electronic counter
Prosječni volumen trombocita Mean platelet volume	fL	Elektronski brojač Electronic counter
Leukociti Leukocytes	$\times 10^{9}$/L	Elektronski brojač Electronic counter
Retikulociti Reticulocytes	$\times 10^{9}$/L	Elektronski brojač Electronic counter
Brzina sedimentacije eritrocita Sedimentation rate	mm/3,6 ks	Westergreen
Laboratorijska koagulacija *Laboratory coagulation*		
Fibrinogen – aktivnost Fibrinogen - activity	g/L	Koagulometrija Clotting method
Protrombinsko vrijeme Prothrombin time	omjer ratio	Koagulometrija Clotting method
Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme Activated partial thromboplastin time	omjer ratio	Koagulometrija Clotting method

Preporučene analitičke metode

Osnovni preduvjet za harmonizaciju laboratorijskih nalaza je poznavanje metodologije koja se rabi u medicinskobiokemijskim laboratorijima Republike Hrvatske. Zbog toga je u suradnji s Povjerenstvom za vanjsku procjenu kvalitete rada Hrvatskog društva medicinskih biokemičara učinjena analiza aktualnog stanja struke u oko 200 medicinskobiokemijskih laboratorija Republike Hrvatske. Radne skupine Povjerenstva za stručna pitanja HKMB-a izradile su reviziju »Priručnika o preporučenim metodama« čija primjena osigurava jedinstvenu metodologiju za područje općih medicinskobiokemijskih pretraga u svim medicinskobiokemijskim laboratorijima Republike Hrvatske. Preporučene analitičke metode za opće medicinskobiokemijske pretrage s pripadnim jedinicama izraženim u SI prikazane su na tablicama 1. i 2.

Radna skupina za laboratorijsku hematologiju i koagulaciju preporučila je za analizu krvne slike isključivo primjenu hematoloških analizatora koji mogu imati različite mogućnosti. Analizatori s 8-parametarskom krvnom slikom, koja uključuje broj leukocita, eritrocita, trombocita, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH i MCHC, prisutni su u oko 10% medicinskobiokemijskih laboratorija Hrvatske. Analizatori s 18-parametarskom krvnom slikom koju čini uz nabrojane parametre i trodijelna diferencijalna krvna slika (neutrofilni granulociti, limfociti i srednje ili miješane stanice u koje su uključeni monociti, eozinofilni i bazofilni granulociti), te trombociti, najprisutniji su tip analizatora u medicinskobiokemijskim laboratorijima primarne zdravstvene zaštite (oko 70%).

Analizatori s 22-parametarskom krvnom slikom, u koju je uključena petodijelna krvna slika i trombociti, selektivnog su tipa, a prisutni su u bolničkim laboratorijima (20%). Najnoviju generaciju hematoloških analizatora čine analizatori s 36-parametarskom krvnom slikom u koju je osim petodijelne krvne slike i trombocita uključeno i brojenje retikulocita te niz novih parametara, kao npr. retikulocitni indeksi, pokazatelji hipokromije eritrocita, podatci o prisutnosti mlađih leukocita i slični, a rabe se samo u kliničkim medicinskobiokemijskim laboratorijima.

U okviru harmonizacije općih koagulacijskih pretraga preporuka da se rezultati aktiviranoga parcijalnoga tromboplastinskog vremena (APTV) izražavaju kao omjer, za sada je jedini mogući način uspoređivanja rezultata s obzirom na to da ne postoji standardizirani reagens.

Radna skupina za kliničku biokemiju preporučila je primjenu referentnih analitičkih metoda prema preporukama Međunarodne federacije za kliničku kemiju i laboratorijsku medicinu za sve parametre za koje su takve metode objavljene. Ako za određenu metodu ne postoji referentna metoda, preporučuje se metoda koja ima najveću osjetljivost i specifičnost (prema domaćim i međunarodno objavljenim podatcima).

Vanjska procjena kvalitete medicinskobiokemijskih laboratorija

Da bi se rezultati laboratorijskih pretraga mogli primjenjivati univerzalno, tj. multicentrično, osnovni je preduvjet da laboratoriji moraju zadovoljiti postavljene kriterije kvalitete. Vanjska procjena kvalitete ima vrlo važnu ulogu upravo u evaluaciji analitičke kvalitete medicinskobiokemijskih laboratorija i postavljanju kriterija za harmonizaciju u laboratorijskoj medicini.[17,18] Nacionalni program vanjske procjene kvalitete medicinskobiokemijskih laboratorija u Republici Hrvatskoj provodi Povjerenstvo za vanjsku procjenu kvalitete rada Hrvatskog društva medicinskih biokemičara u suradnji sa Zavodom za medicinsku biokemiju i hematologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Zavodom za kliničku kemiju Kliničke bolnice Merkur neprekidno od 1973. godine.[19,20] Program je modularnog tipa (tablica 3) te uz opće medicinskobiokemijske pretrage obuhvaća i dio specijalističkih laboratorijskih pretraga, a provodi se tri puta na godinu. Komercijalni kontrolni uzorci, razmaz periferne krvi na stakalcu za analizu retikulocita i slike obojenog sedimenta mokraće distribuiraju se u oko 200 općih, specijalističkih i kliničkih medicinskobiokemijskih laboratorija Republike Hrvatske. U shemi vanjske procjene kvalitete određeni su poželjni analitički ciljevi kvalitete temeljeni na kliničkim i biološkim kriterijima radi usklađivanja s europskim preporukama kvalitete.[22–25] Sudjelovanjem medicinskobiokemijskih laboratorija u programima vanjske procjene kvalitete rada omogućuje se objektivna, neovisna procjena laboratorijskih rezultata i utvrđuje stupanj međulaboratorijske usporedivosti.[26] Uz to, ovaj proces ima vrlo važnu edukativnu ulogu, kao i cilj da se standardizacijom svih faza laboratorijskog rada postigne što viša razina kvalitete laboratorijske dijagnostike i uspostavi os-

Tablica 3. *Program vanjske procjene kvalitete rada medicinskobiokemijskih laboratorija u Republici Hrvatskoj*
Table 3. *Program of external quality control in medical biochemical laboratories in Croatia*

Modul Module	Broj pretraga Number of parameters	Godina uvođenja modula The year of introducing a parameter group
Opća medicinska biokemija General medical biochemistry	28	1981.
Laboratorijska hematologija Laboratory hematology	14	1988.
Laboratorijska koagulacija Laboratory coagulation	4	1994.
Pregled mokraćnog sedimenta Urine sediment morphology		1997.
Analiza mokraće test trakom Urinalysis	7	1997.
pH i analiza plinova pH and acid-base analyses	7	2003.
Tumorski biljezi Tumor markers	5	2004.
Hormoni Hormones	3	2004.

nova za harmonizaciju laboratorijskih nalaza kako u području opće tako i specijalne medicinske biokemije. Odlukom Hrvatske komore medicinskih biokemičara sudjelovanje u nacionalnom programu vanjske procjene kvalitete rada danas je obveza svih medicinskobiokemijskih laboratorija (Zakon o medicinskobiokemijskoj djelatnosti, čl. 43, NN 121/2003).

Referentni intervali

Interpretacija rezultata laboratorijskih pretraga provodi se analizom individualnih rezultata u odnosu na referentne intervale određene na referentnoj populaciji. Referentni intervali mogu vrlo značajno utjecati na korisnost i upotrebljivost laboratorijskih rezultata te njihovu izradu za sve laboratorijske pretrage moraju osigurati kako klinički laboratoriji tako i, sukladno direktivi IVD 98/79/EC, proizvođači komercijalnih reagensa.

Primjena jedinstvenih preporučenih analitičkih metoda i zadovoljavanje postavljenih kriterija analitičke kvalitete dobivenih rezultata procijenjenih s pomoću programa vanjske procjene kvalitete rada medicinskobiokemijskih laboratorija stvorili su uvjete za primjenu jedinstvenih referentnih intervala ovisno o dobi i spolu. Za školsku djecu, adolescente i odraslu dob preporučena je primjena referentnih intervala određenih na modelu Zagreba i uže okolice koji po demografskim obilježjima najviše odgovaraju osobama čiji se nalazi procjenjuju. Referentni intervali određeni su u Zavodu za kliničku kemiju Kliničke bolnice Merkur, danas Referentnom centru Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske za izradu referentnih vrijednosti u području opće medicinske biokemije, prema preporukama Nacionalnog odbora za kliničko-laboratorijske standarde Međunarodne federacije za kliničku kemiju, dokument NCCLS C28-P.[27–29] Prikazani su kao 0,025–0,975 udjeli neparametarskih distribucija. U izradi je sudjelovao tim specijalista medicinske biokemije, liječnika specijalista školske i obiteljske medicine i informatičara koji su zajedno proveli ovo istraživanje u okviru dvaju znanstveno-istraživačkih projekata. Temeljem biološke promjenjivosti tijekom razdoblja intenzivnog rasta i razvoja za vrijeme puberteta i adolescencije te u odrasloj dobi, za 17 hematoloških i 30 biokemijskih sastojaka krvi određeni su referentni intervali na reprezentativnom uzorku zdrave populacije zagrebačke regije koji su činile 3244 osobe, od čega 998-ero školske djece i adolescenata u dobi od 8 do19 godina i 2246 odraslih osoba u dobi od 20 do 70 godina. Izrađeni referentni intervali za djecu i odrasle osobe čine cjelinu jer daju uvid u tijek fizioloških promjena klinički relevantnih biokemijskih i hematoloških sastojaka krvi u dobi od 8 do 70 godina. Usporedbe s objavljenim međunarodnim istraživanjima u području referentnih vrijednosti potvrdile su sukladnost referentnih intervala u području opće medicinske biokemije izrađenih na uzorku zagrebačke populacije s referentnim intervalima drugih europskih populacija. S obzirom na to da su brojna epidemiološka ispitivanja potvrdila da je razina lipida i lipoproteina u krvi jedan od važnih čimbenika rizika od kardiovaskularnih bolesti, za navedene se parametre ne rabe referentni intervali, nego preporučene vrijednosti prema najnovijim preporukama struke. Za pedijatrijsku populaciju preporučena je primjena referentnih intervala prema literaturnim podatcima, pri čemu je temeljni kriterij bio sukladnost primjenjivanih analitičkih metoda s preporučenim analitičkim metodama.

Zaključak

Primjena analitičkih metoda i/ili postupaka u području općih medicinsko-biokemijskih pretraga prema najnovijim međunarodnim preporukama s pripadnim referentnim intervalima ovisno o dobi i spolu osigurava usporedivost, tj. harmonizaciju u izvještavanju o rezultatima izvršenih laboratorijskih analiza te smanjenje međulaboratorijskih razlika i time značajno pridonosi ne samo racionalizaciji laboratorijske dijagnostike nego i poboljšanju kvalitete zdravstvene skrbi u Hrvatskoj.

Dokument s naslovom »Harmonizacija laboratorijskih nalaza u području opće medicinske biokemije« objavljen je na web-stranici HKMB[30] i Priručniku »Organizacija i upravljanje u medicinskom laboratoriju«.[16] U okviru dokumenta nalazi se i standardizirani izgled i sadržaj laboratorijskog nalaza. Dokument je podložan promjenama u skladu s razvojem medicinskobiokemijske djelatnosti. Odlukom Izvršnog odbora HKMB-a i preporukom ministra zdravstva, primjena preporučenih metoda i referentnih intervala obvezna je za sve medicinskobiokemijske laboratorije Republike Hrvatske od 1. 1. 2005. godine.

U tijeku je izrada drugog dijela projekta kojim je obuhvaćena harmonizacija specijalističkih i visokodiferentnih pretraga, za što je zaduženo Povjerenstvo koje čine predstavnici referentnih centara Ministarstva zdravstva (Referentni centar za kliničku biokemiju i molekularnu dijagnostiku, Referentni centar za medicinskobiokemijsku dijagnostiku hitnih stanja, Referentni centar za izradu referentnih vrijednosti u području opće medicinske biokemije i Referentni centar za kliničko-laboratorijsku imunodijagnostiku hematoloških i imunosnih bolesti) te Radne skupine za izradu preporučenih metoda u području specijalne i visokodiferentne medicinske biokemije HKMB-a.

LITERATURA

1. *Thienpont LM, Uytfanghe KV, Cabaleiro DR*. Metrological traceability of calibration in the estimation and use of common medical decision-making criteria. Clin Chem Lab Med 2004;42,7:842–50.
2. *Müller MM*. Implementation of reference systems in laboratory medicine. Clin Chem 2000;46,12:1907–9.

3. *Thienpont LM, Van Uytfanghe K, De Leenheer AP*. Reference measurement systems in clinical chemistry. Clin Chim Acta 2002;323,1–2: 73–87.
4. *Plebani M*. Towards quality specifications in extra-analytical phases of laboratory activity. Clin Chem Lab Med 2004;42:576–7.
5. *Burnett D, Blair C*. Standards for the medical laboratory harmonization and subsidiarity. Clin Chim Acta 2001;309,2:137–45.
6. *Jansen RT, Blaton V, Burnett D i sur*. Essential criteria for quality system in medical laboratories. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997;35,2: 121–2.
7. EN ISO 15189:2003. Medical laboratories. Particular requirements for quality and competence.
8. *Stavljenić-Rukavina A, Čvorišćec D*. Radionica: Vanjska i unutarnja provjera kvalitete bolnica i medicinskih laboratorija. Priručnik. Ministarstvo zdravstva RH, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu – Škola narodnog zdravlja A. Štampar, Hrvatska komora medicinskih biokemičara 2002.
9. Directive 98/79/EC of The European Parliament and of the Council of 27 October 1998, on in vitro diagnostic medical devices (OJ L 331, 7.12.1998, p. 1). Office for Official Publications of the European Communities. Consleg: 1998 L 0079–20/11/2003.
10. *Dati F*. The new European directive on in vitro diagnostics. Clin Chem Lab Med 2003;41,10:1289–98.
11. *Armbruster DA*. Global harmonization through traceability in clinical chemistry. Labquality days, February 11, 2005: Traceability and reference materials. Labquality News 2005;1/10:5.
12. *Middle J*. Report on the JCTLM Meeting at BIPM, Sevres, Paris 14/15 December 2004. EQA News 2005;16,1:4–8.
13. The International Measurement Evaluation Programme – IMEP. European Commission – Joint Research Centre Institute for Reference Materials and Measurements, http://www.imep.ws/ 2005.
14. *Klein G, Junge W*. Creation of the necessary analytical quality for generating and using reference intervals. Clin Chem Lab Med 2004;42,7: 851–7.
15. *Baadenhuijsen H, Scholten R, Willems HL, Weykamp CW, Jansen RTP*. A model for harmonization of routine clinical chemistry results between clinical laboratories. Ann Clin Biochem 2000;37:330–7.
16. *Stavljenić-Rukavina A, Čvorišćec D*. Organizacija i upravljanje u medicinskom laboratoriju. Zagreb: Medicinska naklada i Hrvatska komora medicinskih biokemičara; 2004.
17. *Ricos C, Baadenhuijsen H, Libeer CJ i sur*. External quality assessment: currently used criteria for evaluating performance in European countries, and criteria for future harmonization. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34,2:159–65.
18. *Groth T, de Verdier CH*. Analytical quality goals and assessment to ensure transferability of laboratory results. Clin Chim Acta 1993;222,1–2:129–39.
19. *Nazor A, Flegar-Meštrić Z*. Rezultati Zavoda za kliničku kemiju Kliničke bolnice Merkur u vanjskoj procjeni kvalitete u laboratorijskoj hematologiji – 20 godina iskustva. 19th International Metrology Symposium, Proceedings. Zagreb: Metrology Consulting; 2005, str. 176–9.
20. *Juretić D, Nazor A, Parag G, Sikirica M, Perkov S, Flegar-Meštrić Z*. Vanjska procjena kvalitete rada u medicinsko-biokemijskim laboratorijima Republike Hrvatske. 19th International Metrology Symposium, Proceedings. Zagreb: Metrology Consulting; 2005, str. 22–4.
21. *Nazor A, Flegar-Meštrić Z*. Rezultati Zavoda za kliničku kemiju Kliničke bolnice Merkur u vanjskoj procjeni kvalitete u laboratorijskoj hematologiji – 20 godina iskustva. 19th International Metrology Symposium, Proceedings. Zagreb: Metrology Consulting; 2005, str. 176–9.
22. *Flegar-Meštrić Z, Nazor A, Parag G, Sikirica M, Perkov S, Juretić D*. Ciljevi analitičke kvalitete u vanjskoj procjeni kvalitete rada medicinsko-biokemijskih laboratorija u Republici Hrvatskoj. Biochemia Medica 2005;15,1–2:15–25.
23. *Fraser CG*. Biological variation: from principles to practice. Washington: AACC Press; 2001.
24. *Ricoś C, Alvarez V, Cava F i sur*. Integration of data derived from biological variation into the quality management system. Clin Chim Acta 2004;346:13–8.
25. *Rustad P, Hyltoft Petersen P*. Effect of analytical quality on establishing common reference intervals and their use. Scand J Clin Lab Invest 2004;64,4:399–406.
26. *Juretić D, Čepelak I, Flegar-Meštrić Z*. External quality assessment in clinical chemistry: review of the Croatian situation with particular reference to equipment. Clin Chem Lab Med 1999;37:667–73.
27. *Albert-Šubić N, Tadej D i sur*. Referentne vrijednosti klinički relevantnih sastojaka krvi i seruma. Zagreb: Školska knjiga; 1990.
28. *Flegar-Meštrić Z, Jagarinec N i sur*. Referentne vrijednosti biokemijskih i hematoloških sastojaka krvi u školske djece i adolescenata grada Zagreba. Zagreb: Medicinska naklada; 1997.
29. *Flegar-Meštrić Z, Nazor A, Jagarinec N*. Haematological profile in healthy urban population (8–70 years of age). Coll Antropol 2000;24,1: 185–96.
30. *Čvorišćec D, Flegar-Meštrić Z, Juretić D*. Harmonizacija laboratorijskih nalaza u području opće medicinske biokemije. Hrvatska komora medicinskih biokemičara, http://www.hkmb.hr/ 2005.

* * *

Vijesti
News

8. HRVATSKI KONGRES ENDOSKOPSKE KIRURGIJE
S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM
7.—9. prosinca 2006., Hotel »Westin«, Zagreb

Za sve potrebne obavijesti i prijavu obratite se:

prim. dr. sc. Boris Ružić, dr. Elizabeta Glavan
KB »Sestre milosrdnice«, Klinika za kirurgiju
10 000 Zagreb, tel./faks: 3787-322, 3768-292, mob. 091/2333-590
e-mail: hdek@kbsm.hr; ruzicb@kbsm.hr; endoskopskodrustvo@gmail
http://www.hdek.com.hr

Pismo uredniku
Letter to the Editor

PubMed prepoznaje hrvatski!

PubMed recognizes Croatian!

Poštovani gospodine uredniče,

Najpoznatija i najpopularnija bibliografska baza podataka na području medicine nedvojbeno je Medline, koju stvara National Library of Medicine (Bethesda, SAD). Medline sabire radove iz više od 4.800 časopisa koji izlaze u više od 70 zemalja.[1] Trenutačno je u toj bazi zastupljeno 9 hrvatskih časopisa (Acta dermatovenerologica Croatica, Acta medica Croatica, Acta pharmaceutica, Arhiv za higijenu rada i toksikologiju, Collegium antropologicum, Croatian medical journal, Liječnički vjesnik, Psychiatria Danubina i Reumatizam). Medline je javno i besplatno dostupan u sustavu Entrez, koji osigurava pretraživanje i pristup cijelome nizu integriranih baza podataka NCBI-ja (od engl. National Center for Biotechnology Information). Pod imenom PubMed (www.pubmed.gov) okupljeno je više od 16 milijuna referencija objavljenih od 1950. godine do danas. Baza se može pretraživati na različite načine, a sadržava i poveznice prema drugim bazama u sustavu Entrez, otvorenome arhivu cjelovitih tekstova PubMed Central (http://www.pubmedcentral.gov), velikome broju javnodostupnih medicinskih časopisa, izvorima informacija namijenjenih javnosti (http://medlineplus.gov) itd. Najbolja ilustracija korištenosti servisa PubMed broj je od 70,100.000 pretraživanja u rujnu 2005. godine.[2] Potrebno je spomenuti da su u sustavu Entrez, odnosno u bazi podataka Nucleotides dostupne i probrane informacije objavljene u hrvatskim časopisima Periodicum Biologorum i Natura Croatica.

Liječnički vjesnik zastupljen je u PubMedu s ukupno 5.360 referencija. Ta brojka uključuje sve radove objavljene od 1950. godine nadalje, preciznije od broja 2 iz godišta 72. Neposredni povod ovoj analizi jedna je od novih mogućnosti pretraživanja koju je PubMed ponudio svojim korisnicima polovicom ožujka 2006. Prema našemu saznanju, to je prva međunarodna bibliografska baza podataka s područja medicine koja omogućuje izravno i jednostavno pretraživanje radova po jeziku na kojem su napisani i objavljeni (uz uporabu sustava »limits«). Tako i na hrvatskome jeziku! Na ovome mjestu prisjećamo se 1991. godine i pisma koje je skupina nastavnika s Medicinskoga fakulteta u Zagrebu uputila ravnatelju National Library of Medicine sa zamolbom da se razmotri uvođenje oznake za hrvatski jezik. Dogodilo se to tek 2003. godine kad je američka Library of Congress unijela izmjene u dotadašnje oznake za jezike. Tako je stara oznaka SCR za srpskohrvatski jezik (latinično pismo) postala nova oznaka za hrvatski jezik, dok je stara oznaka SCC za srpskohrvatski jezik (ćirilično pismo) postala nova oznaka za srpski jezik. Uvedene su i oznake BOS za bosanski, odnosno SLV za slovenski jezik. Oznaka za hrvatski jezik nije, dakle, postala jednoznačna i intuitivna. Ono što, međutim, jest postalo vidljivo i jasno naziv je jezika »Croatian« u prikazu svakoga bibliografskoga zapisa koji je objavljen na hrvatskome jeziku i u gore spomenutoj mogućnosti pretraživanja po jeziku na kojem su radovi napisani. PubMed pruža mogućnost pretraživanja po 47 različitih jezika.

Kad smo 23. ožujka 2006. cijeli PubMed pretražili s pomoću imena jezika (Croatian), dobili smo ukupno 17.283 referencije. Najstariji članak s oznakom »Croatian« odnosi se na jedan članak objavljen u Medicinskome arhivu (Sarajevo) 1963. godine. Analiza nam nije pomogla otkriti kriterije po kojima je člancima pridjeljivano ime jezika na kojem su objavljeni. Tražeći odgovor na to pitanje, otkrili smo napomenu u NLM Technical Notes iz studenoga 2003. godine po kojoj se »ispravna dodjela jezične oznake (Croatian – scr, odnosno Serbian – scc) može provesti samo na razini pojedinoga članka (a ne časopisa) te da Knjižnica u ovome trenutku nema mogućnosti to provesti na više od 7.000 bibliografskih zapisa«.[3]

Tablica 1. *Raspodjela članaka iz Liječničkog vjesnika po jezicima*
Table 1. *Articles published in Liječnički vjesnik by the language code in PubMed*

Jezik Language	hrvatski Croatian	nije određeno Undetermined	srpski Serbian	engleski English	poljski Polish	slovački Slovak	ruski Russian	češki Czech	njemački German
Ukupno Totals	4062	925	306	27	21	11	4	2	2

Kako je to u konačnici izvedeno, vidljivo je na primjeru članaka objavljenih u »Liječničkome vjesniku« koji je tom korpusu na hrvatskome objavljene literature najviše pridonio (4062 rada, odnosno 23%). Rezultati analize prikazani su na tablici 1.

Članci objavljeni od 1950. do 1964. godine (god. 86, br. 9) nose oznaku »undetermined language«. Članci objavljeni od god. 86, br. 10 (1964.) do god. 90, br. 1 (1968.) nose oznaku »Serbian«. Članci objavljeni od god. 90, br. 2 (1968.) dalje, imaju u pravilu jezičnu oznaku »Croatian«. Uz neke greške (poljski, slovački, češki itd.)!

Analiza je, također, pokazala da je oznaka »hrvatski« pridijeljena velikom broju članaka objavljenih u časopisima koji nisu izlazili u Hrvatskoj (primjerice, Godišen zbornik na Medicinskiot fakultet vo Skopje, Zobozdravstveni vestnik, Stomatološki glasnik Srbije itd.) niti su im autori bili vezani uz hrvatske ustanove. To se isto, nažalost, može reći i za časopise koji su izlazili u Hrvatskoj (primjerice, Radovi Medicinskog fakulteta u Zagrebu, više od 300 radova objavljenih u Liječničkome vjesniku, dio radova Acta Stomatologica Croatica itd.) i članke hrvatskih autora kojima je pridijeljena oznaka drugih jezika.

Iako se te greške očituju i za radove/časopise objavljene nakon državnoga i jezičnoga osamostaljenja, prepoznavanje hrvatskoga jezika u bazi podataka Medline čini nam se ipak važnim korakom u stjecanju međunarodnoga jezičnoga identiteta. Usprkos činjenici da se najveći broj relevantnih medicinskih informacija objavljuje na engleskome jeziku!

Marijan Šember, prof.
doc. dr. sc. Jelka Petrak
Medicinski fakultet u Zagrebu
Središnja medicinska knjižnica

L I T E R A T U R A

1. *National Center for Biotechnology Information*. PubMed overview [last updated December 29, 2005; pristupljeno 28. ožujka 2006]. Dostupno na url: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/overview.html
2. *National Center for Biotechnology Information*. Databases and tools. PubMed searches [Revised: November 8, 2005; pristupljeno 28. ožujka 2006]. Dostupno na url: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/About/tools/restable_stat_pubmed.html
3. *National Library of Medicine*. MEDLINE® Language Definitions Change to Croatian and Serbian. NLM Technical Bulletin. 2003 Sept [pristupljeno 28. ožujka 2006.];334. Dostupno na url: http://www.nlm.nih.gov/pubs/techbull/so03/so03_technote.html#lang_codes

LAPAROSKOPSKA KOLOREKTALNA KIRURGIJA

LAPAROSCOPIC COLORECTAL SURGERY

Poštovani gospodine glavni uredniče!

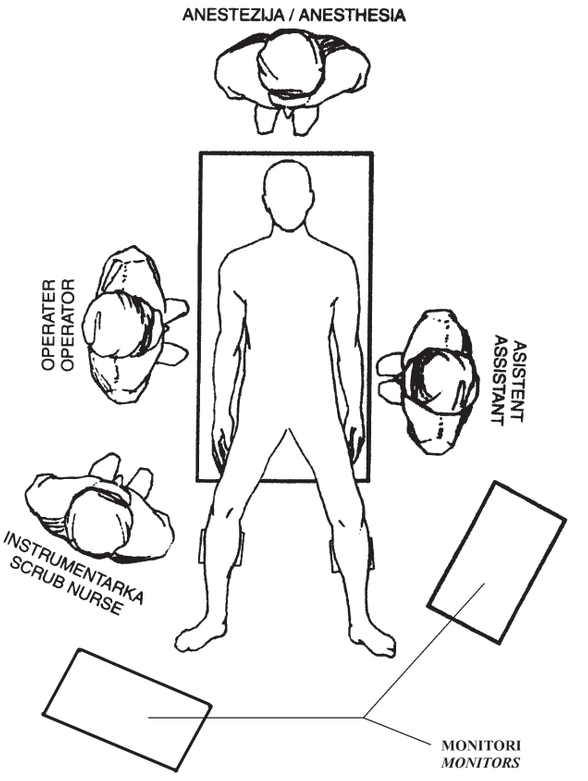
S velikim sam zanimanjem pročitao članak kolege Mate Štegre i sur.: Laparoskopska kolorektalna kirurgija,[1] kao što sam pratio i njihovo izlaganje na kongresu endoskopske kirurgije u Šibeniku, 2004. godine,[2] gdje je bio prikazan isti broj bolesnika.

Držim da je neke detalje iz spomenutog članka potrebno dodatno razjasniti, osobito radi kolega koji se spremaju početi ili su neposredno započeli s izvođenjem ovih operacija.

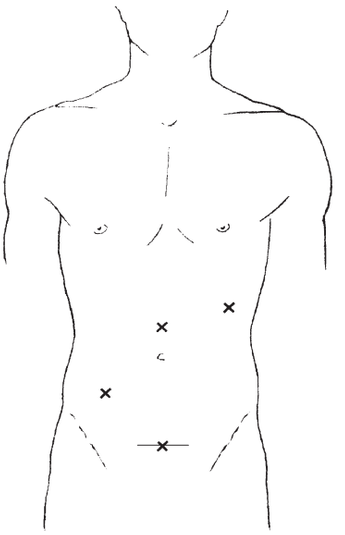
Tako je na slici 1. spomenutog članka prikazan položaj bolesnika i članova operacijskog tima koji se razlikuje od uobičajenog rasporeda, a kojim se koristimo kod izvođenja ovakvih operacija i u svojoj kirurškoj klinici. Naime, s obzirom na to da se obično radi tek s 4 troakara, nepotreban je drugi asistent, makar u većem dijelu operacije. Instrumentarka bi trebala stajati bliže operateru, s njegove desne strane. Tako je lakše dodavati instrumente izravno operateru i sudjelovati u njihovoj izmjeni. Također, lakše je raditi s dva monitora, kako bi asistent s lijeve strane bolesnika lakše mogao pratiti tijek operacije i u njoj sudjelovati (slika 1.). Drugi asistent je koristan pri izvođenju otvorenog dijela operacije, a nuždan je za transanalno uvođenje cirkularnog samošivača.

Na slici 2. prikazan je raspored troakara koji je drugačije opisan u tekstu, odnosno položaj troakara i ucrtano mjesto incizije za odstranjivanje preparata su krivi. Prvi troakar za laparoskop trebalo bi postaviti u medijanoj crti, oko 4 poprečna prsta iznad pupka. Drugi, obično radni troakar, postavlja se u desnoj medioklavikularnoj crti ili malo lateralnije, nisko u donjem dijelu trbuha. Treći troakar postavlja se u lijevoj medioklavikularnoj crti ili malo lateralnije, nešto iznad visine pupka. Naposljetku, četvrti troakar postavlja se u medijanoj crti, neposredno suprapubično, a na tom mjestu se, nakon incizije, preparat i odstranjuje (slika 2.). Navedeni raspored troakara omogućuje operiranje s dvije ruke, a također je osiguran i položaj instrumenata u odnosu na laparoskop u »obliku dijamanta«, kako se to i inače preporučuje u endoskopskoj kirurgiji. Osobito je važno uočiti grešku na slici, gdje se vidi da je mjesto incizije nacrtano u području desnoga medioklavikularnog troakara. Kroz tako postavljenu inciziju bilo bi znatno teže izvući preparat, a resekcijska linija bi kod resekcije rektosigmoida bila preblizu tumoru. Tako bi radikalitet zahvata bio manji, kao što bi i krvna opskrba preostalog dijela debelog crijeva bila lošija.

Nadalje, u tekstu je navedeno da je »resecirani dio crijeva odstranjen kroz poprečnu suprapubičnu inciziju duljine 40 mm (na mjestu prethodne incizije za radni troakar)«. Kako



Slika 1. *Raspored u operacijskoj dvorani.*
Figure 1. *Operating room setup*



Slika 2. *Raspored troakara*
Figure 2. *Troacars placement*

sam već spomenuo, to je na slici krivo označeno, a ni suprapubični troakar ne mora biti »radni«, nego je to ponajprije medioklavikularni desni troakar. Također se čini da je incizija od 40 mm prekratka, osobito kod krupnijih ljudi. Naime, kroz nju treba izvući debelo crijevo s tumorom, mezokolon i vaskularnu peteljku s limfnim tkivom. Obično je ta incizija duljine do 6 – 7 cm.

U istom su odlomku krivo označeni nazivi instrumenata (Ethicon Endopath – Ref Tr 45W i Ref Tr 45B). Ispravan naziv tog instrumenata je Endopath ETS Flex45 Endoscopic Cutter; Ethicon Endo-Surgery. Ispravne oznake ATW 45 ili ATB 45 su kataloške oznake i označuju punjenje samošivača. Pri tomu slovo »W« označava bijelo punjenje (*white*), a »B« plavo punjenje (*blue*).

Autorima svakako treba čestitati na dobrim rezultatima. Izvrsno je prosječno trajanje ovih operacija od 120 min (2 h), osobito ako je kod jedne bolesnice urađena i kolecistektomija. Naime, mi svoje resekcijske zahvate na kolonu uspijevamo završiti tek za 137,3 (raspon 80–220, SD±39,51) min.[3]

Naposljetku, u pretposljednjem odlomku navedenog članka navedene su bolnice u kojima se vrše ove operacije. Zadovoljstvo mi je obavijestiti Vas da se i u Klinici za kirurgiju KB Split ove operacije izvode od 12. prosinca 2002. godine. Do 28. veljače 2006. godine izvršili smo 87 različitih laparoskopskih operacija na debelom crijevu uključujući desne, lijeve i subtotalne resekcije; resekcije poprečnog debelog crijeva, resekcije sigme, rektosigmoida i rektuma; amputacije rektuma, operacije po Hartmanu i rekonstrukcije nakon ove operacije.[3–7] Unatrag nekoliko tjedana izvršili smo i prvu laparoskopsku resekciju želuca zbog karcinoma.

S poštovanjem,

doc. dr. sc. Zdravko Perko
Klinika za kirurgiju
Klinička bolnica i Medicinski fakultet Split
Spinčićeva 1
21 000 Split
zperko@kbsplit.hr

LITERATURA

1. *Škegro M, Korolija-Marinić D, Vegar-Brozović V, Predrijevac D, Markičević A*. Laparoskopska kolorektalna kirurgija. Liječn Vjesn 2005; 127:298–302.
2. *Škegro M, Korolija D, Romić B, Vegar-Brozović V, Predrijevac D*. Laparoskopske resekcije debelog i tankog crijeva. Zbornik sažetaka 7. hrvatskog kongresa endoskopske kirurgije s međunarodnim sudjelovanjem. Šibenik: 2004, str. 58.
3. *Perko Z, Kraljević D, Družijanić N i sur*. Laparoskopska kirurgija kolona. Acta Chir Croat 2004;1:23–31.
4. *Perko Z*. Laparoskopska kirurgija kolona. Zbornik sažetaka 1. kongresa Hrvatskog koloproktološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem. Zagreb: 2004, str. 26.
5. *Perko Z, Kraljević D, Družijanić N i sur*. Laparoscopic colon surgery: Our first 50 patients. Zbornik sažetaka 8. kongresa endoskopske kirurgije Slovenije s međunarodnim sudjelovanjem, Portorož, 2005. Endoscopic Rev 2005;10(23):45.
6. *Perko Z, Kraljević D, Družijanić N i sur*. Laparoscopic colon surgery: Our results. 1. kongres Hrvatskog društva za unaprjeđenje beskrvnog liječenja. Zagreb, 2005. Acta Medica Croatica 2005;59(Suppl 1):48.
7. *Perko Z, Kraljević D, Družijanić N i sur*. Laparoscopic colon surgery: A two years at Clinical Hospital Split, Croatia. Zbornik sažetaka 13th EAES Congress. Venecija: 2005, str. 232.

Odgovor autora

Poštovani,

Primio sam Vaš dopis od 14. ožujka 2006. god., u kojem nam šaljete komentar na naš članak objavljen pod naslovom »Laparoskopska kolorektalna kirurgija – početni rezultati«.

Ovo je naš odgovor na zaprimljeni komentar:

Veselim se što je naš članak izazvao toliko zanimanje publike. Ipak, radi Vaših čitatelja treba razjasniti i demantirati određene tvrdnje.

Prvo, autor navedenog komentara sam sebe demantira u tekstu. To se odnosi na treći pasus u kojem kaže: *…nepotreban je drugi asistent*. Dvije rečenice nakon toga slijedi rečenica: *drugi asistent je koristan pri izvođenju otvorenog dijela operacije, a nuždan je za transanalno uvođenje cirkularnog samošivača*. Predlažemo autoru komentara da se odluči za jednu od ove dvije suprotne tvrdnje.

Drugo, postavlja se pitanje rasporeda troakara za laparoskopsku operaciju debelog crijeva. Treba istaći da je osnovno pravilo laparoskopske kirurgije da operater, operacijsko polje i ekran na kojem operater promatra sliku trebaju biti u jednoj liniji. Sve ostalo, od rasporeda osoblja do rasporeda troakara, korištenja različitih vrsta izvora energije za disekciju tkiva i različitih tipova instrumenata ostaje na slobodnu procjenu operateru. Osnovni princip koji treba ispuniti jest kvalitetno izvedena operacija bez nepotrebnih komplikacija.

Kao potvrda ove tvrdnje postoji niz podataka iz literature uključujući i udžbenike iz laparoskopske kirurgije. Franklin ME, u poglavlju o laparoskopskoj kirurgiji debelog crijeva, na strani 302, donosi položaj operacijskog tima i položaj troakara za resekciju sigmoidnog kolona i rektuma (preslik stranice u prilogu).[1] Nadalje, Baća i sur., za operaciju sigmoidnog kolona i rektuma preporučuju položaj operacijskog tima sličan našemu.[2]

Od 16. do 18. veljače 2006. održan je tečaj iz kolorektalne kirurgije u organizaciji Cleveland Clinic Florida.[3] Radi se o

najvažnijem godišnjem sastanku kolorektalnih kirurga, na kojem predavanja drže najbolji stručnjaci iz cijeloga svijeta. U sklopu toga tečaja jedna od sekcija bila je i laparoskopska kirurgija debelog crijeva. Budući da je jedan od autora našega članka imao prigodu poslušati i vidjeti ta predavanja, navodimo Vem sljedeće činjenice:

Doktor Bruch iz Lübecka, Njemačka, za resekciju sigme rabi 4 troakara. Jedan troakar ide 2 cm iznad pupka, dva troakara idu u desni donji kvadrant, a jedan troakar u lijevi donji kvadrant. Preparat se vadi kroz inciziju u lijevome donjem kvadrantu.

Samuel Kwok (Hong Kong) za operacije rektosigmoida rabi pristup s pet troakara. prvi troakar ide ispod pupka, drugi u desni donji kvadrant (radni troakar), a ostala tri u preostala tri kvadranta u trbuhu.

Seigo Kitano (Oita University, Japan), za prednju resekciju rektuma također se koristi pristupom s pet troakara (slika u prilogu).[3]

Marco Lirici, predsjednik tehnološkog komiteta Europskog udruženja za endoskopsku kirurgiju (EAES), radi s tri troakara, koji su smješteni u liniji od pupka do gornje ilijačne prednje spine. Upravo dr. Lirici predlaže da se preparat izvadi kroz inciziju u desnom donjem kvadrantu (osobni kontakt za vrijeme tečaja iz laparoskopske kolorektalne kirurgije u Hamburgu, rujan 2000. g., European Surgical Institute).

Mi također odstranjujemo resecirani preparat korz inciziju u donjem desnom kvadrantu abdomena kako smo i prikazali na shemi u objavljenom radu u Liječničkom vjesniku.[4] Taj tehnički detalj osigurava dovoljnu dužinu preparata i uspostavljanje anastomoze debelog crijeva bez napetosti.

Iz svega gore navedenoga očito je da ne postoji »obavezni« raspored troakara. Najvažnije je prilagoditi mjesta incizije operacijskom timu i iskustvu kirurga. naši početni rezultati, uključujući vrijeme operacije i izostanak komplikacija, potvrđuju takav stav.

Treće, drago nam je što su kolege učinili velik broj zahvata iz područja laparoskopske kolorektalne kirurgije. Sa zanimanjem ćemo pratiti objavljivanje tih podataka u našoj i svjetskoj medicinskoj literaturi.

S poštovanjem,

doc. dr. sc. Mate Škegro

LITERATURA

1. *Franklin ME*. Laparoscopic Surgery of the Colon and Rectum. U: Principles of laparoscopic Surgery. Basic and Advanced Techniques. Arregui ME, Fitzgibbons RJ Jr. Katkhouda N, McKernan JB, Reich H, Editors. Springer-Verlag. New York 1995.
2. *Baća I, Shultz C, Gotzen V*. Laparoscopic-assisted colorectal surgery. Endoscopic Rev 1998;3:100–7.
3. Proceedings of the 17th Annual international Colorectal Disease Symposium. Cleveland Clinic Florida, Ft. Lauderdale, USA, 2006, Feb, 16–18.
4. *Škegro M, Korolija-Marinić D, Vegar-Brozović V, Predrijevac D, Markičević A*. Laparoskopska kolorektalna kirurgija. Liječ vjesn 2005;127: 298–302.

KIRURŠKO LIJEČENJE PRIMARNOG LIMFEDEMA PENISA I SKROTUMA

SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY LYMPHEDEMA OF PENIS AND SCROTUM

Poštovani gospodine uredniče,

ovim radom želimo prikazati naše postupke u liječenju primarnog limfedema penisa i skrotuma u mladog muškarca. Posebnost ovog prikaza je u tome da je primarni limfedem rijetka bolest, a pogotovo je u kirurškoj praksi rijedak slučaj izoliranog limfedema koji zahvaća genitalnu regiju, točnije penis i skrotum.

Limfedem nastaje kao posljedica abnormalnosti protoka limfe u limfatičkom sustavu i termin se smije rabiti samo onda kad su isključeni drugi uzroci edema (srčana bolest, hipoproteinemija u cirozi i malnutriciji, alergije i bolesti dubokog venskog sustava...).[1]

Limfedem karakterizira oticanje pojedinih dijelova tijela, koje je uzrokovano smetnjama u protoku kroz limfatički sustav. Svaki dio tijela može biti zahvaćen limfedemom, ali uglavnom su zahvaćeni udovi. Izolirani primarni limfedem penisa i skrotuma iznimno je rijedak. Simptomi limfedema su natečenost te povećanje volumena i težine zahvaćenog dijela tijela.[1,2]

Originalna klasifikacija limfedema po Allenu razlikuje dvije vrste. Primarni, kod kojeg je uzrok limfedema nepoznat te sekundarni, kod kojeg limfedem nastaje kao posljedica neke bolesti ili oštećenja. Kongenitalni primarni limfedem je prisutan u trenutku rođenja, a atribut *praecox* obilježava limfedem koji se pojavljuje u djetinjstvu. Kinmonth je uveo u praksu i atribut *tarda* za limfedem koji se pojavljuje u zreloj dobi.[1,2]

Zahvaljujući napretku limfografije moguće je strukturalno klasificirati primarni limfedem u smislu hipoplazije i hiperplazije limfnih putova.[2] Primarni limfedem karakterizira hipoplazija limfnih putova u 92% slučajeva. Njegove podskupine definirane su limfografski i karakterizira ih različitost kliničke slike. Kod distalne hipoplazije prevladavaju blagi simptomi bez očekivanog pogoršanja stanja jer su kod tih bolesnika sačuvani proksimalni limfni putovi. Mnogi od tih bolesnika su žene koje prve simptome primijete nakon puberteta.[2]

U slučajevima proksimalne hipoplazije limfnih putova simptomi su teži, bolešću su zahvaćeni cijeli ekstremiteti, a žene i muškarci podjednako obolijevaju[2].

Postoje i slučajevi kod kojih je manifestna kombinacija distalne i proksimalne hipoplazije limfnih putova.[2]

Primarni limfedem s hiperplazijom limfnih putova je rijedak (cca 8%), a limfografija pokazuje dilatirane limfne putove s urednom funkcijom zalistaka.[2]



Slika 1. – Figure 1.



Slika 2. – Figure 2.

Sekundarni limfedem uzrokovan je malignim bolestima, odnosno, implantacijom presadnica u limfne čvorove. Uzroci sekundarnog limfedema su i kiruško odstranjivanje limfnih čvorova u kombinaciji s iradijacijom te upale limfnih čvorova, parazitarne bolesti i paraliza.[2]

Kirurško liječenje limfedema iznimno je složeno. Limfatikovenozne mikroanastomoze, liposukcija te ekscizija kože i potkože uključujući imedijatnu rekonstrukciju zahvaćene regije kirurški su postupci koji se primjenjuju u današnje vrijeme.[3–7] U slučajevima kod kojih je učinjena kirurška ekscizija kože i potkože zahvaćene limfedemom za pokrivanje defekta najčešće se koriste kožni transplantati. Upotreba lokalnih kožnih režnjeva je ograničena ovisno o površini koju je potrebno rekonstruirati, a vrlo rijetko se upotrebljavaju lokalni mišićni režnjevi ili slobodni mikrovaskularni režnjevi.[3–7] Prednost mišićnih ili slobodnih režnjeva u odnosu na kožne transplantate je u tome da omogućuju rekonstrukciju kvalitetnim tkivom s boljom postoperacijskom funkcijom i boljim estetskim rezultatom.[3–7]

Naš bolesnik je muškarac u dobi od 23 godine kod kojeg su se simptomi primarnog limfedema penisa i skrotuma pojavili u dobi od 17 godina. Simptomi su bili blaga otečenost bez bolova i disfunkcija. U posljednjih godinu dana pred prijam na liječenje kod bolesnika je došlo do naglog i značajnog povećanja volumena zahvaćene regije uz bolove koji su se drastično pojačavali tijekom erekcije te doveli do spolne disfunkcije (Slika 1).

Kirurško liječenje je učinjeno u dvije faze. U prvom boravku učinjena je ekscizija kože skrotuma i rekonstrukcija defekta peteljkastim gracilis mišićem. Nakon dva mjeseca učinjena je ekscizija kože penisa i rekonstrukcija kožnim transplantatom. U izboru rekonstruktivnog potupka vodili smo se činjenicama da gracilis mišić predstavlja kvalitetan pokrov za testise, ima kvalitetnu i relativno dugu vaskularnu peteljku te da se kao mišićni režanj u neposrednoj blizini može izvrsno iskoristiti za rekonstrukciju skrotuma. Nakon eskcizije kože skrotuma gracilis mišić je mobiliziran na svojoj vaskularnoj peteljci, presječeno je polazište i hvatište gracilis mišića te je kroz formirani potkožni tunel u genitalnoj regiji transponiran na ogoljele testise. Mišić je fiksiran i pokriven transplantatom kože djelomične debljine s izvrsnim ranim postoperativnim rezultatom (Slika 2). Dva mjeseca nakon prve operacije učinjena je kirurška ekscizija kože penisa i pokrivanje defekta kožnim transplantatom djelomične debljine. U izboru operacijskog postupka za rekonstrukciju kože penisa vodili smo se potrebom da nakon eskcizije kože i potkože defekt rekonstuiramo što tanjim tkivom kako ne bi došlo do naruženja spolovila te kako se ne bi povisila temperatura u skrotalnoj vreći, što bi moglo imati negativan utjecaj na spermiogenezu.



Slika 3. – Figure 3.

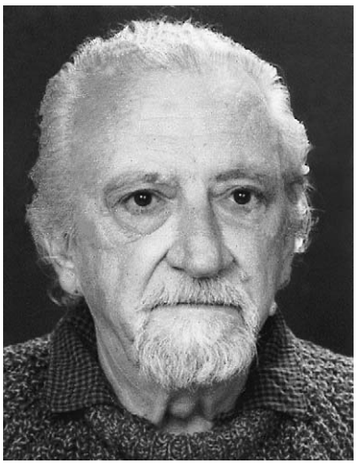
Kontrolni pregled je uslijedio tri mjeseca nakon završenog kirurškog liječenja s vrlo zadovoljavajućim estetskim izgledom rekonstruiranog skrotuma i kože penisa (Slika 3). Pacijent je iznimno zadovoljan rezultatom i ne navodi nikakve smetnje. Slobodni smo preporučiti ovaj način u kirurškom liječenju limfedema penisa i skrotuma.

LITERATURA

1. *Allen EV*. Lymphedema of the extremities. Clasification, etiology and differential diagnosis: Study of 300 cases. Arch Intern Med 1934;54: 606–54.
2. *Kinmonth JB*. The Lymphatics. London: Arnold; 1972, str. 23–9.
3. *Vaught SK, Litvak AS, McRoberts JW*. The surgical management of scrotal and penile lymphedema. J Urol 1975;113:204–6.
4. *Apesos J, Anigian G*. Reconstruction of penile and scrotal lymphedema. Ann Plast Surg 1991;27:570–3.
5. *Ndoye A, Sylla C*. Point of technique: Management of scrotal and penile lymphedema. Br J Urol 1999;84:362–9.
6. *Sauer PF, Bueschen AJ*. Lymphedema of penis and scrotum. Cil Plast Surg 1988;82:459–63.
7. *Morey AF, Meng MV*. Skin graft reconstruction of chronic genital lymphedema. Urology 1997:423–6.

In memoriam
Obituaries

Prim. dr. sc. Nenad Giunio
(1920.–2005.)



Dr. Nenad Giunio rodio se 1920. godine u Splitu, gdje je odrastao i školovao se. Potječe iz stare, ugledne bokeljske porodice podrijetlom s Prčanja. Cijelog svog vijeka ostao je privržen kraju svojih predaka, gdje je proveo i posljednje godine svog života *in otio*…, pa je po vlastitoj želji ondje i pokopan dana 23. studenoga 2005. godine u obiteljskoj grobnici na Prčanju.

Nakon završetka osnovnog i srednjeg obrazovanja upisao se na Medicinski fakultet u Zagrebu gdje je diplomirao 1948. godine. U tijeku studija bio je teško obolio od tuberkuloze pluća pa mu je ta bolest usporila diplomiranje. Vlastita bolest bila je razlog da se poslije diplome opredijelio za specijalizaciju pulmologije. Tuberkuloza mu nije slomila duh, već ga je, naprotiv još više očvrsla. To je bilo doba kad za tuberkulozu još nije bilo pravog lijeka. Tuberkuloza je harala našim krajevima. Bila je to bolest bijede i siromaštva, bolest stida i srama. Zarazna bolest koja je podmuklo uništavala, osobito mladi i siromašni puk, kako u selima tako i u gradovima. Liječnici su bili manje-više nemoćni, zbog nepostojanja prikladnih lijekova. To je bilo doba prije pojave streptomicina i sličnih lijekova. Tada su se samo rijetki i odvažni mladi liječnici odlučivali za specijalizacije plućnih bolesti i tuberkuloze. Jedan od takvih svijetlih primjera bio je i Nenad Giunio.

Završivši specijalizaciju u bolnici na Golniku 1951. godine, zapažen kao ozbiljan i perspektivan stručnjak biva upućen u Bosnu da preuzme rukovođenje specijalnom bolnicom u Kasindolu kod Sarajeva. Bila je to velika i poznata ustanova. Ondje on širi svoje djelovanje, modernizira ustanovu, obrazuje mlade kadrove, ali ne zanemaruje ni sebe pa se već 1959. godine habilitira za docenta na Medicinskom fakultetu u Sarajevu pri Katedri za pulmologiju. No njegov se rad nije ograničio samo na bolnicu Kasindol. Nastojanja su mu bila i na provođenju i organizaciji dispanzerske službe i suzbijanju tuberkuloze. Svugdje govori i piše te objavljuje više znanstvenih i stručnih radova iz pulmologije. Zbog svoje skromnosti ne odlučuje se za fakultetsku karijeru te krajem 1963. godine prelazi u svoj rodni Split i preuzima Odjel za plućne bolesti u Općoj bolnici gdje ostaje sve do umirovljenja.

I u Splitu intenzivno nastavlja sa stručnim i znanstvenim radom i izobrazbom novih mladih kadrova te ih nakon specijalizacije upućuje u dopunske supspecijalizacije za uža područja iz pulmologije. Tako vidimo da 1963. godine na plućnom odjelu ima 70% tuberkuloznih bolesnika, a 30% ostalih pulmoloških, a već 1980. godine je samo 18% tuberkuloznih, a 82% su pulmološki bolesnici. Također je smanjeno trajanje liječenja od 79 dana u 1963. godini na 31 dan u 1980. godini. Liječenje pozitivnih TBC bolesnika u prosjeku je trajalo dva i pol mjeseca, što je bilo najkraće u Hrvatskoj, jer nije bilo dovoljno kreveta. Tako su na području bivšeg Kotara Split bila samo 24 kreveta na 100.000 stanovnika. Liječnici specijalisti bave se pojedinim supspecijalnostima, ali se radi očuvanja cjelovitosti pulmološke izobrazbe svakih šest mjeseci rotiraju. Ta korisna rotacija provodila se više od 20 godina.

Dokumentacija: Dokumentaciji je bila poklonjena posebno velika pozornost pa je za svakog bolesnika osnovana jedinstvena, dobro čuvana kartoteka. Time je bilo omogućeno praćenje aktivnih tuberkuloznih bolesnika. Zdravstvene aktivnosti: Uvedene su nove metode, a poglavito ambulantno liječenje astme infuzijama bronhodilatatora. Nastavni i znanstveni rad: Od samog početka organiziranja poslijediplomske nastave u Splitu on je sa svojim suradnicima vrlo aktivan, a pogotovo osnivanjem Medicinskog fakulteta u Splitu, pa se na Odjelu za plućne bolesti obavljaju vježbe i nastava iz pulmologije. Također je razvijao aktivnosti, sa svojim suradnicima, u pneumoftiziološkoj sekciji i u Splitu i u Dalmaciji. Suradnja s Dispanzerom: Od 1964. godine održavao je redovite mjesečne kazuističke sastanke s kolegama iz dispanzera. Ti sastanci su kasnije prerasli u *pulmološki team* (tim) u kojem su surađivali radiolozi, onkolozi i torakalni kirurg.

Od 1964. godine održavaju se sastanci pulmologa u Dalmaciji. Do godine 1983. održano je deset takvih sastanaka, i to po jedan u Šibeniku, Zadru i Dubrovniku, a sedam u Splitu.

Za vrijeme njegova aktivnog djelovanja došlo je do integracije plućnog odjela i dispanzera, tako se izbjeglo dupliranje rada (pregledi, snimanja, laboratorijske i druge obrade). Uvedena je jedinstvena kartoteka za oboljele i liječenje.

U sklopu Odjela za plućne bolesti postojao je bakteriološki laboratorij koji je on proširio, pa su uvedena moderna ispitivanja rezistentnih BK-bolesnika. Broj kultura rađenih na odjelu prelazio je deset tisuća na godinu. Laboratorijskoj službi pridavao je posebno veliku pozornost, a dijelila se na: priručni laboratorij za rutinske preglede krvi i urina; laboratorij za ispitivanje plućne funkcije, alergološku-imunološku ambulantu, bronhološku ambulantu, pulmološku ambulantu.

Plućni odjel podijelio je na stacionar i upravni dio s administracijom, ambulantama i laboratorijem. Stacionar je podijelio na šest odsjeka. Od toga su na I, II. i III. bili hospitalizirani tuberkulozni i pulmološki bolesnici. Na IV. odsjeku bili su hospi-

talizirani bolesnici s bolestima pleure i drugih raznolikih etiologija. Na V. i VI. odsjeku smješteni su bolesnici s akutnim stanjima i gdje je trebala intenzivna njega.

Za njegov predani rad i njegovu stručnost dodijeljen mu je naslov *primarijus* 1965. godine.

Osvrćući se na stručno-znanstveni rad dr. Giunija, vidimo da je on kontinuirano bio vrlo aktivan ne samo u organizaciji svog odjela nego i u znanstvenoistraživačkom pogledu. Kao primjer za to ovdje ćemo spomenuti samo neke njegove radove: »Virtualni kapacitet i grudni kirurški zahvati« (Tuberkuloza, 1957.); »Klinički značaj laboratorijske rezistencije« (Habilitacijski rad, Sarajevo, 1959.); »Organizacija dispanzera u današnjem razvoju antituberkulozne borbe« (Tuberkuloza, 1963.); »Antituberkulozna borba na prekretnici« (Tuberkuloza, 1967.); »Organizacija hospitalne pulmološke službe« (Tuberkuloza, 1967.); »Kombinirano bolničko i vanbolničko liječenje tuberkuloze« (Tuberkuloza, 1968.).

Iz njegove bibliografije proizlazi da je sam i sa svojim suradnicima objavio pedesetak stručno-znanstvenih radova, uključujući doktorsku disertaciju 1976. godine. Naslov doktorske disertacije glasi: *Klinički značaj infekcije primarno rezistentnim mikrobakterijama tuberkuloze*.

Za doktora Giunija bez pretjerivanja treba ponoviti onu već poznatu izreku: *Samo dobar čovjek može biti i dobar liječnik*. Liberalan i veliki demokrat, ali i principijelan. Nenametljivo je branio svoje stavove, ali poštujući tuđa mišljenja i uvjerenja.

Svaki posjet njemu bio mi je velik događaj i doživljaj. Živio je, rekli bismo, gandijevski, a uvijek se osobito lijepo izražavao o svojim susjedima. Svaki put je to isticao i osjećao se u tome sretan i siguran pa ga je i to vezivalo za sumještane i ovaj kraj. U svakom pogledu može se reći da je bio uzoran građanin i ne samo veliki Bokelj već i čestiti rodoljub. Svoje domoljublje nikad nije tajio, ali ni isticao. Smatrao je da liječnik pripada svakom čovjeku. Sam izbor profesije »specijalist za plućne bolesti i tuberkulozu« govori o njegovu liku i djelovanju. On je u svim situacijama bio razborit, tih, miran, staložen, blage riječi i topla pogleda. Nikad povišena glasa ni suvišnih riječi. Svojom skromnošću i jednostavnošću osvajao je okolinu, a poglavito svoje pacijente. Njegova skromnost bila je izražena do te mjere da nije čeznuo za akademskim titulama i priznanjima, iako je bio veliki stručnjak na području pneumoftiziologije. Priznat i cijenjen kao takav, ne samo u ustanovama gdje je radio, svojoj okolini, već i diljem domovine Hrvatske, ali i u cijeloj bivšoj državi. Dokaz tomu su brojni stručni i znanstveni radovi. Nije bilo kongresa ni simpozija ili stručnog sastanka iz njegove struke na kojem nije aktivno sudjelovao. Njegova riječ i mišljenje bili su uvijek cijenjeni.

O liku i djelu Nenada Giunija moglo bi se još govoriti, i to uvijek u superlativima. Ne smijemo zaboraviti da je bio uzoran i poštovan otac. Svojim skromnim materijalnim mogućnostima, jer nije bio srebroljubac, odgojio je i visoko školovao svoju krasnu djecu, koja danas uspješno djeluju. Oni mogu i moraju biti ponosni što su imali dobrog, čestitog i plemenitog oca, koji nikad nije pravio razlike među ljudima, ni po materijalnom imetku ni po vjeri ni po nacionalnosti. Briga za bolesnika bila mu je osnovni zakon (*suprema lex*).

Prof. dr. Ivo Marinović

Dr. Željko Marković
(1. 10. 1942.–18. 2. 2005.)



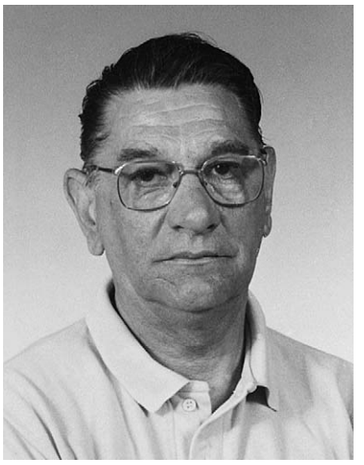
Dr. Željko Marković rodio se u Koprivnici 1942. g. Osnovno i srednje obrazovanje završio je u rodnome gradu, da bi nakon toga započeo studij medicine u Zagrebu, gdje je i diplomirao godine 1972. Pripravnički staž obavio je u našoj ustanovi, a potom se opredijelio za psihijatriju te se zapolsio u svojstvu sekundarnog liječnika u Djelatnosti za neurologiju i psihijatriju ondašnjega Medicinskog centra. Od te je godine član HLZ-a, podružnice u Koprivnici. Odobrenu specijalizaciju iz psihijatrije uspješno završava 1984. godine te nastavlja rad na psihijatriji, u svojstvu odjelnog liječnika psihijatra, gdje radi drugi niz godina.

Pojavom prvih simptoma teške kronične bolesti biva prisiljen na povremena bolovanja, sve do konačnoga žalosnog kraja.

Kao rođeni Koprivničanac i zaljubljenik u svoj kraj, u koprivničkoj bolnici vjerno se posvećuje vrlo teškom i nezahvalnom poslu u nadasve zahtjevnoj struci. Potpuno se posvećuje najtežim psihijatrijskim bolesnicima, razumijevajući njihove probleme, pokazujući kod toga izuzetnu brigu i suosjećanje s obiteljima takvih teških bolesnika, a povremeno svoje ambicije u tom smislu ispunjava radom i s alkoholičarima i na samom odjelu i u klubovima liječenih alkoholičara. U svim tim radnim obvezama isticao se svim svojim osobnim karakteristikama, kao što su skromnost i samozatajnost, kolegijalnost i dobrota te vrlo korektan odnos prema bolesnicima, njihovim obiteljima, kolegama i svim suradnicima, koji će ga upravo po tim osobinama i pamtiti i ugraditi ga u svoja sjećanja kao nadasve dobrog kolegu i prijatelja.

Dr. Sanja Švarc-Janjanin

Prim. dr. Branimir Pavešić
(4. 8. 1929.–6. 4. 2005.)



Dana 6. travnja 2005. g. na mjesnome groblju u Zadru ispraćen je na vječni počinak, u prisutnosti svojih najmilijih, rodbine, kolega i građana Zadra dragi nam kolega prim. dr. Branimir Pavešić.

Prim. dr. Branimir Pavešić rođen je 4. kolovoza 1929. g. u Zagrebu. Maturirao je 1947. g. u Zagrebu. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 1953. godine. Nakon odsluženja vojnog roka i završenog SOŠ-a pri Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu dolazi u Zadar gdje u Općoj bolnici provodi jednogodišnji pripravnički staž. Godine 1956. započinje specijalizaciju iz kirurgije u Zadru, a 1960. g. odlazi u Zagreb na nastavak specijalizacije, da bi 1962. godine položio specijalistički ispit iz opće kirurgije. Vraća se u Zadar i nastavlja sa supspecijalizacijom iz abdominalne kirurgije. Od 1965. g. do umirovljenja 1994. rukovoditelj je Odjela za abdominalnu kirurgiju Kirurške službe Medicinskog centra u Zadru.

Uz naporni rad kirurga, rukovođenje odjelom, dežurstva, vođenje ambulante i drugih poslova struke koji se obavljaju u timskom radu, dr. Pavešić radi i u drugim sektorima zdravstva Zadra.

Kao član HLZ-a, Podružnica Zadar, vrlo je aktivan u radu Podružnice, aktivan je u Crvenom križu Zadar, predavač je u srednjim medicinskim školama u Zadru i član je Invalidske komisije Republičke zajednice Mirovinsko-invalidskog osiguranja, Podružnica Zadar gdje radi više od deset godina. Predavač je Hitne pomoći u školi za vozače motornih vozila.

Unatoč svim navedenim poslovima dr. Branimir Pavešić piše stručne radove koji se objavljuju u stručnim kirurškim i drugim medicinskim časopisima, u zbornicima kongresa, skupova i znanstvenih sastanaka. Teme su abdominalna kirurgija, gastroenterologija i druge. Objavljeno mu je 12 stručnih radova. Karakteristično je za dr. Pavešića da kao i u praktičnom tako i u stručnim radovima radi timski sa suautorima. U nekim radovima je prvi autor, a u nekim suautor s kolegama kirurzima, gastroenterolozima, patolozima i drugim specijalistima iz Medicinskog centra u Zadru. U preglednome stručnom radu pod naslovom »Kirurška terapija komplikacija ehinokokusa jetre«, zajedno s kolegama J. Padelinom i A. Vidučićem dao je dvadesetogodišnji prikaz ove, u Zadru dosta učestale bolesti u ono vrijeme. Rad je objavljen u Acta Chirurgica Iugoslavica 1977. godine. Primarijusom postaje 1981. godine.

Smrću prim. dr. Branimira Pavešića zadarsko zdravstvo gubi visokog stručnjaka kirurga opće i abdominalne kirurgije i zdravstvenog radnika koji je bio uključen u više segmenata zdravstva na zadarskome području. Njegova obitelj izgubila je uzorna muža, brižna oca i djeda, a njegovi kolege, prijatelji i svi koji su ga poznavali izgubili su čovjeka koji je plijenio svojom toplinom i ljubaznošću. Tih i strpljiv u komuniciranju, hitar u poslu i u hodu, takav nam ostaje u sjećanju prim. dr. Branimir Pavešić.

I u zadnjim danima života koje je proveo na svojoj Kirurgiji u Općoj bolnici Zadar bio je smiren i razborit, unatoč teškoj bolesti s kojom se hrvao. Nadao se da će opaka bolest biti pobijeđena, ali neumoljiva sudbina je odredila drugačiji tijek njegova života.

Sačuvat ćemo najljepće uspomene na dragog kolegu Branka.

Neka mu je vječna slava i hvala na svemu dobrome što je učinio svojim pacijentima, zadarskoj kirurgiji i zadarskomu zdravstvu, općenito.

Neka mu je laka zemlja Zadra, grada koji je toliko volio.

Prim. dr. sc. med. Ivan Maljković

Dr. Dubravka Mauzer
(12. 3. 1958.–24. 6. 2005.)



Rođena je 12. ožujka 1958. godine u Donjem Pokuplju. Završila je gimnaziju u Karlovcu. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1982. godine.

Radila je u Zavodu za javno zdravstvo, Domu zdravlja Karlovac, higijensko-epidemiološkoj službi, medicini rada. Od 1998. g. radi kao liječnik obiteljske medicine u svojoj ordinaciji u zakupu na Baniji u Karlovcu. Ratne godine provela je sa svojom obitelji i pacijentima u Karlovcu radeći gdje je bilo potrebno. Član je Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog udruženja za palijativno liječenje maligne bolesti.

Obrazovala se na brojnim seminarima, edukacijama i kongresima. Neki od najvažnijih su: Suvremeni pristup dijagnostici u primarnoj zdravstvenoj zaštiti; Algoritam liječenja astme; Hrvatsko ortopedsko društvo – stopalo; Kardiovaskularna škola Brijuni; Reumatološka škola; Kako živjeti s multiplom sklerozom?; Liječenje ovisnika o drogama; Škola hipertenzije Zagreb, tečaj u Klinici za psihološku medicinu; Škola hiperlipidemije; Treći hrvatski endokrinološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem; Plitvička jezera – Endokrinologija i dijabetes; Simpozij o palijativnom liječenju maligne boli; Hospicijski pokret – izazov za 21. stoljeće; Strah i depresije; Kongres obiteljske medicine u Zagrebu (2003. g.); Šesti simpozij o spolno prenosivim bolestima i urogenitalnim infekcijama – Opatija.

Odabrane teme govore da je bila liječnica praktičarka, liječnica koja je uistinu svaki dan rješavala brojne medicinske zagonetke svojih pacijenata pa se tako i obrazovala. Bila je potpuno predana svom poslu. Svaki bolestan čovjek obraćao joj se u svojoj bolesti prvoj i posljednjoj. Mnogim pacijentima pružila je svoju profesionalnu i ljudsku pomoć. Na svom poslu bila je savjesna i temeljita. Koliko je bila cijenjena od svojih pacijenata govori i njihova tuga za njom. U nevjerici su razmišljali kamo sada. Istinsko žalovanje koje se moglo vidjeti kod tih ljudi ostavilo je duboki dojam da će iza naše kolegice ostati neizbrisiv trag.

Voljela je sport. Bila je zlatna generacija karlovačkih odbojkašica, bavila se fitnesom, plesom i plivanjem. Voljela je svoju obitelj, prijatelje. Sve nas je šokirala njezina bolest. U toj bolesti imala je snažnu želju za životom. Sa svojom majkom, sinom i ostalom obitelji prošla je teške dane bolesti velikom snagom, voljom, energijom i ljubavlju. Za svoju obitelj borila se protiv teške bolesti koja ju je svladala 24. lipnja 2005. godine u 23,10 sati.

Svatko od nas u dodiru s njom dobio je nešto. Netko osmjeh, netko toplu riječ, savjet, pomoć, ljubav, radost. Na svakome od nas ostavila je svoj trag.

Diana Kralj

Prikazi knjiga
Book reviews

Anita Vulić-Prtorić: DEPRESIVNOST U DJECE I ADOLESCENATA, Naklada »Slap«, 2004.

Još su Stari Grci govorili da je dijete roditelj odraslog čovjeka. U današnje vrijeme, kada su obiteljski život i veze roditelja i djece pod sve većim pritiskom okolinskih faktora i promijenjenog shvaćanja tih odnosa, područje djetinjstva i adolescencije pokazuje se još osjetljivijim, ranjivijim i potrebitijim dubljeg razumijevanja i adekvatne zaštite i poticaja. Depresivnost općenito postaje sve prisutniji način reagiranja suvremenog čovjeka na brojne stresove, frustracije i gubitke. Na te elemente života normalno se moramo navikavati jer su uvjet psihološkog rasta i razvoja. Međutim, kada njihov intenzitet i kvaliteta prijeđu granicu mogućnosti djeteta ili adolescenta da se suoči i metabolizira te elemente svakodnevnog života, u funkcioniranju takve djece i adolescenata uočavaju se različite slike depresivnosti kao izraz neadekvatnosti okoline za to dijete, za tog adolescenta. Uostalom, SZO predviđa da će se, nastave li se aktualni trendovi, depresivnost popeti još više na ljestvici zdravstvenih teškoća stanovništva, možda čak i na treće mjesto među čimbenicima morbiditeta.

Autorica knjige »Depresivnost u djece i adolescenata« dr. sc. Anita Vulić-Prtorić, docentica na Odjelu za psihologiju Sveučilišta u Zadru, usmjerila je svoj znanstveni interes prema proučavanju brojnih uzroka i izraza depresivnosti ranih faza razvoja. Lijepo opremljena knjiga napisana je vrlo pregledno. U uvodu se depresivnost obrazlaže u spektru od normalne reakcije, simptoma, sindroma do poremećaja. Izlaganje je podijeljeno na kliničke slike i klasifikaciju depresivnih poremećaja s obzirom na spol i dob te etiološke faktore od bioloških, zatim bihevioralnih, kognitivnih, psihoanalitičkih do integrativnih pristupa. Rizični i zaštitni faktori podijeljeni su na osobne i okolinske. Autorica nadalje razlaže psihološke procjene te diferencijalnu dijagnostiku depresivnosti tih izuzetno vulnerabilnih faza kao što su djetinjstvo i adolescencija. Depresivnost se nadalje opisuje povezana s tugovanjem, suicidnošću, anksioznošću, s PTSP-om, zatim s poremećajima hranjenja, poremećajima u ponašanju, hiperaktivnim poremećajem te sa zlouporabom psihoaktivnih tvari. Na kraju se govori o specifičnostima i fazama psiholoških tretmana depresivne djece i adolescenata, o različitim vrstama terapijskog pristupa u psihodinamskom i farmakološkom smislu, zatim o kognitivnom restrukturiranju, intervencijama usmjerenim na ponašanje (npr. djeca korisnici računala slabije su prihvaćena i teže se uklapaju od svojih tehnološki manje usmjerenih vršnjaka i sklonija su depresijama) i intervencijama usmjerenim na obitelj te na školu. Knjiga završava bogatim popisom literature, a svako poglavlje završava popisom radova kao prijedlozima za čitanje.

Knjiga je pisana vrlo pregledno, lako se čita, djeluje vrlo razumljivo i za one čitače koji nisu posebno upoznati s fenomenom depresije, posebno povezanim s dječjom i adolescentnom dobi. Brojne tablice i slikovit prikaz izloženih tema pridonose razumljivosti i privlačnosti ove knjige. S obzirom na veliko iskustvo autorice i bogatu konzultaciju literature ovu sveobuhvatnu knjigu o uzrocima, značenjima i mogućnostima liječenja depresivnosti u djece i adolescenata preporučujem kao izuzetno dobrodošlu literaturu koja na cjelovit i znanstveno produbljen način ne samo informira nego i navodi na duboka razmišljanja i redefiniciju vlastitih iskustava. Ona nije pisana samo za stručnjake – specijaliste pedopsihijatre i osobe koje se stručno bave djecom i adolescentima nego i za sve one koji bi se željeli približiti latentnim značenjima manifestne depresivnosti.

Prof. dr. sc. Ivan Urlić, dr. med.
neuropsihijatar

* * *

Vijesti
News

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA HIPERTENZIJU

organizira

PRVI HRVATSKI KONGRES O HIPERTENZIJI

Zagreb, 9.—12. studenoga 2006.

ZA DODATNE OBAVIJESTI: Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju,
Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
tel. 01/23-88-271, faks: 01/23-88-592

E-mail: bojan.jelakovic@zg.htnet.hr; web: www.hdh.hr

Hrvatski liječnički zbor
Hrvatsko internističko društvo

4. HRVATSKI INTERNISTIČKI KONGRES
S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM

5.—8. listopada 2006. godine
Hotel »Kvarner«, Opatija, Hrvatska

Predsjednik kongresa: prof. dr. Izet Aganović

Prijava za sudjelovanje i prijava rada može se izvršiti isključivo putem interneta **www.ik-2006.com**.
Rok za prijavu radova je 1. srpnja 2006. godine.
Sve informacije vezane za kongres kao i e-mail adrese organizatora nalaze se na **www.ik-2006.com**.

Kotizacija iznosi 1200,00 kn, plativo na žiro-račun 2360000-1101214818, Zagrebačka banka, poziv na broj 268-100, s naznakom »Kotizacija za Internistički kongres«.

Hrvatska liječnička komora boduje ovaj skup: aktivno sudjelovanje (predavači, posteri) – 15 bodova
pasivno sudjelovanje – 10 bodova

Za sve informacije glede hotelskog smještaja pitati: turistička agencija DA RIVA, Maršala Tita 162, 51 410 Opatija, tel.: 051/272-990, faks: 051/272-482, e-mail: da-riva@da-riva.hr, web: www.da-riva.hr

ISPRAVAK IZ BROJA 3–4/2006.

Pogreškom uredništva navedeni su pogrešni deskriptori uz članak N. Štambuk-Giljanović i D. Štambuk »Razine natrija u vodama Dalmacije tijekom 2003. godine«. Uz ispriku autorima sada navodimo ispravne deskriptore.

Deskriptori: Natrij; Pitke vode; Krvni tlak; Hrvatska

Descriptors: Sodium; Drinking water; Blood pressure; Croatia

Uredništvo LV