Uvodnik
Leading article

SMJERNICE ISKRA ZA GRLOBOLJU: DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI PRISTUP – HRVATSKE NACIONALNE SMJERNICE

ISKRA GUIDELINES ON SORE THROAT: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH – CROATIAN NATIONAL GUIDELINES

ARJANA TAMBIĆ ANDRAŠEVIĆ, TOMISLAV BAUDOIN, DALIBOR VUKELIĆ, SUZANA MIMICA MATANOVIĆ, DANIJELA BEJUK, DIANA PUŽEVSKI, MAJA ABRAM, GORAN TEŠOVIĆ, ZDRAVKO GRGUREV, GORDANA TOMAC, IRINA PRISTAŠ*

Deskriptori: Faringitis – dijagnoza, mikrobiologija, farmakoterapija; Tonzilitis – mikrobiologija, farmakoterapija, kirurgija; Tonzilektomija; Streptokokne infekcije – dijagnoza, farmakoterapija, komplikacije; Streptokok grupe A – izolacija; Penicilini – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Protubakterijski lijekovi – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Upala grla je najčešće uzrokovana virusima, a od bakterijskih uzročnika najvažniji je beta-hemolitički streptokok grupe A (BHS-A). Svrha ovih smjernica je navesti optimalnu terapiju streptokokne upale grla i razumne indikacije za tonzilektomiju, ali i preporučiti kako razlučiti streptokoknu infekciju, pri kojoj je primjena antibiotika opravdana, od brojnih drugih grlobolja gdje primjena antibiotika neće imati bitan utjecaj na tijek bolesti, ali će pridonijeti razvoju rezistencije bakterija na antibiotike. Smjernice su nastale na inicijativu Interdisciplinarne sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske i nastale su u skladu s principima AGREE (engl. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) metodologije što podrazumijeva da su ove smjernice rezultat konsenzusa svih zainteresiranih stručnih društava i institucija. U dijagnostici streptokokne upale grla Radna grupa preporučuje procjenu kliničke slike prema Centorovim kriterijima te za pacijente s 0–1 bodova po Centoru ne preporučuje antibiotsku terapiju niti bakteriološko testiranje, a za pacijente sa zbrojem bodova od 2 do 4 po Centoru preporučuje učiniti bakteriološko testiranje (brzi test ili kultura) te propisati antibiotsku terapiju u slučaju pozitivnoga bakteriološkog testa. Prvi lijek izbora u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa je penicilin primijenjen peroralno tijekom 10 dana (penicilin V) ili u slučaju slabe suradljivosti pacijenta jednokratno parenteralno (benzatin penicilin G). Drugi antibiotici (makrolidi, klindamicin, cefalosporini, ko-amoksiklav) primjenjuju se iznimno u slučajevima preosjetjivosti na penicilin ili kod rekurirajućih infekcija. Tonzilektomija je prihvaćena kirurška metoda kojom se smanjuje broj grlobolja u djece, ali samo ako se poštuju indikacije za taj zahvat. Apsolutne indikacije uključuju pet ili više streptokoknih infekcija na godinu, pojavu komplikacija tonzilitisa, trajnu opstrukciju dišnih putova, sindrom opstruktivne apneje u spavanju te suspektni malignom tonzile. Relativne indikacije uključuju kronični tonzilitis i poremećaje okluzije.

Descriptors: Pharyngitis – diagnosis; microbiology, drug therapy; Tonsillitis – microbiology, drug therapy, surgery; Tonsillectomy; Streptococcal infections – diagnosis, drug therapy, complications – Streptococcus pyogenes – isolation and purification; Penicillins – therapeutic use, administration and dosage; Anti-bacterial agents – therapeutic use, administration and dosage; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Sore throat is most commonly caused by viruses, but when caused by bacteria, the most important is group A streptococcus (GAS). The aim of these guidelines is to determine optimal treatment for streptococcal sore throat and reasonable indications for tonsillectomy, as well as recommend how to differentiate streptococcal infection for which antibiotics are justified, from numerous other sore throats where antibiotics wonžt have a significant effect on disease course, but might contribute to bacterial resistance to antibiotics. The development of the guidelines was initiated by the Interdisciplinary Section for Antibiotic Resistance Control (ISKRA) of the Croatian Ministry of Health and Social Welfare in accordance with the principles of AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) methodology which means that the guidelines are the result of consensus between all interested professional societies and institutions. For streptococcal sore throat diagnostics, the Working Group recommends evaluation of clinical presentation according to Centor criteria and for patients with Centor score 0–1, antibiotic therapy is not recommended nor bacteriological testing, while for patients with Centor score 2–4 bacteriological testing is recommended (rapid test or culture) as well as antibiotic therapy in case of positive result. The drug of choice for the treatment of streptococcal tonsillopharyngitis is oral penicillin taken for ten days (penicillin V) or in case of poor patient compliance benzathine penicillin G can be administered parenterally in a single dose. Other antibiotics (macrolides, clindamycin, cephalosporins, co-amoxiclav) are administered only in case of hypersensitivity to penicillin or in recurrent infections. Tonsillectomy is a widely accepted surgical procedure that decreases the number of sore throats in children and should be performed only if indications for this procedure are established. Absolute

* **Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Zagreb** (doc. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević, dr. med.; dr. sc. Dalibor Vukelić, dr. med.; doc. dr. sc. Goran Tešović, dr. med.; Irina Pristaš, dr. med.), **Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (doc. dr. sc. Tomislav Baudoin, dr. med.), **Klinička bolnica Osijek, Osijek** (Suzana Mimica Matanović, dr. med.), **Opća bolnica Sveti Duh, Zagreb** (prim. dr. sc. Danijela Bejuk, dr. med.), **Specijalistička pedijatrijska ordinacija, Zagreb** (Diana Puževski, dr. med.), **Medicinski fakultet Rijeka, Rijeka** (prof. dr. sc. Maja Abram, dr. med.), **Dom zdravlja Primorsko-goranske županije, Opatija** (Zdravko Grgurev, dr. med.), **Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za transfuzijsku medicinu i staničnu terapiju** (Gordana Tomac, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. A. Tambić Andrašević, Zavod za kliničku mikrobiologiju, Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Mirogojska 8, 10 000 Zagreb, e-mail: atambic@bfm.hr

Primljeno 25. ožujka 2009., prihvaćeno 25. ožujka 2009.

indications include five or more streptococcal infections per year, tonsillitis complications, permanent respiratory tract obstruction, obstructive sleep apnea syndrome and suspected tonsillar malignancy. Relative indications include chronic tonsillitis and occlusion disturbances.

Liječ Vjesn 2009;131:181–191

Uvod

Grlobolja je vrlo čest simptom zbog kojeg se pacijenti javljaju liječniku, no samo malen broj njih zahtijeva antimikrobno liječenje. Grlobolja, poglavito ona dugotrajnija, može biti posljedica čestog pročišćavanja grla kašljem ili inhalacije suhog zraka i dima. U slučaju grlobolje infektivne etiologije, u većini slučajeva uzročnici su virusi.

Najvažniji uzročnik bakterijske upale grla je beta-hemolitički streptokok grupe A (BHS-A) koji uzrokuje 5% do 15% akutnih grlobolja.[1] Iako i neke druge bakterije mogu rijetko uzrokovati grlobolju, u svakodnevnoj praksi od značenja je jedino BHS-A, te se pojam »bakterijske« ili »streptokokne« infekcije grla u daljnjem tekstu odnosi na upale uzrokovane ovom bakterijom.

Infekcije uzrokovane streptokokom grupe A su samoograničavajuće, no preporuka je da se streptokokne infekcije liječe antibiotikom, jer se time može skratiti tijek bolesti pri teškim kliničkim slikama te umanjiti mogućnost nastanka reumatske groznice za 10–25%[2,3] (Ia, A).

Incidencija reumatske vrućice je, međutim, u današnje doba u razvijenim zemljama izuzetno rijetka, ne zbog široke primjene antibiotika, već zbog poboljšanja higijenskih uvjeta i bolje prehrane stanovništva[4–7] (III, C) te promjene patogenih osobina streptokoka[7–9] (III, C).

Prema tome, primjena antibiotika u razvijenim zemljama ima neznatan utjecaj na incidenciju reumatske vrućice. Primjena antibiotika također ima zanemariv učinak na prevenciju poststreptokoknoga glomerulonefritisa[10–16] (IIa, B).

Kako prekomjerna uporaba antibiotika ima neželjene posljedice i za pojedinca i za zajednicu, svrha ovih smjernica je pomoći u razlučivanju kliničke slike teške streptokokne infekcije, pri kojoj je primjena antibiotika opravdana, od brojnih drugih grlobolja gdje primjena antibiotika neće imati bitan utjecaj na tijek bolesti, ali će pridonijeti razvoju rezistencije bakterija na antibiotike.

Svrha ovih smjernica je odrediti optimalnu terapiju streptokokne upale grla te razumne indikacije za tonzilektomiju.

Nacionalne smjernice nekih zemalja se pri odluci o primjeni antibiotika kod akutne grlobolje uglavnom rukovode težinom kliničke slike (*Nizozemska, Škotska*),[17,18] dok neke zemlje kao osnovni kriterij uzimaju nalaz kulture BHS-A u ždrijelu (*Finska*)[19] ili dokaz BHS-A brzim testom (SAD).[20] Smjernice ISKRA donose stavove tima stručnjaka o važnim kliničkim, epidemiološkim i dijagnostičkim kriterijima te definiraju indikacije i preporuke za liječenje i sprječavanje streptokoknih upala grla.

Preporuke su namijenjene liječnicima koji zbrinjavaju bolesnike s grloboljom koji ne zahtijevaju hospitalizaciju. Indikacija za hospitalizaciju je nemogućnost uzimanja hrane i tekućine na usta, sumnja na pojavu lokaliziranog purulentnog procesa (peritonzilarni apsces, retrofaringalni apsces) te potreba za parenteralnom antibiotskom terapijom. Preporuke se odnose na bolesnike svake dobi. Imunosuprimirani pacijenti nisu obuhvaćeni ovim preporukama.

Preporuke se odnose na akutnu grlobolju koja ne traje dulje od 14 dana i ne obuhvaćaju smjernice za grlobolju uzrokovanu traumom, stranim tijelom, alergijom ili tumorom.

Primjena ovih preporuka ne osigurava uspjeh liječenja svakog pacijenta i pristup pacijentu treba biti individualan, no od liječnika se očekuje da ove preporuke budu osnova njegove prakse i da se u iznimnim slučajevima argumenti za odstupanje od preporuka navedu u pacijentovoj dokumentaciji.

Razvoj smjernica

Potreba za donošenjem nacionalnih smjernica – uloga ISKRE

Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske potakla je razvoj nacionalnih smjernica o postupku s bolesnikom pri kliničkim slikama gdje antimikrobna terapija ima važnu ulogu u liječenju bolesnika. Cilj ove inicijative jest osigurati optimalne mogućnosti liječenja bolesnicima oboljelim od zaraznih bolesti, promovirati racionalnu potrošnju antibiotika te razviti strategiju za prevenciju infekcija te kontrolu širenja rezistentnih bakterija. Smjernice su u skladu s hrvatskom strategijom za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH te preporukama Vijeća Europske unije (2002/77/EC). Kod odlučivanja oko izbora antibiotske terapije uzeti su u obzir podaci Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj Akademije medicinskih znanosti Hrvatske. Smjernice su donesene na osnovi principa AGREE (engl. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) metodologije.[21]

Radna grupa za izradu smjernica

Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH imenovalo je sljedeće predstavnike stručnih društava ili ustanova za članove Radne grupe (RG) za izradu *smjernica za grlobolju: dijagnostički i terapijski pristup – hrvatske nacionalne smjernice.*

T. Baudoin, *voditelj* radne grupe, Hrvatsko društvo za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata

Članovi Radne grupe za grlobolju (po abecednom redu):

M. Abram, Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

D. Bejuk, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju

Z. Grgurev, Hrvatsko društvo za obiteljsku medicinu

S. Mimica Matanović, Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju

D. Puževski, Hrvatsko društvo za pedijatriju

A. Tambić Andrašević, Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike

G. Tešović, Hrvatsko društvo za infektivne bolesti

D. Vukelić, Hrvatsko društvo za kemoterapiju

Pregled literature, snaga dokaza i stupnjevi preporuka

Pregled literature

Dokazi koji potkrepljuju ove smjernice temelje se na sistematskom pregledu literature. Za početno pretraživanje dokaza RG se koristila škotskim,[18] američkim,[10,20] finskim[19] te nizozemskim[17] smjernicama za dijagnozu i terapiju grlobolje uzrokovane BHS-A.

Također su pretražene sljedeće baze podataka časopisa na engleskom jeziku, bez vremenskog ograničenja publiciranja: *Medline, Evidence Based Medicine Reviews, Cochrane Database of Systematic Reviews*. Kod pretraživanja literature rabile su se sljedeće ključne riječi: grlobolja, streptokok grupe A, dijagnostika, liječenje.

Lokalni podaci o osjetljivosti bakterija u Hrvatskoj dobiveni su od Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Akademije medicinskih znanosti Hrvatske.[22]

Snaga dokaza

Snaga dokaza prema *US Agency for Health Care Policy and Research*[23]

Snaga dokaza	Kategorija dokaza
Ia	Dokaz na temelju metaanalize randomiziranih kliničkih studija
Ib	Dokaz na temelju najmanje jedne randomizirane studije
IIa	Dokaz na temelju najmanje jedne dobro dizajnirane kontrolirane studije bez randomizacije
IIb	Dokaz na temelju najmanje jedne dobro dizajnirane kvazieksperimentalne studije
III	Dokaz na temelju dobro dizajnirane neeksperimentalne deskriptivne studije, kao npr. komparativne, korelacijske ili prikazi slučaja
IV	Dokaz na temelju izvješća članova ekspertnih grupa te mišljenja ili kliničkog iskustva priznatih autoriteta

Stupanj preporuke

Stupanj preporuke za uporabu smjernica prema US Agency for Health Care Policy and Research[23]

Stupanj	Vrsta preporuke
A	Zahtijeva barem jednu randomiziranu kontroliranu studiju kao dio literature dobre kvalitete koja obrađuje određeno područje
B	Zahtijeva dobro dizajniranu, ne nužno i randomiziranu studiju iz određenog područja
C	Preporuka unatoč nedostatku izravno primjenjivih kliničkih studija dobre kvalitete

Savjetovanja i recenzije

Stručna društva i ustanove koji podupiru smjernice

Predsjednici društava i voditelji referentnih centara i ustanova spomenuti u odjeljku 2.2. delegirali su svoje predstavnike u radnu grupu za izradu smjernica. Radna grupa izradila je prijedlog smjernica koji predstavlja dokument donesen uz konsenzus svih njezinih članova. Predsjednici društava i voditelji referentnih centara i ustanova su zamoljeni da obavijeste sve članove da je prijedlog smjernica dostupan za komentare na internetskoj stranici ISKRE http://iskra.bfm.hr tijekom jednog i pol mjeseca. Liječnici opće prakse bili su obaviješteni o smjernicama i preko mreže predstavnika domova zdravlja i zamoljeni za komentare. Radna je grupa razmotrila sve dobivene komentare na prijedlog smjernica prije usvajanja konačne verzije dokumenta.

Pokusna primjena smjernica

Tijekom pokusne primjene od dva mjeseca, smjernicama se u svakodnevnoj praksi koristilo pet do deset specijalista pedijatara, infektologa, otorinolaringologa i 47 liječnika obiteljske medicine. Liječnici koji su se koristili smjernicama u pokusnom razdoblju bilježili su svoja zapažanja u posebno izrađeni upitnik o primjenjivosti smjernica. Članovi radne grupe razmotrili su dobivene prijedloge i komentare te ih uzeli u obzir prilikom objavljivanja završne verzije smjernica.

Međunarodni savjetnici

Tijekom izrade smjernica pomoć međunarodnih konzultanata bila je stalno dostupna u sklopu projekta MATRA »Praćenje rezistencije na antibiotike u humanoj medicini«. Projekt je financijski potpomognula Vlada Kraljevine Nizozemske, a provodio ga je Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi. U izradi smjernica sudjelovali su međunarodni konzultanti iz nizozemske radne grupe o uporabi antibiotika (*Netherlands Working Party on Antibiotic Policy*, SWAB), Sveučilišta Trnava i Nizozemskog društva liječnika obiteljske medicine koordinirani tvrtkom Public Health Consultants, Amsterdam. Internacionalni konzultanti potpomogli su pisanje smjernica u nizu radionica o metodologiji pisanja preporuka te u osobnim kontaktima sa članovima radne grupe.

Izvršni odbor ISKRE

Završnu verziju smjernica pregledao je i usvojio Izvršni odbor ISKRE u sastavu:

A. Tambić Andrašević, voditeljica ISKRE, Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike

V. Stamenić, Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske

B. Aleraj, Referentni centar za epidemiologiju

Lj. Betica Radić, Hrvatsko društvo za infektivne bolesti

I. Francetić, Referentni centar za kliničku farmakologiju

S. Kalenić, Referentni centar za bolničke infekcije

I. Kosalec, Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske

Z. Lončar, Medius – udruga za ljudska prava u medicini i zdravstvu

V. Mađarić, Hrvatsko društvo za kemoterapiju

Lj. Maltar, Ministarstvo poljoprivrede, ribarstva i ruralnog razvoja Republike Hrvatske

M. Jakševac Mikša, Hrvatsko farmaceutsko društvo

M. Payerl Pal, Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike

T. Strbad, Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

J. Škrlin, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju

V. Vlahović-Palčevski, Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju

M. Vrca Botica, Hrvatsko društvo obiteljske medicine

Obnavljanje smjernica

Smjernice će se obnavljati svakih pet godina ili ranije, ako bude postojao valjani razlog (npr. porast rezistencije, pojava novih antibiotika).

Dijagnoza grlobolje

Simptomi streptokokne i virusne upale grla često se preklapaju, iako postoje simptomi koji su karakterističniji za streptokoknu upalu te simptomi specifičniji za virusnu upalu.

Prema američkim standardima, u slučaju kliničke nedoumice primjenjuje se test dokazivanja BHS-A u kulturi ili dokazom antigena BHS-A u obrisku ždrijela.[20] Kako bi se objektivizirala klinička slika streptokokne upale grla, odluka

o primjeni antibiotika i bakteriološkog testiranja zasniva se na četiri Centorova kriterija[24] (IIa, B).

U zapadnoeuropskim se zemljama odluka o primjeni antibiotika donosi isključivo na osnovi procjene težine kliničke slike i anamnestičkih podataka.[17,18] Stručnjaci ovih zemalja smatraju da ni blage streptokokne infekcije ne treba liječiti antibioticima, s obzirom na to da su samoograničavajućeg tijeka te da je opasnost od razvoja poststreptokoknih sekvela u današnje doba u razvijenim zemljama minimalna. U Nizozemskoj se procjenjuje da je incidencija reumatske vrućice i poststreptokoknog glomerulonefritisa ispod 1:100.000 stanovnika na godinu.[25] Ovakav pristup poštuje i činjenicu da ni kultura ni brzi dokaz streptokoknog antigena nemaju 100%-tnu osjetljivost niti specifičnost. Asimptomatsko kliconoštvo BHS-A može biti registrirano i u 40% zdravih ljudi[26–29] što umanjuje specifičnost nalaza BHS-A u slučajevima blage kliničke slike akutne grlobolje.

U Hrvatskoj je incidencija akutne reumatske groznice također vrlo niska u današnje doba. Na Reumatološkom odjelu Klinike za pedijatriju, KBC-a Šalata na kojem se hospitalizira najveći broj djece s takvom dijagnozom, hospitalizirano je u proteklih deset godina osmero djece s akutnom reumatskom groznicom (usmeno priopćenje).

Radna grupa koja je sastavljala hrvatske smjernice smatra da je njihova svrha da u svakodnevnoj praksi služe kliničaru kao pomoć pri razlikovanju virusne od teže streptokokne infekcije te pri donošenju odluke treba li antibiotik primijeniti ili ne.

Klinička dijagnoza

Klinički simptomi koji mogu uputiti na dijagnozu streptokokne grlobolje u odraslih i u djece jesu znakovi koje je opisao Centor[24] (IIa, B).

To su:
- temperatura >38 ^{0}C,
- eksudat na tonzilama,
- povećani i bolni prednji cervikalni limfni čvorovi,
- odsutnost kašlja i kataralnih simptoma.

Svaki znak boduje se jednim bodom i ovisno o ukupnom zbroju (0–4) procjenjuje se pouzdanost kliničke dijagnoze streptokokne grlobolje.

S obzirom na vjerojatnost dijagnoze streptokokne grlobolje na osnovi ovih kliničkih kriterija bolesnike možemo podijeliti u tri grupe:
1) bolesnici s velikom vjerojatnošću za streptokoknu grlobolju (4 boda),
2) bolesnici s umjerenom vjerojatnošću za streptokoknu grlobolju (2–3 boda),
3) bolesnici s malom vjerojatnošću za streptokoknu grlobolju (0–1 bod).

Razlog da se klinička dijagnoza nadopuni i mikrobiološkom obradom može se potkrijepiti rezultatima studija koje osjetljivost i specifičnost kliničke dijagnoze streptokokne grlobolje procjenjuju na 55–75%[30] (IIb, B).

Dijagnoza streptokokne grlobolje na osnovi 3-ju ili 4-ju kliničkih kriterija u odraslih ima pozitivnu prediktivnu vrijednost od svega 40–60%.[10] Taj podatak pokazuje da je dijagnoza streptokokne grlobolje precijenjena i da se među bolesnicima s 3 ili 4 boda po Centoru nalaze i bolesnici s grloboljom koja nije uzrokovana streptokokom te da takav sistem dijagnosticiranja ima visok postotak lažno pozitivne procjene[10] (IV, C).

Bolesnici s grloboljom koji imaju jedan ili nijedan od navedenih kliničkih znakova po Centoru imaju negativnu prediktivnu vrijednost od 80%. Taj podatak pokazuje da je u odsutnosti kliničkih znakova prepoznavanje bolesnika koji nemaju streptokoknu grlobolju preciznije te da su lažno negativne procjene relativno rijetke[10] (IV, C).

Ovi podaci upućuju na to da su Centorovi klinički kriteriji korisni u identificiranju pacijenata koji ne trebaju antibiotsku terapiju. Kriteriji, ipak, nisu dovoljno precizni za identifikaciju streptokokne infekcije.

Radna grupa za grlobolju preporučuje:

Za pacijente sa zbrojem bodova od 0 do 1 po Centoru: ne preporučuje se antibiotska terapija niti bakteriološko testiranje.

Za pacijente sa zbrojem bodova od 2 do 4 po Centoru: učiniti bakteriološko testiranje (brzi test ili kultura), propisati antibiotsku terapiju u slučaju pozitivnoga bakteriološkog testa.*

Osim ovih osnovnih kriterija pri odluci o primjeni antibiotika treba uzeti u obzir i sljedeće podatke:
- dob 3–14 godina,

(Streptokokne infekcije su znatno češće u dječjoj negoli u odrasloj dobi. Rizik od razvoja reumatske vrućice nakon neliječene streptokokne infekcije u odrasloj je dobi izuzetno nizak.)
- bliska ekspozicija BHS-A,
- skarlatiniformni osip.

Antibiotike treba primijeniti u slučaju akutne grlobolje bez obzira na Centorove kriterije u slučajevima:
- vrlo teškog općeg stanja,
- sumnje na peritonzilarni infiltrat ili apsces,
- reumatska vrućica u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi.

Imunodeficijentni bolesnici nisu obuhvaćeni ovim preporukama.

Ako grlobolja, povišena temperatura i slabost traju dulje od 7 dana, treba posumnjati na infekcioznu mononukleozu. Pri infekcioznoj mononukleozi uz limfadenopatiju obično su povećane i slezena i jetra. Krvna slika u kojoj je prisutno ≥20% atipičnih limfocita upućuje na dijagnozu. U nejasnim slučajevima mogu se učiniti serološka testiranja na infekcioznu mononukleozu, koja će potvrditi dijagnozu.

Mikrobiološko testiranje

Mikrobiološka obrada obriska ždrijela obuhvaća brzi test za dokaz streptokoknog antigena i/ili standardnu kultivaciju na bogatim krvnim hranilištima, koja je i danas zlatni standard u potvrdi kliničke dijagnoze akutne grlobolje uzrokovane s BHS-A. Osjetljivost pravilno uzetog i korektno obrađenog obriska je 90–95%[31] (III, C).

Specifičnost brzog testa za dokaz streptokoknog antigena je visoka (>90%), pa je pozitivan nalaz dobiven brzim testom ili kultivacijom dovoljan da se u bolesnika s grloboljom postavi dijagnoza streptokokne infekcije i započne terapija antibioticima[31] (III, C).

Negativan rezultat brzog testa u djece i adolescenata potrebno je potvrditi kultivacijom, kako bi se izbjegao mogući propust zbog lažno negativnog rezultata, što je moguće očekivati u brzih testova manje osjetljivosti[32,33] (IIb, B).

Kako se odrasli bolesnici razlikuju u epidemioloških obilježjima od djece (mala incidencija streptokoknih infekcija i malen rizik od reumatske groznice), negativan rezultat brzog testa u odraslih bolesnika nije potrebno provjeravati kultivacijom.

U nekih pacijenata BHS-A je prisutan u gornjem dijelu respiratornog trakta nakon završetka antibiotske terapije[34,35] (IIb, B).

* Kod teže kliničke slike antibiotska se terapija može početi i prije dokazanog BHS-A u kulturi. Ipak, u slučaju negativnoga bakteriološkog nalaza dobivenog naknadno, potrebno je ukinuti antibiotsku terapiju!

Kliconoštvo BHS-A nije indikacija za antibiotsku terapiju, stoga nakon završetka antibiotske terapije grlobolje uzrokovane s BHS-A nije potrebno rutinski ponavljati kulturu obriska ždrijela u asimptomatskih pacijenata.

Kliconoštvo, međutim, treba eradicirati u pacijenata koji u anamnezi imaju reumatsku groznicu, u slučaju epidemije reumatske groznice ili streptokoknog glomerulonefritisa te ako se među članovima obitelji izmjenjuju multiple rekurentne streptokokne infekcije.[20]

Terapija grlobolje

Simptomatska terapija grlobolje

U većini slučajeva akutne grlobolje dovoljno je simptomatsko liječenje i odmaranje. Pacijentu treba objasniti da je uzročnik vjerojatno virus te da pri takvim infekcijama antibiotici nisu od koristi. Samo kod dokazane streptokokne etiologije uz simptomatsku terapiju potrebna je i antimikrobna terapija.

Prvi lijek izbora u simptomatskoj terapiji je analgoantipiretik paracetamol.[18] Paracetamol se uobičajeno dozira 4 puta na dan, a iznimno se može dati i 6 puta. Ukupna dnevna doza paracetamola u djece ne smije prijeći 90 mg/kg zbog potencijalne hepatotoksičnosti lijeka.

U simptomatskoj terapiji mogu se primijeniti i nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. »non-steroidal anti-inflammatory drugs«, NSAID). Acetilsalicilna kiselina (ASK) može se primijeniti u odraslih, ali ne i u djece mlađe od 12 godina.

Grgljanje slane vode (1/4 kuhinjske žlice otopljene u 2 dl vode), čaja od kadulje ili antiseptične tekućine (heksetidin) može se preporučiti odraslim bolesnicima.

Pastile koje sadržavaju lokalne anestetike također se mogu preporučiti bolesnicima odrasle dobi, kao i starijoj djeci.

Antimikrobno liječenje grlobolje

Akutna grlobolja uzrokovana beta-hemolitičkim streptokokom grupe A

Antimikrobno liječenje grlobolje preporučuje se pacijentima koji imaju pozitivan nalaz na BHS-A, potvrđen u kulturi ili brzim testom (v. dodatak 1).

U pacijenata s težom kliničkom slikom, u pacijenata u kojih postoji sumnja na peritonzilarni infiltrat ili apsces te u pacijenata koji navode reumatsku vrućicu u anamnezi potrebno je dati antibiotsku terapiju bez obzira na bakteriološki nalaz BHS-A. Teškom kliničkom slikom smatra se ona u kojoj se javljaju intenzivna grlobolja, teškoće pri gutanju, jaka malaksalost te visoka vrućica.

Kad mikrobiološko testiranje nije moguće provesti, antibiotici se propisuju u sljedećim slučajevima grlobolje:

- kod opravdane sumnje na infekciju BHS-A, koja uključuje prisutnost 3-ju do 4-ju Centorovih kriterija,
- u slučaju teške infekcije ždrijela (intenzivna grlobolja, teškoće pri gutanju, jaka malaksalost, visoka vrućica),
- u slučaju peritonzilarnog infiltrata ili apscesa,
- u slučaju povišenog rizika od nastanka komplikacija (reumatska vrućica u povijesti bolesti, osjetljivi pacijenti koji žive u zatvorenim zajednicama tijekom ustanovljene streptokokne epidemije).

Kad god je to moguće, sumnju na streptokoknu infekciju treba potvrditi mikrobiološkim testiranjem, kako bi se spriječila nepotrebna primjena antibiotika i razvoj rezistencije bakterija u fiziološkoj mikrobioti pacijenta i njegova okoliša.

Apsolutna učinkovitost antibiotskog liječenja tonzilofaringitisa uzrokovanog BHS-A je umjerena. Uz antibiotsko liječenje simptomi bakterijskog tonzilofaringitisa se skraćuju u prosjeku za oko jedan dan. U razvijenim društvima s višim životnim standardom utjecaj antibiotika na incidenciju supurativnih i nesupurativnih komplikacija infekcije uzrokovane BHS-A je minimalan[36–39] (Ia, A).

Penicilin je lijek izbora u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa, jer je antibiotik uskog spektra, dokazane učinkovitosti i neškodljivosti, te niske cijene. Peroralno liječenje penicilinom V potrebno je provoditi tijekom 10 dana[40,41] (Ia, A).

Doza u odraslih je 1,500.000 i.j. tri puta na dan[42] (Ib, A), a u djece 40.000–80.000 i.j./kg (25–50 mg/kg) na dan, podijeljeno u tri doze[43–47] (Ib, A).

Ako očekujemo slabu suradljivost pacijenta, može se jednokratno primijeniti benzatin penicilin G (Extencillin®) u dozi od 1,200.000 i.j. za odrasle pacijente.[48]

Doza za djecu do 27 kg tjelesne težine iznosi 600.000 i.j. jednokratno, a za djecu iznad 27 kg 1,200.000 i.j. jednokratno[48,49] (tablica 1).

Tablica 1. *Terapija grlobolje uzrokovane beta-hemolitičkim streptokokom grupe A*
Table 1. *Therapy of sore throat caused by group A streptococcus*

Djeca / children	Trajanje / duration
penicilin V 40.000–80.000 i.j./kg (25–50 mg/kg) podijeljeno u 3 doze / penicillin V 40.000–80.000 IU/kg (25–50 mg/kg) divided into 3 doses	10 dana / 10 days
ili / or	
benzatin penicilin G (Extencillin®) 600.000 i.j. im. ≤ 27 kg* / benzathine penicillin G (Extencillin®) 600.000 IU IM ≤ 27 kg*	jedna doza / one dose
benzatin penicilin G (Extencillin®) 1,200.000 i.j. im. > 27 kg* / benzathine penicillin G (Extencillin®) 1,200.000 IU IM > 27kg*	
Odrasli / adults	**Trajanje / duration**
penicilin V 1,500.000 i.j. svakih 8 sati / penicillin V 1,500.000 IU every 8 hours	10 dana / 10 days
ili / or	
benzatin penicilin G (Extencillin®) 1,200.000 i.j. * / benzathine penicillin G (Extencillin®) 1,200.000 IU *	jedna doza / one dose

* i drugi pripravci depo-preparata benzilpenicilina u odgovarajućim dozama / and other preparations of depot benzylpenicillin in appropriate doses

U slučaju preosjetljivosti na penicilin, lijek izbora je azitromicin. Doza azitromicina u liječenju streptokoknog faringitisa u djece viša je nego za druge indikacije i iznosi ukupno 60 mg/kg: može se dati 20 mg/kg na dan tijekom 3 dana ili 12 mg/kg tijekom 5 dana[41,50] (Ib, A).

Radna grupa se zbog bolje suradljivosti pacijenta i moguće bolje učinkovitosti viših pojedinačnih doza azitromicina odlučila na terapiju 20 mg/kg na dan tijekom 3 dana[51] (Ia, A). Preporučena doza azitromicina za odrasle je 500 mg na dan tijekom 3 dana[51,52] (Ia, A).

Iako je azitromicin privlačna opcija zbog doziranja jednom na dan, valja ga izbjegavati u prvoj liniji liječenja zbog ubrzanog razvoja rezistencije streptokoka grupe A na makrolide[53] (Ia, A).

U Hrvatskoj je 2007. godine rezistencija na makrolide u BHS-A bila 11%.[22]

Alternativno se može primijeniti klaritromicin. Preporučena doza klaritromicina za odrasle je 250 mg dva puta

na dan tijekom 10 dana, a za djecu 15 mg/kg/dan podijeljeno u 2 doze tijekom 10 dana.[54–56]

Ako preosjetljivost na peniciline nije anafilaktičnog tipa, mogu se upotrijebiti i cefalosporini. Cefalosporini I. generacije pokazuju jaču križnu reakciju s penicilinom nego cefalosporini II. i III. generacije[57] (Ia, A). Stoga radna grupa u slučaju preosjetljivosti kod grlobolje uzrokovane BHS-A preporučuje cefalosporine II. ili III. generacije u trajanju od 5 do 10 dana ovisno o pripravku. Za terapiju cefuroksim aksetilom postoje randomizirane kontrolirane kliničke studije, koje su pokazale da je 5-dnevna primjena barem jednako učinkovita, ako ne i bolja, od terapije Penicilinom V u trajanju od 10 dana[52,58–60] (Ia, A).

Iako su dokazi o učinkovitosti amoksicilina i cefalosporina u liječenju streptokoknog tonzilofaringitisa neupitni, oni se ne preporučuju u prvoj liniji liječenja zbog širokog spektra djelovanja i mogućeg razvoja rezistencije u normalnoj mikrobioti [40,48,53,61,62,63,64,65] (Ia, A), a u nekim slučajevima i zbog više cijene (tablica 2).

Tablica 2. *Terapija grlobolje uzrokovane beta-hemolitičkim streptokokom grupe A u slučaju preosjetljivosti na penicilin*
Table 2. *Therapy of sore throat caused by group A streptococcus in case of hypersensitivity to penicillin*

Djeca / children	Trajanje / duration
azitromicin 20 mg/kg 1x na dan / azithromycin 20 mg/kg 1x per day	3 dana / 3 days
klaritromicin 15 mg/kg/dan podijeljeno u 2 doze / clarithromycin 15 mg/kg/daily divided into 2 doses	10 dana / 10 days
cefalosporini II. ili III. generacije / II or III generation cephalosporins	5–10 dana ovisno o pripravku / 5–10 days depending on the preparation
Odrasli / adults	**Trajanje / duration**
azitromicin 500 mg 1x na dan / azithromycin 500 mg 1x per day	3 dana / 3 days
klaritromicin 250 mg dva puta na dan / clarithromycin 250 mg two times daily	10 dana / 10 days
cefalosporini II. ili III. generacije / II or III generation cephalosporins	5–10 dana ovisno o pripravku / 5–10 days depending on the preparation

Rekurentne epizode grlobolje uzrokovane beta-hemolitičkim streptokokom grupe A

Nakon završene antibiotske terapije u asimptomatskih pacijenata nije potrebno rutinski uzimati obriske grla. Ako se obrisak grla ipak iz nekog razloga učini, pozitivan nalaz BHS-A u asimptomatskog pacijenta ne smatra se relapsom, već kliconoštvom.

Retestiranje na BHS-A je potrebno učiniti samo u pacijenata koji nekoliko tjedana nakon završetka antibiotske terapije imaju simptome akutne grlobolje. U slučaju pozitivnog nalaza BHS-A, postoji nekoliko objašnjenja:

- slabo pridržavanje uputa o provođenju propisane terapije,
- virusna infekcija u kliconoša BHS-A,
- reinfekcija novim sojem BHS-A,
- druga epizoda grlobolje uzrokovana istim sojem BHS-A.

Druga epizoda bolesti uzrokovana istim sojem BHS-A događa se vrlo rijetko, reinfekcija novim sojem isto je malo vjerojatna i najčešći razlog ponovne grlobolje, posebice u djece školske dobi i adolescenata, jest nestreptokokna infekcija u kliconoša BHS-A[20,35] (IIb, B).

Ipak, u kliničkoj je praksi teško razlučiti ovakve slučajeve te ako klinički kriteriji govore u prilog streptokoknoj infekciji, pacijentu je potrebno ponovo propisati antibiotsku terapiju.

Iako rezistencija BHS-A na penicillin još nije opisana, nedjelotvornost penicilina se u nekih osoba može objasniti nedovoljnom apsorpcijom lijeka nakon peroralne primjene ili inaktivacijom lijeka beta-laktamazama koje proizvode druge bakterije, pripadnice fiziološke mikrobiote usne šupljine.[66,67]

Zbog te male, ali postojeće mogućnosti da se radi o relapsu zbog neuspjeha provedene terapije, kod rekurirajućih streptokoknih infekcija ne preporučuje se primjena penicilina V ili G.

Radna grupa je odlučila da je lijek prvog izbora kod rekurentnih infekcija BHS-A kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline, 45 mg/kg podijeljeno u 2 doze u djece te 1 g 2 puta na dan u odraslih[17,68] (Ib, A).

Alternativni izbor u terapiji je klindamicin, 20 mg/kg podijeljeno u 3 doze u djece te 300 mg 3 puta na dan u odraslih[68,69] (Ib, A) (tablica 3).

Tablica 3. *Terapija rekurentnih epizoda streptokokne grlobolje*
Table 3. *Therapy of recurrent episodes of streptococcal sore throat*

Djeca / children	Trajanje / duration
amoksicilin/klavulanska kiselina 45 mg/kg podijeljeno u 2 doze / amoxicillin/clavulanic acid 45 mg/kg divided into 2 doses	10 dana / 10 days
ili / or	
klindamicin 20 mg/kg podijeljeno u 3 doze / clindamycin 20 mg/kg divided into 3 doses	10 dana / 10 days
Odrasli / adults	**Trajanje / duration**
amoksicilin/klavulanska kiselina 1 g 2 puta na dan / amoxicillin/clavulanic acid BID 1 g 2 times daily	10 dana / 10 days
ili / or	
klindamicin 300 mg 3 puta na dan / clindamycin 300 mg 3 times daily	10 dana / 10 days

Za eradikaciju BHS-A kod asimptomatskih kliconoša (provodi se samo u strogo definiranim uvjetima, vidi poglavlje o mikrobiološkom testiranju), radna grupa preporučuje klindamicin ili azitromicin[70] (IIa, B) (tablica 4).

Tablica 4. *Eradikacija asimptomatskoga ždrijelnog kliconoštva beta-hemolitičkog streptokoka grupe A*
Table 4. *Eradication of asymptomatic pharyngeal carriage of group A streptococcus*

Djeca i odrasli* / children and adults*	Trajanje / duration
klindamicin / clindamycin	10 dana / 10 days
ili / or	
azitromicin / azithromycin	3 dana / 3 days

* Doze identične kao za terapiju, izbor antibiotika ovisi o antibiogramu izoliranog soja. / Doses are identical as for therapy, the choice of antibiotic depends on the isolated strain antibiogram.

Tonzilektomija

Tonzilektomija je kirurška metoda zbog koje se bolesnik mora hospitalizirati. Zahvat se u djece provodi u općoj anesteziji, a u odraslih može i u lokalnoj anesteziji. Najčešća postoperacijska komplikacija je krvarenje (1–3%). Postoperacijski oporavak traje 14 dana i za to vrijeme bolesnik izbiva iz škole ili s posla.

Do danas ne postoje primjerene studije, izrađene prema standardima medicine zasnivane na dokazima (engl. »evidence based medicine«, EBM), koje analiziraju uspješnost i

opravdanost tonzilektomije u rješavanju rekurentnih tonzilitisa. Postoji nekoliko starijih randomiziranih kontroliranih istraživanja koja pokazuju da je tonzilektomija bolja od konzervativnog liječenja rekurentnog akutnog tonzilitisa u djece, u smislu da je broj tonzilitisa nakon zahvata znatno manji nego u kontrolnoj neoperiranoj skupini ispitanika. Premda, kad se uspoređuje broj dana bolovanja zbog grlobolje, uključujući i postoperacijski oporavak, razlika između te dvije grupe nije tako znatna[71–74] (Ib, A). Ne postoje randomizirane kontrolne studije rađene s odraslim ispitanicima.

Usprkos nedostatku EBM studija, postoje studije koje sugeriraju korisnost tonzilektomije u djece, ne samo u smanjenju broja grlobolja nego i poboljšanju njihova općeg zdravlja[75,76] (IIa, B).

Stoga radna grupa preporučuje tonzilektomiju u indikacijama navedenim u slijedećem poglavlju.

Indikacije za tonzilektomiju u djece i odraslih

Apsolutne indikacije

- grlobolja uzrokovana tonzilitisom uz zadovoljene sljedeće uvjete:
  - 5 ili više epizoda grlobolje na godinu
  - tonzilitis mora biti dijagnostički potvrđen barem jednim od sljedećih kriterija: pozitivan obrisak na BHS-A, gnojni eksudat na tonzilama, tjelesna temperatura ≥38 °C, limfadenitis na vratu s barem jednim čvorom ≥2 cm.
  - epizode grlobolje utječu na opće stanje bolesnika i njegovo normalno funkcioniranje u svakodnevnom životu
  - trajanje simptoma barem godinu dana
- komplikacije tonzilitisa (peritonzilarni apsces, sepsa)
- trajna opstrukcija dišnih putova
- sindrom opstruktivne apneje u spavanju (engl. »obstrucive sleep apnea syndrome«, OSAS)
- suspektni malignom tonzile

Relativne indikacije

- poremećaji okluzije
- kronični tonzilitis – ako bolesnik kronično pati od grlobolje i lošeg zadaha i ako se simptomi ne smanjuju tijekom jednogodišnjeg razdoblja[18,19]

Prije odluke za tonzilektomiju preporučuje se šestomjesečno razdoblje praćenja bolesnika.[18] Jednom kad se indikacija postavi potrebno je što prije izvesti zahvat kako bi se postigao što veći uspjeh zahvata.[18]

Bitne napomene

- Dijagnoza grlobolje ne podrazumijeva automatsku primjenu antibiotika

Grlobolja se najčešće javlja u sklopu virusne infekcije te je najčešće simptomatska terapija dovoljna. U pravilu jedini bakterijski uzročnik za koji je indicirana antibiotska terapija je streptokok grupe A. Drugi bakterijski uzročnici grlobolju uzrokuju iznimno rijetko uz prepoznatljivu kliničku sliku (difterija, Lemierreova bolest) ili uz benigni tijek (*Arcanobacterium haemolyticum*, non-A streptokoki).

- *Kod teškog općeg stanja pacijenta treba dati antibiotik bez obzira na bakteriološki nalaz*

Osjetljivost propisno uzetog obriska grla je 90–95%[31] i ovisi o načinu na koji je uzet, na koji je transportiran te je li pacijent prije učinjenog obriska ždrijela uzimao antibiotike.

Obrisak ždrijela se uzima s površine obiju tonzila (ili tonzilarne udubine) te s površine stražnjeg zida ždrijela, bez dodirivanja jezika i ostalih područja orofarinksa. U djeteta koje ne surađuje ponekad je problematično dobiti reprezentativni uzorak.

Obrisak ždrijela treba odmah dostaviti u laboratorij, a ako to nije moguće, obrisak može do 24 sata stajati na sobnoj temperaturi u transportnom mediju.

Negativan nalaz obriska, uz prisutnost jako izraženih simptoma bakterijske upale, prema tome, ne isključuje mogućnost streptokokne infekcije.

- *Antibiotike ne treba primjenjivati kod blagih kliničkih slika grlobolje samo zbog bojazni da neprepoznata streptokokna infekcija može dovesti do razvoja poststreptokoknih sekvela ili teških kliničkih slika*

Sprječavanje razvoja reumatske groznice i poststreptokoknoga glomerulonefritisa

Tradicionalno se smatralo da je glavni razlog liječenja grlobolje antibioticima sprječavanje razvoja reumatske groznice i poststreptokoknoga glomerulonefritisa. Od 1950-ih godina u razvijenim zemljama je došlo do pada incidencije reumatske groznice, i to ne zbog široke primjene antibiotika već zbog povećanja standarda života stanovništva.[4–7] Poststreptokokni glomerulonefritis je, također, izuzetno rijedak i primjena antibiotika ne utječe na učestalost ove komplikacije.[10–16] U Americi su tijekom 1980-ih opažene ponovne lokalizirane epidemije reumatske groznice.[77,78]

U Hrvatskoj je incidencija akutne reumatske groznice vrlo niska te ovaj naputak vrijedi za sadašnju situaciju u Hrvatskoj. U slučaju izbijanja epidemije reumatske groznice opravdano je traženje kliconoša BHS-A i eradikacija kliconoštva reumatogenih ili nefritogenih sojeva.

Sprječavanje razvoja peritonzilarnog apscesa

Učestalost gnojnih komplikacija streptokoknih infekcija je niska bez obzira na to je li antibiotska terapija primijenjena ili nije.[10,42,79,80] Antibiotici mogu spriječiti razvoj peritonzilarnog apscesa, no jedna retrospektivna studija, koja je obuhvatila više od 30.000 pacijenata i 71 pacijenta s peritonzilarnim apscesom, pokazala je da je 44% bolesnika imalo kliničku sliku peritonzilarnog apscesa već pri prvom posjetu liječniku. Od ostalih 56% kojima je razvoju peritonzilarnog apscesa prethodio tonzilofaringitis, njih 67% je primalo adekvatnu antibiotsku terapiju prije razvoja apscesa.[81]

Sprječavanje invazivnih streptokoknih infekcija

Iako su se 1990-ih najavljivale epidemije invazivnih streptokoknih infekcija uzrokovanih virulentnim tipovima (osobito T1M1, T3M3), nekrotizirajući fasciitis i toksični sindrom šoka i dalje se javljaju rijetko i sporadično i vrlo rijetko se povezuju s prethodnom upalom grla[82] (IV), a tipovi koji uzrokuju invazivne infekcije razlikuju se od tipova koji su česti pri upalama grla[83–87] (IIb, B). Nalaz BHS-A-bakteriemije se, također, vrlo rijetko povezuje s upalom grla.[88]

- *Asimptomatske kliconoše BHS-A u pravilu ne treba ni tražiti ni liječiti*

Neke osobe i nakon završene odgovarajuće antistreptokokne terapije ostaju kliconoše streptokoka. S obzirom na to da se kliconoštvo ne liječi antibioticima, nepotrebno je uzimati kontrolne obriske grla nakon završene terapije.

Obriske grla ne treba uzimati kontaktima pacijenta koji ima streptokoknu infekciju grla. Kliconoštvo u članovima

obitelji oboljelog je uobičajeno,[28] ali ga ne treba tražiti niti liječiti.

Rijetki izuzeci su pacijenti koji u anamnezi imaju reumatsku groznicu, slučajevi opetovanih streptokoknih infekcija unutar obitelji te situacije epidemije reumatske groznice ili streptokoknoga glomerulonefritisa.

Kliconoše streptokoka nisu pod pojačanim rizikom od razvoja ni supurativnih ni nesupurativnih komplikacija streptokone infekcije[89] (IV, C).

Kliconoše streptokoka ne prenose BHS-A na svoje bliske kontakte, kao što to čine bolesnici u akutnoj fazi streptokokne upale[89] (IV, C).

Kliconoštvo streptokoka eradicira se mnogo teže antibioticima negoli što se antibioticima eradicira streptokok tijekom akutne infekcije[67,88] (Ib, A).

Prijenos invazivnog soja BHS-A koji izaziva nekrotizirajući fasciitis ili toksični sindrom šoka (engl. necrotizing fasciitis, toxic shock syndrome) treba spriječiti te kod bliskih kontakata bolesnika koji boluju od invazivne streptokone infekcije treba tretirati kliconoštvo. Pacijenti s invazivnom streptokoknom bolesti nisu, međutim, predmet ovih smjernica.

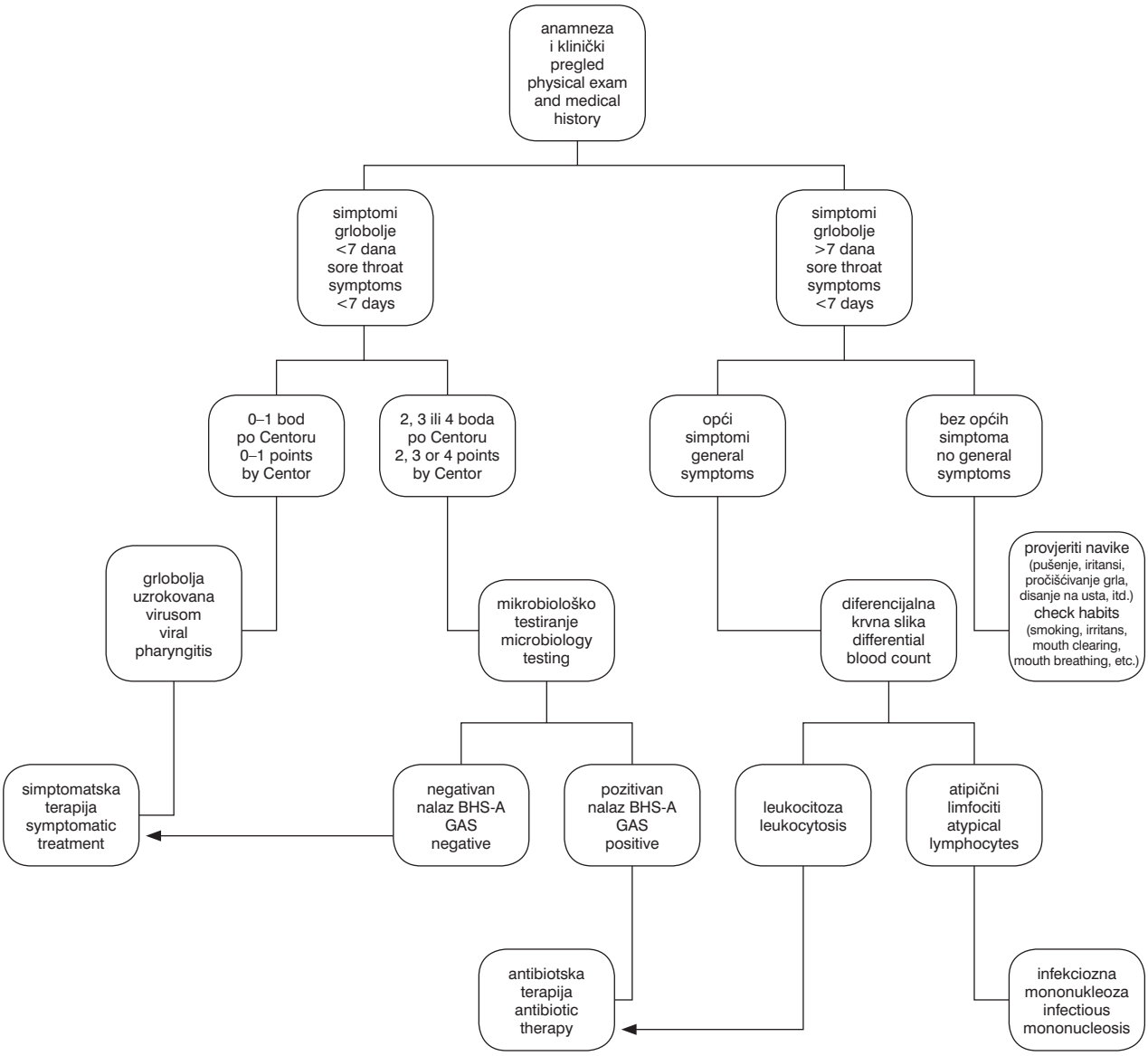
- Antistreptolizinski titar (ASO) u dijagnostici grlobolje

Rutinsko se testiranje antistreptolizinskog titra (ASO titar) u svrhu dijagnosticiranja streptokokne grlobolje ne preporučuje (IIa, B). Rezultati ponavljanih testiranja ASO-titra su kliničaru prekasno na raspolaganju da bi mogli utjecati na odluku o primjeni terapije[17] (IV, C). Pojedinačni titar ASO nije dovoljno osjetljiv niti specifičan u dijagnosticiranju streptokokne grlobolje.[90]

- Virusne infekcije grla su česte u djece i nisu indikacija za tonzilektomiju

Opravdana je pretpostavka da se rekurentni streptokokni tonzilitis može prevenirati tonzilektomijom, ali tonzilektomija neće prevenirati rekurentne grlobolje uzrokovane drugim uzročnicima. Prije odluke za tonzilektomiju, dijagnoza rekurentnih streptokoknih tonzilitisa mora se potvrditi podacima iz anamneze i lokalnog statusa.

Prilog – Figure 1 – Dijagnostika i terapija grlobolje / Diagnosis and therapy of sore throat



Prilog 2 – Informacije i upute za pacijente

Što uzrokuje grlobolju?	*Kako se prenose infekcije gornjeg dišnog sustava i tko najčešće obolijeva?*
• u 85–90% slučajeva grlobolju uzrokuju virusi • glavni bakterijski uzročnik je beta-hemolitički streptokok grupe A	• najčešći put prijenosa je kapljični, tj. prilikom govora, kašljanja i kihanja. Zbog toga pri kihanju i kašljanju treba usta zakloniti rupčićem te potom oprati ruke. Ako rupčić nije pri ruci, kihati treba u rukav nadlaktice (tako se najmanje kontaminiraju ruke i okolne površine). Česta dezinfekcija ruku – utrljavanje alkohola ili pranje ruku najbolja je zaštita od širenja zaraze uzročnicima grlobolje • ljudi svih dobnih skupina mogu oboljeti od grlobolje, no ona je najučestalija u male djece i mlađih odraslih • odrasli u pravilu imaju 2 – 3 grlobolje na godinu, mala djeca mogu oboljeti čak 6–7 puta na godinu.
Kada posjetiti liječnika?	*Liječenje?*
• ako grlobolja traje dulje od 7 dana • u slučaju abnormalnog tijeka bolesti (pogoršanje boli, slabost, i/ili teškoće prilikom gutanja nakon 4–7 dana) • u slučaju povećanih i bolnih limfnih čvorova na vratu • kod otežanog gutanja ili otvaranja usta • u slučaju malaksalosti i ograničenja u obavljanju svakodnevnih zadataka • ako se javi osip po tijelu • u slučaju otprije preboljene reumatske vrućice • u slučaju smanjene imunosti	Većinu grlobolja nije potrebno liječiti antibioticima jer su uzrokovane virusima, a antibiotici ne djeluju na viruse. Većina grlobolja je samoograničavajućeg tijeka. Simptomatsko liječenje je najčešće dovoljno. Preporučuje se: • piti dovoljno tekućine (čaj) • grgljati (ne gutati) toplu slanu vodu, čaj od kadulje (žalfije) ili antiseptične tekućine (heksetidin) • ako je temperatura povišena te u slučaju lošeg općeg stanja, ostati kod kuće • u slučaju temperature iznad 38 °C potrebno je uzeti neki od antipiretika: *za djecu:* paracetamol (Lupocet sirup, Plicet sirup itd.) u količini kako piše na uputama (prevelika količina je toksična!) *za odrasle:* paracetamol 1 tbl 4 – 6 x na dan, acetilsalicilna kiselina (Andol, Aspirin itd.) 1–2 tbl svaka 4–6 sati (u djece kontraindicirana!) • pastile protiv grlobolje – djeluju kao antiseptik, postoji više vrsta s raznim pomoćnim tvarima koje potpomažu njihovo djelovanje – mentol, eterična ulja peperminta, eukaliptusa. Također postoje pastile s lokalnim anestetikom (smanjuju bol) kao npr. Angal, Strepsils plus, Septolete plus itd. • izbjegavanje cigaretnog dima
Zašto je pretjerana uporaba antibiotika štetna?	• Sami antibiotici često i pri opravdanoj primjeni imaju nuspojave ili neželjene pojave (osipi, mučnina, proljev...) te ako nisu potrebni, poželjno ih je izbjegavati • Antibioticima, osim na uzročnika bolesti, djelujemo i na tzv. dobre bakterije koje se normalno nalaze u našem organizmu (koža, crijeva...) te one postaju otporne na antibiotike. Takve otporne bakterije obitavaju u našem organizmu i prenose se na druge ljude svakodnevnim kontaktima, u svakodnevnim situacijama. Postojanje ovih otpornih bakterija postaje vidljivo tek kad izazovu infekciju, bilo kod osobe koja je sama konzumirala antibiotike, bilo kod osobe koja sama nije konzumirala antibiotike, ali su joj otporne bakterije prenesene svakodnevnim kontaktom s ljudima i okolišem. • Antibiotici su jedini lijek koji imaju učinak ne samo na pojedinca već i na čitavu zajednicu, jer se otporne bakterije lako šire u zajednici. • Ako se antibiotici potroše na infekcije koje nisu uzrokovane bakterijama (npr. česte virusne infekcije gornjih dišnih putova), nećemo imati te dragocjene lijekove na raspolaganju kod bolesnika s teškim bakterijskim infekcijama. Bakterije otporne na sve raspoložive antibiotike zasada su rijetke, ali opisane kao uzročnici bolesti.

Zahvala

Zahvaljujemo Nizozemskoj vladi na potpori u pisanju hrvatskih nacionalnih smjernica o potrošnji antibiotika preko projekta MATRA »Praćenje antimikrobne rezistencije u kliničkoj medicini«. Posebno zahvaljujemo dr. Jaapu Kootu koji je organizirao nekoliko radionica za pisanje hrvatskih smjernica te također članovima nizozemske radne grupe za primjenu antibiotika (the Netherlands Working Party on Antibiotic Policy, SWAB), Sveučilištu Trnava i Nizozemskom društvu liječnika obiteljske medicine za njihovu pomoć pri strukturiranju smjernica.

Također posebno zahvaljujemo dr. Maji Vučetić na prenošenju njezina znanja i iskustva liječnice obiteljske medicine, na potpori u procesu stvaranja smjernica te na iznimno korisnim komentarima vezanim za problematiku uvođenja smjernica u kliničku praksu.

Sukob interesa

Nije bilo sukoba interesa.

LITERATURA

1. *Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, ur.* Mandell, Douglas, and Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases. New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005.
2. *Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM.* Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord 2005;5:11.
3. *Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR, Rammelkamp CH, Custer EA.* Prevention of rheumatic fever: treatment of the preceding streptococcic infection. JAMA 1950;143:151–3.
4. *Carapetis JR.* Rheumatic Heart Disease in Developing Countries. N Engl J Med 2007;357:439–41.
5. *Brown A, McDonald MI, Calma T.* Rheumatic fever and social justice. Med J Aust 2007;186:557–8.
6. *Quinn RW.* Comprehensive review of morbidity and mortality trends for rheumatic fever, streptococcal disease, and scarlet fever: the decline of rheumatic fever. Rev Infect Dis 1989;11:928–53.
7. *Kassem AS, Zaher SR.* An international comparison of the prevalence of streptococcal infections and rheumatic fever in children. Pediatr Ann 1992;21:835, 839–42.
8. *Stollerman GH.* Current issues in the prevention of rheumatic fever. Minerva Med 2002;93:371–87.
9. *Stollerman GH.* Can we eradicate rheumatic fever in the 21st century? Indian Heart J 2001;53:25–34.
10. *Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG i sur.* Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. Ann Intern Med 2001;134:509–17.
11. *Taylor JL, Howie JGR.* Antibiotics, sore throats and acute nephritis. J R Coll Gen Pract 1983;33:783–6.
12. *Goslings WR, Valkenburg HA, Bots AW, Lorrier JC.* Attack rates of streptococcalpharyngitis, rheumatic fever and glomerulonephritis in the general population. N Engl J Med 1963;268:687–94.
13. *Siegel AC, Johnson EE, Stollerman GH.* Controlled studies of streptococcalpharyngitis in a pediatric population. N Engl J Med 1961;265: 559–66.
14. *Brumfitt W, Slater JD.* Treatment of acute sore throat with penicillin. A controlled trial in young soldiers. Lancet 1957;1:8–11.
15. *Chamovitz R, Catanzaro FJ, Stetson CA, Rammelkamp CH.* Prevention of rheumatic fever by treatment of previous streptococcal infections. N Engl J Med 1954;251:466–71.
16. *Brink WR, Rammelkamp CH, Denny FW, Wannamaker LW.* Effect of penicillin and aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. Am J Med 1951;10:300–8.
17. *The Dutch College of General Practitioners (NHG).* The Dutch College of General Practitioners (NHG) Practice Guideline Acute sore throat, 1999. Dostupno na: http://nhg.artsennet.nl/upload/104/guidelines2/E11 .htm. Pristup dana: 23.03.2009.
18. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).* Management of Sore Throat and Indications for Tonsillectomy. Edinburgh: SIGN Publication, Royal College of Physicians, Number 34, 1999. Dostupno na: http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/34/index.html. Pristup dana: 23. 03. 2009.
19. *Finnish Medical Society Duodecim.* Sore Throat and Tonsililtis. U: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine. Helsinki: Wiley Interscience, John Wiley&Sons; 2005.

20. *Bisno L, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH.* Infectious Diseases Society of America. IDSA Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis. Clin Infect Dis 2002;35:113–25.
21. *The AGREE Collaboration.* Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument, 2001. Dostupno na: http://www.agreecollaboration.org/. Pristup dana: 23.03.2009.
22. *Tambić-Andrašević A, Tambić T.* Rezistencija bakterijskih izolata u 2007. godini. U: Tambić-Andrašević A, Tambić T, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2007. g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2008.
23. *US Department of Health and Human Services.* Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). EPC Evidence Reports. Methodology. Dostupno na: http://www.ahcpr.gov/clinic/epcindex.htm# methodology. Pristup dana 23.03.2009.
24. *Ebell MH, Smith MA, Barry HC, Ives K, Carey M.* The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? JAMA 2000;284: 2912–8.
25. *Hoogendoorn D.* Acute rheumatism and glomerulonephritis; current clinical incidence and mortality in The Netherlands. Ned Tijdschr Geneeskd 1989;133:2334–8.
26. *Caplan C.* Case against the use of throat culture in the management of streptococcal pharyngitis. J Fam Pract 1979;8:485–90.
27. *Feery BJ, Forsell P, Gulasekharam M.* Streptococcal sore throat in general practice – a controlled study. Med J Aust 1976;1:989–91.
28. *Dingle JH, Badger G, Jordan WS Jr, ur.* Illness in the home. Cleveland: Case Western Reserve University Press; 1964, str. 97–119.
29. *Canterin AA, Donadon V, Cignacco GB i sur.* Epidemiology of group A beta-hemolytic streptococcus in the school population of Pordenone Province. Arch Sci Med 1978;135:623–36.
30. *Nawaz H, Smith DS, Mazhari R, Katz, DL.* Concordance of clinical judgment in the diagnosis of streptococcal pharyngitis. Acad Emerg Med 2000;10:1104–9.
31. *Gerber MA.* Comparison of throat cultures and rapid strep tests for diagnosis of streptococcal pharyngitis. Pediatr Infect Dis J 1989;8:820–4.
32. *McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low D.* Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. JAMA 2004;291:1587–95.
33. *Hall MC, Kieke B, Gonzales R, Belongia EA.* Spectrum bias of a rapid antigen detecion test for group A beta-hemolytic streptococcal pharynitis in a pediatric population. Pediatrics 2004;114:182–6.
34. *Gerber MA.* Treatment failures and carriers: perception or problems? Pediatr Infect Dis J 1994;13:576–9.
35. *Kaplan EL, Gastanaduy AS, Huwe BB.* The role of the carrier in treatment failures after antibiotic therapy for group A streptococci in the upper respiratory tract. J Lab Clin Med 1981;98:326–35.
36. *Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB.* Antibiotics for sore throat. The Cochrane Database Syst Rev 2006 Oct 18;(4):CD000023.
37. *Randolph MF, Gerber MA, DeMeo KK, Wright L.* Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. J Pediatr 1985;106:870–5.
38. *Middleton DB, D'Amico F, Merenstein JH.* Standardized symptomatic treatment versus penicillin as initial therapy for streptococcal pharyngitis. J Pediatr 1988;113:1089–94.
39. *Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S.* Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease on the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. Pediatrics 1995; 96:758–64.
40. *Casey JR, Pichichero ME.* Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. Pediatrics 2004;113:866–82.
41. *Cohen R.* Defining optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. Ped Infect Dis J 2004;23(Suppl.2):S129–134.
42. *Zwart S, Sachs AP, Ruijs GJ, Gubbels JW, Hoes AW, de Melker RA.* Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. Br Med J 2000; 320:150–4.
43. *Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB i sur.* Adverse and beneficial effects of immediate treatment of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. Pediatr Infect Dis J 1987;6:635–43.
44. *Dagnelie CF, van der Graaf Y, de Melker RA.* Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice. Br J Gen Pract 1996;46:589–93.
45. *El-Daher NT, Hijazi SS, Rawashdeh NM, al-Khalil IA, Abu-Ektaish FM, Abdel-Latif DI.* Immediate vs. delayed treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicilllin V. Pediatr Infect Dis J 1991;10:126–30.
46. *Krober MS, Bass JW, Michels GN.* Streptococcal pharyngitis. Placebo-controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. JAMA 1985;253:1271–4.
47. *Schwartz RH, Wientzen RL Jr, Pedreira F, Feroli EJ, Mella GW, Guandolo VL.* Penicillin V for group A streptococcal pharyngotonsillitis. A randomized trial of seven vs ten days' therapy. JAMA 1981;246:1790–5.
48. *Bisno AL.* Acute pharyngitis. N Engl J Med 2001;333:205–11.
49. *Pickering L, Baker CJ, Overturf GD, Prober CG.* Red Book, 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2003.
50. *Cohen R, Reinert P, de La Rocque F, Levy C, Boucherat M, Robert M.* Comparison of two dosages of azithromycin for three days versus penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. Pediatr Infect Dis J 2002;21:297–303.
51. *Casey JR, Pichichero ME.* Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. Clin Infect Dis 2005;40:1748–55.
52. *Vrhovac B, ur.* Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
53. *Pichichero ME, Margolis PA.* A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: a meta-analysis supporting the concept of microbial copathogenicity. Pediatr Infect Dis J 1991;10:275–81.
54. *Syrogiannopoulos GA, Bozdogan B, Grivea IN i sur.* Hellenic Antibiotic-Resistant Respiratory Pathogens Study Group. Two dosages of clarithromycin for five days, amoxicillin/clavulanate for five days or penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. Pediatr Infect Dis J 2004;23:857–65.
55. *Takker U, Dzyublyk O, Busman T, Notario G.* Comparison of 5 days of extended-release clarithromycin versus 10 days of penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis/tonsillitis: results of a multicenter, double-blind, randomized study in adolescent and adult patients. Curr Med Res Opin 2003;19:421–9.
56. *Portier H, Filipecki J, Weber P, Goldfarb G, Lethuaire D, Chauvin JP.* Five day clarithromycin modified release versus 10 day penicillin V for group A streptococcal pharyngitis: a multi-centre, open-label, randomized study. J Antimicrob Chemother 2002;49:337–44.
57. *Pichichero ME, Casey JR.* Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: A meta analysis. Otoryn Head Neck Sur 2007; 136:340–7.
58. *Pichichero ME, Casey JR.* Bacterial eradication rates with shortened courses of 2nd- and 3rd- generation cephalosporins versus 10 days of penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. Diagn Microbiol Infect Dis 2007;59:127–30.
59. *Scholz H.* Streptococcal-A tonsillopharyngitis: a 5-day course of cefuroxime axetil versus a 10-day course of penicillin V. Results depending on the children's age. Chemotherapy 2004;50:51–4.
60. *Casey JR, Pichichero ME.* Metaanalysis of short course antibiotic treatment for group a streptococcal tonsillopharyngitis. Pediatr Infect Dis J 2005;24:909–17.
61. *Bisno AL.* Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. A practice guideline. Clin Infect Dis 1997;25:574–83.
62. *Casey JR, Pichichero ME.* Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. Clin Infect Dis 2004;38:1526–34.
63. *Pichichero ME, Casey JR.* Comparison of European and U.S. results for cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;25:354–64.
64. *Strömberg A, Schwan A, Cars O.* Five versus ten days treatment of group A streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled clinical trial with phenoxymethylpenicillin and cefadroxil. Scand J Infect Dis 1988;20:37–46.
65. *Gooch WM 3rd, McLinn SE, Aronovitz GH i sur.* Efficacy of cefuroxime axetil suspension compared with that of penicillin V suspension in children with group A streptococcal pharyngitis. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:159–63.
66. *Pichichero ME, Casey JR, Mayes T i sur.* Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: causes and remedies. Pediatr Infect Dis J 2000;19:917–23.
67. *Gerber MA.* Potential mechanisms for failure to eradicate group A streptococci from the pharynx. Pediatrics 1999;104:911–7.
68. *Mahakit P, Vicente JG, Butt DI, Angeli G, Bansal S, Zambrano D.* Oral clindamycin 300 mg BID compared with oral amoxicillin/clavulanic acid 1 g BID in the outpatient treatment of acute recurrent pharyngotonsillitis caused by group A beta-hemolytic streptococci: an international, multicenter, randomized, investigator-blinded, prospective trial in patients between the ages of 12 and 60 years. Clin Ther 2006;28:99–109.
69. *Orrling A, Stjernquist-Desatnik A, Schalén C, Kamme C.* Clindamycin in persisting streptococcal pharyngotonsillitis after penicillin treatment. Scand J Infect Dis 1994;26:535–41.
70. *Morita JY, Kahn E, Thompson T i sur.* Impact of azithromycin on oropharyngeal carriage of group A Streptococcus and nasopharyngeal carriage of macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae. Pediatr Infect Dis J 2000;19:41–6.
71. *Paradise JL, Bluestone CD, Rogers KD, Taylor FH.* Efficacy of adenoidectomy in recurrent otitis media. Historical overview and prelimi-

nary results from a randomized, controlled trial. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 1980;89:319–21.
72. *Mckee WJ.* The part played by adenoidectomy in the combined operation of tonsillectomy with adenoidectomy. Second part of a controlled study in children. Br J Prev Soc Med 1963;17:133–40.
73. *Mawson SR, Adlington P, Evans M.* A controlled study evaluation of adeno-tonsillectomy in children. J Laryngol Otol 1967;81:777–90.
74. *Roydhouse N.* A controlled study of adenotonsillectomy. Arch Otolaryngol 1970;92:611–6.
75. *Camilleri AE, MacKenzie K, Gatehouse S.* The effect of recurrent tonsillitis and tonsillectomy on growth in childhood. Clin Otolaryngol Allied Sci 1995;20:153–7.
76. *Williams EF 3rd, Woo P, Miller R, Kellman RM.* The effects of adenotonsillectomy on growth in young children. Otolaryngol Head Neck Surg 1991;104:509–16.
77. *Wald ER, Dashefsky B, Feidt C, Chiponis D, Byers C.* Acute rheumatic fever in western Pennsylvania and tristate area. Pediatrics 1987;80: 371–4.
78. *Veasy LG, Wiedemeier SE, Orsmond GS i sur.* Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. N Engl J Med 1987;316:421–7.
79. *Howe RW, Millar MR, Coast J i sur.* A randomized controlled trial of antibiotics on symptom resolution in patients presenting to their general practitioner with a sore throat. Br J Gen Pract 1997;47:280–4.
80. *Dagnelie CF, van der Graaf Y, De Melker RA.* Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice. Br J Gen Pract 1996;46:589–93.
81. *Webb KH, Kurtz SR.* Use of high-sensitivity rapid strep test without culture confirmation of negative results: 2 year´s experience. J Fam Pract 2000;49:34–8.
82. *Pichichero ME.* Group A Beta-hemolytic Streptococcal Infections. Pediatr Rev 1998;19:291–302.
83. *Talkington DF, Schwartz B, Black CM i sur.* Association of Phenotypic and Genotypic Characteristics of Invasive Streptococcus pyogenes Isolates with Clinical Components of Streptococcal Toxic Shock Syndrome. Infect Immun 1993;61:3369–74.
84. *Pontes T, Antunes H.* Group A beta-hemolytic streptococcal toxic shock. Acta Med Port 2004;17:395–8.
85. *Eriksson BK, Norgren M, McGregor K, Spratt BG, Normark BH.* Group A Streptococcal Infections in Sweden: A Comparative Study of Invasive and Noninvasive Infections and Analysis of Dominant T28 emm28 Isolates. Clin Infect Dis 2003;37:1189–93.
86. *Eriksson BK, Norgren M, McGregor K, Spratt BG, Normark BH.* Opsonization of T1M1 Group A Streptococcus: Dynamics of Antibody Production and Strain Specificity. Clin Infect Dis 2001;32:24–30.
87. *Darenberg J, Luca-Harari B, Jasir A i sur.* Molecular and clinical characteristics of invasive group A streptococcal infection in Sweden. Clin Infect Dis 2007;45:450–8.
88. *Shulman ST, Gerber MA, Tanz RR, Markowitz M.* Streptococcal pharyngitis: the case for penicillin therapy. Pediatr Infect Dis J 1994;13:1–7.
89. *Kaplan El.* The Group A Streptococcal Upper Respiratory Tract Carrier State: An Enigma. J Pediatr 1980;97:337–45.
90. *Gray GC, Struewing JP, Hyams KC, Escamilla J, Tupponce AK, Kaplan EL.* Interpreting a Single Antistreptolysin O Test: A Comparison of the »Upper limit of Normal« and Likelihood Ratio Methods. J Clin Epidemiol 1993;10:1181–5.

* * *

Vijesti
News

5. srednjoeuropski kongres o hipertenziji
2. hrvatski kongres o hipertenziji
2. hrvatski simpozij medicinskih sestara o hipertenziji

22.—25. listopada, 2009. Hotel Westin, Zagreb

www.5cem2009.org

Poštovani,

obavještavamo Vas i pozivamo na sudjelovanje u radu ovog prestižnog kongresa. Više informacija možete naći na navedenoj web stranici, a kao što razabirate nacionalni kongres održava se zajedno sa srednjoeuropskim kongresom. Službeni jezici su engleski i hrvatski uz simultano prevođenje. Na kongresu će osim naših vodećih stručnjaka iz područja hipertenzije, kardiologije, nefrologije, neurologije, epidemiologije i kliničke farmakologije sudjelovati vodeći stručnjaci iz Europe i Sjedinjenih Američkih Država. Sažeci kongresa bit će tiskani u časopisu Kidney Blood Pressure Research. Pozivamo Vas da aktivno sudjelujete sa svojim rezultatima, da se priključite raspravama i okruglim stolovima. Naročito pozivamo medicinske sestre koje će imati svoj simpozij s vrlo zanimljivim i raznolikim programom. Mladi znanstvenici i liječnici imat će svoje radionice na kojima će moći razmjenjivati iskustva, te dogovarati buduće suradnje. Uz kvalitetan i dobar stručni program bit će i zanimljivih društvenih događanja.

Nadamo se da ćete nazočiti ovom kongresu, jednom od ključnih ovogodišnjih događaja u ovom segmentu medicine.

U ime organizacijskog odbora
doc. dr. sc. Bojan Jelaković
predsjednik HDH

Izvorni radovi
Original articles

MALARIJA U HRVATSKOJ U RAZDOBLJU OD 1987. DO 2006.

MALARIA IN CROATIA IN THE PERIOD BETWEEN 1987 TO 2006

DAVORKA PERIĆ, IVANA ŠKROBONJA, ANTE ŠKROBONJA*

Deskriptori: Malarija – epidemiologija, parazitologija, prevencija; Hrvatska – epidemiologija; Retrospektivne studije

Sažetak. Retrospektivna studija o incidenciji malarije u Hrvatskoj od 1987. do 2006. temeljena je na službenim podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. U tom razdoblju u Hrvatskoj je registriran 201 slučaj malarije. Najviše (79,6%) slučajeva bilo je importirano iz Afrike, znatno manje iz Azije (17%) te po nekoliko slučajeva iz Južne Amerike ili nepoznatih lokaliteta. Jedan slučaj završio je smrtnim ishodom. Od uzročnika utvrđeni su *Plasmodium falciparum* (64,7%), *Plasmodium vivax* (19,9%), *Plasmodium malariae* (2,0%), *Plasmodium ovale* (0,5%), i miješane infekcije (6,0%), a u 6,9% slučajeva uzročnik nije određen. U oboljelih je kemoprofilaksa primijenjena redovito i ispravno u 23,3% slučajeva, neredovito u 8,0%, neispravno u 9,5%, za 9,5% nije poznato, a preostalih 48,7% nije ju provodilo. Oko 70% oboljelih su pomorci, a preostali dio čine radnici na privremenom radu u tropskim zemljama i turisti. U zaključku se zagovaraju mjere prevencije u osoba koje borave u malaričnim područjima svim oblicima informiranja o bolesti, provođenje trajne kemoprofilakse te rigorozne kontrole i praćenje svih prispjelih iz rizičnih sredina. Zbog potencijalne opasnosti od razvoja endemije i širenja importiranih uzročnika pozornost valja usmjeriti ponajprije na održavanje svijesti u zdravstvu o potrebi prepoznavanja unesenih slučajeva i što brže adekvatne terapije.

Descriptors: Malaria – epidemiology, parasitology, prevention and control; Croatia – epidemiology; Retrospective studies

Summary. A retrospective study about the incidence of malaria in Croatia in the period from 1987 to 2006 based on the official data of the Croatian National Institute of Public Health. In this period there were 201 cases of malaria registered in Croatia. The majority (79.6%) were imported from Africa, a significantly lower number from Asia (17%), and several cases from South America or from unknown locations. One case ended in death. The causative agents determined are *Plasmodium falciparum* (64.7%), *Plasmodium vivax* (19.9%), *Plasmodium malariae* (2.0%), *Plasmodium ovale* (0.5%), and mixed infections (6.0%). The causative agent was not discovered in 6.9% of the cases. Chemoprophylaxis was given to patients in regular intervals and correctly in 23.3% of the cases, in irregular intervals in 8.0% of the cases, incorrectly in 9.5% of the cases, in 9.5% the manner of application is unknown, and the remaining 48.7% did not use chemoprophylaxis. Approximately 70% of the patients are seamen, and the remaning are workers temporarily working in tropical countries and tourists. In conclusion, authors argue in favour of prevention measures in persons who stay in malarious areas, by providing them with information about the disease, applying permanent prophylaxis and rigorous control, as well as monitoring all persons arriving from risky areas. On account of the danger of the possible reintroduction of malaria and spreading imported causative agents, we should focus our attention primarily on the early detection and appropriate therapy of infected cases from abroad.

Liječ Vjesn 2009;131:192–195

Budući da se u epidemiološkim izvješćima tijekom proteklih četrdesetak godina, nakon objavljenog iskorjenjivanja malarije u Hrvatskoj godišnje registrira desetak novih slučajeva, očito je da malarija kao potencijalna opasnost i dalje perzistira. Stoga je cilj ovog istraživanja bio nadovezati se na ranija istraživanja, prikupiti i objediniti nove epidemiološke podatke te ih analizirati i evaluirati. U istraživanje se krenulo s empirijski stvorenom hipotezom da su glede malarije za Hrvatsku i dalje presudni putovi i prenositelji bolesti – primarno pomorci i radnici koji su boravili u malaričnim područjima Afrike i Azije. Uz to aktualiziralo se i pitanje potencijalnih domaćih izvora kliconoštva bolesti. Potvrđene pretpostavke bile bi korisne za planiranje učinkovitih preventivnih i kurativnih mjera zaštite.

U istraživanje se krenulo skupljanjem relevantnih podataka iz stručne literature, statističkih godišnjaka te Epidemiološkog vjesnika Epidemiološke službe Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo koja od 1964. putem obveznih anketnih listova prikuplja i analizira podatke uz svaki slučaj oboljenja od malarije. Dio podataka dobiven je i od Hrvatskog sindikata pomoraca.

Obuhvaćeno je cjelokupno razdoblje nakon eradikacije, od 1964. do 2006. s time da su neki podaci za razdoblje do 1998. preuzeti iz ranijeg istraživanja Rosande Mulić i sur.,[1] a mi smo se usredotočili na razdoblje od 1987. do 2006.

Rezultati

Nadovezujući se na ranije objavljene podatke o incidenciji malarije u Hrvatskoj do 1987.[1] uz sumiranje novih poda-

* **Hrvatsko vojno učilište »Petar Zrinski«, Katedra službi logističke potpore, Zagreb** (mr. sc. Davorka Perić, dr. med.), **Zavod za mikrobiologiju KBC-a Rijeka** (Ivana Škrobonja, dr. med.), **Katedra za obiteljsku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci** (prof. dr. sc. Ante Škrobonja, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. A. Škrobonja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Ul. braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka, e-mail: anteskrobonja@yahoo.com

Primljeno 2. prosinca 2008., prihvaćeno 7. travnja 2009.

Tablica 1. *Incidencija i područje iz kojeg je malarija unesena u Hrvatsku od 1987. do 2006. (N = 201)*
Table 1. *The incidence and areas where imported malaria in Croatia was acquired from 1987 to 2006. (N = 201)*

Godina Year	Područje / Area Afrika Africa	Azija Asia	J. Amerika S. America	Hrvatska Croatia	Nepoznato Unknown	Ukupno Total
87	8	1				9
88	13	2				15
89	13	2	1			16
90	10	3				13
91	7	7				14
92	5	5				10
93	7	3				10
94	14	1	1			16
95	9	1				10
96	9		1			10
97	9	1				10
98	6	1			2	9
99	7	1		1		9
00	8					8
01	4	2				6
02	6	1			1	8
03	6	2				8
04	7	1				8
05	7					7
06	5					5
Total	160	34	3	1	3	201
X ± SD	8,0 ± 2,1	1,7 ± 1,1				10,0 ± 2,6

Tablica 2. *Uzročnici malarije u slučajevima registriranim u Hrvatskoj od 1987. do 2006. (N = 210)*
Table 2. *Causes of malaria cases registered in Croatia from 1987 to 2006 (N = 210)*

Uzročnik / Kind	n	%
Plasmodium falciparum	130	64,7
Plasmodium vivax	40	19,9
Plasmodium malariae	4	2,0
Plasmodium ovale	1	0,5
Miješana infekcija / Mixed infection	12	6,0
Nepoznat / Unknown	14	6,9
Ukupno / Total	201	100,0

Tablica 3. *Kemoprofilaksa u slučajevima malarije registrirane u Hrvatskoj od 1987. do 2006.*
Table 3. *Chemoprophylaxis in malaria cases registered in Croatia from 1987 to 2006*

Kemoprofilaksa / Chemoprophylaxis	n	%
Ispravno primijenjena / Correctly applied	49	23,3
Neispravno primijenjena / Applied incorrectly	19	9,5
Neprimijenjena na regularnoj osnovi Not applied on a regular basis	16	8,0
Nije primijenjena / Not applied	98	48,7
Nepoznato / Unknown	19	9,5
Ukupno / Total	201	100,0

taka za razdoblje do 2006, proizlazi da je tijekom 43 godine nakon službene eradikacije u Hrvatskoj zabilježen ukupno 371 novi slučaj čiji se broj u prva dva desetljeća povećava od 59 do 122, a zatim opada na 79 s time da je u prve tri godine petog decenija nakon eradikacije zabilježeno još 27 slučajeva. Među oboljelima apsolutno prevladavaju pomorci, dok su radnici na privremenom radu u tropskim zemljama te turisti i osobe koje su kraće vrijeme boravile u tropskim krajevima znatno manje zastupljeni.

Uz to u prvom desetogodišnjem razdoblju četiri slučaja malarije prenesena su transfuzijom, a 1999. zabilježen je jedan slučaj oboljenja čiji je izvor lociran u Hrvatskoj.

Godine 2005. zabilježen je jedan smrtni slučaj od tropske malarije koja je vjerojatno nastala transfuzijom krvi zbog prometne nesreće za vrijeme boravka te osobe u malaričnom području.

U ispitivanih 20 godina (1987. – 2006.) Epidemiološka služba Republike Hrvatske registrirala je i obradila 201 slučaj malarije. Broj novoregistriranih kreće se u rasponu od pet do šesnaest s godišnjim prosjekom od 10,0 ± 2,6 slučajeva. No, promatrano po petogodišnjim razdobljima evidentan je progresivni pad od 67 slučajeva u periodu 1987. – 1991. na 36 u posljednjih pet godina.

Najveći broj oboljelih zaražen je u Africi (79,6%), rjeđe u Aziji (17,4%), vrlo rijetko (1,5%) u Južnoj Americi, odnosno nepoznatom lokalitetu te jedan slučaj (0,5%) u Hrvatskoj (tablica 1)

Oboljeli su i dalje pretežno domaći i strani pomorci, rjeđe turisti i radnici koji su boravili u malaričnim krajevima.

U istom razdoblju najčešći uzročnik importirane malarije bio je *Plasmodium falciparum* (64,7%), zatim ga prati *Plasmodium vivax* (19,9%), miješana infekcija (6,0%), *Plasmodium malariae* (2,0%) i *Plasmodium ovale* (0,5%), dok je uzročnik preostalih 6,9% slučajeva bio neutvrđen (tablica 2).

Premda su podaci o korištenju kemoprofilakse, dobiveni anketiranjem oboljelih, nerijetko nepotpuni i nepouzdani, iz 3. tablice proizlazi da je nešto manje od četvrtine oboljelih navodno redovito provodila kemoprofilaksu, manje od petine neredovito ili nepravilno, za svakog desetog nema po-

dataka te da pouzdano gotovo polovica nije rabila nikakavu kemoprofilaksu.

Rasprava

Malarija je primjer jedne od tradicionalnih zaraznih bolesti koja egzistirajući kroz sva povijesna razdoblja, ne samo da nije savladana, već i dalje izaziva nove kako socijalno-medicinske tako i brojne druge probleme. Usprkos golemim naporima na njezinu suzbijanju, u mnogim zemljama »trećeg svijeta« ona je i dalje endemično prisutna i jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema. S druge strane, u zemljama među koje se ubraja i Republika Hrvatska (56.542 km^2, 4,493.312 stanovnika) gdje je malarija službeno eradicirana prije više desetljeća, na najrazličitije načine importirani slučajevi i novootkriveni primjeri autohtone malarije trajan su izazov. Stoga, nakon letimičnog pogleda na recentnu globalnu bibliografiju epidemioloških studija i izvješća o malariji, samo neinformiran znatiželjnik može ostati impresioniran spoznajom njezine opsežnosti i aktualnosti, pa se kao zaključak nameće spoznaja da je malarija veći javnozdravstveni problem od HIV-a/AIDS-a u nekim dijelovima svijeta i pored toga što se može prevenirati i liječiti.[2] To istodobno znači da malarija i dalje ostaje izazov za kliničare u cijelom svijetu u smislu dijagnostike i novih postupaka liječenja budući da se povećao broj ljudi koji putuju u malarična područja ili iz njih emigriraju. Postoji čvrsta baza podataka koja pomaže kliničarima da započnu s brzom i odgovarajućom terapijom što bi minimiziralo mortalitet i morbiditet ove bolesti.[3] Malarija je danas globalni fenomen potenciran sve većom migracijom i pokretljivošću populacije. Postoji bliska povijesna međupovazanost između populacijskog kretanja i globalnoga javnog zdravstva, ali od devedesetih godina prošlog stoljeća nova briga o novim i starim novopojavljujućim bolestima potiče raspravu o ovoj temi. Opasnost od globalnih bolesti je velika briga međunarodne zajednice koja je izdvojila i financijska sredstva u borbi protiv zaraznih bolesti kao što su malarija, tuberkuloza i HIV/AIDS.[4] Uz to na porast incidencije mnogih zaraznih bolesti, pa tako i malarije, u nekim sredinama, poglavito u Srednjoj Americi, u novije doba utjecale su i globalne klimatske promjene.[5]

Budući da je sa stajališta ovoga istraživanja zanimljiva situacija u sredinama gdje je malarija eradicirana, valja istaći da se u mnogim od njih u zadnja dva desetljeća bilježi porast importiranih i sve težih slučajeva malarije. Aktualni podaci govore da je procijenjeno kako 50 milijuna ljudi iz industrijskih zemalja svake godine posjećuje tropska područja[6] čemu valja pridodati i nepoznat golem broj imigranata iz malaričnih sredina što rezultira s godišnje oko 10.000 importiranih slučajeva malarije.[7]

Kao primjer eksplozivnog porasta incidencije malarije karakterističan je slučaj Republike Koreje gdje od 1993. incidencija *P. vivax*-malarije ubrzano raste, da bi se od 2000. do 2005. kretala između 864 do 1.304 slučaja na godinu. U ovom slučaju najveći broj oboljelih bilo je vojno osoblje,vojni veterani i oni koji su bili otpušteni iz vojske. U Australiji je bio prijavljen 731 slučaj malarije, 2005.–2006. od kojih ni jedan nije lokalno stečen. To je bio treći najbrojniji period prijavljenih ubog malarije od 2000. godine.[9] U SAD-u malarija je u novije doba sve veći problem. CDC je primila izvješće o 1.528 oboljelih 2005. godine među osobama iz SAD-a ili jednog od njezinih teritorija, uključujući sedam smrtnih slučajeva, s jednim napadom simptoma. Ovaj broj predstavlja porast od 15,4% od 1.324 slučaja prijavljena 2004. godine. Porast incidencije rezultira primarno od porasta prijavljenih slučajeva iz Azije, Srednjeg istoka i iz Amerika. Ovaj porast može dijelom odražavati bolji način izvješćivanja, a dijelom i povećani broj posjeta Zapadnoj Africi u kojoj je najviše procijenjena relativna stopa slučajeva.[10] U importiranju malarije u SAD-u tijekom proteklih 50 godina značajnu ulogu odigrali su američki vojnici koji su djelovali u stranim zemljama s endemičnom malarijom – 74 slučaja u Republic Koreji i 76 slučajeva u Afganistanu.[11] U najnovijoj intervenciji u Iraku od 2000. do konca 2005. bila su prijavljena ukupno 423 slučaja malarije – u kopnenoj vojsci 325, a u mornarici 46 slučajeva.[12] Najimpresivna je i skupina od 684 zaposlenika u diplomatskim predstavništvima SAD-a koji su od malarije oboljeli u razdoblju od 1988. do 2004.[13]

Noviji podaci iz europskih zemalja također pokazuju porast inportirane malarije koja je i dalje tropska bolest koja se najviše importira u Veliku Britaniju, s 1.500–2.000 prijavljenih slučajeva svake godine i 10 do 20 smrtnih slučajeva.[14] Slično je i u Francuskoj, gdje je samo u Marseillesu od 1999. do 2005. potvrđen 461 slučaj oboljelih pri čemu najveći broj (62%) zahvaća migrante s arhipelaga Comori i one koji su putovali u posjet tom arhipelagu posjećujući prijatelje i rođake.[15] U Španjolskoj je u Madridu od 1999. do 2003. bilo utvrđeno 89 slučajeva malarije. Najviše je pacijenata bilo afričkih migranata koji su upravo napustili svoju zemlju porijekla (52%), ili imigranata koji imaju prebivalište u Španjolskoj i koji su putovali u Afriku u kraći posjet i nisu uzimali profilaksu.[16] Na potencijalnu opasnost od malarije u Italiji upozorava jedno nedavno izvješće iz Milana. Između 1997. godine i 2001. među prijavljenima s povišenom temperaturom i anamnezom o putovanju u tropske zemlje, kod sedam posto (147/2.074) od svih bolničkih prijava u navedenom razdoblju bilo je zbog febriliteta kod putnika i migranata koji su se vratili iz tropa. Od svih primljenih (70/147) na malariju otpada 47,6%. U Austriji su između 1990. i 2000. godine bila prijavljena 924 slučaja malarije povezane s putovanjem. Najviše infekcija bilo je iz visoko malarično endemskih krajevia (74,2%), a najviše slučajeva bilo je prijavljeno iz najvećih pokrajina Austrije: Beč (36.4%), Štajerska (16,8%) i Donja Austrija (16,3%).[18] Slična je situacija i u Švicarskoj gdje su u retrospektivnoj studiji u razdoblju od 1988. do 2002. zabilježena 33 smrtna slučaja malarije izazvane *P. falciparum*.[19] No, uz importirane slučajeve u novije vrijeme sve se češće registrira i pojava sporadičnih autohtonih slučajeva bolesti u nekad endemičnim područjima – Teksasu, Italiji i Francuskoj.[20–23]

Zbog karakterističnoga geostrateškog položaje Hrvatska je u prošlosti nerijetko prva stradavala u naletu epidemija s istoka koje su u Europu stizale kopnenim putovima s Balkanskog poluotoka i kroz jadranske luke. Isti su putovi i danas aktualni. No, dok su legalna proputovanja, a sve više i ilegalne migracije s istoka na zapad zbog brzine kretanja, više problem krajnjih odredišta, tj. europskih zemalja, a manje Hrvatske, dotle su jadranske luke te međunarodni aerodromi i dalje potencijalna ulazna vrata za import pojedinačnih slučajeva zaraznih bolesti. U odnosu na većinu visoko razvijenih zemalja Hrvatska kao zemlja u tranziciji još nije suočena s fenomenom imigracije. Objektivno gledano, Hrvati također razmjerno manje putuju u tropske krajeve kako zbog turizma tako i zbog smanjenog opsega poslovnih veza. Diplomatska i trgovačka predstavništva su malobrojna, a sudjelovanje u humanitarnim i vojnim misijama je tek simbolično.

S druge strane, Hrvatska je tradicionalno zemlja pomorske orijentacije pa pod domaćom i stranim zastavama stalno

ili povremeno plovi od dvadeset do mogućih trideset tisuća pomoraca. Stoga ne treba čuditi da u Hrvatskoj od desetak importiranih slučajeva godišnje (s tendencijom opadanja zadnjih deset godina) oko 80% otpada na pomorce.

Glede uzročnika importirane malarije u Hrvatskoj je gotovo u dvije trećine radi o *P. falciparum,* a tek svaki peti je *P. vivax,* što se u mnogome podudara s rezultatima u ranije spominjanim radovima[9,10,13,14,16,17] te najnovijoj međunarodnoj studiji Malaria Atlas Project provedenoj u 74 zemlje.[12]

Najveći broj od gotovo 80% u Hrvatskoj registriranih slučajeva malarije zaražen je u Africi, znatno rjeđe, tek svaki šesti, u Aziji i vrlo rijetko, svega nekoliko slučajeva, u Južnoj Americi, odnosno nepoznatom lokalitetu te jedan slučaj u Hrvatskoj. Tako je Afrika, poglavito zapadna i supsaharska i za Hrvatsku, kao i za ostale zemlje najveći izvor malarije.[6–8,12] No kao što je već ranije rečeno u pojedinim sredinama kao npr. u SAD-u, Francuskoj i Španjolskoj uočava se sve veći broj importiranih slučajeva iz krajeva s kojima su povezani imigracijskim putovima[4,10,15,16] ili njihovi građani u većem broju borave u rizičnim krajevima poput američkih vojnika u Afganistanu i Iraku.[11,12]

Uzroci pojave importirane malarije poglavito su u neprovođenju ili nedostatnom provođenju kemoprofilakse. Podatak da je oko četvrtine naših oboljelih usprkos korištenju kemoprofilakse oboljelo upućuje na mogućnost propisivanja neodgovarajućeg antimalarika ili sve veću rezistentnost uzročnika. No, daleko najvažnija je činjenica da većina pomoraca kemoprofilaksu uzima neredovito ili nikako, odnosno da su neobaviješteni ili neodgovorni. Slična je situacija, nažalost, i u drugim sredinama.[10,13,14,17,25]

Premda spram importiranih slučajeva predstavljaju sporadične primjere, s javnozdravstvenog motrišta neobično su važna četiri slučaja malarije prenesena transfuzijom, jedan čiji je izvor lociran u Hrvatskoj (1999.). te jedan smrtni slučaj od tropske malarije (2005.) koja je vjerojatno nastala transfuzijom krvi zbog prometne nesreće za vrijeme boravka te osobe na malaričnom području.

U proteklom je razdoblju provedena uspješna akcija eradikacije malarije. Ipak, usprkos svemu na čitavom području Hrvatske i dalje egzistiraju *A. sacharovi, A. superpictus, A. claviger, A. algeriensis* i najrasprostranjenija vrsta *A. maculipennis,* što znači da uvjeti transmisijc unesene malarije iz endemičnih područja i dalje postoje. U turističkim mjestima, što je za Hrvatsku posebno važno, kao i urbanim sredinama zbog sustavnog provođenja zaštitnih mjera ta je mogućnost minimalna, za razliku od nekih ruralnih sredina gdje još uvijek egzistira velik broj potencijalnih prenositelja plazmodija.

Zaključak

Slijedom prikazanih podataka o aktualnoj i potencijalnoj situaciji pojavljivanja malarije u Hrvatskoj nameće se zaključak da pozornost valja usmjeriti podjednako na autohtone, unesene i sekundarne slučajeve te transfuzijsku ili transplantacijsku malariju.

Glede pojavljivanja potencijalne autohtone malarije te širenja importiranih uzročnika pozornost valja usmjeriti ponajprije na rano i pouzdano otkrivanje te adekvatno liječenje unesenih slučajeva. Za to je potrebna trajna edukacija liječnika i laboratorijskih stručnjaka te održavanje referentnih centara u većim zdravstvenim sjedištima.

LITERATURA

1. *Mulić R, Aljinović L, Gizdić Z, Petri NM.* Malarija u Hrvatskoj: nekad, danas i sutra. Liječ Vjesn 2000;122(3–4):51–5.
2. *Pearce L.* Roll back malaria. Nurs Stand 2007 Apr 11–17;21(31):18–9.
3. *Griffith KS, Lewis LS, Mali S, Parise ME.* Treatment of malaria in the United States: a systematic review. JAMA 2007;297(20):2264–77.
4. *Macpherson DW, Gushulak BD, Macdonald L.* Health and foreign policy: influences of migration and population mobility. Bull World Health Organ 2007 ;85(3):200–6.
5. *Anyamba A, Chretien JP, Small J, Tucker CJ, Linthicum KJ.* Developing global climate anomalies suggest potential disease risks for 2006–2007. Int J Health Geogr 2006;28;5:60.
6. *Antinori S, Galimberti L, Gianelli E i sur.* Prospective observational study of fever in hospitalized returning travelers and migrants from tropical areas, 1997–2001. J Travel Med 2004;11(3):135–42.
7. *Anonim.* Malaria. Epidemiological surveillance 1992–1996. Wkly Epidemiol Rec 1998;73(14):101–3.
8. *Yeom JS, Kim TS, Oh S i sur.* Plasmodium vivax malaria in the Republic of Korea during 2004–2005: changing patterns of infection. Am J Trop Med Hyg 2007;76(5):865–8.
9. *Liu C, Johansen C, Kurucz N, Whelan P.* National Arbovirus and Malaria Advisory Committee. Communicable Diseases Network Australia National Arbovirus and Malaria Advisory Committee annual report, 2005–06. Commun Dis Intell 2006;30(4):411–29.
10. *Thwing J, Skarbinski J, Newman RD i sur.* Malaria surveillance – United States, 2005. MMWR Surveill Summ 2007;56(6):23–40.
11. *Porter WD.* Imported malaria and conflict: 50 years of experience in the U.S. Military. Mil Med 2006;171(10):925–8.
12. *Ciminera P, Brundage J.* Malaria in U.S. military forces: a description of deployment exposures from 2003 through 2005. J Trop Med Hyg 2007;76(2):275–9.
13. *Rathnam PJ, Bryan JP, Wolfe M.* Epidemiology of malaria among United States government personnel assigned to diplomatic posts. Am J Trop Med Hyg 2007;76(2):260–6.
14. *Lalloo DG, Shingadia D, Pasvol G i sur.* UK malaria treatment guidelines. J Infect 2007;54(2):111–21.
15. *Parola P, Soula G, Gazin P, Foucault C, Delmont J, Brouqui P.* Fever in travelers returning from tropical areas: prospective observational study of 613 cases hospitalised in Marseilles, France, 1999–2003. Travel Med Infect Dis 2006;4(2):61–70.
16. *Rojo-Marcos G, Cuadros-González J, Gete-García L, Prieto-Ríos B, Arcos-Pereda P.* Imported malaria in a general hospital in Madrid. Enferm Infec Microbiol Clin 2007;25(3):168–71.
17. *Antinori S, Galimberti L, Gianelli E i sur.* Prospective observational study of fever in hospitalized returning travelers and migrants from tropical areas, 1997–2001. J Travel Med 2004;11(3):135–42.
18. *Strauss R, Pfeifer C.* Malaria in Austria 1990–2000. Euro Surveill 2003;8(4):91–6.
19. *Christen D, Steffen R, Schlagenhauf P.* Deaths caused by malaria in Switzerland 1988–2002. Despite sophisticated intensive medicine, between one and three malaria-associated deaths occur. Am J Trop Med Hyg 2006;75(6):1188–94.
20. *Kachur SP, Reller ME, Barber AM i sur.* Malaria surveillance – United States, 1994. MMWR. CDC Surveill Summ 1997;45(5):1–18.
21. *Baldari M.* Tamburru A, Sabatinelli G i sur. Malaria in Maremma, Italy. Lancet 1998;351(9111):1246–7.
22. *Baixench MT, Suzzoni-Blatger J, Magnaval JF, Lareng MB, Larmuv G.* Two cases of inexplicable autochthonous malaria in Toulouse, France. Med Trop Mars 1998;58(l):62–4.
23. *Ponçon N, Toty C, L'Ambert G i sur.* Biology and dynamics of potential malaria vectors in Southern France. Malar J 2007;21:6–18.
24. *Guerra CA, Hay SI, Lucioparedes LS i sur.* Assembling a global database of malaria parasite prevalence for the Malaria Atlas Project. Malar J 2007;16:6–17.
25. *Moore TA, Tomayko JF, Wierman AM, Rensimer ER, White AC.* Imported malaria in the 1990s. A report of 59 cases from Houston, Tex. Arch Fam Med 1994 ;3(2):130–6.

NEEPIDERMOIDNI TUMORI LARINKSA – 15-GODIŠNJE ISKUSTVO U NAŠOJ USTANOVI

NONSQUAMOUS CARCINOMAS OF THE LARYNX – 15 YEARS EXPERIENCE IN THE SINGLE INSTITUTION

MARIO BILIĆ, DRAGO PRGOMET, LANA KOVAČ, IVA TOPIĆ, VLADIMIR KATIĆ*

Deskriptori: Laringealni tumori – dijagnostika, patologija, kirurgija; Karcinom – dijagnostika, patologija, kirurgija

Sažetak. Neepidermoidni tumori larinksa vrlo su rijetki. Pravodobna dijagnoza ovih tumora iznimno je važna zbog njihova različitog porijekla, izgleda, načina liječenja i prognoze. Polipoidne i submukozne lezije karakteristične su za ove tumore i vjerojatan razlog za relativno kasnu dijagnozu unatoč ranom postojanju simptoma. Prema porijeklu, neepidermoidni tumori larinksa mogu se podijeliti u one sekretornog porijekla, vezivnoga tkiva, limforetikularne, melanome i metastatske karcinome. U ovoj studiji tijekom 15 godina (1990–2005) u Klinici za bolesti uha, nosa i grla, kirurgiju glave i vrata, KBC-a Zagreb, liječen je 771 bolesnik s tumorom larinksa. Među njima bilo je 11 bolesnika s neepidermoidnim tumorom larinksa uključujući jedan slučaj neuroendokrinog tumora, leiomiosarkoma, fibrosarkoma, rabdomiosarkoma, adenoidnocističnog tumora, dva slučaja hondrosarkoma i tri slučaja mukoepidermoidnog karcinoma visokoga stupnja malignosti. Naše iskustvo u dijagnostici i liječenju ovih tumora predstavljeno je u ovom članku.

Descriptors: Laryngeal neoplasms – diagnosis, pathology, surgery; Carcinoma – diagnosis, pathology, surgery

Summary. Nonsquamous carcinomas of the larynx are very rare and present a diverse group of diseases. Timely recognition of these tumors is extremely important for their different origin, appearance, and approach in the treatment and prognosis. Polypoid and submucosal lesions of the larynx are characteristic findings in these tumors, and probably the reason for late diagnosis even in the presence of symptoms. According to cell origin, nonsquamous carcinomas are classified into secretory, connective tissue, lymphoreticular, melanoma, or metastatic carcinoma. In this study, 771 laryngeal carcinomas treated during a 15-year (1990–2005) period at the Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, University Hospital Center Zagreb, were reviewed to yield 11 cases of nonsquamous carcinoma, including one case of neuroendocrine carcinoma, leiomyosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, adenoid cystic carcinoma, and plasmacytoma, 2 cases of chondrosarcoma, and 3 cases of high-grade mucoepidermoid carcinoma. Our experience and treatment results for these tumors are presented.

Liječ Vjesn 2009;131:196–198

Neepidermoidni tumori larinksa čine skupinu bolesti s vrlo različitim pristupom u liječenju i s različitom prognozom. Ove neoplazme uzrokuju nespecifične simptome poput promuklosti, stridora, disfagije koji se javljaju i u bolesnika s planocelularnim karcinomima. Polipoidna ili submukozna masa karakterističan su nalaz u ovih pacijenata i ponekad su razlog za kasnije postavljanje dijagnoze u usporedbi s ulcerativnim lezijama u bolesnika s planocelularnim karcinomom. Ove je tumore najbolje podijeliti na temelju njihova staničnog porijekla. Neepidermoidni tumori larinksa dijele se u tumore sekretornog porijekla, tumore porijekla vezivnoga tkiva, limforetikularnog, melanocitnog ili metastatskog porijekla.[1] U ovom radu predstavljamo 11 slučajeva neepidermoidnih tumora larinksa koji su bili liječeni u našoj Klinici u razdoblju od 15 godina te iznosimo njihove specifičnosti, način liječenja i prognostičke parametre.

Bolesnici i metode

Tijekom 15 godina (1990–2005) u Klinici za bolesti uha, nosa i grla, kirurgiju glave i vrata, KBC-a Zagreb, liječen je 771 bolesnik s tumorom larinksa. Među njima bilo je 760 slučajeva planocelularnih karcinoma larinksa i 11 slučajeva neepidermoidnih tumora larinksa. Dijagnoza je potvrđena patohistološkom i imunohistokemijskom analizom. Bolesnici s neepidermoidnim tumorima larinksa uključeni su u daljnje razmatranje s posebnim osvrtom na simptome i liječenje bolesti.

Rezultati

Među 771 bolesnikom s tumorom larinksa bilo je 11 bolesnika s neepidermoidnim tumorom larinksa (tablica 1). Nađena su tri slučaja mukoepidermoidnog karcinoma visokoga stupnja zloćudnosti koji su bili liječeni kirurški, a opseg kirurškog zahvata ovisio je o veličini tumora i progresiji, nakon čega je slijedilo zračenje u punoj tumorskoj dozi (60 Gy). U jednog bolesnika nađen je adenoidnocistični karcinom koji je liječen kirurški. Hondrosarkom je dijagnosticiran u 2 slučaja, oboje su liječeni kirurški. Među našim bolesnicima bio je i jedan slučaj leiomiosarkoma te jedan slučaj rabdomiosarkoma, oba su bolesnika liječena kirurški, dok je bolesnik s rabdomiosarkomom primio i dva ciklusa kemoterapije. Jednom od naših bolesnika dijagnosticiran je fibrosarkom. Liječen je kirurški te postoperativnom radioterapijom. Neuroendokrini tumor malih stanica nađen je u jednog bolesnika koji je liječen kirurški te radioterapijom. Plazmocitom u laringalnoj regiji nađen je u jednog bolesnika te je bolesnik zbog komorbiditeta i anesteziooloških kontraindikacija liječen kemoterapijom. Dob, spol i kirurški zahvat koji je izveden u pojedinog bolesnika prikazani su na tablici 1.

Rasprava

Više od 95% tumora larinksa su planocelularni karcinomi, tako da su neepidermoidni tumori iznimno rijetka skupina bolesti.[2] Naše iskustvo od 1,42% neepidermoidnih tumora od ukupnog broja tumora potvrđuje rijetkost ovih tumora u laringalnoj regiji.

* **Klinika za bolesti uha, nosa i grla, kirurgiju glave i vrata Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (mr. sc. Mario Bilić, dr. med.; prof. dr. sc. Drago Prgomet, dr. med.; Lana Kovač, dr. med.; Iva Topić, dr. med.; prof. dr. sc. Vladimir Katić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. dr. sc. M. Bilić, Klinika za bolesti uha, nosa i grla, kirurgiju glave i vrata, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 3. travnja 2008., prihvaćeno 17. ožujka 2009.

Tablica / Table 1.

Bolesnik Broj/spol/godine Patient No/sex/yr	Lokalizacija Localization	TNM klasifikacija TNM classification	Biopsija Biopsy	Definitivna histologija Definitive histology	Liječenje Treatment	Preživljenje/ mjeseci Survival/ months
1/M/55	Supraglotis Supraglottis	T2N0M0	Mukoepidermoidni karcinom Mucoepidermoid carcinoma	Mukoepidermoidni karcinom Mucoepidermoid carcinoma	Supraglotična laringektomija, SND, RT Supraglottic laryngectomy, SND, RT	73
2/Ž/60	Supraglotis Supraglottis	T3N0M0	Planocelularni karcinom	Mukoepidermoidni karcinom Mucoepidermoid carcinoma	Totalna laringektomija, SND (II-IV,VI) r, RT Total laryngectomy, SND (II-IV,VI) r, RT	41
3/M/48	Supraglotis Supraglottis	T2N1M0	Mukoepidermoidni karcinom Mucoepidermoid carcinoma	Mukoepidermoidni karcinom Mucoepidermoid carcinoma	Supraglotična laringektomija (CO_2 laser), MRND tip III l, RT Supraglottic laryngectomy, (CO_2 laser), MRND tip III l, RT	27
4/M/64	Supraglotis Supraglottis	T2N0M0	Adenoidnocistični karcinom Adenocystic carcinoma	Adenoidnocistični karcinom Adenocystic carcinoma	Supraglotična laringektomija, SND (II-IV) l Supraglottic laryngectomy, SND (II-IV) l	42
5/M/69	Subglotis krikoidni Subglottis cricoid	T3N0M0	Hondrosarkom gradus I Chondrosarcoma grade I	Hondrosarkom gradus II Chondrosarcoma grade II	Totalna laringektomija Total laryngectomy	48
6/Ž/78	Subglotis krikoidni Subglottis cricoid	T3N0M0	Hondrosarkom gradus I Chondrosarcoma grade I	Nije učinjena Not done	Redukcija tumora (CO_2-laser) Tumor reduction (CO_2-laser)	Nema podatka No data
7/M/63	Glotis Glotis	T3N0M0	Leiomiosarkom Leiomyosarcoma	Leiomiosarkom Leiomyosarcoma	Totalna laringektomija Total laryngectomy	60
8/M/58	Glotis Glotis	T1aN0M0	Osteosarkom Osteosarcoma	Rabdomiosarkom Rhabdomyosarcoma	CO_2-laser kordektomija (tip III) CO_2-laser cordectomy (tip III)	72
9/M/71	Glotis Glotis	T2N0M0	Maligni švanom Malignant schwannoma	Fibrosarkom Fibrosarcoma	Vertikalna parcijalna laringektomija, RT Vertical partial laryngectomy, RT	36
10/M/66	Supraglotis Supraglottis	T2N1M0	Mikrocelularni karcinom Microcellular carcinoma	Mikrocelularni karcinom Microcellular carcinoma	Supraglotična laringektomija, MRND tip I, RT Supraglottic laryngectomy, MRND tip I, RT	18
11/M/64	Supraglotis Supraglottis	T2N0M0	Plazmocitom Plasmocytoma	Nije učinjena Not done	Kemoterapija Chemotherapy	21

RND – radikalna disekcija vrata/radical neck dissection; MRND – modificirana radikalna disekcija vrata/modified radical neck dissection; SND – selektivna disekcija vrata/selective neck dissection; RT – radioterapija/radiotherapy; l – lijevo/left; d – desno/right

Tumori žlijezda slinovnica čine važnu skupinu među neplanocelularnim karcinomima larinksa. Najčešći su mukoepidermoidni, adenoidnocistični karcinom i adenokarcinom. U jednog od naših bolesnika s mukoepidermoidnim karcinomom tumor je bio lokaliziran na laringalnoj strani epiglotisa, a u drugog na desnom ariepiglotičnom naboru. U jednom slučaju probatorna biopsija upućivala je na planocelularni karcinom, ali je definitivna dijagnoza potvrdila da se radi o mukoepidermoidnom karcinomu. U ovim slučajevima nužna je radikalna operacija, a također je nužno napraviti radikalnu disekciju vrata u bolesnika s pozitivnim limfnim čvorovima te selektivnu disekciju vrata u bolesnika s negativnim čvorovima ako se radi o adenokarcinomu ili mukoepideromoidnom karcinomu visokog stupnja malignosti.[3] Većina autora preporučuje postoperativnu radioterapiju, poglavito u bolesnika s adenokarcinomom ili mukoepidermoidnim karcinomom visokog stupnja malignosti. Naš je stav da veličina i lokalizacija primarnog tumora trebaju odrediti vrstu kirurškoga zahvata, a histološka dijagnoza i stupanj malignosti opseg disekcije vrata i potrebu za postoperativnom radioterapijom.

Sarkomi glave i vrata čine 15% sarkoma i 1% tumora u ovom području.[4] Jedan od naših bolesnika s hondrosarkomom imao je tumor u subglotičnom području, a drugi je imao tumor larinksa sa širenjem u piriformni sinus i traheju uz destrukciju aritenoidne hrskavice. U ovih bolesnika konzervativna kirurška resekcija je metoda izbora.[5] Upotreba CO_2-lasera preporučuje se u bolesnika s visokim operacijskim rizikom.[6] Podaci s Mayo klinike upućuju na to da radioterapija i kemoterapija ne utječu na dugoročnu prognozu. Disekcija vrata indicirana je u pacijenata s pozitivnim čvorovima na vratu te u onih s hondrosarkomima visokog stupnja malignosti.[7]

Za leiomiosarkome kirurški tretman je metoda izbora.[8,9] Učinak radioterapije je upitan, iako je neki autori preporučuju kao dodatak kirurškom liječenju.[9] U našeg bolesnika uči-

njena je totalna laringektomija, a 62 mjeseca nakon operacije nije bilo znakova recidiva.

Rabdomiosarkomi često su lokalizirani na glasnicama. Podaci iz literature pokazuju da kombinirana terapija (kirurški zahvat i postoperativno zračenje ili kirurški zahvat i postoperativna kemoterapija) može biti učinkovita[10–12] te smo se odlučili učiniti kordektomiju tipa III s pomoću CO_2-lasera. Važno je naglasiti da je probatorna biopsija upućivala na osteosarkom (tablica 1).

Za bolesnike s fibrosarkomom kirurška terapija, bilo radikalna, bilo konzervativna, metoda je izbora. Radioterapija se može iskoristiti kao palijativni ili adjuvantni tretman.[13,14]

Neuroendokrini tumor koji je nađen u našeg bolesnika klasificiran je kao neuroendokrini mikrocelularni karcinom. Kao što i drugi autori preporučuju,[15] u ovog bolesnika učinili smo otvorenu supraglotičnu laringektomiju i modificiranu radikalnu disekciju vrata tipa I, nakon čega je slijedila postoperativna radioterapija u punoj tumorskoj dozi.

Opisano je oko 100 slučajeva ekstramedularnih plazmocitoma koji su zahvaćali laringalnu regiju,[16,17] uglavnom u supraglotičnom području, poglavito na epiglotisu,[18] što je bio slučaj i u našeg bolesnika. Bolesnik je liječen kemoterapijom jer je kirurški zahvat bio kontraindiciran zbog komorbiditeta.

Zaključak

Iako ne tako česti kao planocelularni karcinomi, neepidermoidni tumori larinksa čine važnu skupinu u diferencijalnoj dijagnozi tumora larinksa. Relativno niska incidencija ovih tumora onemogućuje provođenje prospektivnih studija te je stoga potreban individualan pristup ovisno o vrsti tumora, lokalizaciji i histološkoj klasifikaciji. Moguća pogreška u dijagnozi nakon probatorne biopsije zahtijeva imunohistokemijsku analizu kao obavezan postupak u postavljanju točne patohistološke dijagnoze. Dugoročni rezultati u naših bolesnika nakon odgovarajućeg liječenja obećavaju, opravdavajući upotrebu modernih kirurških instrumenata poput CO_2 lasera u indiciranim slučajevima.

LITERATURA

1. *Browne JD.* Management of nonepidermoid cancer of the larynx. Otolaryngol Clin North Am 1997;30:215–29.
2. *Batsakis JG, Luna MA, el-Naggar AK.* Nonsquamous carcinomas of the larynx. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992;101:1024–6.
3. *Wang MC, Liu CY, Li WY, Chang SY, Chu PY.* Salivary gland carcinoma of the larynx. J Chin Med Assoc 2006;69(7):322–5.
4. *Wanebo HJ, Koness RJ, MacFarlane JK i sur.* Head and neck sarcoma: report of the Head and Neck Sarcoma Registry. Society of Head and Neck Surgeons Committee on Reserch. Head Neck 1992;14:1–7.
5. *Sauter A, Bersch C, Lambert KL, Hörmann K, Naim R.* Chondrosarcoma of the larynx and review of the literature. Anticancer Res 2007; 27:2925–9.
6. *Bough ID Jr, Chiles PJ, Fratalli MA, Vernose G.* Laryngeal chondrosarcoma: two unusual cases. Am J Otolaryngol 1995;16:126–31.
7. *Andersen BL.* Surviving cancer. Cancer 1994;74 (4 Suppl):1484–95.
8. *Mindell RS, Calcaterra TC, Ward PH.* Leiomyosarcoma of the head and neck: a review of the literature and report of two cases. Laryngoscope 1975;85:904–10.
9. *Chen JM, Novick WH, Logan CA.* Leiomyosarcoma of the larynx. J Otolaryngol 1991;20:345–8.
10. *Akyol MU, Sozeri B, Kucukali T, Ogretmenoglu O.* Laryngeal pleomorphic rhabdomyosarcoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 1998;255:307–10.
11. *Shayah A, Agada FO, Karsai L, Stafford N.* Adult laryngeal rhabdomyosarcoma: report of a case and literature review. Ann Afr Med 2007; 6:190–3.
12. *Schrock A, Jakob M, Zhou H, Bootz F.* Laryngeal pleomorphic rhabdomyosarcoma. Auris Nasus Larynx 2007;34:553–6.
13. *Rohn GN, Close LG, Vuitch F, Merkel MA.* Fibrous neoplasms of the adult larynx. Head Neck 1994;16:227–31.
14. *Swain RE, Sessions DG, Ogura JH.* Fibrosarcoma of the head and neck: a clinical analysis of forty cases. Ann Otolaryngol 1974;83:439–44.
15. *Capelli M, Bertino G, Morbini P, Villa C, Zorzi S, Benazzo M.* Neuroendocrine carcinomas of the upper airways: a small case series with histopathological considerations. Tumori 2007 ;93:499–503.
16. *Lewis K, Thomas R, Grace R, Moffat C, Manjaly G, Howlett DC.* Extramedullary plasmacytomas of the larynx and parapharyngeal space: imaging and pathologic features. Ear Nose Throat J 2007;86:567–9.
17. *Weissman JL, Myers JN, Kapadia SB.* Extramedullary plasmacytoma of the larynx. Am J Otolaryngol 1993;14:128–31.
18. *Uppal HS, Harrison P.* Extramedullary plasmacytoma of the larynx presenting with upper airway obstruction in a patient with long-standing IgD myeloma. J Laryngol Otol 2001;115:745–6.

* * *

Vijesti
News

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

raspisuje

NATJEČAJ

Za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2009. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, prihvaćenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvo za odličja i priznanja najkasnije do 31. listopada 2009. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganje odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 118. redovitoj godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2010. godine.

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

PLUĆNA HISTIOCITOZA LANGERHANSOVIH STANICA – PRIKAZ BOLESNIKA

PULMONARY LANGERHANS' CELL HISTIOCYTOSIS – CASE REPORT

IVAN ALERIĆ, MIROSLAV KRPAN, JASMINKA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ, ZAGORKA BORAS, IVICA MAŽURANIĆ*

Deskriptori: Histiocitoza Langerhansovih stanica – dijagnostika, patologija, liječenje; Pluća – radiografija, patologija; Rebra – patologija

Sažetak. U ovom radu prikazuje se slučaj plućne histiocitoze Langerhansovih stanica u 29-godišnjeg muškarca koji se prezentirao bolima u prsištu kao posljedicom osteolize rebara. Učinjena je dijagnostička obrada koja je obuhvatila laboratorijsku i radiografsku analizu, funkcionalnuu obradu pluća, endoskopiju bronhalnog stabla, citološku i patohistološku analizu. Nakon postavljene dijagnoze, započeto je liječenje kortikosteroidom uz dugotrajno praćenje. U radu je prikazan i kratak sustavni pregled plućne histiocitoze Langerhansovih stanica.

Descriptors: Histiocytosis, Langerhans-cell – diagnosis, pathology, therapy; Lung – radiography, pathology; Ribs – pathology

Summary. Authors report a case of a 29-year old patient with pulmonary Langerhans' cell histiocytosis who presented with chest pain as a consequence of rib osteolytic process. We carried out a diagnostic work-up which included laboratory and radiographic analysis, lung function tests, bronchoscopy, cytologic and pathologic analysis. After reaching the diagnosis, corticosteroid therapy was introduced with long-term follow-up. In this report, we included a brief review of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis.

Liječ Vjesn 2009;131:199–202

Histiocitoza Langerhansovih stanica skup je kliničkih entiteta sa zajedničkom patohistološkom slikom temeljenom na infiltraciji tkiva monoklonski umnoženim histiocitima koji formiraju granulome. Paralelno se godinama u literaturi pronosi i naziv eozinofilnoga granuloma jer se u navedenoj, tipičnoj histološkoj slici, osim histiocita i limfocita, nalazi i mnoštvo polimorfonuklearnih leukocita unutar čega se ističu eozinofilni leukociti, ali oni ne dominiraju pa navedeni naziv nije posve opravdan. Početkom pedesetih godina dvadesetog stoljeća Lichtenstein je prvi uveo termin histiocitoza X kako bi opisao ovu grupu poremećaja.[1] Postupno se uvidjelo da su takvi histiociti vrlo slični aktiviranim Langerhansovim stanicama (u daljnjem tekstu: LS) koje uobičajeno nalazimo u koži i epitelnim strukturama, a spadaju u dendritičke stanice s prvenstvenom ulogom prezentiranja antigena u uobičajenim imunosnim mehanizmima. Ovi poremećaji imaju neke odlike zloćudnog procesa kao što je monoklonalnost stanica te agresivna infiltracija tkiva s mogućom disfunkcijom organa, ali i odlike dobroćudnosti kao što su povremena spontana remisija, ekskluzivno bronhocentrični raspored granulomatoznih lezija, izostanak LS u kasnijim stadijima bolesti te nepostojanje atipije LS. Klinički spektar ovih poremećaja vrlo je širok počevši od akutne i progresivne diseminirane forme koja se najčešće javlja u najranijoj dječjoj dobi (1–3 godine života), a nešto rjeđe i u starih osoba te se prezentira disfunkcijom kože, kostiju, koštane srži, pluća, jetre, slezene, limfnih čvorova i hipofize (tzv. Letterer-Siweov oblik bolesti) preko multifokalne bolesti s oštećenjem različitih organskih sustava i postupnim, obično povoljnim kliničkim tijekom (tzv. Hand-Schueller-Christianov oblik bolesti) do lokalizirane forme sa zahvaćanjem solitarnog organskog sustava koji pretežno pogađa mlađu, odraslu populaciju i ima povoljan klinički tijek. Autori prikazuju slučaj lokalizirane plućne histiocitoze Langerhansovih stanica (u daljnjem tekstu: PHLS).

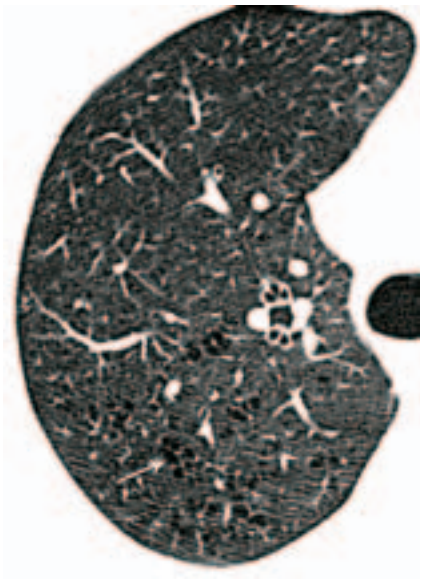
Prikaz bolesnika

29-godišnji bolesnik primljen je u Kliniku zbog boli u srednjoj i stražnjoj aksilarnoj liniji lijevog prsnog koša. Boli su počele nekoliko mjeseci prije prijma te su se postupno pojačavale, posebice prilikom pokreta – poglavito rotaciji prsnog koša. Prilikom prijma, bolesnik negira druge tegobe kao što su kašalj, zaduha, hemoptize ili gubitak na tjelesnoj težini. Uobičajene su funkcije bolesnika uredne, a od navika navodi pušenje cigareta unatrag 8 godina uz potrošnju oko jedne kutije cigareta na dan. Alkohol ne konzumira. Radi posao dimnjačara. Pri fizikalnom pregledu izdvaja se bolnost na palpaciju lijevoga prsnog koša. Svi rutinski laboratorijski nalazi krvi su uredni. Na konvencionalnom teleradiogramu srca i pluća nađe se osteoliza stražnje i srednje trećine šestog rebra lijevo, ali bez patoloških promjena unutar plućnog parenhima. Kako bi se procijenila rasprostranjenost koštanih promjena, učinjena je i scintigrafija skeleta s Tc^{99} kojom se našlo patološko nakupljanje radiofarmaka u sedmome desnom rebru te duž šestog, sedmog i devetoga lijevog rebra, bez promjena u ostalom skeletu. Na kompjutoriziranoj tomografiji prsišta visoke rezolucije (u daljnjem tekstu: HRCT, od engl. high resolution computerized tomo-

* **Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«** (dr. sc. Ivan Alerić, dr. med.; Miroslav Krpan, dr. med.; dr. sc. Zagorka Boras, dr. med.; doc. dr. sc. Ivica Mažuranić, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju KBC-a u Zagrebu,** (prof. dr. sc. Jasminka Jakić-Razumović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. I. Alerić, Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«, Jordanovac 104, 10 000 Zagreb

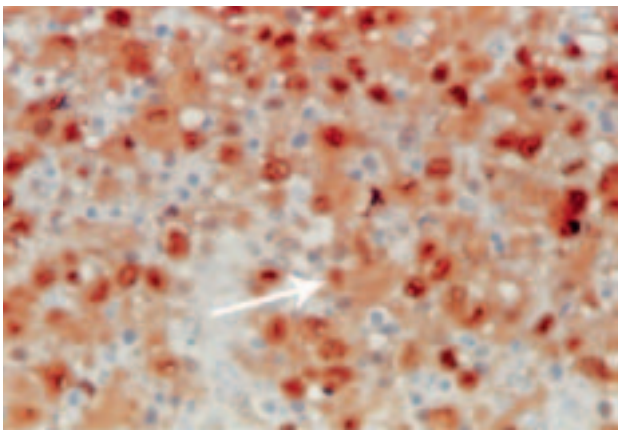
Primljeno 25. veljače 2008., prihvaćeno 3. lipnja 2009.



Slika 1. *Plućna histiocitoza Langerhansovih stanica. Kompjutorizirana tomografija prsišta visoke rezolucije (hemitoraks) pokazuje multiple cistične promjene plućnog parenhima s dobro definiranom tankom stijenkom od kojih neke konfluiraju (puna strelica). Vide se i nodularne promjene plućnog parenhima (prazna strelica).*

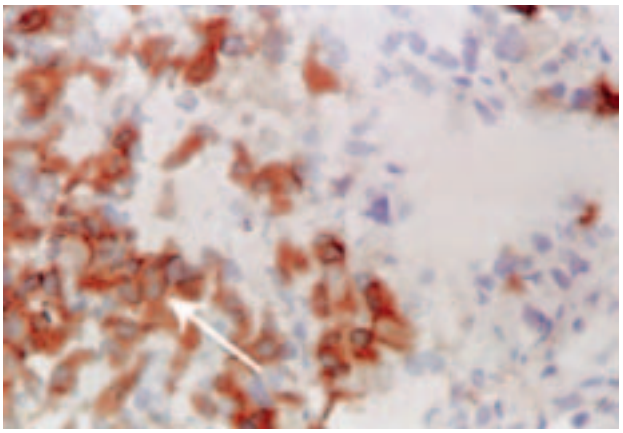
Figure 1. *Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. High-resolution computerized tomography of the chest (hemithorax) showing multiple cystic spaces with thin well-defined walls, some of them confluent (full arrow). Nodular changes of the pulmonary parenchyma are clearly visible (empty arrow).*

graphy) sa slojevima kolimacije od 2 mm uočila se diskretna prožetost plućnog parenhima obostranim centrilobularno smještenim nodularnim promjenama te cističnim formacijama s tanjom i debljom stijenkom šupljina (slika 1). Navedene promjene su pretežno bile smještene u gornjim i srednjim dijelovima pluća. U sklopu rutinske obrade učinjena je i funkcionalna obrada pluća [forsirani vitalni kapacitet (FVC – od engl. forced vital capacity), forsirani izdahnuti volumen u prvoj sekundi (FEV1 – od engl. forced expiratory volume in first second), omjer FEV1/FVC, difuzijski kapacitet za ugljični monoksid (DLCO – od engl. diffusing capacity of the lung for carbon monoxide)] koja je bila u granicama referentnih vrijednosti. Kod bolesnika je učinjena i



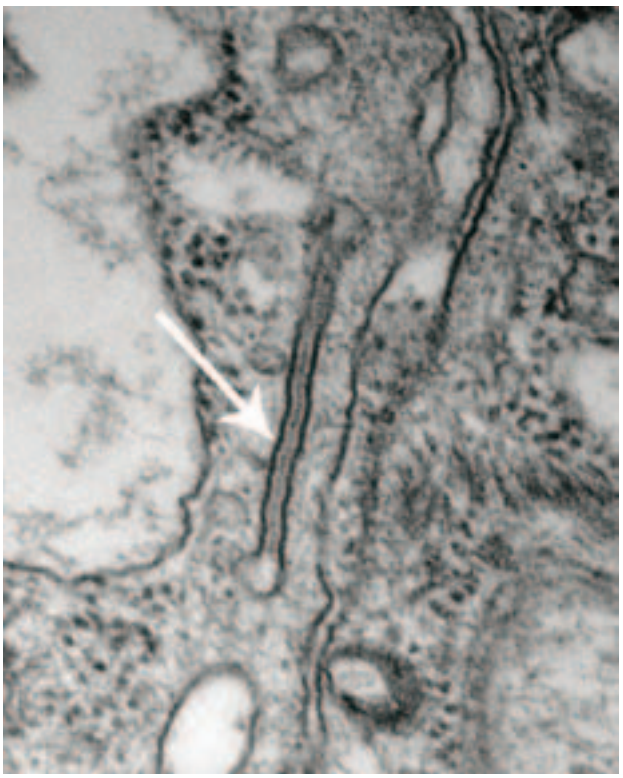
Slika 2. *Imunohistokemijsko bojenje tkiva s anti CD1a: Langerhansove stanice pokazuju izraziti pozitivitet (strelica), povećanje 400x.*

Figure 2. *Immunohistochemical staining with anti CD1a: Langerhans' cells show positive staining (arrow), magnification 400x.*



Slika 3. *Imunohistokemijsko bojenje tkiva na S100: Langerhansove stanice pokazuju pozitivno bojenje (strelica), povećanje 300x.*

Figure 3. *Immunohistochemical staining on S100: positive staining reveals Langerhans' cells (arrow), magnification 300x.*



Slika 4. *Elektronska mikroskopija biopsijskog uzorka, u citoplazmi dendritičkih stanica vide se brojna Birbeckova tjelešca (strelica) (promjer 34 nm).*

Figure 4. *Electron microscopy of the Langerhans' cell showing intracytoplasmic organelles – Birbeck granules (arrow) (diameter 34 nm).*

fiberbronhoskopija čiji je endoskopski nalaz bio uredan. U istom aktu učinjena je i transbronhalna biopsija pluća te bronhoalveolarna lavaža. Patohistološka obrada transbronhalnog bioptata pokazala je normalno tkivo plućnog parenhima, a u jednom se preparatu našlo fibrina i upalnih stanica, ali bez jasnoga dijagnostičkog značenja, dok se iz bronhoalveolarnog lavata citološki izoliralo dosta multinuklearnih pigmentofaga, nešto malih limfocita, stanica bronhalnog epitela i eritrocita. Imunocitokemijska obrada bronhoalveolarnog lavata na prisutnost CD1a-antigena pokazala

je 3% pozitivnih stanica. Potom se učinila kirurška resekcija šestoga lijevog rebra s tumorski infiltriranom okolinom te klinasta biopsija lijevoga donjeg plućnog režnja. Patohistološka obrada preparata bojenjem hemalaun-eozinom te imunohistokemijska obrada (na anti CD1a i anti S100 – slika 2. i 3) pokazala je obilnu infiltraciju rebra, poprečnoprugaste muskulature i pluća histiocitima tipa LS. Preparati su pregledani i elektronskim mikroskopom kojim su viđene velike nakupine krupnih stanica sa svijetlim, indentiranim jezgrama te obilnom citoplazmom u kojoj su nađena brojna Birbeckova tjelešca (slika 4). Između ovih stanica bilo je i dosta segmentiranih leukocita, osobito eozinofila. Nakon postavljanja dijagnoze, bolesniku je savjetovan prestanak pušenja i promjena radnog mjesta te je započeta terapija kortikosteroidom (prednizon u dozi 1 mg/kg) uz simptomatsku terapiju. Tijekom redovitog praćenja unatrag sedam godina, bolesnik se cijelo vrijeme subjektivno dobro osjećao i klinički je bio stabilno, međutim, samoinicijativno je prestao uzimati terapiju. Na zadnjoj ambulantnoj kontroli radiografski je status bio stacionaran, dok je, s druge strane, funkcionalni status pluća pokazivao diskretno pogoršanje, ponajprije s blagim smanjenjem DLCO koji sada iznosi 64%.

Rasprava i zaključak

PHLS je rijetka bolest. Nema jasnih epidemioloških podataka o incidenciji, ali u velikoj seriji bolesnika kod kojih je bila učinjena otvorena biopsija pluća zbog intersticijske bolesti pluća nepoznate etiologije, registrirano je oko 3,5% histiocitoza Langerhansovih stanica.[2] Od PHLS-a uglavnom obolijevaju mlađi, odrasli ljudi s najvećom učestalošću između dvadesete i četrdesete godine života. Između 90 i 100% oboljelih od PHLS-a su pušači, što je važna epidemiološka činjenica koja potencijalno može imati etiopatogenetsko, ali i terapijsko odnosno prognostičko značenje. Nije jasan patogenetski mehanizam bolesti, ali se smatra da je bolest posljedica nekontrolirane aktivacije imunosnog odgovora na nepoznati antigen. Ulogu aktivacije i podupiranja imunosnog odgovora imaju LS koje su potentne stanice koje prezentiraju antigen s ulogom prezentacije različitih antigena T-limfocitima. LS nastaju iz dendritičkih stanica te se mogu identificirati ekspresijom CD1a-antigena na površini stanice, prisutnošću Birbeckovih tjelešaca u citoplazmi, dokazom prisutnosti langerina i proteina S-100 u stanici. U normalnim uvjetima LS se nalaze u epitelu bronha i bronhiola, a kako se granulomatozna upala u PHLS-u odigrava u neposrednoj blizini distalnih bronhiola, smatra se da se razlog za aktivaciju procesa nalazi u tom mikrookolišu. Ipak, vrlo malen broj pušača obolijeva od ove bolesti pa su i drugi etiopatogenetski čimbenici očito prisutni i potrebni za razvoj bolesti. Moguće je da glavni čimbenik za nastanak bolesti predstavlja nekontrolirana aktivacija LS i otpornost na programiranu smrt stanice što dovodi do konstantne aktivacije i podupiranja T-limfocita odnosno imunosnog odgovora.[3] S obzirom na visoku prevalenciju pušača među bolesnicima s PHLS-om, pretpostavlja se da se navedeni antigen koji bi pokrenuo imunosni odgovor nalazi u duhanskom dimu, ali to ne objašnjava bolest u nepušača odnosno u bolesnika koji imaju sustavnu bolest. S druge strane, moguće je da imunosni odgovor potiče hiperplazija samog respiratornog epitela te njegova posljedična destrukcija što se često može vidjeti u pušača. Karakteristična histološka slika u PHLS sastoji se od destruirajućih granuloma s histiocitima u središtu lezije te infiltratom limfocita i segmentiranih leukocita koji se prostiru prema periferiji lezije. Granulomi su fokalno raspoređeni oko terminalnih bronhiola čije stijenke destruiraju, a okružuje ih normalno plućno tkivo. Upala ima svoju dinamiku s postupnom regresijom početne obilne prisutnosti LS koje zamjenjuju fibrozne promjene te nakupljanje pigmentofaga i makrofaga. Proces ožiljavanja ima centripetalni smjer i tipično poprima zvjezdasti izgled, ponekad uz perzistirajuću upalu između tračaka fibroze što može podsjećati na pčelinje saće. Klinička prezentacija PHLS-a varira od posve asimptomatske do izraženih tegoba koje se ponajprije manifestiraju perzistentnim suhim kašljem, dispnejom i intolerancijom napora; moguće su i boli u prsima koje mogu biti posljedica osteolitičkih promjena na kostima, ali i spontanih pneumotoraksa kao posljedice rupture subpleuralnih cističnih promjena, rjeđe su moguće i ekstrapulmonalne manifestacije, najčešće osteolize kostiju koje su prisutne u 10–20% bolesnika. Oko 20% bolesnika nema nikakvih tegoba. Klinički je pregled najčešće nezamjetan, osim kod pneumotoraksa koji nalazimo u 15% bolesnika te kod osteolize rebara, dok laboratorijske pretrage krvi uobičajeno ne pokazuju odstupanja od referentnih vrijednosti – ponekad je sedimentacija eritrocita ubrzana ili se pojavi leukocitoza. Od velike je važnosti radiološka dijagnostika koja, uz patohistološku obradu, predstavlja temelj dijagnoze. Konvencionalna radiografija prsnog koša pokazuje retikularne odnosno retikulonodularne promjene plućnog parenhima. Rjeđe su vidljive cistične promjene karakteristične za uznapredovalu bolest. Temelj radiološke dijagnostike danas predstavlja HRCT koji može uočiti fine promjene plućnog parenhima pa se tako u početnoj bolesti vide manje nodularne promjene smještene centrilobularno i peribronhiolarno od kojih neke mogu biti kavitirane. Kako patološki proces napreduje, pojavljuju se tipične cistične formacije promjera do 10 mm. Takve su ciste najčešće dobro ograničene formiranom tanjom ili debljom stijenkom, a ponekad i konfluiraju pa mogu imati bizarni oblik. Navedene radiografske karakteristike tipično zahvaćaju gornje i srednje dijelove pluća, dok su kostodijafragmalni kutovi pošteđeni. Istodobna prisutnost nodularnih promjena, kavitacija i cističnih formacija jest visoko sugestivna za PHLS. Analize radiografskih zapisa u većim serijama bolesnika pokazale su da ove tipične morfološke promjene imaju svoju dinamiku u odnosu na trajanje bolesti pa su najranije lezije nodularne koje kasnije kavitiraju, zatim nastaju cistične formacije debele stijenke te na kraju ciste s tankim stijenkama koje konfluiraju.[4] Dijagnoza se postavlja kombinacijom radioloških karakteristika s patohistološkom obradom za koju je u velikom broju slučajeva potrebna otvorena biopsija pluća. Ova se metoda u PHLS-u smatra »zlatnim standardom« jer transbronhalna biopsija pluća ima malu dijagnostičku osjetljivost. U procesu postavljanja dijagnoze potrebno je u histološkom ili citološkom uzorku imunocito/histokemijskim metodama dokazati prisutnost najmanje 5% stanica s CD1a-antigenom na površini stanice. Navedeni antigen posjeduju LS, ali te stanice nalazimo u manjoj mjeri i kod zdravih pušača ili drugih bolesti plućnog intersticija tako da se ovim relativno visokim postotkom dobiva na specifičnosti testa, iako samo oko 25% bolesnika s PHLS-om zadovoljava ovaj kriterij, što test čini slabo osjetljivim. S druge strane, u obradi se može rabiti intracelularni protein S-100 kojemu nedostaje specifičnosti jer ga nalazimo i u neuroendokrinim stanicama te ponekad u makrofagima.[5] Zadnjih godina rabi se langerin – protein koji pokazuje najvišu specifičnost za LS.[6] Na kraju, za postavljanje dijagnoze potrebno je elektronskim mikroskopom prikazati obilnu prisutnost Birbeckovih tjelešaca u citoplazmi LS. Inače, Birbeckova tjelešca su pri-

sutna i u uobičajenim LS, ali u znatno manjem broju. Plućna funkcija u PHLS-u ne mora biti poremećena sve do završnog stadija bolesti, pa tako 10% – 15% bolesnika prilikom postavljanja dijagnoze ima uredne plućne funkcije. Najčešći je poremećaj DLCO koji nalazimo u 70–90% bolesnika. Moguć je opstruktivni, restriktivni ili mješoviti tip poremećaja respiracije i nema patognomoničnog poremećaja. Često je vitalni kapacitet reduciran, dok je rezidualni volumen normalan ili povećan. Prognoza PHLS-a nije jednoznačna. Naime, u 25% slučajeva dolazi do spontane i kompletne remisije bolesti, dok se u 50% slučajeva vidi stabilna, dugotrajna, višegodišnja bolest. U 25% slučajeva, pak, bolest ima progresivan, relativno brz tijek koji završava terminalnom respiratornom insuficijencijom i smrću. U maloj prospektivnoj studiji koja je obuhvatila 45 bolesnika medijan preživljenja je iznosio 13 godina.[7] Prisutnost izrazite zaduhe i intolerancije napora koja znatno nadmašuje poremećaj plućnih funkcija upućuje na plućnu hipertenziju koja prati uznapredovali PHLS. Promjene na krvnim žilama događaju se na mjestima odvojenim od plućnih nodula i upalnih fokusa te sadržavaju intimalnu fibrozu, hipertrofiju medije i obliteraciju lumena krvnih žila.[8] Bolesnike s PHLS-om potrebno je pratiti u dužem razdoblju s osvrtom na kliničko stanje, plućne funkcije i radiografski status. Kao prognostički čimbenici koji upućuju na lošiju prognozu izdvojeni su viša životna dob prilikom postavljanja dijagnoze, promjene plućne funkcije i difuzijskog kapaciteta za ugljični monoksid, rekurentni pneumotoraks te respiratorna insuficijencija. Liječenje PHLS-a vrlo je ograničeno. Ponekad se bolest zaustavi prestankom pušenja koji valja uvijek preporučiti. Od ostalih terapijskih mjera dosad je pokušano liječenje kortikosteroidima, kemoterapijom, kombinacijom kortikosteroida i kemoterapije, metotreksatom, ciklofosfamidom, transplantacijom alogene koštane srži, ali bez jasne učinkovitosti. Nema velikih prospektivnih, randomiziranih istraživanja koja bi potvrdila učinkovitost bilo koje terapije. S obzirom na to da se PHLS ne smatra zloćudnom bolešću *in sensu stricto,* teško je opravdati terapijski pristup kemoterapijom ili transplantacijom koštane srži kao prvom linijom liječenja, uzevši u obzir morbiditet i mortalitet koji prati ove terapijske modalitete. Standardna preporuka za liječenje ovisi o težini kliničke slike. Ako bolesnik nema većih tegoba, valja zauzeti ekspektativan stav kako bi se procijenio tijek i moguća prognoza bolesti, a ako je bolest progresivna ili prilikom prezentacije bolesnika postoje rizični čimbenici za njezino buduće napredovanje i mogući loš ishod (ekstenzivan radiološki nalaz, oštećenje plućne funkcije, naglašeni simptomi), savjetuje se pokušati liječenje kortikosteroidima – prednizon 0,5–1,0 mg/kg uz titriranje doze tijekom 6–12 mjeseci. U jednoj seriji bolesnika kortikosteroidi su postigli pozitivan odgovor u smislu regresije radiografskog nalaza i poboljšanja općeg stanja bolesnika, ali nije došlo do značajne promjene plućne funkcije.[9] Čini se da bi liječenje kortikosteroidima moglo biti povoljno u simptomatskih bolesnika s naglašenim nodularnim promjenama plućnog parenhima odnosno u početnom stadiju bolesti kako bi se suzbila granulomatozna upala. Koštane se promjene liječe iradijacijskom terapijom ako su tegobe izrazite odnosno tumorska masa velika te lokalnom primjenom kortikosteroida. Nakon transplantacije pluća u bolesnika s PHLS-om u značajnog broja bolesnika dolazi do povrata bolesti.[10] U novije vrijeme pokušano je i liječenje talidomidom koji se pokazao uspješnim u nekoliko sporadičnih slučajeva te je potrebno provođenje prospektivnih istraživanja. Zaključno, u ovom je radu prikazan mlađi bolesnik s PHLS-om u ranom stadiju bolesti s pretežno nodularnom komponentom bolesti pluća te osteolitičkim promjenama rebara. Bolesnik je prestao pušiti cigarete, promijenio je radno mjesto te je započeto liječenje kortikosteroidom koje je kasnije bolesnik samoinicijativno prekinuo. U sedmogodišnjem intervalu nakon postavljanja dijagnoze tijek bolesti je povoljan s postupnim i tek diskretnim pogoršanjem funkcije pluća.

LITERATURA

1. *Lichtenstein L.* Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, »Letterer-Siwe disease« and »Schueller-Christian disease« as related manifestations of a single nosologic entity. Arch Pathol 1953; 56:84–102.
2. *Gaensler EA, Carrington CB.* Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic and physiological correlations in 502 patients. Ann Thorac Surg 1980;30:411–26.
3. *Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, Cahill BC.* Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology and clinical evolution of disease. Chest 2003;123:1673–83.
4. *Brauner MW, Grenier P, Tijani K, Battesti JP, Valeyre D.* Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evolution of lesions on CT scans. Radiology 1997;204:497–502.
5. *Tazi A.* Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Eur Respir J 2006;27:1272–85.
6. *Valladeau J, Duvert-Frances V, Pin JJ i sur.* The monoclonal antibody DCGM4 recognizes Langerin, a protein specific of Langerhans cells, and is rapidly internalized from the cell surface. Eur J Immunol 1999; 29:2695–704.
7. *Delobbe A, Durieu J, Duhamel A, Wallaert B and the Groupe d' Etude en Pathologie Interstitielle de la Societe de Pathologie Thoracique du Nord.* Determinants of survival in pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). Eur Respir J 1996;9:2002–6.
8. *Fartoukh M, Humbert M, Capron F i sur.* Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:216–23.
9. *Schoenfeld N, Frank W, Wenig S i sur.* Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. Respiration 1993;60:38–44.
10. *Gabbay E, Dark JH, Ashcroft T i sur.* Recurrence of Langerhans' cell granulomatosis following lung transplantation. Thorax 1998;53:326–7.

MARDEN-WALKEROV SINDROM – PRIKAZ BOLESNICE

MARDEN-WALKER SYNDROME – A CASE REPORT

MIROSLAV DUMIĆ, NATAŠA ROJNIĆ-PUTAREK, SNJEŽANA ŠKRABLIN-KUČIĆ, TONI MATIĆ, JASENKA ILLE, ANA RADICA*

Deskriptori: Višestruke anomalije; Blefarofimoza; Kontrakture – prirođene; Zglobovi – patologija; Izgled

Sažetak. Marden-Walkerov sindrom (MIM # 248700) do sada je opisan u 36 bolesnika. Njegova etiologija nije jasna, no pretpostavlja se da se radi o poremećaju u razvoju središnjega živčanog sustava koji se nasljeđuje autosomno recesivno. Osnovni kriteriji za postavljanje dijagnoze uključuju tri glavna klinička znaka – blefarofimozu, kongenitalne kontrakture zglobova i bezizražajno lice, a u ovih se bolesnika može naći i niz drugih anomalija. Prikazujemo djevojčicu s kliničkim karakteristikama Marden-Walkerova sindroma koji do sada u nas nije opisan. Uz tri glavna znaka i niz drugih koji potvrđuju dijagnozu, naša bolesnica ima i vezikoureteralni refluks i umbilikalnu herniju, koji dosad nisu nađeni u ovih bolesnika.

Descriptors: Abnormalities, multiple; Blepharophimosis; Contracture – congenital; Joints – pathology; Facies

Summary. Up to now 36 cases of Marden Walker syndrome (MIM # 248700) have been reported. The underlying pathological mechanism has not yet been clearly established, but it is assumed that it is a developmental disorder of the central nervous system which is inherited in an autosomal recessive manner. Three main diagnostic criteria are blepharophimosis, congenital joint contractures and mask-like face, but numerous other anomalies have been described in these patients. We present a girl with clinical characteristics of Marden Walker syndrome, which has not yet been reported in our literature. Together with three major and many other clinical signs which confirm the diagnosis, our girl also has a vesicoureteral reflux and umbilical hernia, which have not yet been described in these patients.

Liječ Vjesn 2009;131:203–206

Marden-Walkerov sindrom prvi put je opisan 1966. godine u ženskog dojenčeta koje je umrlo u dobi od tri mjeseca.[1] U kliničkoj slici bili su izraženi postnatalni zastoj u rastu, psihomotorna retardacija, bezizražajno lice, blefarofimoza, mikrognatija, rascjep nepca, deformacija prsnog koša, kifoskolioza i kontrakture zglobova. Od tada je opisano 36 bolesnika (24 dječaka, 11 djevojčica i jedan ženski fetus) s ovim autosomno recesivno nasljednim multimalformacijskim sindromom (MIM # 248700).[2–28]

Prikazujemo djevojčicu s kliničkim karakteristikama Marden-Walkerova sindroma koji do sada u nas nije opisan.

Prikaz bolesnice

Djevojčica je prvo dijete mladih i zdravih roditelja koji nisu u krvnom srodstvu. Rođena je iz prve uredne i kontrolirane trudnoće, spontanim porodom, bez komplikacija u 38. tjednu gestacije. Rodna težina bila je 2810 g (–1,1 SD), rodna duljina 47 cm (–1 SD), a opseg glave 33 cm (–1,1 SD). Prije i tijekom trudnoće majka je radila u poljoprivrednoj ljekarni gdje je bila u doticaju s herbicidima i pesticidima. Nije bila izložena infekcijama, ni rendgenskom zračenju.

Neke od malformacijskih stigmi – nisko položeni palci na rukama i lošije oblikovane nisko položene uške, uočene su odmah nakon rođenja. Tijekom kasnijih pregleda opisani su mišićna hipotrofija i hipotonija, hipertelorizam, edem vjeđa, malena usta, rascjep mekog nepca, mikrognatija (slika 1.), nabor na vratu te umbilikalna (slika 2.) i obostrana ingvinalna hernija. Uočene su i kontrakture ponajprije malih zglobova šaka, pandžaste šake i klinodaktilija 5. prsta obiju šaka, niska insercija palca desne ruke (slike 3. i 4.), lijevi je palac bio zatvoren u šaci, abdukcija kukova bila je ograničena, a brazde na natkoljenicama su bile nejednake. Obostrano je nađeno teže oštećenje sluha (nema odziva na 40 dB HL u A-EOAE desno i lijevo, te na 70 dB HL u A-ABR), i neuronalna lezija obaju vidnih putova koja je potvrđena mjerenjem vidnih evociranih potencijala.

Kariotipizacijom iz periferne krvi nađen je normalan ženski kariotip, 46 XX.

U ranoj dojenačkoj dobi ultrazvučnim pregledom bubrega bez klinički prisutnih znakova uroinfekcije, opisan je proširen kanalni sustav lijevog bubrega centralno. Mikcijskom cistoureterografijom dokazan je cistoureteralni refluks III. stupnja lijevo, uz primjereno oblikovan mokraćni mjehur. Dinamička scintigrafija bubrega uz dekonvoluciju pokazala je samo diskretno zakašnjenje sekrecijskog maksimuma i nešto sporiju eliminaciju aktivnosti iz parenhima.

Prvi epileptički napad u obliku generaliziranih toničko-kloničkih grčeva u afebrilnom stanju imala je u dobi od 4 mjeseca. Elektroencefalogram je u više navrata bio difuzno generalizirano paroksizmalno promijenjen, s mioklonim elementima. U terapiji je od antiepileptika primala fenobarbiton, a potom vigabatrin i valproičnu kiselinu. Zbog usporenoga psihomotornog razvoja provođena je intenzivna medicinska habilitacija. Ultrazvučnim pregledom mozga nađena je periventrikularna hipoksija i stanje nakon intraventrikularnog krvarenja II. stupnja, dok je magnetskom rezonancijom u dobi od 13 mjeseci prikazana redukcija volumena bijele tvari i prošireni perivaskularni prostori. Korpus kalozum bio je asimetrično položen bez znakova parcijalne ageneze.

U dobi od 3 godine i 4 mjeseca bolesnicu na obradu upućuje perinatolog kako bi se pokušalo definirati o kojem se sindromu radi, jer to nije do tada uspjelo i roditeljima dati genetički savjet, s obzirom na to da je majka bila u četvrtom mjesecu trudnoće. Kod primitka djevojčica je teška 12,5 kg

* **Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Miroslav Dumić, dr. med; mr. sc. Nataša Rojnić-Putarek, dr. med.; Toni Matić, dr. med.; prim. mr. sc. Jasenka Ille, dr. med.; prim. mr. sc. Ana Radica, dr. med.), **Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Snježana Škrablin-Kučić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Dumić, Zavod za endokrinologiju i dijabetes, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: drdumic@mef.hr

Primljeno 10. travnja 2008., prihvaćeno 17. veljače 2009.



Slika 1. *Bolesnica u dobi od 3 godine i 4 mjeseca: bezizražajno lice, blefarofimoza, visoko čelo, nisko položene uške, malena usta, mikrognatija, kontrakture gornjih i donjih ekstremiteta, mišićna hipotrofija*
Figure 1. *Three year, four-month-old patient: mask-like facies, blepharophimosis, high forehead, low-set ears, small mouth, micrognathia, contractures of the upper and lower extremities, muscular hypotrophy*



Slika 2. *Umbilikalna hernija*
Figure 2. *Umbilical hernia*

(–1,5 SD) i visoka 99 cm (+0,86 SD), teško je psihomotorno retardirana. Uz ranije opisana klinička obilježja uočeno je karakteristično bezizražajno lice, izražena blefarofimoza (slika 1.) i asimetričan prsni koš. Ultrazvučnim pregledom srca nađen je otvoreni foramen ovale s malim prijelazom krvi u lijevo-desnom smjeru, hemodinamski beznačajan, dok je elektrokardiogram pokazao sinusni ritam uz povremene ventrikularne ekstrasistole koje prema izgledu izlaze iz interventrikularnog septuma.



Slika 3. *Kontrakture malih zglobova šaka, pandžasta šaka, niska insercija palca*
Figure 3. *Joint contractures of the hand, claw-like hand, low insertion of the thumb*



Slika 4. *Kontrakture malih zglobova stopala*
Figure 4. *Joint contractures of the foot*

Na ponovljenom MR-u mozga opisan je malen neurokranij, s relativno kratkim antero-posteriornim promjerom lubanje. Nisu nađene anomalije koje se opisuju u neke od djece s ovim sindromom (mikroftalmija, dilatacija ventrikula, ageneza korpusa kalozuma, hipoplazija cerebeluma, hipoplazija moždanog debla, Dandy-Walkerova malformacija s anomalijama vertebralnih arterija).

Druga majčina trudnoća koja je protekla uredno i redovito je ultrazvučno kontrolirana, dovršena je porodom zdravoga ženskog novorođenčeta. U obiteljskoj anamnezi nema podataka o članovima sa sličnim kliničkim obilježjima.

Rasprava

Za sada ne postoji laboratorijski test kojim bi se potvrdila klinička sumnja na Marden-Walkerov sindrom. Uz tri glavna znaka – blefarofimozu, kontrakture zglobova i bezizražajno lice kao osnovne kriterije za postavljanje dijagnoze,[29] u ovih je bolesnika opisan i niz drugih anomalija koje su navedene na tablici 1. [8,17,29]

Oko 30% opisanih bolesnika umrlo je u dojenačkoj dobi zbog aspiracijske pneumonije, sepse i srčane dekompenzacije.[29] Do sada su opisana dva odrasla bolesnika, u dobi od

Tablica 1. *Klinička obilježja Marden-Walkerova sindroma*
Table 1. *Clinical manifestations of Marden Walker syndrome*

Klinička obiljažja Clinical manifestations		Učestalost Frequency	Prikazana djevojčica Presented girl
Rast Growth	Prenatalni zaostatak u rastu Prenatal growth deficiency	35%	–
	Postnatalni zaostatak u rastu Postnatal growth deficiency	88%	–
Neurološki simptomi Neurologic symptoms	Umjerena do teška mentalna retardacija Moderate to severe mental retardation	89%	+
	Hipotonija/Hypotonia	86%	+
	Strabizam/Strabismus	69%	–
Lice Craniofacies	Mikrocefalija Microcephaly	56%	+
	Velika prednja fontanela Large anterior fontanel		–
	Bezizražajan izgled lica Fixed facial expression	100%	+
	Blefarofimoza Blepharophimosis	100%	+
	Rascjep nepca Cleft palate	38%	+
	Visoko nepce High-arched palate	88%	–
	Mikrognatija Micrognathia	100%	+
	Malena usta Small mouth	63%	+
	Niže položene/loše oblikovane uške Low-set/poorly formed ears		+
Mišićno-koštani sustav Musculoskeletal system	Multiple kontrakture zglobova prisutne kod rođenja Multiple joint contractures present at birth	100%	+
	Kamptodaktilija Camptodactyly	69%	+
	Arahnodaktilija Arachnodactyly	71%	–
	Talipes equinovarus Talipes equinovarus	63%	–
	Skolioza/kifoza Scoliosis/kyphosis	71%	–
	Pectus excavatum/ carinatum Pectus excavatum/ carinatum	75%	–
	Hipotrofija muskulature Decreased muscle mass	92%	+
Obilježja koja se rijeđe opisuju Occasional abnormalities	Konvulzije, abnormalna elektroencefalografska aktivnost Seizures, electroencephalographic abnormalities		+
	Mikrooftalmija Microphthalmia		–
	Dilatacija ventrikula Ventricular dilatation		–
	Ageneza korpusa kalozuma Agenesis of corpus callosum		–
	Hipoplazija cerebeluma, hipoplazija moždanog debla Hypoplastic cerebellum, hypoplastic brainstem		–
	Dandy-Walkerova malformacija s anomalijama vertebralnih arterija Dandy Walker malformation with vertebral anomalies		–
	Kratak vrat Short neck		–
	Srčana greška Cardiac defect		–
	Hipospadija, kriptorhizam, mikropenis Hypospadia, cryptorchidism, micropenis		–
	Mikrocistični ili hipoplastični bubrezi Microcystic or hypoplastic kidneys		–
	Ingvinalna hernija Inguinal hernia		+
	Radioulnarna sinostoza Radioulnar synostosis		–
	Zollinger-Ellisonov sindrom Zollinger-Ellison syndrome		–
	Pilorostenoza Pyloric stenosis		–
	Aplazija klavikule Absent clavicle		–
	Hipoplazija pluća Hypoplastic lung		–
	Omfalomezenterični duktus Patent omphalomesenteric duct		–

23 i 29 godina.[12,20] Navodi se da s odrastanjem anomalije na licu postaju manje izražene, osim blefarofimoze koja ostaje nepromijenjena.[20]

Kontrakture zglobova uočene su u sve do sada opisane djece kod rođenja, a prema dosadašnjim iskustvima učinci kirurške korekcije su vrlo upitni. Valja imati na umu i činjenicu da s godinama kontrakture ne progrediraju, a uz fizikalnu terapiju čak su i manje izražene.[20] Oko 90% djece mentalno je retardirano, a poremećaji ponašanja u obliku hiperaktivnosti, nemira i agresije u adolescentnoj dobi mogu biti dio kliničke slike i/ili paradoksalne reakcije na lijekove.[20]

U djevojčice koju prikazujemo uz tri glavna znaka nalazimo i niz drugih koji potvrđuju dijagnozu (teška psihomotorna retardacija, obostrano pandžaste šake, kamptodaktilija, ograničena abdukcija kukova, niže položene lošije oblikovane uške, mikrocefalija, rascjep mekog nepca, mikrognatija, malena usta, hipotonija i hipotrofija muskulature, epilepsija i obostrana ingvinalna hernija). U bolesnice se za sada ne uočava zaostatak u rastu, no valja istaći da su roditelji višeg rasta (majka 177 cm, otac 181 cm).

Do sada u bolesnika s Marden-Walkerovim sindromom nije opisan vezikoureteralni refluks, iako su anomalije bu-

brega opisane još u prvom izvješću Mardena i Walkera.[1] Naša bolesnica ima i umbilikalnu herniju koja također do sada nije opisana u ovih bolesnika.

Što se diferencijalne dijagnoze tiče, blefarofimoza, arahnodaktilija i kongenitalne kontrakture nalaze se i u van den Ende-Guptinu sindromu, koji se također nasljeđuje autosomno recesivno i u početku se smatralo da se radi o Marden-Walkerovu sindromu bez mentalne retardacije, no u kasnijim su istraživanjima utvrđene razlike između ta dva sindroma. U van den Ende-Guptinu sindromu nema teške mentalne retardacije, malformacije mozga, mikrocefalije i nenapredovanja te jako ograničene zglobne pokretljivosti trajno prisutne u Marden-Walkerovu sindromu, a karakterističan izgled lica s hipertelorizmom, evertiranom donjom usnom i prominentnim uškama razlikuje ga od Marden-Walkerova sindroma.[30,31]

Blefarofimoza, kontrakture, zastoj u rastu i mentalna retardacija nalaze se i u nekim kromosomopatijama, i to u prvom redu deleciji 3q i duplikaciji 8p koje se mogu isključiti kariotipizacijom. Određenih sličnosti u kliničkom statusu s Marden-Walkerovim sindromom imaju i Pena-Shokeirov sindrom[32] i Schwartz-Jampelov sindrom.[33] Bolesnici s Pena-Shokeirovim sindromom imaju međutim, hipoplaziju pluća koja se ne opisuje u Marden-Walkerovu sindromu, a nemaju blefarofimozu, dok je za bolesnike sa Schwartz-Jampelovim sindromom patognomonična miopatija koja se ne nalazi u Marden-Walkerovu sindromu.

Etiologija Marden-Walkerova sindroma nije jasna, no najvjerojatnije je vezana uz poremećaj u razvoju središnjeg živčanog sustava.[17,29] Neki autori smatraju da se radi o primarnoj miopatiji bez miotonije.[26]

Kako genska podloga ovog entiteta za sada nije poznata, nije moguća ni prenatalna genska dijagnostika. Analizom kromosoma nađen je normalan kariogram u sve opisane djece. Ultrazvučnim pregledom može se procijeniti i intrauterini rast fetusa i eventualno pokretljivost zglobova te u fetalno doba postaviti sumnja na postojanje ovog sindroma, posebno u rizičnim obiteljima u kojima se bolest već pojavila. Treba spomenuti da su Ben-Neriah i suradnici prenatalno posumnjali na Marden-Walkerov sindrom u fetusa iz obitelji u kojoj je bio dijagnosticiran rođak s ovim sindromom, i to na osnovi cistične bolesti bubrega i intrauterinog zastoja u rastu, što je nakon rođenja i potvrđeno.[23]

Bolest se najvjerojatnije nasljeđuje autosomno recesivno, što se zaključilo na osnovi triju do sada opisanih obitelji s dva ili više članova s Marden-Walkerovim sindromom[10,11,28] i dokazanim konsangvinitetom roditelja u nekoliko obitelji.[11,15,22,28] Kod davanja genetičkog savjeta trebalo bi stoga roditelje prije sljedeće trudnoće upozoriti na rizik od ponovnog rađanja bolesnog djeteta u skladu s recesivnim načinom nasljeđivanja, neovisno o spolu djeteta. Zbog kasno postavljene dijagnoze u ovoj je obitelji to obavljeno tek kad je majka već bila po drugi put trudna.

Najčešće je teško samo na osnovi kliničke slike međusobno razlikovati pojedine rijetke sindrome s obzirom na to da su njihove kliničke karakteristike često slične i/ili se preklapaju. Nije stoga jednostavno procijeniti ni njihovu stvarnu učestalost i ona je najčešće podcijenjena, što je vjerojatno slučaj i s Marden-Walkerovim sindromom. Zbog malenog broja dijagnosticiranih bolesnika s ovim sindromom, od kojih samo dvoje opisano u odrasloj dobi, teško je dati i pouzdaniju dugoročnu prognozu bolesti. Nužno je stoga sve bolesnike nakon postavljanja dijagnoze i dalje pomno pratiti, kako bi se otkrile i eventualno spriječile moguće komplikacije vezane uz ovaj sindrom.

LITERATURA

1. *Marden PM, Walker WA.* A new generalized connective tissue syndrome. Am J Dis Child 1966;112:225–8.
2. *Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM).* Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 248700: 2/22/2005. World Wide Web URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/.
3. *Abe K, Niikawa N, Sasaki H.* Zollinger-Ellison syndrome with Marden-Walker syndrome. Am J Dis Child 1979;133:735–8.
4. *Côté GB, Papadakou-Lagoyanni S, Katsanomi A, Makaronis G, Rawashdeh I, Lapatsanis P.* Another case of Marden-Walker syndrome. Ann Genet 1981;24:112–3.
5. *Fitch N, Karpati G, Pinsky L.* Congenital blepharophimosis, joint contractures, and muscular hypotonia. Neurology 1972;21:1214–20.
6. *Ferguson SD, Young ID, Teoh R.* Congenital myopathy with oculo-facial and sceletal abnormalities. Dev Med Child Neurol 1981;23:237–42.
7. *Garcia-Alix A, Blanco D, Cabanas F, Garcia Sanchez P, Pellicer A, Quero J.* Early neurological manifestations and brain anomalies in Marden-Walker syndrome. Am J Med Genet 1992;44:41–5.
8. *Giacoia GP, Pineda R.* Expanded spectrum of findings in Marden-Walker syndrome. Am J Med Genet 1987;36:495–9.
9. *Gossage D, Perrin JM, Butler MG.* Brief clinical report and review: A 26 month-old child with Marden-Walker syndrome and pyloric stenosis. Am J Med Genet 1987;26:915–9.
10. *Howard FM, Rowlandson P.* Two brothers with the Marden-Walker syndrome: case report and review. J Med Genet 1981;18:50–3.
11. *Jaatoul NY, Haddad NE, Khoury LA i sur.* Brief clinical report and review: the Marden-Walker syndrome. Am J Med Genet 1982;11: 259–71.
12. *Jancer J, Mlele TJJ.* The Marden-Walker syndrome: a case report and review of the literature. J Ment Defic Res 1985;29:63–70.
13. *King CR, Magenis E.* The Marden-Walker syndrome. J Med Genet 1978;15:366–9.
14. *Kubryk N, Borde M.* Dysmorphie cranio-faciale avec flexion des doigts. Syndrome de Marden Walker? Ann Pediatr (Paris) 1982;29:208–10.
15. *Linder N, Mathot I, Livoff A, Glass J, Bornstein H, Gross E i sur.* Congenital myopathy with oculo-facial abnormalities (Marden-Walker syndrome). Am J Med Genet 1991;39:377–9.
16. *Ramer JC, Frankel DA, Ladda L.* Marden-Walker phenotype: spectrum of variability in three infants. Am J Med Genet 1993;45:285–91.
17. *Schrander-Stumpel C, de Die-Smulders C, de Krom M i sur.* Marden-Walker syndrome: case report, literature review, and nosologic discussion. Clin Genet 1993;43:303–8.
18. *Sees JN, Towfighi J, Robins DB, Ladda RL.* Marden-Walker syndrome: neuropathologic finding in two siblings. Pediatr Pathol 1990;10(5): 807–18.
19. *Williams MS, Josephson KD, Wargowski DS.* Marden-Walker syndrome: a case report and a critical review of the literature. Clin Dysmorph 1993;2:211–9.
20. *Kotzot D, Schinzel A.* Marden-Walker syndrome in an adult. Clin Dysmorph 1995;4:260–5.
21. *Fryns JP, Willekens D, Van Schoubroeck D, Moerman PH.* Marden-Walker syndrome versus isolated distal arthrogryposis: Evidence that both conditions may be variable manifestations of the same mutated gene. Clin Genet 1998;54:86–9.
22. *Orrico A, Galli L, Zappella M, Orsi A, Hayek G.* Additional case of Marden-Walker syndrome: support for the autosomal-recessive inheritance and refinement of phenotype in a surviving patient. J Child Neurol 2001:16:150–3.
23. *Ben-Neriah Z, Zagel S, Ariel I.* Renal anomalies in Marden-Walker syndrome: a clue for prenatal diagnosis. Am J Med Genet 1995;57:417–9.
24. *Ozkinay F, Ozyürek AR, Bakiler AR i sur.* A case of Marden-Walker syndrome with Dandy Walker malformation. Clin Genet 1995;47:221–3.
25. *Garavelli L, Donadio A, Banchini G, Magnani C, Calzolari E, Fryns JP.* Marden-Walker syndrome: case report, nosologic discussion and aspects of counseling. Genet Counsel 2000;11:111–8.
26. *Özbek S, Saglam S, Özdamar E.* Marden-Walker syndrome with some additional anomalies. Pediatr Internat 2005:47:92–4
27. *Nayek K.* Marden-Walker syndrome. Indian Pediatr 2002;39:878.
28. *Temtamy SA, Shoukry AS, Raafat M, Mihareb S.* Probable Marden-Walker syndrome: evidence for autosomal recessive inheritance. Birth Defects Orig Artic Ser 1975;11(2):104–8.
29. *Jones Keneth Lyons: Smith's Recognazible Patterns of Human malformation.* 6. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006, str. 248–249.
30. *Schweitzer DN, Lachman RS, Pressman BD, Graham JM, Jr.* van den Ende-Gupta syndrome of blepharophimosis, arachnodactyly, and congenital contractures: clinical delineation and recurrence in brothers. Am J Med Genet 2003;118A:267–273.
31. *Phadke SR, Gulati R, Agarwal SS.* Further delineation of a new (van den Ende-Gupta) syndrome of blepharophimosis, contractural arachnodactyly, and characteristic face. Am J Med Genet 1998;77:16–18.
32. *Hall JG.* Analysis of Pena Shokeir phenotype. Am J Med Genet 1986; 25(1):99–117.
33. *Farrell SA, Davidson RG, Thorp P.* Neonatal manifestations of Schwartz-Jampel syndrome. Am J Med Genet 1987;27(4):799–805.

VAŽNOST ELEKTROGASTROGRAFIJE U DIJAGNOSTICI POREMEĆAJA MOTILITETA ŽELUCA U DJEČJOJ DOBI

ELECTROGASTROGRAPHY IN DIAGNOSIS OF GASTRIC MOTILITY DISORDER IN CHILDREN

GORAN PALČEVSKI, MLADEN PERŠIĆ*

Deskriptori: Gastrointestinalni motilitet – fiziologija; Želudac – fiziologija; Želučane bolesti – dijagnoza, patofiziologija; Elektrodijagnostika

Sažetak. Poremećaji motiliteta gastrointestinalnog (GI) sustava u djece česta su pojava. Suvremeni tehnološki razvoj omogućio je bolje razumijevanje, praćenje i liječenje tih smetnja. Anatomski su želučane strukture razvijene prije, dok mioelektrična aktivnost i motilitet sazrijevaju nakon rođenja. Elektrogastrografija (EGG) mjerenje je gastrične mioelektrične aktivnosti vanjskim, kožnim elektrodama. Frekvencija želučanih valova je od 0,5 do 9 c/min, uz uobičajenu od 2 do 4 c/min, a amplituda od 50 do 500 μV. Učestalost iznad 4 c/min naziva se tahigastrijom, ispod 2 c/min bradigastrijom, a ako se ne može odrediti dominantna frekvencija – gastričnom aritmijom. EGG se može rabiti u praćenju normalne funkcije želuca, utvrđivanju motornih bolesti u raznim stanjima, kao i pri procjeni uspješnosti liječenja nekoga patološkog stanja. Metoda je neinvazivna, jeftina, bezopasna, relativno se jednostavno provodi što ju čini pogodnom tehnikom u pedijatriji. Budućnost joj ovisi ponajprije o tehničkom napretku (unaprjeđenju mjerenja i analize dobivenih podataka) što je nužno za unaprjeđenje interpretacije rezultata.

Descriptors: Gastrointestinal motility – physiology; Stomach – physiology; Stomach diseases – diagnosis, phasiopathology; Electrodiagnosis

Summary. Gastrointestinal (GI) motility disorders are common in children. Modern technology has enabled better understanding, monitoring and treatment of these disorders. While gastric anatomic structures are developed prenatally, myoelectric activity and motility develop after the birth. Electrogastrography (EGG) measures gastric myoelectric activity by electrodes that are positioned on the skin. The frequency of gastric waves varies between 0.5–9.0 c/min, usually between 2.0–4.0 c/min with amplitudes between 50 and 500 μV. Frequency above 4.0 c/min is called tachygastria, bellow 2.0 c/min bradygastria, and if the dominant frequency cannot be measured it is defined as gastric arrhythmia. EGG is useful for monitoring of normal gastric function, determining motoric gastric diseases in different states and for the evaluation of treatment of a disease. The method is non-invasive, cheap and safe and is easily performed. These characteristics make the method useful in pediatrics. The future of the method depends mainly on the technical improvement of measurement and data analysis which is crucial for better result interpretation.

Liječ Vjesn 2009;131:207–210

Motilitet GI sustava usklađeno je gibanje mišića probavne cijevi nalik valovima koji pokreću sadržaj od usta prema anusu. Njime se omogućava probava i apsorpcija hrane te izbacivanje crijevnog sadržaja. Pokretanje omogućava muskulatura stijenke GI sustava koja je pod nadzorom unutarnjeg GI živčevlja. Rad GI živčevlja, ali i mišićnih stanica izravno, putem simpatičkih i parasimpatičkih živaca nadziru mozak, hormoni i imunosi sustav. Prirođene anomalije ili stečene bolesti mogu zahvatiti bilo koji od nabrojenih dijelova mijenjajući funkciju, a posljedica je poremećaj motiliteta GI sustava. Ti se poremećaji mogu iskazati tvrdokornim i ponavljanim povraćanjem, distenzijom abdomena, ponavljanim opstrukcijama, snažnim bolima u trbuhu, tvrdokornim opstipacijama i/ili proljevima s posljedičnim poremećajima u apsorpciji hrane. Bolesti mogu biti ograničene samo na dio, ali mogu zahvatiti i cijeli GI sustav.[1,2]

Napretkom znanosti i tehnologije te primjenom tih znanja u svakodnevnome kliničkom radu omogućen je novi pristup dijagnostici i liječenju poremećaja motiliteta GI sustava. Moguće je duže vrijeme snimati i bilježiti intraluminalne tlakove i električne aktivnosti u različitim dijelovima GI sustava. U djece klinički se primjenjuju: scintigrafija želuca, 24-satna pH-metrija, gastrointestinalne manometrije (ezofagealna manometrija, antroduodenalna manometrija, manometrija kolona, anorektalna manometrija), elektrogastrografija (EGG), magnetska rezonancija (MRI) i ultrazvuk (UZ) abdomena.[3,4]

U ovom smo radu nastojali prikazati važnost EGG-a u dječjoj dobi.

Povijest

Prvi EGG učinili su Alvarez i suradnici 1921. godine, a u djece Tumper i Blitszten 1926. godine pri izučavanju stenoze pilorusa. Zbog tehničkih teškoća, kao i u odraslih, nije rađen mnogo godina. Ponovo ga je počeo rabiti Milla u drugoj polovici sedamdesetih godina XX. stoljeća kada je upozorio na povezanost rezultata dobivenih u svim dobnim skupinama.[5,6]

* **Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Goran Palčevski, dr. med.; prof. dr. sc. Mladen Peršić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. G. Palčevski, KBC Rijeka, Klinika za pedijatriju, Istarska 43, Rijeka

Primljeno 22. studenog 2007., prihvaćeno 17. ožujka 2009.

Tablica 1. *Uzroci poremećaja motiliteta želuca u dječjoj dobi*
Table 1. *Causes of gastric motitlity disorders in children*

A) Neurološka oštećenja /Neurological impairments	Oštećenja CNS-a/CNS impairments
	Kronična intestinalna pseudoopstrukcija /Chronic intestinal pseudo obstruction
	Dugotrajna anoreksija nervoza, bulimija /Long-lasting anorexia nervosa, bulimia
	Diabetes mellitus ovisan o inzulinu /Insulin dependent diabetes mellitus
B) GI funkcionalne bolesti /Functional GI diseases	Gastropareze/Gastroparesis
	Funkcionalna dispepsija/Functional dyspepsia
	Praćenje bolesnika sa znakovima poremećaja motiliteta želuca (mučnina, povraćanje, bol u trbuhu i abdominalna distenzija nakon uzimanja hrane, neobjašnjive i ponavljane tegobe u gornjem GI sustavu) /Follow-up of patients with signs of impaired gastric motility (nausea, vomiting, abdominal pain, and abdominal distension after eating, unexplainable and repeated discomfort in upper GI tract
	Ciklično povraćanje/Cyclic vomiting
C) Ostalo /Other	Peptičke bolesti/Peptic diseases
	Određivanje motoričke funkcije želuca u bolesnika s kroničnom opstipacijom ili gastroezofagealnim refluksom /Determination of motoric gastric function in patients with chronic obstipation or gastroesophageal reflux
	Praćenje učinka djelovanja lijekova (antiemetici, prokinetici) /Observation of drug effects (antiemetics, prokinetics)
	Praćenje posljedica kirurškog zahvata (npr. Nissonova fundoplikacija) /Follow-up after surgical procedure (e. g. Nissen fundoplication)
	Kronične bolesti bubrega/Chronic renal diseases
	Stres/Stress

Elektrofiziologija želuca

Glavnu ulogu u normalnom funkcioniranju GI sustava ima 5-hidroksitriptamine (5-HT). Dolaskom hrane u lumen GI sustav, kao odgovor na intraluminalne stimuluse, iz enterokromatofinskih stanica sluznice otpušta se (5-HT) i pobuđuje reakcije koje rezultiraju motilitetom želuca.[7] Motilitet želuca posljedica je mioelektrične i mehaničke aktivnosti želučanih struktura.[8–11] Za pravilan motilitet neophodne su neoštećene anatomske strukture želuca (npr. glatke mišićne stanice), kao i savršena koordinacija živčanih elemenata (crijevnog, autonomnog i središnjega živčanog sustava).[11–14]

Gastrična mioelektrična aktivnost koja upravlja motilitetom želuca sastavljena je od dvije vrste električnih signala: sporovalne aktivnosti i pridodanih (superponiranih) šiljaka.

Najvažniju ulogu u početnom stvaranju sporih električnih valova imaju intersticijske *Cajalove* stanice. Točan im položaj još nije poznat, ali se smatra da su lokalizirane u mienteričnom ili submukoznom području, najviše u području velike krivine želuca (spoj fundusa i antruma).[15]

Spori valovi nazivaju se i kontrolna električna aktivnost jer su stalno prisutni. Nastaju nakon određenih neuralnih podražaja u *pacemakernim Cajalovim* stanicama iz kojih se šire u ostali dio želuca frekvencijom od 3 cikla u minuti (c/min).

Da bi se nakon pojave sporih valova javile mišićne kontrakcije, nuždan je razvoj šiljaka. Šiljci (»odgovorna aktivnost«) druga su komponenta želučane mioelektrične aktivnosti. Razvijaju se nakon što neuralni ili humoralni stimulusi aktiviraju ionske kanale i pumpe čime se nadvisuje prag *pacemakera* za kontrakcije. Mehanička i električna aktivnost želuca razlikuju se tijekom gladovanja i stanja »sitosti«.[12,14,15]

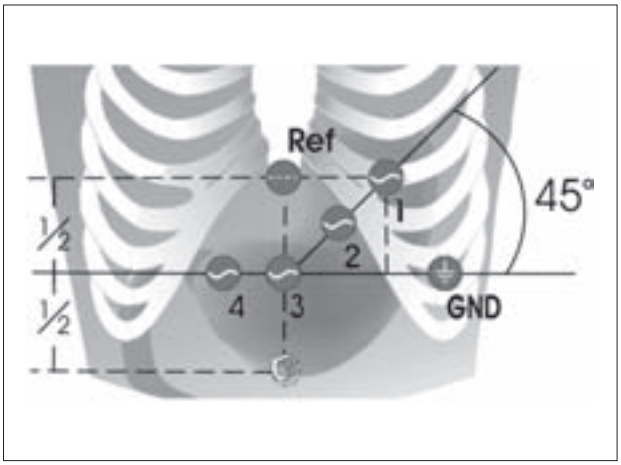
Razvoj (sazrijevanje) želučanog motiliteta

Mišićni dio želuca sazrijeva tijekom 7. mjeseca gestacije iako se potpuno razvija tek nakon rođenja. Motorička se aktivnost najbrže razvija tijekom prvih mjeseci života. U dojenčadi od 2. do 6. mj. značajnije ih je manje nego u odraslih, ali više u odnosu na novorođenačku dob. Daljnjim sazrijevanjem u djece počinju prevladavati obrasci koji se nalaze i u odraslih.[16]

U tom procesu s dugoročnim učinkom na zdrav rast i razvoj posebno važnu ulogu ima prehrana. Dokazano je da enteralno hranjenje potiče sazrijevanje sporih valova. Procjenjuje se da je razdoblje između 25. tjedna gestacije i 18. mjeseca nakon rođenja osobito osjetljivo za živčevlje crijevnog sustava te da stoga ima iznimno važan utjecaj na kasniji razvoj.[16,17] Iako je ovaj slijed zbivanja općeprihvaćen, neki se istraživači s njime ne slažu i iznose svoje priloge teoriji razvoja sporih valova.[10,18–20]

Elektrogastrografija

EGG je dijagnostička pretraga kojom se bilježi mioelektrična aktivnost želuca.[8,10,11]





Slike 1. i 2. *Raspored elektroda na trbušnoj stijenci*
Figure 1. i 2. *The arrangement of electrodes on the abdominal wall*

Dugo vremena su podaci dobivani s jednokanalnih EGG-a. Višekanalni (4-kanalni) bilježe i prate širenje sporih valova po želucu te daju i više podataka o poremećajima motiliteta želuca od jednokanalnih.[2]

Osnovna znanja o pretrazi uglavnom su dobivena ispitivanjem na odraslim bolesnicima. Tako je utvrđena važnost uravnoteženosti obroka, emocionalnih čimbenika, stanja spavanja, menstrualne faze.[21–23]

Neinvazivnost, bezbolnost, relativno jednostavna provodljivost i mogućnost analize dobivenih rezultata čine ju pogodnom za primjenu u dječjoj dobi.[4–6,10,11]

Indikacije

EGG se može provoditi u različitim poremećajima GI sustava, kao i u drugim stanjima koja zahvaćaju želučani motilitet (tablica 1).[5,6,10,11] Provođenje pretrage je otežano jedino u osoba koje ne mogu ležati ili sjediti duže vrijeme.

Od opreme potrebni su EGG snimač, EGG elektrode (šest), kožni abrazivni gel, osobno računalo i odgovarajući računalni program za analizu.

Priprema

Prije izvođenja valja obustaviti uzimanje svih lijekova koji djeluju na mioelektričnu aktivnost želuca 48 sati uoči pretrage (antiemetika, prokinetika, antagonista H_2-receptora, inhibitora protonske pumpe). Zbog dugotrajnosti pretrage preporučuje se da se ispitanike mlađe od 5 godina probuditi najmanje 5–6 sati ranije kako bi mogli zaspati tijekom ispitivanja. Nema sigurnih podataka da moguća sedacija može utjecati na električnu aktivnost želuca. Da bi dobiveni podaci bili što vjerodostojniji 3–6 sati prije same pretrage obavezno je suzdržavanje od hrane kako bi želudac ostao prazan.[24]

Budući da se motilitet ispituje u gladnom stanju, tijekom hranjenja i nakon jela, *testni* obrok je bitan dio pretrage s važnom ulogom u interpretaciji dobivenih podataka.[11]

Provođenje pretrage

Ispitanik se mora smjestiti u ležećem, udobnom položaju. Time se smanjuje mogućnost pojave artefakata koji se javljaju micanjem. Provođenje započinje odstranjivanjem dlaka s trbušne stijenke, nakon čega se dermoabrazivnim gelom istrlja koža na mjestu lijepljenja elektroda.

Postavljanje elektroda na abdominalnu stijenku ključno je za uspješno provođenje pretrage. Raspored elektroda višekanalnog EGG-a prikazan je na slikama 1. i 2.

Trajanje snimanja ovisi o radnoj dijagnozi.[25] Uobičajeno se snima natašte tijekom 30–60 minuta. Potom se ispitaniku daje *testni* obrok i nastavi postprandijalno snimanje tijekom idućih 60–90 minuta.[21] Nakon završetka skidaju se elektrode, a bolesnik nastavlja svoje uobičajene aktivnosti. Zabilježena snimka se proučava i tumači na osobnom računalu s pomoću odgovarajućega računalnog programa (slike 3. i 4).

Pretraga je zamjetno dugotrajnija u usporedbi s drugim elektrofiziološkim metodama čime se povećava mogućnost pojave artefakata nastalih zbog pomicanja.[7,10,11]

Podaci dobiveni eksperimentalnim istraživanjima za kliničke su potrebe svrstani u slijedeće skupine:

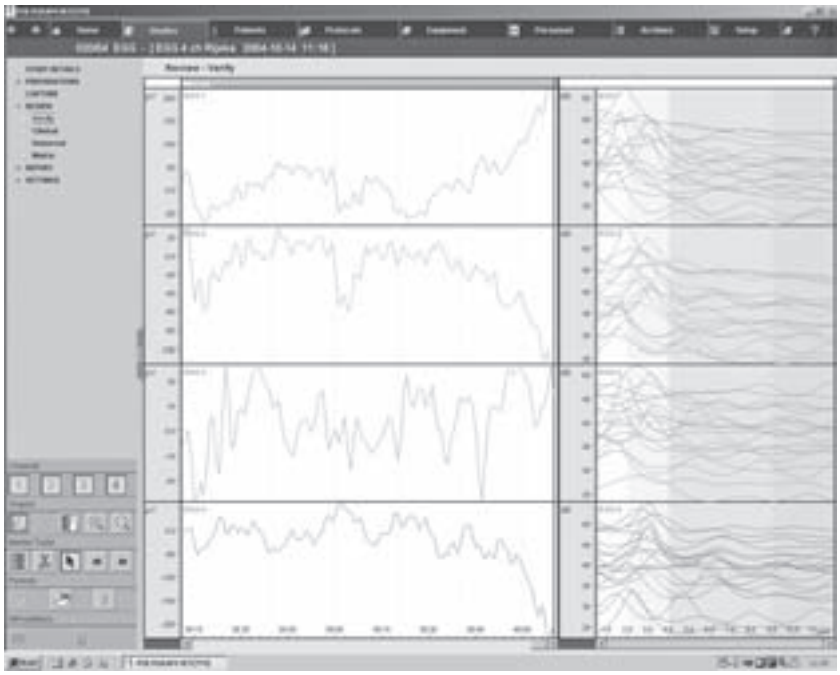
A) dominantna frekvencija – odražava frekvenciju najvećeg broja gastričnih sporih valova (2–4 c/min – normogastrija).

B) dominantna snaga – određena je visinom amplituda i pravilnošću valova.

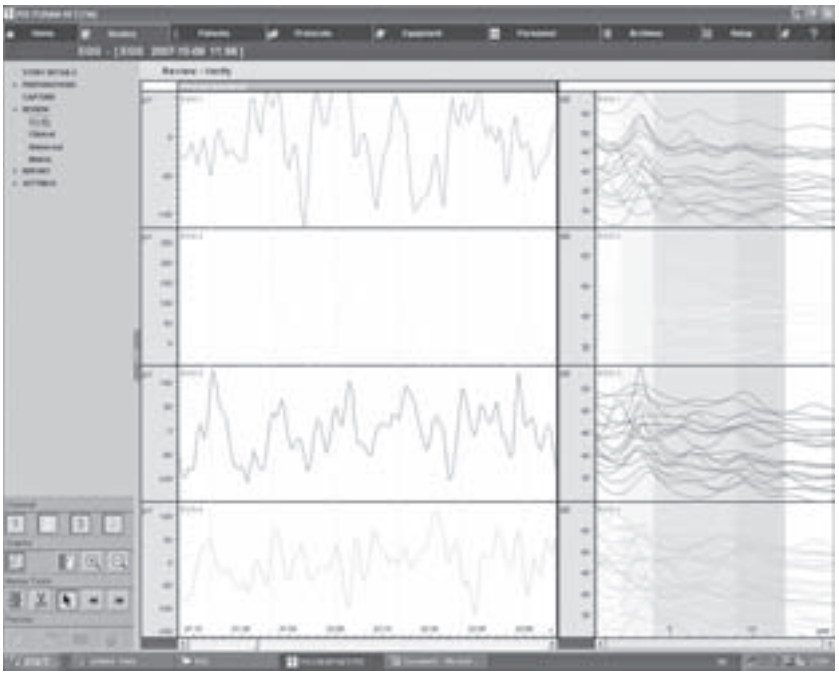
C) postotak sporih valova – postotak vremena tijekom kojeg je prisutna frekvencija 2–4 c/min. Uobičajeno je iznad 70% tijekom gladovanja i 75% postprandijalno. Ovaj parametar odražava točnost EGG-a.

D) postotak gastričnih disritmija – postotak vremena tijekom kojeg izostaju spori valovi 2–4 c/min. Ako se tijekom preostalog snimanja javljaju valovi između 0,5 i 2 c/min govorimo o bradigastriji, a između 4 i 9 c/min o tahigastriji. Pri nemogućnosti utvrđenja dominantnog vrška (u rasponu od 0,5 do 9 c/min) radi se o želučanoj aritmiji.[10,11,24,25]

Tijekom jedne snimke mogu se zabilježiti svi oblici poremećaja ritma želuca (bradi/tahigastrija, miješani oblici ili odsutnost aktivnosti) kao npr. u idiopatskoj gastroparezi. Također nužni su bilježenje i pravilna procjena artefakata koji zbog micanja mogu izgledati kao disritmičke aktivnosti, što je osobito važno u dječjoj dobi.[27–29]



Slika 3. *Prikaz normalnog nalaza na zaslonu računala*
Figure 3. *Normal finding presented on the PC monitor*



Slika 4. *Prikaz nalaza nakon obroka na zaslonu računala*

Figure 4. *Findings after the meal presented on the PC monitor*

U zdravih ispitanika nakon unosa hrane uočljivo je ubrzanje normogastrične sporovalne aktivnosti i porast vrijednosti amplitude zbog čega raste snaga kontrakcija.

Osnovno ograničenje je dugotrajnost pretrage. Ponekad je teško motivirati dijete da mirno leži tijekom sat i pol do dva koliko traje snimanje, a kretanje često stvara artefakte koji moraju biti uklonjeni iz snimke.

Nepostojanje jedinstvenih, općeprihvaćenih uobičajenih vrijednosti motiliteta želuca u dječjoj i adolescentnoj dobi najveći je problem šire uporabe EGG-a u svakodnevnome pedijatrijskom gastroenterološkom radu.[10]

Zaključno se može reći da je EGG neinvazivna, jeftina i bezopasna metoda koja se relativno jednostavno provodi, što ju čini pogodnom tehnikom u pedijatriji. Budućnost joj ovisi ponajprije o tehničkom napretku (unaprjeđenju mjerenja i analize dobivenih podataka), što je nužno za unaprjeđenje interpretacije rezultata.

LITERATURA

1. *Guandalini S.* Achalasia. U: Guandalini S ur. Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. London: Taylor &Francis; 2004, str. 59–66.
2. *Camileri M, Hasler WL, Parkman HP i sur.* Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory. Gastroenterology 1998;115:747–762.
3. *Palčevski G, Slavić I, Peršić M.* Dijagnostičke pretrage u poremećajima motiliteta probavnog sustava. Paediatr Croat 2006;50(suppl 1):87–92.
4. *Camilleri M.* New imaging in neurogastroenterology: an overview. Neurogastroenterol Motil 2006;18:805–12.
5. *Milla PJ.* Electrogastrography in childhood: An overview. U: Chen JDZ, McCallum RW, ur. Electrogastrography principles and applications. New York: Raven Press; 1994, str. 379–96.
6. *Hussain SZ, Di Lorenzo C.* Motility disorders. Diagnosis and Treatment for the Pediatric Patient. Pediatr Clin North Am 2002;49(1):27–49.
7. *Greenwood-Van Meerveld B, Venkova K, Hicks G, Dennis E, Crowell MD.* Activation of peripheral 5-HT4 receptors attenuates colonic sensitivity to intraluminal distension. Neurogastroenterol Motil 2006;18: 76–86.
8. *Smout AJ, Van der Schee EJ, Grashuis JL.* What is measured in electrogastrography? Dig Dis Sci 1980;25:179–187.
9. *Sun WM, Smout A, Malbert C i sur.* Relation between surface electrogastrography and antropyloric pressures. Am J Physiol 1995;268:G424–30.
10. *Levy J, Harris J, Chen J i sur.* Electrogastrographic Norms in Children: Toward the Development of Standard methods, Reproducible Results, and Reliable Normative Data. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;33 (4):455–61.
11. *Levanon D, Chen JZ.* Electrogastrography: Its Role in Managing Gastric Disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;27(4)431–43.
12. *Hasler WL.* The physiology of gastric motility and gastric emptying. U: Yamada T, ur. Textbook of gastroenterology. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1995, str. 181–206.
13. *Mayer EA.* The physiology of gastric storage and emptying. U: Leonard R, ur. Physiology of the gastrointestinal tract. New York: Raven Press; 1994, str. 956–8.
14. *Milla PJ.* The ontogeny of intestinal motor activity. U: Walker AW, ur. Pediatric Gastrointestinal Disease: pathophysiology/ diagnosis/management. St. Louis: Mosby-Year Book; 1996, str. 31–41.
15. *Rumessen JJ, Mikkelsen HB, Qvorttrup K, Thuneberg L.* Ultra-structure of interstitial cells of Cajal in circular muscle of human small intestine. Gastroenterology 1993;104:343–50.
16. *Chen JDZ, Co E, Liang J i sur.* Patterns of gastric myoelectrical activity in human subjects of different ages. Am J Physiol 1997;272:G1022–7.
17. *Liang J, Co E, Zhang M, Pineda J, Chen JDZ.* Development of gastric slow waves in preterm infants measured by electrogastrography. Am J Physiol 1998;37:G186–91.
18. *Liang J, Co E, Zhang M i sur.* Development of gastric slow waves in preterm infants measured by electrogastrography. Am J Physiol 1998; 274:G503–8.
19. *Riezzo G, Indrio F, Montagna O i sur.* Gastric electrical activity and gastric emptying in term and preterm newborns. Neurogastroenterol Motil 2000;12:223–9.
20. *Cucchiara S, Salvia G, Scarcella A i sur.* Gestational maturation of electrical activity of the stomach. Dig Dis Sci 1999;44:2008–13.
21. *Levanon D, Zhang M, Orr WC i sur.* Effects of meal volume and composition on gastric myoelectrical activity. Am J Physiol 1998;274: G430–4.
22. *Parkman HP, Harris AD, Miller MA i sur.* Influence of age, gender, and menstrual cycle on the normal electrogastrogram. Am J Gastroenterol 1996;91:127–33.
23. *Pfaffenbach B, Adamek RJ, Kuhn K i sur.* Electrogastrography in healthy subjects. Evaluation of normal values, influence of age and gender. Dig Dis Sci 1995;40:1445–50.
24. *Di Lorenzo C, Hyman PE.* Gastrointestinal motility in neonatal and pediatric practice. Gastroenterol Clin North Am 1996;25(1):203–24.
25. *Levy J, Riezzo G, Chiloiro M, Guerra V.* Electrogastrography in healthy children: evaluation of normal values, influence of age, gender, and obesity. Dig Dis Sci 1998;43:1646–51.
26. *Stendal C.* Pediatric Gastrointestinal Problems. U: Stendal C ur. Practical Guide to Gastrointestinal Function Testing. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1997, str. 113–24.
27. *Bilić A, Jurčić D.* Motilitet probavnog sustava. U: Vucelić B ur. Gastroenterologija i hepatologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2002; str. 46–66.
28. *Gomes H.* Gastric Emptying in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39:236–8.
29. *Bouras EP, Scolapio JS.* Gastric Motility Disorders. Management that Optimizes Nutritional Status. J Clin Gastroenterol 2004;7:549–57.

DOPLER JETRENE CIRKULACIJE

COLOR DOPPLER ULTRASOUND OF THE LIVER CIRCULATION

IVICA GRGUREVIĆ, BITA BOOZARI, MILAN KUJUNDŽIĆ, BORIS BRKLJAČIĆ*

Deskriptori: Jetrena cirkulacija – fiziologija; Jetra – prokrvljenost, ultrasonografija; Jetrene bolesti – ultrasonografija; Ultrasonografija obojenim doplerom

Sažetak. Primjenom ultrazvuka i obojenog doplera (CDUS – od engl. *Color doppler ultrasound*) mogu se analizirati morfološke i hemodinamske promjene jetrenog krvotoka koje nastaju u različitim patološkim stanjima. U nekim od ovih stanja obojeni dopler ima presudnu ulogu u postavljanju dijagnoze, čime se mogu izbjeći invazivne pretrage. Osim uloge u analizi vaskularnih bolesti jetre, kao i reperkusija općih cirkulacijskih poremećaja na jetru, ovom metodom mogu se dobiti informacije bitne za karakterizaciju difuznih i fokalnih bolesti jetre. Prednost ultrazvuka pred ostalim metodama je u njegovoj širokoj dostupnosti i neinvazivnosti, a nedostatak je u činjenici da se radi o metodi koja vrlo ovisi o vještini, znanju i iskustvu ultrasoničara. U ovom radu prikazali smo aktualni status CDUS-a u dijagnostici kongestivnih bolesti jetre (Budd-Chiarijev sindrom, bolesti desnog srca, venookluzivna bolest), promjena na razini jetrenog parenhima (vaskularne anomalije-fistule, solidni tumori, promjene koje nastaju kod difuznih parenhimskih bolesti jetre) te smetnja utoka krvi u jetru (stenoza i tromboza jetrene arterije i vene porte).

Descriptors: Liver circulation – physiology; Liver – blood supply, ultrasonography; Liver diseases – ultrasonography; Ultrasonography, doppler, color

Summary. Color Doppler Ultrasound (CDUS) is a valuable method for evaluation of morphological and hemodynamic changes of liver circulation occurring in various pathological conditions. In some of these conditions CDUS has a decisive diagnostic role, thus making further, potentially harmful invasive diagnostic procedures unnecessary. Except for the analysis of vascular liver diseases, as well as repercussions of circulatory impairment to the liver, utilization of CDUS provides valuable information for characterization of diffuse parenchymal and focal liver lesions. CDUS has advantages as compared to the other imaging modalities as it is widely available and noninvasive. The possible disadvantage is not related to the method itself, but is due to lack of expertise, i.e. training of the operator. In this article we review the present position of CDUS in evaluation of impairment of liver circulation: disorders of the venous outflow from the liver (Budd-Chiari syndrome, right-sided heart diseases, veno-occlusive disease), disorders of/in liver parenchyma (vascular anomalies-fistulae, solid tumors, circulatory changes that occur in diffuse liver diseases) and obstruction of the blood inflow to the liver (stenosis and thrombosis of hepatic artery and portal vein).

Liječ Vjesn 2009;131:211–217

Jetra je velik parenhimski organ koji predstavlja gotovo idealan objekt ultrazvučnog (UZ) pregleda. Zbog toga je uobičajeno kod sumnje na bolest jetre najprije bolesnika uputiti na UZ pregled. Pritom se dobivaju informacije o veličini i strukturi jetre i njezina krvožilja, kao i o stanju bilijarnog sustava čime se najčešće razrješava dilema radi li se o opstrukcijskoj etiologiji jetrene lezije, difuznoj parenhimskoj bolesti ili žarišnim promjenama u jetri. Različita patološka stanja dovode i do morfoloških i hemodinamskih promjena jetrenog krvožilja, čijom se analizom s pomoću obojenog doplera (CDUS, od engl. *Color doppler ultrasound*) mogu dobiti odlučujuće spoznaje u diferencijalno-dijagnostičkom pogledu, kao i kvantifikaciji stupnja oštećenja.

Vaskularna anatomija jetre i fiziologija jetrene cirkulacije

Krv u jetru dolazi jetrenom arterijom (HA) i venom porte (VP), a jetrenim venama (HV) drenira se u donju šuplju venu (VCI). U normalnim uvjetima protok krvi kroz jetru iznosi oko 1,5 L/min, od čega 2/3 dolaze u jetru putem vene porte, a 1/3 putem jetrene arterije. U patološkim stanjima kada dolazi do smanjenog protoka krvi venom porte (primjerice kod tromboze vene porte) glavnu ulogu u dotoku krvi u jetru preuzima jetrena arterija čiji se protok povećava i do 100%, što se naziva puferskim učinkom jetrene arterije. Perikavalni segmenti jetre, a najčešće lobus caudatus imaju u određenom broju slučajeva i direktnu drenažu u VCI putem akcesornih jetrenih vena koje su u normalnim uvjetima funkcionalno zanemarive, no u određenim stanjima mogu imati odlučujuću ulogu u održanju jetrene cirkulacije.[2,3]

Na temelju grananja VP i HV jetra se prema Couinaud-Soupalt-Bismuthu može podijeliti na osam vaskularnih segmenata.[4] Pravilnom kirurškom resekcijom može se odstraniti bolesni segment bez narušavanja funkcije ostalih segmenata jetre.

Morfološke i doplerske karakteristike jetrenog krvožilja u normalnim uvjetima

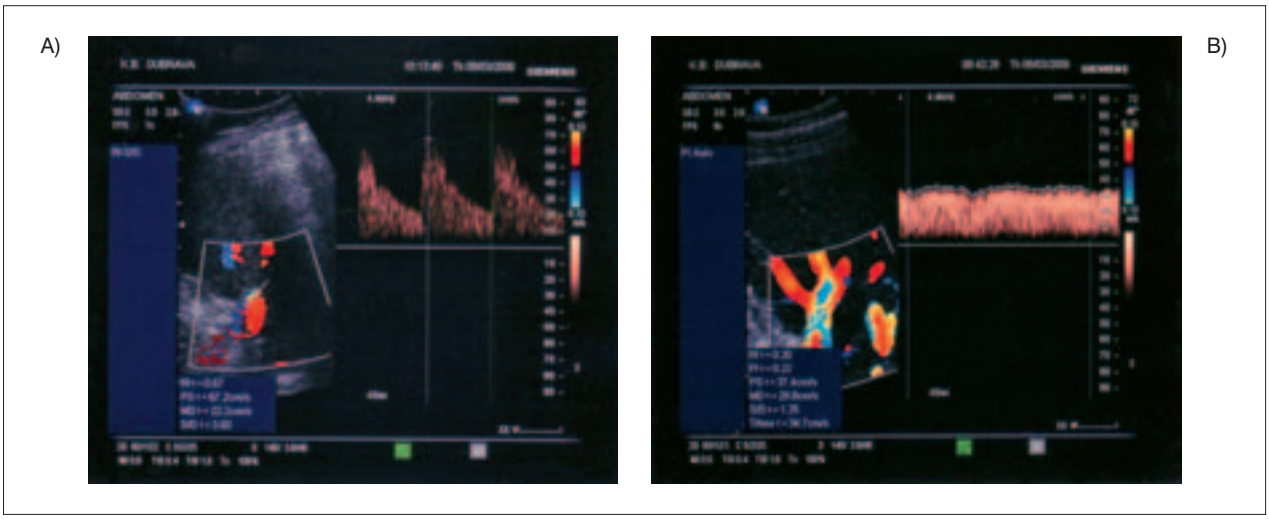
Promjer jetrene arterije u hilusu jetre iznosi do 3 mm, a njezin doplerski spektar pokazuje tipičnu niskorezistentnu morfologiju. On se sastoji od sistoličke komponente koja pokazuje brz uspon do vršne brzine, a zatim postupno pada do početka dijastole koja je antegradna kroz cijeli srčani ciklus (slika 1A). Vršne brzine u HA su 50–90 cm/s, indeks otpora (RI, od engl. *Resistive index*) 0,5–0,7, a indeks pulzatilnosti (PI, od engl. *Pulsatility index*) normalno iznosi do 0,6.

Vena portae je u presjeku eliptoidno oblikovana, u duljem dijametru mjeri do 13 mm, što se povećava u inspiriju. Protok krvi u VP je usmjeren prema jetri – hepatopetalan, lami-

* **Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KB »Dubrava«** (mr. sc. Ivica Grgurević, dr. med.; prof. dr. sc. Milan Kujundžić, dr. med.), **Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland** (Bita Boozari, dr. med.), **Zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KB »Dubrava«** (prof. dr. sc. Boris Brkljačić, dr. med.)

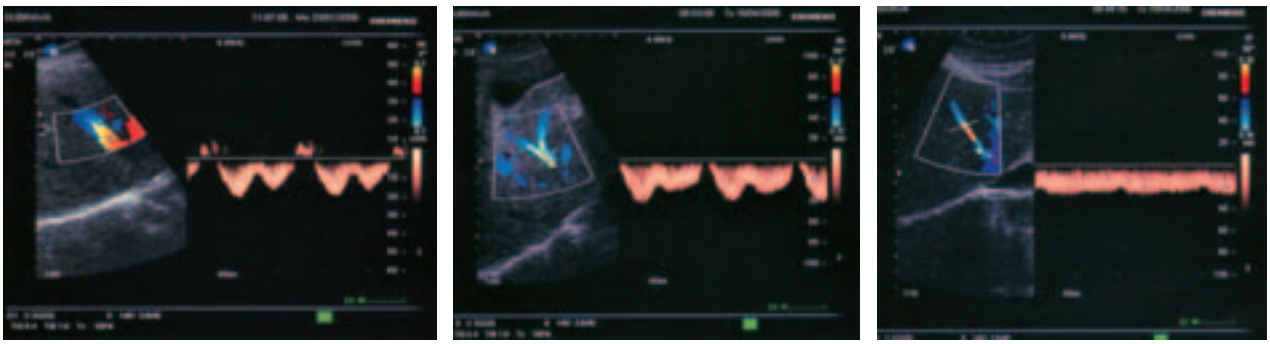
Adresa za dopisivanje: Mr. sc. dr. I. Grgurević, dr. med., Zavod za gastroenterologiju, Klinička bolnica »Dubrava«, Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb, e-mail: ivica.grgurevic@zg.htnet.hr

Primljeno 20. studenog 2007., prihvaćeno 22. svibnja 2009.



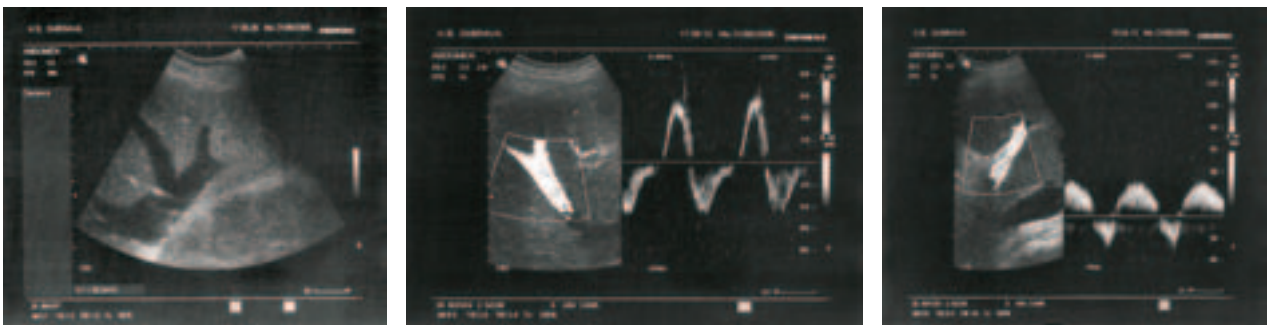
Slika 1. *A) Normalan izgled doplerskog spektra iz jetrene arterije. Spektar je niskorezistentnog tipa, s kontinuirano antegradnom dijastolom. B) Normalan izgled doplerskog spektra iz vene porte. Smjer krvi je hepatopetalan, kontinuiran uz blažu oscilaciju vršnih brzina.*

Figure 1. *A) Normal image of spectral vaweform from hepatic artery. Spectral analysis shows low-resistance profile with continously antegrade diastolic flow. B) Normal image of spectral vaweform from portal vein. Flow direction is hepatopetal, continuous with mild oscillation of peak velocities.*



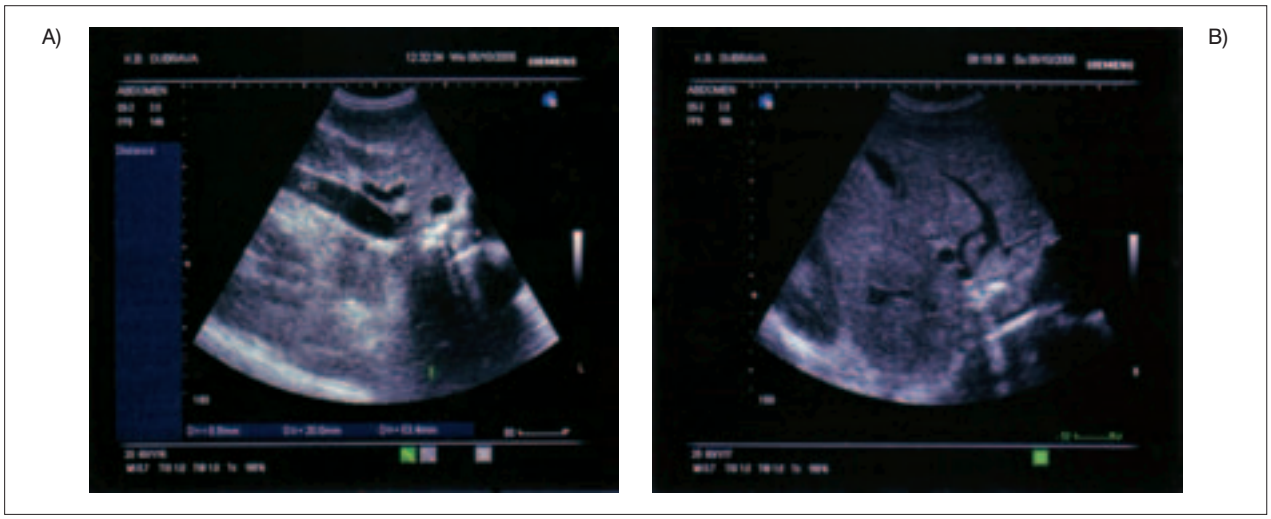
Slika 2. *A) Normalan, trofazičan doplerski spektar iz jetrenih vena. Pozitivni otklon odgovara a-valu atrijske kontrakcije, a sljedeća dva negativna otklona sistoli i prvim dvjema trećinama dijastole ventrikula za vrijeme kojih krv teče prema srcu. Promjenom sastava parenhima jetre (povećan udio veziva i masti) smanuje se pulzatilnost protoka jetrenim venama, te protok postaje bifazičan (B) i na kraju monofazičan (C).*

Figure 2. *A) Normal, triphasic spectral image from hepatic veins. Positive oscillation is due to »a« vawe of atrial contraction, and the next two oscillations correspond to systole and the first 2/3 of ventricular diastole during which time the blood flows towards the heart. Due to changes of liver tissue composition (increased amount of fat and/or fibrosis) pulsatility of blood flow in hepatic veins diminishes and becomes bi- or mono-phasic.*



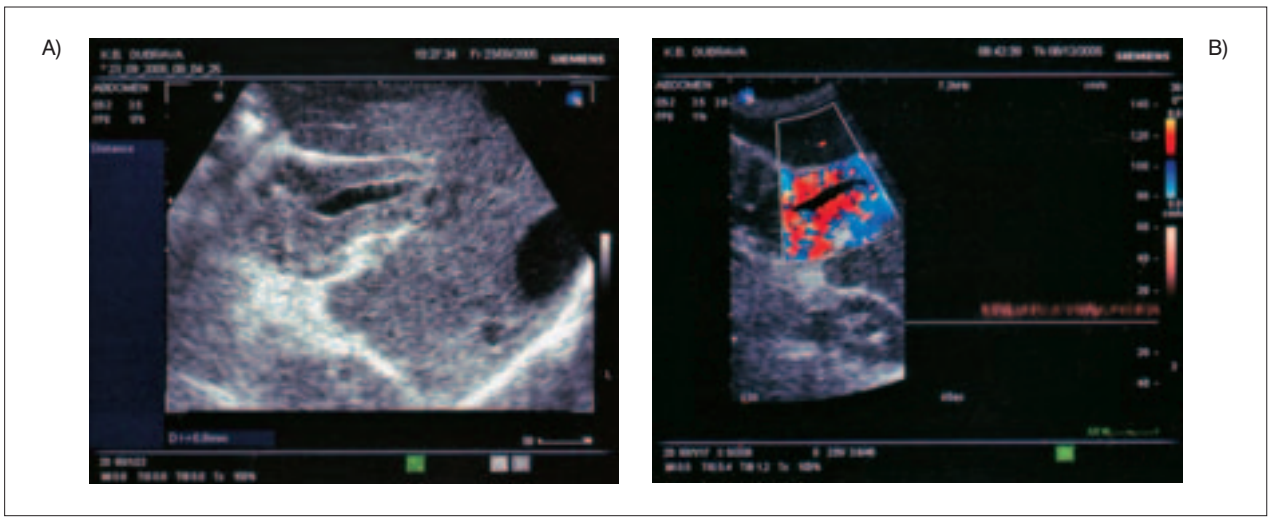
Slika 3. *Tipične promjene kod zastojne jetre. A) Dilatacija jetrenih vena >10 mm; B) Bifazičan zapis iz jetrenih vena s velikim pozitivnim otklonom koji je nastao stapanjem a-vala i regurgitacijskim valom nastalim za vrijeme sistole, zbog trikuspidalne insuficijencije; C) Pulzatilan protok venom porte s otklonima s obje strane nulte linije nastalim zbog prenošenja visokotlačnih pulzacija od desnog srca, preko jetrenih vena te sinusoida do portalne vene.*

Figure 3. *Typical changes in congested liver. A) Dilation of hepatic veins>10 mm; B) Biphasic spectra from hepatic veins with large positive oscillation representing the fusion of »a« vawe and reverse systolic vawe due to tricuspid regurgitation; C) Pulsatile flow in portal vein with oscillations on the both sides of the zero-line due to transmission of high-pressure oscillation from the right heart through hepatic veins and sinusoides to portal vein.*



Slika 4. *Bolesnik s Budd-Chiarijevim sindromom. A) U sagitalnom presjeku vidi se kalcificirani tromb smješten u retrohepatalnom segmentu donje šuplje vene koji potpuno opstruira lumen. B) Veno-venske kolaterale u parenhimu jetre u obliku hokejske palice.*

Figure 4. *A patient with Budd-Chiari syndrome. A) Sagital view of the calcified thrombus entirely obstructing the retrohepatic portion of inferior vena cava (VCI). B) Veno-venous colllaterals within the liver parenchyma showing typical »hockey-stick sign«.*



Slika 5. *Izrazito zadebljana stijenka ductusa choledochusa kod bolesnika s trombozom vene porte (A). Lumen choledochusa je uredan. Obojenim doplerom u stijenci se registrira obilan krvotok venskog tipa koji predstavlja kolateralnu cirkulaciju (B).*

Figure 5. *Very thickened wall of the common bile duct (CBD) in the patient with portal vein thrombosis (A). CBD lumen is patent and not dilated. Color flow mapping registers abundant venous-type blood flow representing collateral circulation (B).*

narnog tijeka, čiji zapis pulzirajućeg doplera pokazuje blaže oscilacije vršnih brzina ovisno o respiraciji (smanjenje brzine u inspiriju) i o srčanom ciklusu (slika 1B). Prosječna srednja brzina iznosi od 13 do 30 cm/s.[5,6]

Jetrene vene normalno su promjera ispod 1 cm, a izgled doplerskog spektra vjerno oslikava srčani ciklus te je trofazičan (slika 2A) pri čemu pozitivna komponenta predstavlja atrijsku sistolu, tj. zadnji dio dijastole, a negativne dvije komponente predstavljaju sistolu i prve 2/3 dijastole ventrikula.

U različitim patološkim stanjima dolazi do promjene izgleda i promjera krvnih žila jetre, te morfologije doplerskih spektara i iz njih izmjerenih vrijednosti, što odražava prirodu patološkog zbivanja, te se analizom jetrene cirkulacije mogu dobiti podaci važni za karakterizaciju bolesti.[5–7]

U opisu uloge doplera u bolestima jetre najprije će biti govora o stanjima poremećenog odvoda krvi iz jetre, zatim poremećajima na razini parenhima i, konačno, o poremećajima u dovodu krvi u jetru.

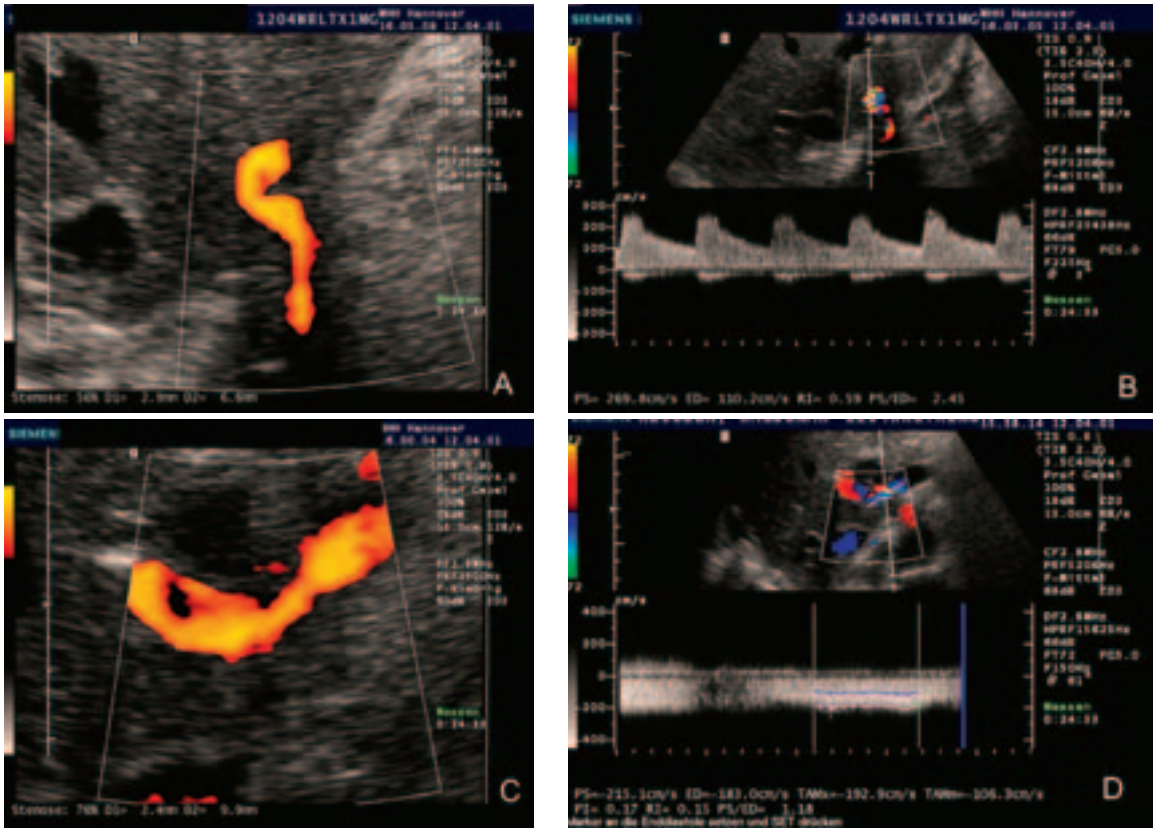
Poremećaji odvođenja krvi iz jetre

Poremećaji odvođenja krvi iz jetre nastaju kao posljedica bolesti plućne cirkulacije i desnog srca (zastojna jetra), tromboze jetrenih vena i/ili donje šuplje vene (Budd-Chiarijev sindrom) i na razini malih jetrenih vena (venookluzivna bolest (VOD)).

Zastojna jetra

Ovisno o prirodi i težini kardiopulmonalnog zbivanja promjene jetrene cirkulacije najprije se uočavaju na razini HV, a progresijom bolesti i na razini VP i jetrenog parenhima.

U slučaju plućne hipertenzije dolazi do hipertrofije, a zatim i dilatacije desnog ventrikula zbog čega nastaje trikuspi-



Slika 6. *Vaskularne komplikacije nakon transplantacije jetre. A) Dupleks prikaz 56%-tne stenoze jetrene arterije. B) Na mjestu stenoze vidi se ubrzanje protoka krvi s izmjerenim vršnim brzinama od 269 cm/s. C) Dupleks prikaz 76%-tne stenoze vene porte. D) Na mjestu stenoze izmjerene su vrlo visoke vršne brzine protoka krvi od 215 cm/s.*

Figure 6. *Vascular complications following the liver transplantation. A) Duplex view of 56% hepatic artery stenosis. B) Acceleration of the blood flow in the stenotic portion with peak systolic velocity of 269 cm/s. C) Duplex view of 76% portal vein stenosis. D) High peak velocities recorded in the stenotic segment reaching 215 cm/s.*

dalna regurgitacija (TR). Pojavom TR dolazi do promjene izgleda doplerskog spektra HV na način da dolazi do smanjenja veličine sistoličkog vala. Odnos veličine (brzine) sistoličkog prema dijastoličkom valu u spektralnom zapisu iz jetrenih vena u normalnim okolnostima uvijek je veći od 0,6, a kod TR taj se omjer smanjuje.[8] Ovisno o veličini regurgitacijskog mlaza može doći do potpune reverzije sistoličkog vala, koji se spaja s a-valom, formirajući veliki sistolički otklon u pozitivnom smjeru u odnosu na nultu liniju (prema jetri), pa spektar postaje bifazičan, s jednom pozitivnom i jednom negativnom komponentom (slika 3). Kako napreduje popuštanje desnog srca dolazi i do dilatacije HV koje mjere više od 10 mm. Zbog visokih tlakova na razini desnog srca dolazi do prijenosa tlakova, tj. pulzatilnosti na jetrene sinusoide i dalje na VP. Pulzatilnost protoka venom porte može se klasificirati na 5 stupnjeva.[9,10] Stupanj 1 karakteriziran je jednoličnim protokom s minimalnim oscilacijama vršnih brzina, a stupanj 5 pulzatilnim protokom s oscilacijama doplerskog spektra s obje strane nulte linije. Kod zdravih ljudi nikada se ne nalaze stupnjevi 3–5, dok se kod bolesnih mogu uočiti svi stupnjevi pulzatilnosti.[9,10] Pulzatilnost veća od 33% nalazi se kod bolesnika s tlakovima na razini desnog srca višim od 10 mmHg.[10,11]

Budd-Chiarijev sindrom (BCS)

Kod ovog sindroma dolazi do potpune ili djelomične opstrukcije krvotoka na razini jetrenih vena i/ili VCI najčešće zbog postojanja kongenitalnih membrana u njima ili tromboze, a rjeđe traume ili tumorske infiltracije. Tromb se ultrazvučno detektira u B-prikazu kao ehogena masa u lumenu jedne ili više spomenutih vena, uz izostanak ili bitnu redukciju protoka krvi (slika 4A). Posljedično se u parenhimu jetre formiraju veno-venske kolaterale kojima krv skreće iz okludiranih u prohodne HV.[12–14] Ove kolaterale imaju oblik zareza ili palice za hokej (slika 4B). Kod bolesnika s BCS-om dolazi do hipertrofije lobusa kaudatusa jer se njegova venska drenaža odvija putem zasebnih akcesornih vena koje se ulijevaju u VCI i nisu zahvaćene opstukcijskim supstratom. Ove vene normalno mjere do 3 mm u promjeru, a u slučaju BCS-a zbog povećanog protoka krvi dolazi do njihove dilatacije.[13] U slučaju potpune opstrukcije istjecanja krvi iz jetre ili kompletne tromboze VCI u retrohepatalnom segmentu akcesorne jetrene vene jedini su drenažni put krvi iz jetre u sustavnu cirkulaciju.

Venookluzivna bolest

Radi se o bolesti karakteriziranoj trombotskom opstrukcijom centralnih vena jetre koja najčešće nastaje u ranom razdoblju nakon transplantacije koštane srži. Kod bolesnika dolazi do porasta jetrenih enzima, zbog čega se traži UZ pregled. Karakterističan UZ nalaz je dilatacija VP i hepatofugalan smjer krvi u njoj, dok je protok krvi u velikim ograncima HV održan i ne pokazuje pulzatilnost (monofazičan).[15–17] Protok jetrenom arterijom je održan, povreme-

no se bilježi porast vrijednosti RI, no nalaz nije konzistentan. Iako je nalaz u VP karakterističan, on je specifičan samo ako je prije transplantacije bolesniku učinjen UZ i CDI pregled hepatoportalne cirkulacije i tada je smjer krvi u VP bio hepatopetalan.

Poremećaji cirkulacije na razini jetrenog parenhima

Na razini jetrenog parenhima obično se radi o fokalnim vaskularnim anomalijama (primjerice A-V ili V-V fistule). Međutim, značajno širu ulogu dopler ima u karakterizaciji vaskularnih karakteristika žarišnih solidnih promjena, kao i difuznih bolesti jetrenog parenhima.

Vaskularne malformacije

Veno-venske fistule mogu nastati između ogranaka HV, između ogranaka VP, kao i između VP i HV. Patofiziološke posljedice nastaju u posljednjem slučaju, jer kod većeg shunta može doći do jetrene encefalopatije s obzirom na to da krv zaobilazi jetreni parenhim i direktno se ulijeva u HV. Fistule najčešće nastaju posttraumatski, nakon biopsije jetre, kod ciroze, tumora jetre i u određenim nasljednim stanjima kao što je hereditarna hemoragična teleangiektazija (Rendu-Osler-Weberov sindrom) gdje se promjene koje zahvaćaju jetrenu cirkulaciju vide u oko 1/3 slučajeva.[18–20] Shunt između VP i HV detektira se na temelju veće brzine i volumena protoka u VP, dok se zbog utjecanja veće količine krvi iz VP spektar u ogranku HV mijenja i postaje monofazičan ili blago pulzirajući (»portaliziran«), a spektri u ostalim jetrenim venama ostaju trofazični. Mjereći volumen protoka krvi shuntom i uspoređujući ga s volumenom protoka krvi u VP, određuje se hemodinamska značajnost shunta. Shuntovi s protokom manjim od 1/3 protoka u glavnom deblu VP smatrajiu se beznačajnima, a veći od 60% trebaju se kirurški zatvoriti.[21–24]

Arteriovenska fistula u jetri dokazuje se promjenom spektralnog zapisa iz jetrene arterije gdje zbog smanjenja otpora protoku krvi dolazi do porasta dijastoličkog protoka i posljedičnog smanjenja RI i PI. AV fistula većeg protoka može dovesti do kardijalne dekompenzacije.

Solidne žarišne promjene u jetri

Primarni i sekundarni tumori jetre imaju određene morfološke i vaskularne karakteristike te se pažljivom analizom s pomoću CDUS-a može pridonijeti postavljanju dijagnoze. Dijagnoza se ne smije temeljiti isključivo na nalazu CDUS-a, već se ovom metodom pridonosi većoj sigurnosti i točnosti dijagnoze kada se kombinira više metoda neinvazivne dijagnostike. Tkivna dijagnoza ostaje zlatni standard, no nije uvijek nužna za postavljanje dijagnoze. U slučaju hepatocelularnog karcinoma (HCC) aktualne smjernice sugeriraju kombinaciju dviju neinvazivnih metoda, najčešće magnetne rezonancije (MR), višeslojnog CT-a pojačanog kontrastom ili UZ-a pojačanog kontrastom.[25,31] Kako su ultrazvučna kontrastna sredstva skupa, a u nekim zemljama i nedostupna na tržištu, korisno je poznavati morfološke i doplerske karakteristike pojedinih žarišnih promjena u jetri. Fokalna nodularna hiperplazija (FNH) obično se viđa u žena generativne dobi, a UZ-om se prikazuje kao nodularna promjena koja je obično hipoehogena i u njoj se može detektirati tortuotična arterija nižeg RI.[26] MR-om bi se prikazao centralni ožiljak. Hemangiomi su obično hiperehogeni, bez perifernog haloa, a u slučaju kavernozne strukture mogu imati i hipoehogene zone. Obojenim i power doplerom rijetko se detektira protok u hemangiomu, a ako se dobiju arterijski spektri, oni su obično niskorezistentni odražavajući manjkavu strukturu arterijskih stijenki i postojanje A-V shuntova.[27] Hepatocelularni karcinom (HCC) dobro je vaskulariziran pa se obično može detektirati hranidbena arterija koja pokazuje visoke vršne sistoličke brzine, a vrijednosti RI i PI variraju ovisno o postojanju A-V shuntova unutar tumora,[28,29] iako se po našem iskustvu češće bilježi visok RI. Osim toga i jetreni tumorski indeks (omjer brzine vršne brzine u intratumorskoj arteriji naspram glavnom deblu HA) obično je viši od 1.[28] Metastaze u jetri mogu imati različitu morfologiju, a većina pokazuje slabiju vaskularizaciju u odnosu na HCC, pa se arterijski protok rjeđe prikazuje, a zbog ekspanzivnog rasta razmiče ogranke jetrenih vena i vene porte zbog čega se na rubu metastaza može detektirati venska cirkulacija koja je lučno formirana (zaobilazni uzorak – *detouring pattern*). Ipak, prema rezultatima jedne studije kada se uspije prikazati arterijska cirkulacija u metastazi, ona također ima povišen RI te je kao granična vrijednost koja može razlikovati malignu od benigne promjene dobiven RI 0,6.[30]

Difuzne parenhimske bolesti jetre

Kod difuznih parenhimskih bolesti jetre (virusni hepatitisi, autoimune, nasljedne i metaboličke bolesti) dolazi do umnažanja veziva, što će u konačnici u određenog broja bolesnika rezultirati cirozom. Zlatni standard za procjenu stadija jetrene fibroze jesu biopsija i patohistološka analiza. Međutim, radi se o invazivnoj metodi s rizikom od komplikacija, a s obzirom na inhomogenu distribuciju fibroze, u određenom broju slučajeva moguće je da dobiveni cilindar parenhima jetre ne odražava stvarno stanje jetrene bolesti. Stoga se aktivno istražuju nove serološke (FibroTest i ActiTest; APRI itd.)[32] i slikovne metode (MR, UZ i CDUS, kontrastni UZ, elastografija) koje bi mogle zamijeniti biopsiju i dovoljno precizno procijeniti stadij jetrene bolesti. Rezultati iz literature o vrijednosti CDUS-a u stagingu jetrene fibroze variraju od relativno loših[38, 48–52] do vrlo dobrih rezultata za pojedine doplerske parametre[33,35,37,42–44,47] koji dolaze od iskusnih ultrasoničara iz centara koji imaju velik broj hepatoloških bolesnika i kvalitetne UZ uređaje. Jetreni parenhim koji je u normalnim uvjetima homogen, nježno zrnate strukture, kod difuznih bolesti postaje sve grublji, a konture jetre iregularne do jasno uočljivih regeneratornih nodusa na površini jetre kod razvijene ciroze. Također, s napredovanjem fibroze proširuje se VP, a brzina i volumen protoka u njoj se smanjuju.[36,39,42] Jetrena arterija se dilatira, a zbog povećanog otpora protoku krvi na razini jetrenog parenhima dolazi do porasta vrijednosti RI i PI u HA.[39,41,43,47] Kako jetreno tkivo postaje čvrsto, kruto, smanjuje se pulzatilnost protoka HV, te on u konačnici postaje monofazičan. Također dolazi do razvitka splenomegalije. Rabeći kod svakog bolesnika niskofrekventnu (2–5 MHz) i visokofrekventnu (5–12 MHz) UZ sondu, Nishiura T. i sur. uspjeli su pažljivom analizom samo morfoloških značajki jetre pouzdano svrstati bolesnike u skupine s minimalnom fibrozom, višim stadijima fibroze i cirozom.[53] Kombinacijom doplerskih mjerenja iz HA i VP te njihovim dovođenjem u matematički odnos konstruirano je nekoliko doplerskih indeksa koji se mogu iskoristiti u procjeni uznapredovalosti jetrene fibroze i težine portalne hipertenzije (*APVR* – od engl. *Arterio-portal velocity ratio* = omjer brzina protoka u HA i VP;[34] *CI* – od engl. *Congestive index* = indeks jetrene kongestije;[33] *LVI* – od engl. *Liver vascular index* = jetreni vaskularni indeks;[39] *PHI* – od engl. *Portal hypertension index* = indeks portalne hipertenzije;[40] *HCI* – od engl *Hepatic circulatory index* =

jetreni cirkulatorni indeks).[41] Kod razvijene ciroze nekolicina autora uočila je i postupno smanjenje brzina i volumena protoka krvi u VP koji su korelirali sa stadijem ciroze prema Child-Pughovoj klasifikaciji.[36,42,45]

Poremećaji utoka krvi u jetru

Ovi poremećaji mogu biti posljedica općih cirkulatornih zbivanja ili lokaliziranih patoloških promjena HA ili VP.

Stenoza i tromboza jetrene arterije

Ovo su karakteristične komplikacije koje se vide kod bolesnika nakon transplantacije jetre.[54,55] Stenoza se može morfološki prikazati kao suženje u tijeku HA (slika 5A). Obojenim doplerom prikazuje se održan protok krvi u HA, na mjestu stenoze spektralnom analizom vide se visoke sistoličke brzine (slika 5B), a u poststenotičnom segmentu zbog turbulentnog protoka spektar se deformira i postaje *parvus-tardus* oblika, s produljenjem vremena akceleracije iznad 80 ms, i padom RI ispod 0,5.[56,57] U slučaju tromboze u tromboziranom segmentu nema protoka. Ako je trombozom zahvaćeno glavno stablo HA, nigdje u parenhimu neće se naći arterijski protok, a u slučaju tromboze jednog od ogranaka HA izostat će protok u zahvaćenom ogranku i formirat će se kolateralna arterijska cirkulacija koja će pokazivati *parvus-tardus* spektre.

Stenoza i tromboza vene porte

Stenoza VP također se najčešće viđa nakon transplantacije, iako može nastati i zbog kompresivnog djelovanja tumora iz okolnih struktura. Morfološki se može prikazati suženo mjesto koje je najčešće na anastomozi te poststenotična dilatacija (slika 5C). Spektralnom analizom vidi se normalan protok u prestenotičnom segmentu, visoke brzine s fenomenom prebacivanja (»*aliasing*«) na mjestu stenoze (slika 5D) te turbulentan protok u poststenotičnom segmentu visokih brzina uz širenje doplerskog spektra. Pouzdanim se smatra nalaz peterostrukog povećanja brzine u stenotičnom segmentu u odnosu na prestenotični.[58]

Tromboza vene porte (TVP) najčešće nastaje direktnim širenjem upale na stijenku vene kod kroničnog pankreatitisa, a viđa se i u stanjima trombofilije, ili kod direktnog urastanja tumora (najčešće HCC-a) koji formira tumorski tromb. Kod TVP krv protječe venskim kolateralama koje nastaju dilatacijom vasa vasorum VP dovodeći do kavernozne transformacije vene porte s najčešće uočljivim kavernomom u porti hepatis te kolateralnim venama oko vene porte. U određenom broju slučajeva dolazi i do formiranja venskih kolaterala u stijenci ili oko stijenke koledokusa i žučnog mjehura (slika 6). Ovakav nalaz bilježi se prema nekim autorima u 60–94% bolesnika ovisno o upotrijebljenoj dijagnostičkoj metodi.[59–62] Dilatacijom poglavito intramuralnih vena koledokusa dolazi do zadebljanja stijenke koledokusa što može stvoriti diferencijalnodijagnostičku dilemu prema kolangiokarcinomu. Ako se takav bolesnik uputi na ERCP, moguća su ozbiljna krvarenja kod sfinkterotomije. Međutim, prikazom obilne cirkulacije venskog tipa u tako zadebljanoj stijenci koledokusa, uz odsutnost protoka u VP može se sigurno postaviti dijagnoza i isključiti maligno zbivanje.

LITERATURA

1. *Shah VH, Kamath PS.* Normal Portal Circulation. U: Feldman M, Friedman LS, Brandt JL, ur. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 8. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006, str. 1899–1934.
2. *Bismuth H.* Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. U: Blumgart LH, ur. Surgery of the liver and biliary tract. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1988.
3. *Desser TS, Sze DY, Brooke Jeffrey R.* Imaging and intervention in the hepatic veins. Am J Radiol 2003;180:1583–91.
4. *Cheng YF, Huang TL, Chen CL.* Variations of the middle and inferior right hepatic vein: application in hepatectomy. J Clin Ultrasound 1997; 25:175–82.
5. *Brkljačić B.* Dopler jetre i visceralnih krvnih žila. U: Brkljačić B, ur. Dopler krvnih žila. Zagreb, Medicinska naklada 2000;111–39.
6. *Kruskal JB, Newman PA, Sammons LG, Kane RA.* Optimizing Doppler and Color Flow US: Application to Hepatic Sonography. RadioGraphics 2004;24:657–75.
7. *Kok TH, Van der Jagt EJ, Haagasma EB, Bijleveld CMA, Jansen PLM, Boeve WJ.* The Value of Doppler Ultrasound in Cirrhosis and Portal Hypertension. Scand J Gastroenterol 1999 (Suppl 230):82–8.
8. *Abu-Yousef MM.* Duplex Doppler Sonography of the Hepatic Vein in Tricuspid regurgitation. Am J Radiol 1991;156:79–83.
9. *Duernickx AJ, Grant EG, Perrella RR, Szeto A, Tessler FN.* The pulsatile portal vein in cases of congestive heart failure: correlation of duplex doppler findings with right atrial pressures. Radiology 1990;176:655–8.
10. *Hosoki T, Arisawa J, Murukawa T i sur.* Portal blood flow in congestive heart failure: pulsed doppler sonographic findings. Radiology 1990; 174:733–6.
11. *Shih CY, Yang SS, Hu JT, Lin CL, Lai YC, Chang CW.* World J Gastroenterol 2006;12(5):768–71.
12. *Chawla Y, Kumar S, Dhiman RK, Suri S, Dilawari JB.* Duplex Doppler sonography in patients with Budd-Chiari syndrome. J Gastroenterol Hepatol 1999;14:904–7.
13. *Bargallo X, Gilabert R, Nicolau C, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Bru C.* Sonography of the Caudate Vein: Value in Diagnosing Budd-Chiari Syndrome. Am J Radiol 2003;181:1641–5.
14. *Steingruber IE, Bodner G, Czermak B, Hochleitner B, Jaschke W.* Farbkodierte Doppler-Sonographische Darstellung von intrahepatischen Venenkollateralen beim Budd-Chiari Syndrom. Ultraschall Med 2001; 22:55–60.
15. *Beaman SI.* The syndrome of veno-occlusive disease after marrow transplantation. Blood 1995;85(11):3005–20.
16. *Herbetko J, Grigg AP, Buckley AR, Philips GL.* Venoocclusive liver disease after bone marrow transplantation: findings at duplex sonography. Am J Radiol 1992;158:1001–5.
17. *Teefey SA, Brink JA, Borson RA, Middleton WD.* Diagnosis of venoocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: value of duplex sonography. Am J Radiol 1995;164:1397–401.
18. *Oguz B, Akata D, Balkanci F, Akhan O.* Intrahepatic portosystemic venous shunt: diagnosis by colour/power Doppler imaging and three-dimensional ultrasound. Br J Radiol 2003;76:487–90.
19. *Park JH, Cha SH, Han JK, Han MC.* Intrahepatic portosystemic venous shunt AJR 1990;155:527–8.
20. *Kudo M, Tomita S, Tochio H, Minowa K, Todo A.* Intrahepatic portosystemic venous shunt: diagnosis by colour doppler imaging. Am J Gastroenterol 1993;88:723–9.
21. *Sawabe M, Arai T, Esaki Y, Tsuru M, Fukazawa T, Takubo K.* Three-dimensional organisation of hepatic vasculature in hereditary hemorrhagic teleangiectasia. Arch Pathol Lab Med 2001;125:1219–23.
22. *Buscarini E, Denesino C, Olivieri C i sur.* Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic teleangiectasia – results of extensive screening. Ultraschall Med 2004; 25(5):348–55.
23. *Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, Lupinacci G, Zambelli A.* Liver involvement in hereditary hemorrhagic teleangiectasia or Rendu-Osler-Weber disease. Dig Liv Dis 2005;37:635–45.
24. *Caselitz M, Bahr MJ, Bleck JS i sur.* Sonographic criteria for the diagnosis of Hepatic Involvement in Hereditary Hemorrhagic Teleangiectasia (HHT). Hepatology 2003;37:1139–46.
25. *Bruix J, Sherman M.* Management of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 2005;42:1208–36.
26. *Bioulac-Sege P, Balabaud C, Bedossa P i sur.* Pathological diagnosis of hepatic cell adenoma and focal nodular hyperplasia: Bordeau update. J Hepatology 2007;46:521–7.
27. *Perkins AB, Imam K, Smith WJ, Cronan JJ.* Color and power Doppler sonography of liver hemangiomas: a dream unfulfilled? J Clin Ultrasound. 2000;28(4):159–65.
28. *Numata K, Tanaka K, Kiba T i sur.* Correlation between Hepatic Tumor Index on Color Doppler sonography and Tumor Vessels on Arteriography in Large Hepatocellular Carcinomas. Cancer Detect Prev 1999;23 (6):496–505.
29. *Someda H, Moriyasu F, Hamato N, Fujimoto M, Okuma M.* Change in Hepatic arterial Hemodynamics Induced by Hepatocellular Carcinoma Detected with Doppler Sonography. J Clin Ultrasound 1997;25(7): 359–65.

30. *Wang J, Wang WP, Ding H, Huang BJ, Mao F, Xu ZZ.* Resistance index in differential diagnosis of liver lesions by color doppler ultrasonography. World J Gastroenterol 2004;10(7):965–7.
31. *Branningan M, Burns PN, Wilson SR.* Blood Flow Patterns in Focal Liver Lesions at Microbubble-enchanced US. RadioGraphics 2004;24: 921–35.
32. *Castera L, Vergniol J, Fouscher J i sur.* Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005;128(2):343–50.
33. *Moriyasu F, Ban N, Nishida O i sur.* Clinical application of an ultrasonic duplex system in the quantitative measurement of portal blood flow. J Clin Ultrasound 1986;14(8):579–88.
34. *Gorka W, Kgalwalla A, McParland BJ, Kagalwalla Y, Zaben A.* Diagnostic value of Doppler ultrasound in the assessment of liver cirrhosis in children: histopathological correlation. J Clin Ultrasound 1996;24 (6):287–95.
35. *Hirata M, Akbar SM, Horiike N, Onji M.* Noninvasive diagnosis of the degree of hepatic fibrosis using ultrasonography in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus. Eur J Clin Invest 2001;31(6): 528–35.
36. *Taourel P, Blanc P, Dauzat M i sur.* Doppler study of Mesenteric, Hepatic and Portal Circulation in Alcoholic Cirrhosis: Relationship Between Quantitative Doppler Measurements and the Severity of Portal Hypertension and Hepatic Failure. Hepatology 1998;28:932–6.
37. *Moriyasu F, Nishida O, Ban N i sur.* »Congestion index« of the portal vein. AJR 1986;146(4):735–9.
38. *Annet L, Materne R, Danse E, Jamart J, Horsmans Y, Van Beers BE.* Hepatic flow parameters measured with MR imaging and doppler US: Correlations with degree of cirrhosis and portal hypertension. Radiology 2003;229:409–14.
39. *Iwao T, Toyonaga A, Oho K i sur.* Value of Doppler Ultrasound Parameters of Portal Vein and Hepatic Artery in the Diagnosis of Cirrhosis and portal Hypertension. Am J Gastroenterol 1997;92(6):1012–7.
40. *Piscaglia F, Donati G, Serra C i sur.* Value of splanchnic Doppler ultrasound in the diagnosis of portal hypertension. Ultrasound Med Biol 2001;27(7):893–9.
41. *Sugimoto H, Kaneko T, Inoue S, Takeda S, Nakao A.* Simultaneous Doppler measurements of portal peak velocity, hepatic arterial peak velocity and splenic arterial pulsatility index for assessment of hepatic circulation. Hepatogastroenterology 2002;49(45):793–7.
42. *Zironi G, Giani S, Fenyves D, Rigamonti A, Bolondi L, Barbara L.* Value of measurement of mean portal flow velocity by Doppler flowmetry in the diagnosis of portal hypertension. J Hepatol 1992;16(3):298–303.
43. *Schneider AW, Kalk JF, Klein CP.* Hepatic arterial pulsatility index in cirrhosis: correlation with portal pressure. J Hepatol 1999;30(5):876–81.
44. *Haag K, Rossle M, Ochs A i sur.* Correlation of Duplex sonography Findings and Portal Pressure in 375 Patients with Portal Hypertension. AJR 1999;172:631–5.
45. *Tasu JP, Rocher L, Peletier G i sur.* Hepatic venous pressure gradients measured by duplex ultrasound. Clin Radiol 2002;57:746–52.
46. *Bolognesi M, Sacerdoti D, Merkel C, Bombonato G, Gatta A.* Noninvasive grading of the severity of portal hypertension in cirrhotic patients by echo-color-doppler. Ultrasound Med Biol 2001;27(7):901–7.
47. *Piscaglia F, Gaiani S, Calderoni D i sur.* Influence of liver fibrosis on hepatic artery resistance index in chronic hepatitis of viral origin. Scand J Gastroenterol 2001;36(6):647–52.
48. *Walsh KM, Leen E, Mciver Macsween RN, Morris AJ.* Hepatic blood flow changes in chronic hepatitis C measured by duplex doppler color sonography: relationship to histological features. Dig Dis Sci 1999;43 (12):2584–90.
49. *Haktamir A, Cihan BS, Celenk C, Cihan S.* Value of doppler sonography in assessing the progression of chronic viral hepatitis and in the diagnosis and grading of cirrhosis. J Ultrasound Med 2005;23(3):311–21.
50. *Bernatik T, Strobel D, Hahn EG, Becker D.* Doppler measurements: a surrogate marker of liver fibrosis? Eur J Gastroenterol 2002;14:383–7.
51. *Lim AKP, Patel N, Eckersley RJ i sur.* Am J Radiol 2005;184:1848–53.
52. *Schneider ARJ, Teuber G, Kriener S, Caspary WF.* Noninvasive assessment of liver steatosis, fibrosis and inflammation in chronic hepatitis C virus infection. Liver Int 2005;25:1150.
53. *Nishiura T, Watanabe H, Ito M i sur.* Ultrasound evaluation of the fibrosis stage in chronic liver disease by simultaneous use of low and high frequency probes. Brit J Radiol 2005;78:189–97.
54. *Crossin JD, Muradali D, Wilson SR.* US of Liver Transplants: Normal and Abnormal. RadioGraphics 2003;23:1093–114.
55. *Tamsel S, Demirpolat G, Killi R i sur.* Vascular complication after liver transplantation: evaluation with Doppler US. Abdom Imaging 2006: 1–9.
56. *Platt JF, Yutzy GG, Bude RO, Ellis JH, Rubin JM.* Use of Doppler Sonography for Revealing Hepatic artery Stenosis in Liver Transplant Recipients. Am J Radiol 1997;168:473–6.
57. *Dodd GD 3rd, Memel DS, Zajko AB, Baron RL, Santaguida LA.* Hepatic artery stenosis and thrombosis in transplant recipients: Doppler diagnosis with resistive index and systolic acceleration time. Radiology 1994;192(3):657–61.
58. *Lee J, Ben-Ami T, Yousefzadeh D i sur.* Extrahepatic Portal Vein Stenosis in Recipients of Living Donor Allografts: Doppler Sonography. Am J Radiol 1996;167:85–90.
59. *Grgurević I, Buljevac M, Kujundžić M, Vukelić-Marković M, Kardum D, Brkljačić B.* Common bile duct wall thickening due to intramural varices diagnosed by colour Doppler ultrasound. Ultraschall Med 2006; 27(5):483–6.
60. *Bayraktar Y, Balkanci F, Ozenc i sur.* The »Pseudocholangiocarcinoma Sign« in Patients with Cavernous Transformation of the Portal Vein and its effects on the Serum Alkaline Phosphatase and Bilirubin Levels. Am J Gastroenterol 1995;90(11):2015–9.
61. *Condat B, Vilgrain V, Asselah T i sur.* Portal cavernoma associated cholangiopathy: a clinical and MR cholangiography coupled with MR portography imaging study. Hepatology 2003;37(6):1302–8.
62. *Palazzo L, Hochain P, Helmer C i sur.* Biliary varices on endoscopic ultrasonography. Clinical presentations and outcome. Endoscopy 2000; 32(7):520–4.

Pregled
Review

DIJABETIČKA NEFROPATIJA I PREVENCIJA KRONIČNOG BUBREŽNOG ZATAJENJA UZROKOVANOG DIJABETIČKOM NEFROPATIJOM

DIABETIC NEPHROPATHY AND PREVENTION OF DIABETIC NEPHROPATHY CAUSED CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

MARKO JAKIĆ, MARIJANA JAKIĆ, LADA ZIBAR, DUBRAVKA MIHALJEVIĆ, SANJA STIPANIĆ, TOMISLAV TESKERA*

Deskriptori: Šećerna bolest – komplikacije; Dijabetička nefropatija – patofiziologija, komplikacije, prevencija; Kronično zatajenje bubrega – etiologija, prevencija

Sažetak. Broj bolesnika sa šećernom bolesti (ŠB), pogotovo onih sa ŠB tipa 2, vrlo brzo raste. Pod kraj 2. milenija bilo ih je u svijetu oko 150 milijuna, a pretpostavlja se da će se njihov broj do 2030. godine udvostručiti. Prati ih niz kroničnih komplikacija. Dominiraju one na malim i velikim krvnim žilama, mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije. U ovom radu prikazan je pregled literature vezan uz dijabetičku nefropatiju (DN), glavnu mikrovaskularnu komplikaciju bolesnika sa ŠB. Njezin najraniji znak je mikroalbuminurija, nalaz više od 30, a manje od 300 mg albumina u 24-satnom urinu. Bubrežna funkcija obično počinje padati kada bolesnici dobiju patološku proteinuriju. Posljedično bubrežno zatajenje prolazi kroz 5 stadija, a 5., završni razvija se na sreću samo u malog dijela bolesnika, u novije vrijeme, prema američkim izvorima, njih 232 na 100.000 bolesnika sa ŠB. Unatoč tomu, u nizu razvijenih zemalja 30–40% novih bolesnika počinje liječenje dijalizom zbog ŠB. Za nastanak DN nužne su hiperglikemija i hemodinamske promjene u glomerulima, glomerularna hiperfiltracija i porast intraglomerularnog tlaka. Važna uloga pripada i oksidativnom stresu, krajnjim proizvodima glikosilacije glukoze, citokinima, čimbenicima rasta i sorbitolu. Prevladava mišljenje da su uz hiperglikemiju genski čimbenici najvažniji u nastanku DN. Dio bolesnika sa ŠB čine osjetljivim za nastanak DN, a dio štite od nje. Kada se u bolesnika sa ŠB zabilježi patološka proteinurija, glomerularna filtracija u nekih od njih počinje padati prosječno za 7–14 ml/min/godinu na 1,73 m^2 tjelesne površine. Poboljšanje kontrole glikemije, dobra regulacija krvnoga tlaka, korekcija bubrežne anemije rHu-Epom, regulacija poremećaja metabolizma lipoproteina plazme i smanjenje unosa bjelančevina, sve negenskih čimbenika, usporit će gubitak bubrežne funkcije samo u nekih od njih ili će dovesti do smanjenja udjela bolesnika u kojih će se razviti završni stadij kroničnoga bubrežnog zatajenja. Pri tome treba imati na umu da su morfološke i funkcionalne promjene bubrega ovih bolesnika reverzibilne samo do određenih granica i da je uspjeh renoprotekcije to veći što se ona započne ranije.

Descriptors: Diabetes mellitus – complications; Diabetic nephropathies – physiopathology, complications, prevention and control; Kidney failure, chronic – etiology, prevention and control

Summary. There is an ongoing trend of a rapid increment in the frequency of diabetes mellitus, expecially the non-insulin dependent form. By the end of the 2nd millenium 150 million cases were recorded worldwide, while the estimations predicted doubling the number by the year 2030. Numerous chronic complications accompany the disease, among them micro-, as well as macrovascular prevail, affecting small and large blood vessels. This paper provides a literature review on the topic of diabetic nephropathy, the main microvascular complication of diabetic disease. Microalbuminuria is the earliest sign of the diabetic renal involvement, with more than 30 mg and less than 300 mg of albumins in 24 h urine sample. The reduction of renal function begins with albuminuria leaving microalbuminuria level and entering the pathologic proteinuria range. Renal failure advances through the 5 stages, the final fifth occurring fortunately only in a minor proportion of the patients. The final stage ensues in 232 of 100 000 diabetic patients, according to the US data. However, in many developed countries there are 30–40 % of new patients entering chronic dialysis treatment for diabetic nephropathy. Pathogenesis of diabetic nephropathy is based on hyperglycemia and distinct hemodynamic changes, glomerular hyperfiltration and high intraglomerular pressure. The important role have oxidative stress, advanced glycation end products, some cytokines, growth factors and sorbitol pathway. Nevertheless, genetic influence is considered by far the most important risk factor for diabetic nephropathy. Heritage determines the susceptibility in one and the protection in another diabetic patient. At the moment of pathologic proteinuria occurrence, glomerular filtration rate begins to decline for 1.2 ml/min/monthly in some patients, making the annual reduction of 7–14 ml/min/1.73 m^2 of body surface area. Improving glycemia, blood pressure control, renal anemia correction with rHu-Epo, dyslipidemia control, reduction in protein intake, i.e. management of the nongenetic factors, could slower the renal function loss in some of the patients. Hence, these measures could reduce the

*** Klinička bolnica Osijek, Klinika za unutarnje bolesti, Odjel za dijalizu** (prim. mr. sc. Marko Jakić, dr. med.; dr. sc. Lada Zibar, dr. med.; dr. sc. Dubravka Mihaljević, dr. med.; Sanja Stipanić, dr. med.), **Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije** (prim. mr. sc. Marijana Jakić, dr. med.), **Opća bolnica »Josip Benčević«, Slavonski Brod, Odjel za unutarnje bolesti** (Tomislav Teskera, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. mr. sc. M. Jakić, 31 000 Osijek, Ukrinska 21

Primljeno 13. prosinca 2007., prihvaćeno 22. svibnja 2009.

proportion of the patients reaching end-stage renal disease, having in mind that morphological and functional changes are reversible only within certain limits. Therefore, the success of kidney protection is better if commenced earlier.

Liječ Vjesn 2009;131:218–225

Šećerna bolest (ŠB) obilježena je povišenom koncentracijom glukoze u krvi, iznad točno određenih vrijednosti natašte, neovisno o uzetom obroku ili u testu opterećenja sa 75 grama glukoze. Povišena koncentracija glukoze u krvi nastaje kada β-stanice gušterače uopće ne luče inzulin ili kada ga ne luče dovoljno, kada su stanični receptori rezistentni na inzulin i kada je dotok glukoze u krv nerazmjerno velik. Proizlazi nadalje da ŠB nije obilježena samo povišenom koncentracijom glukoze u krvi nego i potpunim ili relativnim nedostatkom inzulina. Bolesnici s potpunim nedostatkom inzulina imaju ŠB tipa 1, a bolesnici s relativnim ŠB tipa 2. ŠB nastaje zbog autoimunih, genskih ili okolinskih čimbenika.

Vjeruje se da je autoimuni proces glavno obilježje ŠB tipa 1 iako se autoantitijela protiv β-stanica gušterače ne nalaze redovito. Ovisno o njihovu nalazu dva su podtipa ŠB tipa 1, podtip 1A s dokazanim autoantitijelima i podtip 1B bez dokazanih autoantitijela.[1] Međutim, dvije su studije dokazale postojanje antitijela protiv dekarboksilaze glutaminske kiseline (glutamic acid decarboxylase autoantibodies – GADA) i u 15–35% bolesnika sa ŠB tipa 2 mlađih od 45 i u 7–19% bolesnika sa ŠB tipa 2 starijih od 45 godina.[2,3] Ova skupina šećernih bolesnika nazvana je podskupinom latentnog autoimunog dijabetesa u odraslih (latent autoimmune diabetes in adults – LADA).[4] U vrijeme dijagnoze bolesnici su stariji od 35 godina, a tijekom prve godine bolesti nisu trebali inzulin.[2] Procjenjuje se da se prevalencija bolesnika s ovom podskupinom ŠB tipa 2 kreće od 1,1 do 13,2%.[3–7] Između 50 i 60% njih trebalo je za regulaciju glikemije inzulin tijekom 6–10 godina od dijagnoze bolesti, a samo 2% bolesnika sa ŠB tipa 2 koji nisu pripadali ovom podtipu.[3,8] Imali su rjeđe znakove metaboličkog sindroma (niži indeks tjelesne mase, niže vrijednosti krvnog tlaka i manje izražene poremećaje lipoproteina plazme),[2,9] dakle manje izraženu rezistenciju na inzulin.[10]

Za nastanak ŠB tipa 1 odgovorni su mnogi geni. Kada je ŠB tipa 1 nađena u jednog od identičnih blizanaca, vjerojatnost nastanka bolesti kod drugog blizanca iznosila je 30–70%. Većina bolesnika sa ŠB bolesti tipa 1 ima DR3 i/ili DR4-haplotip. Nastanak ŠB tipa 2 također je genski determiniran. Glavni genski poremećaj još nije određen. Sigurno je da on pojedinca čini samo osjetljivijim za nastanak ŠB u određenim okolinskim uvjetima. Kada se ŠB tipa 2 nađe u jednog od identičnih blizanaca, vjerojatnost nastanka bolesti kod drugog blizanca iznosi između 70 i 90%.[1]

Genetska istraživanja ŠB nalaze veću učestalost bolesnika sa ŠB tipa 2 među članovima bliže obitelji bolesnika sa ŠB tipa 1 i veću učestalost bolesnika sa ŠB tipa 1 među članovima obitelji bolesnika sa ŠB tipa 2.[11–13] Očito je da neki bolesnici imaju genetsku predispoziciju za nastanak obaju tipova ŠB.[14] Govori se o intermedijarnom tipu ŠB,[14] nalazu inzulinske rezistencije i srčanožilnih komplikacija u bolesnika sa ŠB tipa 1 i manjeg indeksa tjelesne mase, manje srčanožilnih komplikacija i niže koncentracije C-peptida, prekursora inzulina, u bolesnika sa ŠB tipa 2.[15,16] Naime, zbog dvostruke genetske predispozicije dio bolesnika sa ŠB tipa 1 ima i neka obilježja ŠB tipa 2, a dio bolesnika sa ŠB tipa 2 ima i neka obilježja ŠB tipa 1.[15,16]

U pojedinaca genetski predisponiranih za nastanak ŠB tipa 1 neke infekcije, pogotovo infekcije *Coxsackie* virusima i rubeola te proteini kravljeg mlijeka mogu pokrenuti autoimuni proces koji ima za posljedicu razvoj antitijela usmjerenih k β-stanicama endokrinog dijela gušterače. Ovi okolinski čimbenici mogu nastati godinama prije početka ŠB tipa 1 pa uzročnu vezu s njezinim nastankom nije moguće odrediti. Imunosupresija, indukcija imunosne tolerancije prema proteinima endokrinog dijela gušterače, odgađanje apoptoze njegovih β-stanica blokadom citotoksičnih citokina ili povišenjem otpornosti prema razornim proteinima ipak nisu dali rezultate u prevenciji nastanka ŠB tipa 1. Nastanak ŠB tipa 1 nije spriječen ni davanjem inzulina u visoko rizičnih pojedinaca.[1] U bolesnika sa ŠB tipa 2 prevencija je mnogo uspješnija. Potvrđeno je da su u osoba s poremećenom tolerancijom glukoze odgovarajuća dijeta i programirana fizička aktivnost (30 minuta na dan, 5 dana u tjednu) smanjili vjerojatnost nastanka bolesti za 58% u usporedbi s osobama s poremećenom tolerancijom glukoze koje nisu provodile ovaj preventivni program.[17]

Dijabetička nefropatija

ŠB prati niz komplikacija, akutne, naglo nastale i kronične, vaskularne i nevaskularne, koje se nađu u bolesnika koji ŠB imaju godinama. Prema veličini zahvaćenih krvnih žila vaskularne komplikacije se dijele u mikrovaskularne i makrovaskularne. U mikrovaskularne ubrajamo i dijabetičku nefropatiju (DN), zajedno s dijabetičkom retinopatijom i neuropatijom. U makrovaskularne komplikacije ubrajamo bolest koronarnih, moždanih i perifernih krvnih žila.

Najraniji znak DN je mikroalbuminurija, nalaz više od 30, a manje od 300 mg albumina u 24-satnom urinu.[18–20] Mogu je imati i šećerni bolesnici s normalnom 24-satnom proteinurijom. Zbog toga nije dovoljno u bolesnika sa ŠB određivati samo 24-satnu proteinuriju. Preporuka je da se mikroalbuminurija i proteinurija odrede u bolesnika sa ŠB tipa 1 nakon 5 godina postojanja bolesti ili u pubertetu, a u bolesnika sa ŠB tipa 2 odmah nakon otkrivanja bolesti.[19–21] Naime, u većine bolesnika sa ŠB tipa 1 početak bolesti je poznat, a u bolesnika sa ŠB tipa 2 bolest može biti prisutna godinama prije postavljanja dijagnoze. Bolesnici s mikroalbuminurijom imaju 3–4 puta veću šansu nastanka patološke proteinurije i završnog stadija kroničnoga bubrežnog zatajenja (KBZ) od dijabetičnih bolesnika bez mikroalbuminurije.[20] Međutim, samo se u 20–45% bolesnika sa ŠB i mikroalbuminurijom tijekom idućih 10 godina razvije patološka proteinurija, 20–25% njih postaju normoalbuminurični, a preostali, njih 30–60% ostaju s mikroalbuminurijom.[20] Kada proteinurija postane patološka, u svakoga 2. bolesnika razvit će se završni stadij KBZ-a u idućih 10 godina, ako se ne primijene preventivne mjere.[19] Nastanak završnog stadija KBZ-a u dijela šećernih bolesnika s patološkom proteinurijom ne može se izbjeći, nego samo usporiti.[20] Vjeruje se da se u nekih šećernih bolesnika mikroalbuminurija zabilježi prvi put najranije 5 godina nakon početka ŠB, patološka proteinurija prosječno 17±6, prvi porast serumskog kreatinina 19±6, a završni stadij KBZ-a 21±6 godina nakon početka bolesti.[19] Mikroalbuminurija je posljedica difuzne vaskulopatije i endotelne disfunkcije te najraniji pokazatelj oštećenja glomerularnih kapilara.

Glomerularna filtracija (GFR) počinje padati tek nakon što 24-satna proteinurija dostigne patološke vrijednosti, obično iznad 300 mg.[20] Prije toga obično je u normalnom rasponu, a neposredno nakon otkrivanja ŠB može biti čak i povišena. Prema tome, bolesnici s mikroalbuminurijom obično imaju normalnu GFR. U ranim stadijima bolesti nije moguće razlučiti u kojih će se bolesnika sa ŠB razviti DN, a u kojih neće.[20] Ako se ne poduzmu preventivne mjere, GFR smanjuje se prosječno za 1,2 ml/min/mjesec,[20] odnosno za 7–14 ml/min/ godinu na 1,73 m^2 tjelesne površine.[22]

Zašto nastaje DN? DN je posljedica dugotrajnih metaboličkih promjena, a hiperglikemija je nužna za njezin nastanak.[20] Hiperglikemija dovodi do nastanka karakterističnih promjena, nakupljanja izvanstaničnog matriksa u bazalnim membranama glomerula i tubula, dominantno u mezangiju, direktnim oštećenjem bubrežnih struktura ili mijenjanjem hemodinamskih čimbenika (porast tlaka u glomerularnim kapilarama i glomerularna hiperfiltracija), povećanjem aktivnosti protein kinaze C, povećanim stvaranjem krajnjih proizvoda glikozilacije glukoze i diacilglicerola. Protein kinaza C aktivira transformirajući faktor rasta β (TGF-β). TGF-β potencira stvaranje izvanstaničnog matriksa, a regulira i stvaranje enzima koji ovaj matriks razgrađuju. Krajnji proizvodi glikozilacije glukoze (AGE – advanced glycation end products) nastali neenzimskim reakcijama između reducirane glukoze i slobodnih aminokiselina, nukleinskih kiselina i lipida (dikarbonilni stres) stimuliraju sintezu TGF-β, ali i faktora rasta sličnog inzulinu [IGF-1 (insulin-like growth factor-1)]. Nakon vezanja s odgovarajućim receptorima AGE povećavaju intracelularni oksidativni stres, sa stvaranjem reaktivnih radikala kisika i nuklearnog čimbenika κB.[20] I ovi procesi utječu na dinamiku stvaranja izvanstaničnog matriksa. Oksidativni stres dovodi do smanjenja stvaranja dušičnog oksida (NO). Vjeruje se da oksidativnom stresu ne pripada vodeća uloga u nastanku mikrovaskularnih komplikacija ŠB zbog toga što se ove komplikacije ne nađu u bolesnika s inzulinskom rezistencijom bez ŠB, iako je i u njih oksidativni stres gotovo iste razine.[23] Liječenje antioksidansima bit će zbog toga uspješno samo ako ga prati drugo specifično liječenje DN.[23] Malondialdehid kao pokazatelj oksidativnog stresa viši je u bolesnika s DN.[24] No, iako mezangijske stanice, umnožene u DN stvaraju IL-6, nema razlike prosječnih koncentracija IL-6 u ŠB sa DN i bez DN.[24]

U stvaranju krajnjih proizvoda metabolizma glukoze velika uloga pripada i drugim ugljikohidratima, posebno metilglioksalu, glioksalu i 3-deoksiglukozonu (3-DG). Vjeruje se da razvoj DN ovisi bar djelomično o sposobnosti stvaranja metilglioksala i 3-DG i razini oksidativnog stresa.[25] Uloga u nastanku DN pripada i enzimima koji glukozu pretvaraju u sorbitol.[20]

Kao što je već naglašeno glavno morfološko obilježje DN je nakupljanje izvanstaničnog matriksa u bazalnim membranama glomerula i tubula, dominantno u mezangiju. Zbog toga mezangij je proširen, a glomerularna i tubularna bazalna membrana zadebljane. Smanjuje se lumen glomerularnih kapilara. Posljedica je promjena selektivne propusnosti glomerularnih kapilara i smanjenje GFR. U 40–50% bolesnika proširenje mezangija zbog nakupljanja vanstaničnog mezangijskog matriksa je samo mjestimično, u obliku nodula. Ovaj oblik DN nazvan je zbog toga nodularnom ili Kimmelstiel-Wilsonovom. Promjene u DN nađu se i u intersticiju te u aferentnoj i eferentnoj arterioli, u kojima se umjesto glatkih mišićnih stanica nađe homogeni hijalini materijal. Imunofluorescentnom mikroskopijom nađe se linearno taloženje IgG i albumina duž glomerularne i tubularne bazalne membrane.[20]

Brojne su studije pokazale da dobra regulacija glukoze smanjuje rizik od nastanka DN. Razvoj najranijih morfoloških promjena u bubrezima šećernih bolesnika može se usporiti ili prevenirati dobrom regulacijom glukoze. Promjene glomerula karakteristične za ŠB regredirale su u nekih bolesnika nakon transplantacije gušterače i normalizacije glikemije. Mnoge studije pokazuju da je hiperglikemija nužna i za progresiju DN.[20] Uz hiperglikemiju za nastanak DN nužne su glomerularna hiperfiltracija i porast tlaka u glomerularnim kapilarama. Glomerularna hiperfiltracija direktno dovodi do nakupljanja izvanstaničnoga mezangijskog matriksa. Međutim, glomerularnu hiperfiltraciju imaju i bolesnici kojima je zbog bilo kojeg razloga učinjena jednostrana nefrektomija, a ipak se ne razvijaju promjene slične onima u DN. Klinička istraživanja pokazuju da hemodinamske promjene samo moduliraju stupanj progresije već postojeće DN.[20] Utjecaj krvnog tlaka vrlo je bitan u nastanku DN. Prevladava mišljenje da su genski čimbenici ipak najvažniji u njezinu nastanku. Neke bolesnike sa ŠB čine osjetljivim za nastanak DN, a druge štite od nje.[20] Samo genskom predispozicijom može se objasniti mnogo veća prevalencija DN i njenog završnog stadija među crncima, činjenica da manje od polovice bolesnika s lošom regulacijom glukoze razvija DN tek nakon desetljeća te da je mnogi dobiju unatoč dobroj regulaciji glukoze.[20] Istraživanja DN na blizancima pokazala su da su promjene bubrega vrlo slične unatoč mogućim razlikama u regulaciji glikemije.[20]

Tablica 1. *Najvažniji čimbenici u patogenezi dijabetičke nefropatije*
Table 1. *The some important factors in pathogenesis of diabetic nephropathy*

1. hiperglikemija/hyperglycemia
2. visoki krvni tlak/high blood pressure
3. hemodinamske promjene (povišen intraglomerularni tlak i glomerularna hiperfiltracija) /hemodynamic mechanisms (high intraglomerular pressure and glomerular hyperfiltration
4. povišena razina lipoproteina plazme/high plasma lipoprotein level
5. krajnji proizvodi glikozilacije/advanced glycation end products
6. oksidativni stres/oxidative stress
7. citokini/cytokines
8. čimbenici rasta/growth factors
9. sorbitol/sorbitol
10. genski čimbenici/genetic factors

Renoprotekcija, pokušaj odgode nastanka dijabetičke nefropatije

Kada se u bolesnika sa ŠB zabilježi patološka proteinurija, GFR u nekih od njih, ako se ne poduzmu preventivne mjere, pada prosječno za 1,2 ml/min/mjesec,[20] odnosno za 7–14 ml/min/godinu na 1,73 m^2 tjelesne površine.[22] Poboljšanje kontrole glikemije,[26] dobra regulacija krvnoga tlaka,[18,26,27] korekcija bubrežne anemije eritropoetinom,[28] regulacija kvantitativnih i kvalitativnih poremećaja metabolizma lipoproteina plazme,[27] uvođenje inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (IACE) i blokatora AT_1-receptora angiotenzina II (BAT_1RAII)[26,27] i smanjenje unosa bjelančevina,[27] sve negenskih čimbenika, usporit će gubitak bubrežne funkcije u nekih od ovih bolesnika.[20] Svejedno, još uvijek će se u značajnog broja dijabetičnih bolesnika razviti DN i završni stadij KBZ-a unatoč dobroj regulaciji glukoze.[29] To nameće potrebu da se poduzmu dodatne tera-

pijske mjere koje će u nasljedno osjetljivih ili predisponiranih pojedinaca dovesti do značajnog usporenja propadanja bubrežne funkcije.[30]

Dobra regulacija glukoze u bolesnika sa ŠB prevenira nastanak DN i progresiju KBZ-a uzrokovanog dijabetičkom nefropatijom.[31] Dobrom regulacijom glukoze smanjen je rizik od nastanka mikroalbuminurije u bolesnika sa ŠB tipa 1 i 2 za čak 54%.[31] Američko dijabetološko društvo preporučuje zbog toga HbA_1c ispod 7%,[32] a japansko ispod 6,5%.[33] Regulacija glukoze u predijaliznom razdoblju utječe i na preživljenje bolesnika u tijeku liječenja dijalizom. Jednu godinu na hemodijalizi preživjelo je 82,5%, tri 49,9%, a pet 28,9% bolesnika sa ŠB s HbA_1c jednakim ili višim od 8%, zabilježenim u neposrednom predijaliznom razdoblju, značajno manje od bolesnika s HbA_1c manjim od 6,5% (90,3% jednu, 73,9% tri, 52,9% pet godina).[34]

Procjenjuje se da je arterijska hipertenzija odgovorna za više od 75% kroničnih komplikacija bolesnika sa ŠB.[35] Zbog toga je po nekim istraživačima adekvatno liječenje arterijske hipertenzije važnije u smanjenju srčanožilnih komplikacija i u usporenju gubitka bubrežne funkcije bolesnika sa ŠB od regulacije koncentracije glukoze.[36–39] Rezultati jedne prospektivne studije o utjecaju kontrole krvnog tlaka na mikrovaskularne i makrovaskualrne komplikacije bolesnika sa ŠB tipa 2 provedene u Velikoj Britaniji na više od 4 000 ispitanika tijekom 9 godina potvrdili su da dijastolički tlak ispod 85 mmHg ima veći utjecaj na smanjenje srčanožilnih komplikacija od dobre regulacije koncentracije glukoze u krvi i održavanja HbA_1c ispod 7%.[39] Jedna druga studija također je dokazala da striktna kontrola krvnog tlaka usporava pad GFR u bolesnika s proteinurijom.[40] Zbog toga se preporučuje da bolesnici s arterijskom hipertenzijom liječenjem održavaju tlak ispod 130/85 mmHg,[40] odnosno ispod 130/80 mmHg[41] ako im je 24-satna proteinurija ispod jednog grama, a ispod 125/75 mmHg ako je iznad toga.[41]

Je li za usporenje gubitka bubrežne funkcije bitna samo dobra regulacija krvnoga tlaka ili i upotrijebljeni antihipertenziv? Metaanaliza 41 studije je pokazala da IACE smanjuju proteinuriju više od drugih antihipertenziva.[42] Metaanaliza 100 studija bolesnika sa ŠB tipa 1 i 2 pokazala je da je usporenje gubitka bubrežne funkcije postignuto dobrom regulacijom krvnog tlaka neovisno o antihipertenzivu, ali da je to usporenje uz IACE bilo neovisno o utjecaju na tlak.[43] Lewis i sur.[44] u svojoj su studiji pokazali da bolesnici sa ŠB tipa 1 uz kaptopril imaju za 50% manju šansu nastanka završnog stadija KBZ-a u usporedbi s bolesnicima koji su za regulaciju tlaka uzimali druge antihipertenzive. Slični su i rezultati niza drugih studija.[45–48] Zbog toga se ovi antihipertenzivi preporučuju dijabetičarima s mikroalbuminurijom i kada nemaju povišen krvni tlak.[48] Posebno je zanimljiva trogodišnja studija koja je uspoređivala utjecaj kaptoprila i nifedipina na progresiju KBZ-a i krvni tlak. Nakon dvije godine nije bilo nikakvih razlika u utjecaju na progresiju KBZ-a. Međutim, u 3. godini u nifedipinskoj skupini 5 puta više bolesnika završilo je na dijalizi.[49]

U studiji RENAAL[50] ispitivan je utjecaj losartana, BAT_1-RAII na udvostručenje serumskog kreatinina, na razvoj završnog stadija KBZ-a i na fatalni ishod bolesnika sa ŠB tipa 2, arterijskom hipertenzijom i uznapredovalim KBZ-om (serumski kreatinin 1,5–3,0 mg/dL; n=1513). Tijekom praćenja od prosječno 3,4 godine u losartanskoj skupini završni stadij KBZ-a razvio se u 28, a udvostručenje kreatinina u 25% manje bolesnika nego u skupini koja je bila bez losartana (bolesnici obiju skupina uzimali su i niz drugih antihipertenziva). Za prevenciju razvoja završnog stadija KBZ-a trebalo je liječiti 16 bolesnika tijekom promatranog razdoblja. Između dvije skupine bolesnika nije bilo razlike u pobolijevanju i smrtnosti od srčanožilnih bolesti. Studija IDNT[51] uspoređivala je utjecaje BAT_1RAII, irbesartana i blokatora kalcijskih kanala, amlodipina, na daljnji tijek bubrežnog zatajenja u bolesnika sa ŠB tipa 2 i hipertenzijom, s 24-satnom proteinurijom iznad 900 mg i s kreatininom između 1,0 i 3,0 mg/dL (ž) odnosno između 1,2 i 3,0 mg/dL (m) tijekom prosječno 2,6 godina. U irbesartanskoj skupini (n=579) kreatinin je udvostručilo 16,9% bolesnika, završni stadij KBZ-a razvio se u njih 14,2%, a umrlo je 15,0%, u amlodipinskoj skupini (n=567) 25,4%, 18,3% odnosno 14,6%, a u placebnoj skupini (n=569) 23,7%, 17,8 odnosno 16,3%. Bolesnici se nisu razlikovali po prosječnim vrijednostima krvnog tlaka, a ni po uzimanju drugih antihipertenziva. Studija IRMA,[52] vrlo slična prethodnoj, uspoređivala je utjecaj na proteinuriju irbesartana u dozama od 150 i 300 mg na dan s placebom, u bolesnika sa ŠB tipa 2, mikroalbuminurijom, arterijskom hipertenzijom i s kreatininom ispod 1,5 (m) odnosno 1,1 mg/dL (ž) tijekom 2 godine. U placebnoj skupini (n=201) u 14,9% bolesnika mikroalbuminurija je »prešla« u patološku proteinuriju, u skupini koja je uzimala 150 mg irbesartana (n=195) u njih 9,7%, a u skupini koja je uzimala 300 mg irbesartana (n=194) samo u njih 5,2%. U placebnoj skupini albuminurija je smanjena za 2%, u skupini koja je uzimala 150 mg irbesartana za 24%, a u skupini koja je uzimala 300 mg irbesartana za 38%. Normoalbuminurija je uspostavljena u placebnoj skupini u 21% bolesnika, u skupini koja je uzimala 150 mg irbesartana u 24%, a u skupini koja je uzimala 300 mg irbesartana u 34% bolesnika. Studija CALM[53] dokazala je da su kandesartan, BAT_1RAII i lizinopril IACE jednako učinkoviti u liječenju mikroalbuminurije i sniženju krvnog tlaka u bolesnika sa ŠB tipa 2, arterijskom hipertenzijom i KBZ 3. stadija. Usporedba BAT_1RAII, telmisartana i IACE, enalaprila, u bolesnika sa ŠB tipa 2, s GFR iznad 70 ml/min/1,73 m^2 tjelesne površine i serumskim kreatininom ispod 140 μmol/L pokazala je da je nakon 5 godina liječenja smanjenje bubrežne funkcije bilo vrlo slično (pad GFR u bolesnika liječenih telmisartanom za 17,9, a u bolesnika liječenih enalaprilom za 14,8 ml/min/1,73 m^2 tjelesne površine) (studija DETAIL).[54] Studija MARVAL je posebna, jer je između ostalog pokazala da valsartan smanjuje mikroalbuminuriju i u normotenzivnih i u hipertenzivnih bolesnika sa ŠB tipa 2, da je postotno sniženje mikroalbuminurije značajno veće uz valsartan (44%) nego uz amlodipin (8%) te da je uz valsartan čak 29,9% bolesnika normaliziralo mikroalbuminuriju.[55] Aliskiren, blokator renina, dodan losartanu, u bolesnika sa ŠB tipa 2, sa arterijskom hipertenzijom, s GFR iznad 30 ml/min/1,73 m^2 tjelesne površine i s omjerom albumina i kreatinina u jutarnjem urinu iznad 300 mg/g kreatinina, nakon 6 mjeseci doveo je do smanjenja omjera albumina i kreatinina u urinu za 20%. Nadalje, uz aliskiren 24,7% bolesnika je ovaj omjer smanjilo za bar 50%, a u skupini koja je ostala na losartanu samo njih 12,5%. U aliskirenskoj skupini sistolički tlak je bio niži za samo dva, a dijastolički za samo jedan mmHg pa autori zaključuju da je aliskiren renoprotektivan neovisno o utjecaju na krvni tlak (studija AVOID).[56] Pimagedin, inhibitor stvaranja AGE bio je učinkovit u smanjenju proteinurije bolesnika sa ŠB tipa 1, ali ne i u usporenju gubitka bubrežne funkcije u usporedbi s placebom.[57]

Bubrežna anemija nastaje u većine bolesnika s KBZ-om 3. stadija,[58] uglavnom zbog manjka eritropoetina, u dijabetičara ranije[59] i češće[60,61] nego u nedijabetičara istog stadija KBZ-a. Niz studija pokazao je da korekcija anemije huma-

nim rekombinantnim eritropoetinom (rHu-Epo) usporava daljnji gubitak bubrežne funkcije.[62–64] Jungers i sur.[62] zaključili su da je početak liječenja KBZ-om dijalizom u bolesnika kojima je bubrežna anemija korigirana rHu-Epom odgođen prosječno za 6 mjeseci. Keane i sur.[63] su tražeći čimbenike koji dovode do udvostručenja serumskog kreatinina ili do razvoja završnog stadija KBZ-a u bolesnika sa ŠB tipa 2, dokazali u već spomenutoj studiji RENAAL da je samo 20% bolesnika s Hgb iznad 138, a čak 60% njih s Hgb ispod 112 g/L udvostručilo kreatinin ili završilo na dijalizi. Ritz i sur.[64] imali su cilj odrediti uz ostalo je li rana (početak liječenja bubrežne anemije rHu-Epom prije nego Hgb padne ispod 105 g/L) i potpuna korekcija anemije rHu-Epom (ciljni Hgb je 130–150 g/L) u bolesnika sa ŠB tipa 1 i 2 i KBZ-om (klirens kreatinina iznad 30 mL/min) ima bolje učinke na gubitak bubrežne funkcije od kasne (početak liječenja bubrežne anemije rHu-Epom tek kada Hgb padne ispod 105 g/L) i djelomične korekcije anemije (ciljni Hgb 105–115 g/L). Zaključili su da rana i potpuna korekcija anemije u šećernih bolesnika s KBZ-om 1.–3. stupnja, kad je posrijedi gubitak preostale bubrežne funkcije, ne donosi dodatne učinke.

Poremećaji metabolizma lipoproteina vrlo su česti u bolesnika sa ŠB i prije nastanka bubrežnog zatajenja. Dovode do gubitka bubrežne funkcije ne samo ubrzanjem procesa ateroskleroze nego i poticanjem stvaranja glomeruloskleroze i promjena u bubrežnom intersticiju.[65] Metaanaliza 13 kontroliranih studija pokazala je da statini u bolesnika s KBZ-om smanjuju proteinuriju i usporavaju gubitak preostale bubrežne funkcije.[66] Nakamura i sur.[67] pak nisu našli da statini smanjuju albuminuriju i usporavaju gubitak GFR u bolesnika s KBZ-om i ŠB tipa 1. To je uspjelo Lamu i sur.[68] u bolesnika sa ŠB tipa 2. Zbog svega navedenog sada su primarna i sekundarna prevencija srčanožilnih bolesti glavni razlog liječenja poremećaja metabolizma lipoproteina u šećernih bolesnika.[69]

Dijeta siromašna proteinima usporava gubitak bubrežne funkcije i smanjuje albuminuriju, više u dijabetičara nego u nedijabetičara s KBZ-om.[70,71] Jedno komparativno ispitivanje pokazalo je da i umjereno ograničenje unosa proteina značajno smanjuje rizik od nastanka završnog stadija KBZ u bolesnika sa ŠB tipa 1 i KBZ-a 2. stadija.[72] Proteini dovode do oštećenja bubrežne funkcije povećanjem GFR i intraglomerularnog tlaka. Zbog toga se preporučuje da bolesnici sa ŠB i KBZ-om 1.–4. stupnja unose 0,8 g proteina/kg tjelesne težine na dan te da proteinima ne osiguravaju više od 20% dnevno potrebnih kalorija.[73]

Tablica 2. *Prevencija dijabetičke nefropatije*
Table 2. *Prevention of diabetic nephropathy*

1. intenzivna regulacija glukoze /intensive glucose regulation
2. kontrola visokoga krvnog tlaka /high blood pressure control
3. inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima/angiotensin-converting enzyme inhibitors
4. blokatori receptora angiotenzina II/ angiotensin II receptor blockers
5. inhibitori renina/renin inhibitors
6. korekcija renalne anemije eritropoetinom/renal anemia correction with erythropoietin
7. regulacija poremećaja lipoproteina plazme/plasma lipoprotein disorders control
8. smanjenje unosa bjelančevina/protein intake lowering
9. prestanak pušenja/smoking cessation
10. inhibitori stvaranja krajnjih proizvoda glikozilacije glukoze/inhibitor of formation of advanced glycation end products

Bitan je i prestanak pušenja. Jedna mala studija pokazala je da su pušači sa ŠB tipa 2, liječeni IACE, tijekom 5 godina imali značajno više godišnje smanjenje GFR od ŠB tipa 2 nepušača i onih koji su prestali pušiti te da ih je više iz mikroalbuminurije prešlo u patološku proteinuriju.[74]

Renoprotekcija daje bolje rezultate kada se primijeni u ranim stadijima KBZ-a. Očito je da su morfološke i funkcionalne promjene bubrega bolesnika sa ŠB reverzibilne samo do određenih granica. Zanimljivo je da bubrežne bolesti sporije progrediraju u žena nego u muškaraca i da su IACE bolji renoprotektori u žena nego u muškaraca.[75]

Prevalencija dijabetičke nefropatije

U novije vrijeme ŠB je najčešći uzrok nastanka završnog stadija KBZ-a. Prosječno u 30–40% novih bolesnika sa završnim stadijem KBZ-a uzrok nastanka je ŠB.[28] U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) taj je udio još i veći, iznad 40%,[20] a gotovo 50% njihovih dijalizom liječenih bolesnika ima DN, bar kao djelomični uzrok nastanka bubrežnog zatajenja.[22] Dominiraju bolesnici sa ŠB tipa 2. Čine više od 80% šećernih bolesnika među bolesnicima s ovim stadijem KBZ-a,[20] iako ima autora koji navode znatno niži udio zbog toga što mnogi bolesnici sa ŠB tipa 2 umiru od srčanožilnih komplikacija i prije nastanka ovog stadija bubrežnog zatajenja.[22] U Europi je udio bolesnika sa završnim stadijem KBZ-a nastalim zbog ŠB znatno niži. U Francuskoj je i 1998. godine ŠB bila uzrok nastanka završnog stadija KBZ-a u samo 20,6% bolesnika.[76] U to vrijeme pretpostavljalo se da incidencija ŠB sa završnim stadijem KBZ-a u Europi neće na kraju 2. milenija biti viša od 40 bolesnika na milijun stanovnika godišnje,[77] što je oko 3,5 puta niža incidencija od incidencije u SAD.[78] ŠB nije najučestalija bolest koja dovodi do nastanka KBZ-a. Mnogo učestalija od nje je arterijska hipertenzija, a odgovorna je za nastanak završnog stadija KBZ-a samo nešto više od 25% novih bolesnika[79] (arterijsku hipertenziju ima približno milijarda ljudi).[80,81]

Ne tako davno Caramori i Mauer[20] pisali su da oko 0,5% populacije SAD-a i Srednje Europe ima ŠB tipa 1. Prevalencija i incidencija su veće u Skandinaviji, posebice u Finskoj (godišnja incidencija je 35 bolesnika na 100 000 djece mlađe od 14 godina),[82] a manja u zemljama Južne Europe i u Japanu.[20] Svejedno, utjecaj zemljopisne širine nije bitan pa tako Estonija,[83]susjed Finske ima incidenciju ŠB tipa 1 tri puta manju, a Sardinija,[84] s Makedonijom sličnih zemljopisnih oznaka (Makedonija ima od svih europskih zemalja najnižu incidenciju ŠB tipa 1, svega 2–3 oboljela djeteta godišnje na njih 100 000 u dobi do 14 godina)[85] imaju incidenciju vrlo sličnu onoj u Finskoj i bitno višu od ostalih regija Italije.[84] Učestalost ŠB tipa 2 veća je od učestalosti ŠB tipa 1 oko 9 puta.[20] Langone[22] pak procjenjuje da ŠB ima oko 3,1% populacije SAD-a, a njihov Savjetodavni odbor Nacionalnoga nefrološkog društva za ŠB i KBZ 7%, što čini oko 21 milijun stanovnika.[86] U Europi ŠB ima oko 8,4% odraslih.[78] Pretpostavlja se da će 2025. godine ŠB imati 9,8% odraslih Europljana.[78] Procijenjeno je da je krajem 2. milenija u svijetu bilo oko 150 milijuna šećernih bolesnika,[87] a pretpostavlja se da će se njihov broj podvostručiti do 2030. godine, s najvišom prevalencijom na Bliskom istoku, u supsaharskoj Africi i Indiji.[88] Skupina talijanskih autora zabilježila je tijekom samo 3 godine porast broja bolesnika sa ŠB u jednoj regiji sjeveroistočnog dijela zemlje za više od 10% (prevalencija među muškarcima porasla je s 38,3 na 43,2 na 1000 muškaraca, a među ženama s 34,7 na 38,1 na 1000 žena).[89] Fleming i sur.[90] zabilježili su prevalenciju ŠB u 8

europskih zemalja među ispitanicima u dobi od 45 do 67 godina od 33,3 do 58,1 na 1000 muškaraca, a od 21 do 53 na 1000 žena.

DN se razvija u 25–35% bolesnika sa ŠB, neovisno je li posrijedi ŠB tipa 1 ili 2.[20] Tijekom 2004. godine u SAD-u započelo je liječenje dijalizom 339 bolesnika na milijun stanovnika, u Njemačkoj 194, u Južnoj Europi 129, a u Sjevernoj 110.[91] Udio bolesnika sa ŠB bio je 149 na milijun stanovnika u SAD, 66 u Njemačkoj, 28 u Južnoj i 24 u Sjevernoj Europi.[91] Prema podacima iz Hrvatskog registra nadomještanja bubrežne funkcije liječenje dijalizom tijekom 2005. godine započela su 144 bolesnika na milijun stanovnika, a udio bolesnika sa ŠB iznosio je 30%.[92]

Rezultati renoprotekcije

Između 2002. i 2004. godine broj novih bolesnika u kojih se razvio završni stadij KBZ-a zbog ŠB u SAD-u smanjen je za 2,1%.[91] Ili, još bolji pokazatelj: 1996. godine završni stadij KBZ-a razvio se u 305 od 100.000 bolesnika sa ŠB, a 2002. godine u njih samo 232.[78] Ali, pitanje je hoće li ovakav trend imati i druge zemlje ili će se u nekima od njih, kao što je Njemačka, još jedno vrijeme bilježiti porast stope incidencije dijabetičnih bolesnika u kojih se razvija završni stadij KBZ-a.[91] Moguće je da su skandinavske zemlje već davno postigle rezultate renoprotekcije, jer se zna da bijelci ove regije imaju istu stopu KBZ-a kao i bijelci u SAD-u, a dva puta manje ih prijeđe u završni stadij KBZ-a.[93]

Zaključak

DN je najozbiljnija mikrovaskularna komplikacija bolesnika sa ŠB. U razvijenim zemljama glavni je razlog nastanka završnog stadija KBZ-a. Iako genskim čimbenicima pripada vodeća uloga u njezinu nastanku, utjecajem preko niza negenskih čimbenika moguće je usporiti ili spriječiti tijek DN k završnom stadiju KBZ-a. To je dovoljan razlog da primjena poznatih, ali i iznalaženje mogućih novih renoprotektivnih mjera u ove skupine bolesnika postane obveza svih onih koji se za njih skrbe.

LITERATURA

1. *Powers AC.* Diabetes mellitus. U: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hausser SL, Jameson JR, ur. Harrison's principles of internal medicine, 16. izd. McGraw Hill New York–Chicago–San Francisco–Lisbon–London–Madrid–Mexico City–New Delhi–San Juan–Seoul–Singapore–Sydney–Toronto 2005; str. 2152–80.
2. *Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B i sur.* Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. Diabetes 1999;48:150–7.
3. *Turner R, Stratton I, Horton V i sur.* UKPD S25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study Group. Lancet 1997:350:1288–93.
4. *Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR.* Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. Diabetes 1993;42:359–62.
5. *Davis T, Zimmet PZ, Davis W, Bruce D, Fida S, Mackay I.* Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in diabetic patients from a multiethnic Australian community: the Fremantle Diabetes Study. Diabet Med 2000;17:667–74.
6. *Pietropaolo M, Barinas-Mitchell E, Pietropaolo SL, Kuller LH, Trucco M.* Evidence of islet cell autoimmunity in elderly patients with type 2 diabetes. Diabetes 2000;49:32–8.
7. *Kobayashi T, Nakanishi K, Okubo M, Murase T, Kosaka K.* GAD antibodies seldom disappear in slowly progressive IDDM. Diabetes Care1996;19:1031.
8. *Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, Groop LC, Usitupa MI.* GAD antibodies in NIDDM: ten-year follow-up from the diagnosis. Diabetes Care 1995;18:1557–65.
9. *Tripathy D, Carlsson AL, Lehto M, Isomaa B, Tuomi T, Groop L.* Insulin secretion and insulin sensitivity in diabetic subgroups: studies in the prediabetic and diabetic state. Diabetologia 2000;43:1476–83.
10. *Tuomi T.* LADA in adults: how does it differ from type 1 diabetes? Int Diabetes Monitor 2005;17:1–5.
11. *Dahlquist G, Blom L, Tuvemo T, Nystrom L, Sandstrom A, Wall S.* The Swedish childhood diabetes study: results from a nine year case register and a one year case-referent study indicating that type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus is associated with both type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus and autoimmune disorders. Diabetologia 1989;32:2–6.
12. *Ramachandran A, Snehalatha C, Premila L, Mohan V, Viswanathan M.* Familial aggregation in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a study from south India. Diabet Med 1990;7:876–9.
13. *Quatraro A, Consoli G, Magno M, Caretta F, Ceriello A, Giugliano D.* Analysis of diabetic family connection in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). Diabetes Metab 1990;16:449–52.
14. *Tuomi T.* Type 1 and type 2 diabetes. What do they have in common? Diabetes 2005;54(supll 2):S40–S45
15. *Li H, Isomaa B, Almgren P, Taskinen MR, Groop L, Tuomi T.* Consequences of a family history of type 1 or type 2 diabetes on the phenotype of patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2000;23:589–94.
16. *Forsblom CM, Sane T, Groop PH, i sur.* Risk factors for mortality in type II (non-insulin dependent) diabetes: evidence of a role for nephropathy and protective effect of HLA-DR4. Diabetologia 1998;41:1253–62.
17. *Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE i sur.* Diabetes prevention program research group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346–9.
18. *Bakris GL.* A practical approach to achieving recommended blood pressure goals in diabetic patients. Arch Intern Med 2001;161:2661–7.
19. *Breyer J.* Diabetic nephropathy. U: Greenberg A, Cheung AK, Coffmann TM, Falk RJ, Jennette JC, ur. Primer on Kidney Diseases, 2. izd. San Diego–London–New York–Boston–Sydney–Tokyo–Toronto, Academic Press 1998;215–20.
20. *Caramori ML, Mauer M.* Pathogenesis and pathophysiology of diabetic nephropathy. U: Greenberg A, Cheung AK, Coffmann TM, Falk RJ, Jennette JC, ur. Primer on Kidney Diseases, 4. izd. San Diego–London–New York–Boston–Sydney–Tokyo–Toronto, Academic Press 2005; 241–8.
21. *American Diabetes Association.* Diabetic nephropathy. Diabetes Care 1999;22(suppl 1):S66–S69.
22. *Langone A, Lewis J.* Diabetes. Hamodialysis for end-stage diabetic nephropathy. U: Nissenson AR, Fine RN. Dialysis therapy (3rd edition). Hanley & Belfus Inc./Philadelphia 2002:425–9.
23. *Kuroki T, Isshiki K, King G.* Oxidative stress: The lead or supporting actor in the pathogenesis of diabetic complications. J Am Soc Nephrol 2003:14:S216–S220.
24. *Alsancak S, Aydin M, Yildiz A, Salman S, Seckin S.* No association between oxidative stress and IL-6 in NIDDM patients with nephropathy. Folia Biologica 2003;49:235–7.
25. *Beisswenger P, Drummond K, Nelson R, Howell S, Szwergold B, Mauer M.* Susceptibility to diabetic nephropathy is related to dicarbonyl and oxidative stress. Diabetes 2005:54:3274–81.
26. *Marshall S.* Recent advances in diabetic nephropathy. Clin Med 2004; 4:277–82.
27. *McGowan TA, Ziyadeh FN.* Clinical course and management of diabetic nephropathy. U: Greenberg A, Cheung AK, Coffmann TM, Falk RJ, Jennette JC. Primer on Kidney Diseases (4th edition) Academic Press San Diego – London – New York – Boston – Sydney – Tokyo – Toronto 2005;249–55.
28. *Schernthaner G.* Kidney disease in diabetology. Nephrol Dial Transplant 2007;22:703–7.
29. *Krolewski M, Eggers PW, Warram JH.* Magnitude of end-stage renal disease in IDDM: a 35 year follow-up study. Kidney Int 1996;50:2041–6.
30. *Conway RB, Savage DA, Maxwell AP.* Identifying genes for diabetic nephropathy – current difficulties and future directions. Nephrol Dial Transplant 2006;21:3012–7.
31. *Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group.* Effect of intensive therapy on the development and progression on diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Kidney Int 1995;47:1703–20.
32. KDOQI Clinical Practise Guidelines and Clinical Practise Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2007;49(2)(suppl 2):S13–S19.
33. *Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E i sur.* Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995;28: 103–17.
34. *Oomichi T, Emoto M, Tabata T i sur.* Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis. Diabetes Care 2006;29(7):1496–500.

35. *Bild D, Teutsch SM.* The control of hypertension in persons with diabetes: a public health approach. Public Health Rep 1987;102:522:9.
36. *Bakris GL.* Progression of diabetic nephropathy: a focus on arterial pressure level and methods of reduction. Diabetes Res Clin Pract 1998; 39(suppl)35–43.
37. *Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW.* The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. N Engl J Med 1998;338:645–52.
38. *Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH i sur.* For the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators: Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. N Engl J Med 1999;340(9):677–84.
39. *United Kingdom Prospective Diabetes Study (KKPDS) Group.* Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br Med J 1998;317:703–13.
40. *Peterson JC, Adler S, Burkart JM i sur.* Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease Study. Ann Intern Med 1995;123:754–62.
41. *xxx.* The sixt report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997;157:2413–46.
42. *Gensevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MF, de Zeeuw D, de Jong PE.* Antiproteinuric effect of blood-pressure lowering agents: a meta-analysis of comparative traials. Nephrol Dial Transplant 1995;10:1963–74.
43. *Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ, Liao M, Keane WF.* Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. Ann Intern Med 1993;118:129–38.
44. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for The Collaborative Study Group.* The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993;329:1456–62.
45. *The GISEN Group.* Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. Lancet 1997;349: 1857–63.
46. *Maschio G, Alberti D, Janin G i sur.* for the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. Effect of the angiotenzin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. N Engl J Med 1996; 334:939–45.
47. *Chan JC, Critchley JA, Tomlinson B, Chan TY, Cockram CS.* Antihypertensive and anti-albuminuric effects of losartan potassium and felodipine in Chinese elderly hypertensive patients with or without non-insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Nephrol 1997;17:72–80.
48. *Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M.* Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. Arch Intern Med 1996;156:286–9.
49. *Zucchelli P, Zuccala A, Borghi M i sur.* Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. Kidney Int 1992:42:452–8.
50. *Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D i sur.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861–9.
51. *Lewis EJ, Hinsicker LG, Clarke WR i sur.* Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345(12):851–60.
52. *Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J i sur.* The effect of Irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345(12):870–8.
53. *Mogensen EC, Neldam S, Tikkanen I i sur.* Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. Br Med J 2000; 321:1440–4.
54. *Rippin J, Bain SC, Barnett AH.* Rationale and design of Diabetes Exposed to Telmisartan And enalapIL (DETAIL) study. J Diabetes Complications 2002;16:195–200.
55. *Viberti G, Wheeldon NM, for the MARVAL study investigators.* Microalbuminuria Reduction with Valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. A blood pressure independent effect. Circulation 2002;106: 672–8.
56. *Parving HH, Persson F, Lewis JB i sur.* Aliskiren combined with Losartan in type 2 Diabetes and nephropathy (AVOID study – Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes study) N Engl J Med 2008; 358(23):2433–46.
57. *Bolton K, Cattran D, Williams M i sur.* Randomized trial of an formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. Am J Nephrol 2004;24:24–32.
58. *Locatelli F, Aljama P, Barany P i sur.* European Best Practise Guidelines Working Group: Revised European best practise guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 2004;19(suppl 2):ii1–ii47.
59. *Kazmi WH, Kausz AT, Khan S i sur.* Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. Am J Kidney Dis 2001;38:803–12.
60. *Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C i sur.* Anemia in patients with type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4359–63.
61. *Li Vecchi M, Fuiano G, Francesco M, i sur.* Prevalence and severity of anemia in patients with type 2 diabetes nephropathy and different degrees of chronic renal insufficiency. Nephron Clin Pract 2007;105: c62–c67.
62. *Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, Robino C, Nguyen AT, Nguyen KM.* Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2001;16:307–12.
63. *Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D i sur.* The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL study. Kidney Int 2003;63:1499–507.
64. *Ritz E, Laville M, Bilous RW i sur.* Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: Primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) study. Am J Kidney Dis 2007;49 (2):194–207.
65. *Keane WF.* Lipids and the kidney. Kidney Int 1994;46:910–20.
66. *Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL.* Effects of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. Kidney Int 2001;59:260–9.
67. *Nakamura T, Ushiyama C, Hirokawa K, Osada S, Shimada N, Koide H.* Effect of cerivastatin on urinary albumin excretion and plasma endothelin-1 concentrations in type 1 diabetes patients with microalbuminuria and dyslipidemia. Am J Nephrol 2001;21:449–54.
68. *Lam KS, Cheng IK, Janus ED, Pang RW.* Cholesterol lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy. Diabetologia 1995; 38:604–9.
69. KDOQI Clinical Practise Guidelines and Clinical Practise Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2007;49(2)(suppl 2):S88–S94.
70. *Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA.* A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. Am J Kidney Dis 1998;31:954–61.
71. *Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH.* The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: A meta-analysis. Ann Intern Med 1996;124:627–32.
72. *Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH.* Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. Kidney Int 2002;62:220–8.
73. *KDOQI Clinical Practise Guidelines and Clinical Practise Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease.* Am J Kidney Dis 2007;49(2) (suppl 2):S95–S107.
74. *Kantima P, Khaled H, Temduang C i sur.* Continued smoking exacerbates but cessation ameliorates progression of early type 2 diabetic nephropathy. Am J Medic Sci 2008;335(4):284–91.
75. *Ruggenenti P, Perna A, Zoccali C i sur.* Chronic proteinuric nephropathies. II Outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients: differences between women and men in relation to the ACE gene polymorphism. J Am Soc Nephrol 2000;11:88–96.
76. *Jungers P, Choukroun G, Robino C i sur.* Epidemiology of end-stage renal disease in the Ile-de-France area: a prospective study in 1998. Nephrol Dial Transplant 2000;15(12):2000–6.
77. *van Dijk PC, Jager KJ, de Charro F i sur.* Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. Nephrol Dial Transplant 2001;16(6):1120–9.
78. *Friedman EA, Friedman AL.* Is there really good news about pandemic diabetic nephropathy? Nephrol Dial Transplant 2007;22:681–3.
79. *Kidney Disease of Diabetes.* National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health NIH Publication No. 06-3925, March 2006:1–5.
80. *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR i sur.* National Heart, Lung and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003;289:2560–671.
81. *U.S. Renal Data System.* USRDS 2004 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2004.
82. *Tuomilehto J, Podar T, Brigis G i sur.* Comparison of the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in childhood among five Baltic populations. Int J Epidemiol 1992;21:518–27.
83. *Trevisan R, Vedovato M, Tiengo A.* The epidemiology of diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant 1998;13(suppl 8):2–5.

84. *Muntoni S, Songini M.* Sardinian Collaborative Group of IDDM. High incidence rate of IDDM in Sardinia. Diabetes Care 1995;18:1600–1.
85. *Kocova M, Trucco M, Konstantinova M, Dorman JS.* A cold spot of IDDM incidence in Europe: Macedonia. Diabetes Care 1993;16: 1236–40.
86. KDOQI Clinical Practise Guidelines and Clinical Practise Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2007;49(2)(suppl 2):S13–S19.
87. *King H, Aubert RE, Herman WH.* Global burden of diabetes, 1995–2005; prevalence, numerical estimates and projections. Diabetes Care 1998;21:1414–31.
88. *Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H.* Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047–53.
89. *Brocco S, Visentin C, Fedeli U i sur.* Monitoring the occurence of diabetes mellitus and its major complications: the combined use of different administrative databases. Cardiovasc Diabetol 2007;6:5–14
90. *Fleming DM, Schellevis FG, Van Casteren V.* The prevalence of known diabetes in eight European countries. Eur J Public Health 2004;14:10–4.
91. *Jager K, van Dijk PCW.* Has the rise in the incidence of renal replacement therapy in developed countries come to an end? Nephrol Dial Transplant 2007;22:678–80.
92. *Čala S.* Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije. Izvještaj za 2005. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju. Podaci dostupni na: http://www.hdndt.org.
93. *Hallan SI, Coresh J, Astor BC i sur.* International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and end-stage renal disease risk. J Am Soc Nephrol 2006;17:2275–84.

* * *

Vijesti
News

UMEMPS 2009. – CROATIA

32nd UMEMPS CONGRESS

UNION of MIDDLE EASTERN and MEDITERRANEAN PEDIATRIC SOCIETIES

www.eridan.hr/umemps

Hotel »Croatia«, Cavtat
30th September — 3rd October 2009

Predsjednik Organizacijskog odbora: Prof. dr. sc. Vjekoslav Krželj
Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split
21000 Split, Spinčićeva 1
Tel. 021 556-793; fax 021 556-590
E-mail: krzelj@kbsplit.hr

Kongresni servis: Eridan, Fuležina 12, 21216 Kaštel Stari
Tel. 021 231-977; 021 231-655; fax 021 231-397
E-mail: eridan@eridan.hr; www.eridan.hr

Svim društvima i podružnicama HLZ!

Knjiga »Liječnici u trećoj dobi« u izdanju Hrvatskog društva umirovljenih liječnika HLZ-a može se kupiti kod gdje Draženke Kontek u HLZ-u, Šubićeva 9 (molimo kontaktirati je na tel. 01/4693-300) ili uplatom od 100 kuna na žiro račun 2360000-1101214818 pozivom na broj 268-97 i naznakom »za knjigu«.

Narudžbom od 10 primjeraka na više ostvaruje se popust od 20% pa je tada cijena knjige 80 kuna.

Knjiga se može kupiti i u svim knjižarama naklade »Ljevak«.



Osvrti
Editorials

STRUČNA MEDICINSKA POGREŠKA – SLOVENSKA STAJALIŠTA I ISKUSTVA

MEDICAL ERROR – SLOVENIAN STANDPOINTS AND EXPERIENCE

MIRAN VRABL*

Deskriptori: Medicinske pogreške; Nesavjesno liječenje, vještačenje; Informiran pristanak; Slovenija

Sažetak. Najrazličitiji izrazi primjenjuju se za nepoželjne posljedice koje nastaju tokom liječenja s trajnim posljedicama za bolesnika, a kako bi se izbjegao određeni postupak koji nije sukladan algoritmima, nazvani su stručnom medicinskom pogreškom. Sa stajališta pacijenta koji doživi trajne posljedice ili čak umre zbog nestručnih radnja potpuno je svejedno kako se ti postupci nazivaju. Dok ne nastupi smrt, moguće je ublažiti trajne posljedice odštetom na bazi osiguranja u okviru građanskopravne odgovornosti liječnika za štetu. Što brže priznanje da je do stručne pogreške došlo, otvoren razgovor s pacijentom i njegovom rodbinom i naknada štete baza su za održavanje povjerenja u kristalnom odnosu pacijent-liječnik. Posebna pažnja mora biti posvećena informiranom pristanku. Tek kad je pacijentu detaljno objašnjena situacija oko pojedinog liječenja ili kirurškog zahvata, i to pravodobno i u adekvatnom opsegu, može se pacijent slobodno i samostalno odlučiti o njegovu prihvaćanju. Liječnik je taj koji mora dokazati da je taj postupak bio adekvatno izveden.

Descriptors: Medical errors; Malpractice; Expert testimony; Informed consent; Slovenia

Summary. Different terms are used for adverse events which occur during the treatment with permanent consequences for a patient, in order to avoid calling a procedure not in concord with the algorithm a medical error. From the viewpoint of a patient suffering lasting consequences or even dying because of malpractice, it is totally irrelevant what these procedures are called. Until death occurs, lasting consequences may be alleviated through indemnity insurance related to civil liability of physicians for malpractice. Prompt admission that medical error has occurred, candid discussion with the patient and his family and indemnity payment are essential for maintenance of trust in the relation patient-physician. Special attention should be paid to informed consent. Only when the details of a particular treatment or surgical procedure have been explained to a patient, timely and in adequate extent, can the patient freely and independently decide upon its acceptance. Physician is the one who should prove that the procedure has been properly performed.

Liječ Vjesn 2009;131:226–229

Zbog stručnih medicinskih pogrešaka godišnje umre više pacijenata nego ukupno zbog prometnih nesreća, srčanog infarkta i nekih vrsta tumora. Ti brojevi dosežu godišnje u bolnicama samo u Italiji između 14.000 i 50.000, odnosno dnevno, zbog liječničkih pogrešaka umre 90 pacijenata.[1]

Takve vrste stručnih pogrešaka koštaju samo talijanski zdravstveni sustav 10 milijarda eura godišnje, što je 1% talijanskog bruto nacionalnog dohotka. Posljedično je godišnje u Italiji 25.000 tužbi protiv liječnika i bolnica.

Godišnje dovezu u bolnice u Italiji 8 milijuna ljudi, od njih 340 tisuća napusti bolnicu s posljedicama ili bolestima koji proizlaze iz stručnih pogrešaka. Od tih pogrešaka, unatoč tomu što liječnici imaju sve bolju opremu, 16,5% prouzrokuju ortopedi, 13% onkolozi, 10,8% ginekolozi i 10,6% kirurzi. Pri tome su najčešće pogreške pri postavljanju dijagnoze.

Od svih pogrešaka 32% nastaje u operacijskim salama, premda su samo za 15% smrtnih ishoda odgovorni liječnici odnosno medicinsko osoblje. Greške u organizaciji i vođenju bolnica, problemi sigurnosnih sistema i nedostatak komunikacija između liječnika i pacijenta uzrokuju također fatalne posljedice.

Razvidno je da su stručne liječničke pogreške postale problem broj jedan modernih zdravstvenih sistema.[2]

Liječničke su pogreške globalni problem, tako su u Austriji analitičari ustanovili da 7–10 liječnika ima manjkavu kvalifikaciju za obavljanje svog posla. Stručna nekompetentnost, nedostatak interesa i koncentracije, preopterećenost odnosno stres i vlastite psihičke i fizičke teškoće samo su neki od faktora zbog kojih liječnici zakažu.

U svemu tome je posebno tragično da liječničke pogreške uzrokuju ljudsku patnju. Tragično je da liječnici vrlo rijetko priznaju svoju pogrešku. Samo po sebi bi bilo prirodno da liječnici priznaju svoje pogreške i pokušaju smanjiti njihove posljedice pravednom nagodbom na osnovi osiguranja iz građanske odgovornosti. Na žalost tomu nije tako jer je taština ta koja igra posebnu ulogu i blokira procese priznanja vlastitih pogrešaka.

Liječničke su pogreške tjelesno oštećenje u pravnom smislu, a svako je tjelesno oštećenje kriminalni čin. Zbog toga je zadatak svake civilizirane države da sankcionira takve kriminalne radnje, posebno jer se radi o povjerenju u kojem je pacijent ovisan o svom liječniku, a povjerenje se u slučaju stručnih pogrešaka zapravo zlorabi.

Kakva je situacija u Sloveniji?

U Sloveniji ne postoji ni jedna točna statistika koja bi ilustrirala godišnji broj stručnih pogrešaka, isto tako ne po-

* **Odjel za medicinsko-cenzorske poslove Zavarovalnice Maribor, d.d.** (prim. doc. dr. Miran Vrabl, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. doc. dr. M. Vrabl, Odjel za medicinsko-cenzorske poslove Zavarovalnice Maribor, d.d., Maribor, Slovenija

Primljeno 18. prosinca 2008., prihvaćeno 1. travnja 2009.

stoji statistika o postignutim nagodbama preko osiguravatelja za učinjene i priznate liječničke pogreške. Ako se poslužimo statističkim podacima iz Italije, Švicarske i Njemačke, utvrdit ćemo da je u biti iskazani broj stručnih pogrešaka samo vrh sante pri čemu je šira javnost o tome informirana samo u eklatantnim, publiciranim slučajevima u kojima se vrlo rijetko objavljuju presude u kojima su liječnici proglašeni krivima za liječničku pogrešku. Mala država sa samo dvije velike zdravstvene ustanove, međusobna poznanstva, familijarnost i česta srodstva predstavljaju, u dvomilijunskoj državi koja ima izrazito zaštitničku ulogu Zbora liječnika, veliku teškoću za dokazivanje liječničkih pogrešaka.

Vrlo rijetko angažiranje tuđih stručnjaka-medicinskih vještaka opisanu situaciju dodatno otežava i postavlja oštećenog-pacijenta u nezavidan položaj u bitki sa snažno zaštićenim liječnikom odnosno njegovom radnom organizacijom u postupcima koji često traju više godina pa i desetljeća. Sistem u kojem pojedinac mora dokazivati zdravstvenom sistemu da je u konkretnom slučaju doživio oštećenje tijela zbog stručne medicinske pogreške zapravo je bitka Davida i Golijata, a istodobno uzrokuje pacijentu visoke troškove manje ili više poznatih odvjetničkih ureda. Pojedini odvjetnički uredi počinju se specijalizirati za područje postavljanja odštetnih zahtjeva zbog stručnih pogrešaka liječnika, iako im nedostaju liječnici sa specifičnim znanjima iz određenih medicinskih područja, koji bi bili spremni napraviti jasna, stručna medicinska vještačenja u kojima bi s obzirom na suvremeno stanje medicinskog znanja pojedine postupke određenih liječnika jasno označili stručnim pogreškama.[3]

Najčešći zaključci stručnih nadzora od strane Zbora liječnika za pojedinog liječnika, koji je osumnjičen da je napravio stručnu pogrešku jesu kako se nije radilo o grubom nemaru i stručnoj pogrešci, već da je došlo do komplikacije u tijeku liječenja.[5]

To je slaba utjeha za oštećenog pacijenta osobito ako je doživio oštećenje tijela s trajnim posljedicama, bez obzira na to kako pojedina komisija Zbora liječnika ili pojedini vještak u sudskom postupku nazove postupak zbog kojeg je, u suprotnosti sa suvremenom stručnom doktrinom i znanjem oštećeni doživio nepotrebne posljedice.[6]

Ugled i ponos pojedinih zdravstvenih ustanova i liječnika najvjerojatnije su glavna zapreka priznavanju stručnih pogrešaka. Unatoč tomu što se određeni postupci u dijagnosticiranju ili liječenju razlikuju od suvremenih stručnih stavova i algoritama, pokušava se postupak primijenjen kod određenog pacijenta opravdati iako je rezultirao dodatnom štetom i posljedicama.[7] Otvoreno priznavanje stručne pogreške i otvoreni razgovor s pacijentom, spremnost na umanjivanje posljedica u obliku odštete s naslova osiguranja odgovornosti pojedinog liječnika ili zdravstvene ustanove nedvojbeno će, ako se pogreška dogodi, skratiti i pojeftiniti postupak, spriječiti medijski odjek i sačuvati povjerenje u odnosu pacijent-liječnik, koje je danas posebno krhko. Svakako da liječnici kao i vodstvo zdravstvenih ustanova moraju biti u velikoj mjeri samokritični, dobrohotni i pravedni te istodobno imati najveći stupanj znanja iz područja svoje stručne aktivnosti.[8]

Ako u razvijenim društvenim sistemima postoje točna doktrinarna stajališta o tome što predstavlja liječničku pogrešku i što je u suprotnosti sa znanjem i principima liječenja kod pojedine bolesti ili ozljede, u Sloveniji to ne postoji. Ne postoji ni jedan udžbenik ni knjiga na slovenskome koja bi govorila o tome i taksativno navela stručne pogreške vezano uz pojedina medicinska područja, zbog čega u većini slučajeva dolazi do osobne procjene svakog vještaka što jest ili nije u konkretnom slučaju liječnička pogreška.

Primjeri kao amputirana zdrava dojka zbog krive dijagnoze, oštećenje velikih krvnih žila i živaca na sakrumu pri uvođenju troakara pri programskoj laparoskopiji, amputacija dijela jednjaka pri parcijalnoj strumektomiji zbog upotrebe nepravilnih instrumenata, neprepoznat kompartment sindrom i posljedična amputacija noge kod mladića, smrt zbog masivnog hematotoraksa i pneumotoraksa za vrijeme hospitalizacije zbog neizvršenih kontrolnih pretraga, samo su neke nedvojbene stručne pogreške koje rezultiraju fatalnim posljedicama za određenog pacijenta.

U takvim slučajevima definicija »da je došlo do komplikacija« primjer je krajnje neopravdane zaštite pojedinog liječnika osobito ako se pri tome upotrebljava medicinska neistina.

Informirani pristanak

Posebna stručna pogreška je izostavljanje informiranog pristanka prije primjene pojedinih dijagnostičkih i terapeutskih medicinskih postupaka.[9] Objašnjenje o tome što je potrebno napraviti kod određene bolesti ili ozljede, koji su mogući dijagnostički i terapeutski postupci, njihovi rizici i mogući ishodi, moraju prethoditi svakom liječenju. Tek na podlozi potpisanog objašnjenja i pristanka pacijenta liječnik smije započeti liječenje.[10]

To je posebno važno prije svakog medicinskog zahvata u tijelu, koji može završiti i smrtnim ishodom.

Prije zahvata liječnik si mora ostaviti dovoljno vremena za objašnjavanje pacijentu, a također za pacijentovu odluku nakon razmišljanja. Liječnik mora biti siguran da je pacijent objašnjenje razumio i posebno ga upozoriti na pojedine opasnosti koje mogu nastati ako se određeni medicinski postupak ne obavi.

Dijagnostički i terapeutski postupci u pacijentovu tijelu u biti predstavljaju tjelesnu ozljedu i za njih je potrebno dobiti prethodnu pacijentovu suglasnost. Ako pacijent nije dao takvu suglasnost, svaki zahvat u njegovo tijelo predstavlja protupravnu radnju (iznimka su stanja životne ugroženosti).

Pacijentu nije nužno tumačiti sve detalje mogućih komplikacija koje se iznimno rijetko javljaju ili detalje kirurškog postupka, ali mora dobiti osjećaj i informaciju o težini zahvata, o vrsti opterećenja koje predstavlja takav zahvat za njegov integritet, kao i o nužnosti promjene načina življenja tijekom liječenja i nakon njega. Pri tome mora biti upozoren i na najteže moguće rizike.

Ako pacijent ne dobije adekvatne informacije o određenome medicinskom zahvatu, situacija je jednaka kao da liječnik uopće nije dobio suglasnost za postupak. Liječnik mora detaljno objasniti koliko je postavljena dijagnoza sigurna odnosno objasniti diferencijalnodijagnostičke postupke i mogućnosti različitih pretraga vezano uz aktualno stanje struke. Ako liječnik predlaže operaciju bez dokazane dijagnoze i mimo stajališta medicinske struke, takva je suglasnost pacijenta ništavna.

Pacijent mora biti informiran o mogućim opasnostima zahvata, pri čemu učestalost pojedinih komplikacija nije odlučujuća, ali mu je potrebno objasniti nužnost postupka. Pri informiranom pristanku nije najbitnije navođenje komplikacija i učestalosti negativnog ishoda, već naglasak mora biti na objašnjavanju životnih rizika i nastavku pacijentova života vezano uz određenu zdravstvenu situaciju.

Specifične rizike koji se rijetko pojavljuju nužno je objasniti samo ako oni jako ugrožavaju život i zdravlje. Također

je potrebno objasniti opasnost od ponovne operacije ako bi nastala neka od tih komplikacija.

U cijelom objašnjenju nije važno navođenje postotaka, već je odlučujuće da pacijent ima predodžbu o opsegu rizika koji prate pojedini postupak i temeljem izloženoga da sam donese odluku. Vitalna ili apsolutna indikacija ne oslobađa liječnika traženja informiranog pristanka kao ni činjenica da su rizici od zahvata jednaki rizicima koji će nastati ako se ne liječi. Nužnost i opseg informiranog pristanka može se mijenjati ovisno o situaciji. O zahvatima koje je teže napraviti treba pacijenta detaljnije informirati. Opseg i mogućnost izvođenja pojedinog zahvata s kojim su vezane opasnosti ovisne su o tome kakve bi posljedice imalo neprovođenje terapije u konkretnom slučaju.

Neuobičajene i jedva relevantne komplikacije koje i da nastupe, ne bi utjecale na život pacijenta, kao i rizike koje nije moguće predvidjeti ne treba objašnjavati.

Pacijent može odbiti objašnjenje i pravo samoodlučivanja i dati slobodne ruke svom liječniku ne želeći se opterećivati informacijama o pojedinim opasnostima.

Za takav postupak postoje stroge norme vezane uz pravno tumačenje i moguće posljedice.

Rizik za koji ne postoji znanstveni dokaz da bi se mogao pojaviti također ne treba navoditi.

Kod kozmetskih operacija potrebno je potanko objasniti tijek i moguće komplikacije, osobito pacijentima koji se zbog fizičkih i psihičkih potreba odlučuju za takve zahvate.

Kod dijagnostičkih postupaka bez terapeutskih vrijednosti postoje posebno strogi zahtjevi za informirani pristanak i informiranje pacijenta o svim rizicima koje takve metode nose.

Pri obavljanju ambulantnih operacija pacijentu je potrebno objasniti je li moguće pojedini zahvat obaviti ambulantno ili samo na odjelu, a isto tako mu objasniti zašto se operater odlučio za ambulantni zahvat i koji posebni rizici pri tome postoje.

Primarni izbor vrste terapije je na strani liječnika, a ako postoji više različitih metoda koje daju jednake rezultate liječenja, a sadržavaju različite rizike, pacijentu mora biti dana mogućnost izbora temeljem potpune informacije od strane liječnika. U skladu s principom da liječnik bira terapiju, pacijent ipak mora dobiti osnovnu informaciju zašto se liječnik baš za to odlučio.[11]

Pacijent treba dobiti detaljno objašnjenje onda kada sam odabire između više terapeutskih mogućnosti koje s različitim rizicima nude i različite mogućnosti uspjeha. Kod jednakovrijednih i priznatih operativnih metoda izbor je prepušten liječniku.

Pri jednako vrijednim metodama kod kojih postoje stručna razmimoilaženja glede prednosti i manjkavosti o tome ne treba govoriti pacijentu.

Poseban je problem informirani pristanak kod maloljetnika. Ako je prisutan samo jedan od roditelja, liječnik se nalazi u situaciji da taj odlučuje i daje privolu za liječenje djeteta i u ime odsutnog roditelja. Naravno da liječnik vjeruje takvoj odluci ako nema podataka da postoje i druge okolnosti (rastavljeni roditelji, punomoć). Ako se radi o lakšim bolestima i rutinskim slučajevima, to je lakše prihvatiti, no kod težih bolesti gdje su potrebni teži medicinski zahvati s većim rizicima liječnik mora dobiti garanciju da prisutni roditelj ima dozvolu drugog roditelja za odobrenje određenog zahvata. Kod teških bolesti s visokim rizikom za dijete potrebno je dobiti pismena odobrenja obaju roditelja.

Maloljetnik koji je sposoban shvatiti situaciju u kojoj se nalazi može i sam dati suglasnost.

Također u slučajevima za osobe bez poslovne sposobnosti potrebno je dobiti pisanu izjavu skrbnika. Kod pacijenata u nesvijesti, kod kojih su potrebni hitni, životno važni zahvati, liječnik će ih na vrijeme obaviti.

Ako tijekom kirurškog zahvata o kojem je liječnik informirao pacijenta dođe do situacije koja predstavlja povećan operacijski rizik, o kojem liječnik nije razgovarao s pacijentom, potrebno je, ako je to medicinski moguće zahvat prekinuti i dobiti pacijentovu dodatnu suglasnost. Iznimku predstavlja jedino situacija u kojoj bi izostanak terapije prouzročio teške posljedice u budućem pacijentovu životu, što osobito vrijedi kod akutnih situacija. Kod planiranih i predviđenih proširenja opsega operacije mora biti informirani pristanak dobiven u vrijeme dok je ozlijeđeni još potpuno sposoban razumjeti liječnikovo objašnjenje.

Kod pacijenata koji ne razumiju liječnikov jezik potrebno je dovesti prevodioca kako bi liječnik dokazao da je prije zahvata pravilno i cjelovito dao objašnjenja pacijentu.

Informirani pristanak mora dobiti liječnik koji će izvesti zahvat i ne može ga prenijeti na drugog liječnika. Ako određeni liječnik zadaću informiranja pacijenta i dobivanja informiranog pristanka prenese na drugog liječnika, liječnik koji je preuzeo dužnost objašnjavanja odgovara za manjkavosti koje bi nastale pri objašnjavanju zajedno s liječnikom koji mu je takav nalog dao.

Za svaku odluku, prije svega kod postupaka koji nisu nužni, potrebno je pacijentu ostaviti dovoljno vremena.

Također o terminu operacije liječnik mora pravodobno u razgovoru obavijestiti pacijenta.

Slobodnom odlukom pacijenta ne može se smatrati njegovo izjašnjavanje tijekom dobivanja analgetika ili uvođenja u narkozu kao ni ako je bolest u fazi kada nije sposoban shvatiti težinu situacije.

Objašnjenje normalnih rizika narkoze pacijentu treba biti dano najkasnije večer prije operacije.

Sami formulari za informirani pristanak nisu nužno potrebni, liječnik mora u medicinskoj dokumentaciji navesti sve podrobnosti o kojim je rizicima obavijestio pacijenta i s kojim svjedocima može dokazati da je informirani pristanak dobio na stručan način. Samo objašnjenje na formularu bez obrazloženog razgovora nije dovoljno. Sam formular za pristanak predstavlja samo indikator da je obavljen informativni razgovor.

Zaključak

Promjena piramidnog, stručno nadgledanog, hijerarhijskog zdravstvenog sustava u Sloveniji, glede stručnih pogrešaka, unesrećuje sve.

Pacijent trpi posljedice stručnih pogrešaka za koje najčešće dugotrajnim sudskim postupcima pokušava dobiti moralnu i financijsku satisfakciju.

Liječnici se osjećaju ugroženi zbog rastućeg broja odštetnih zahtjeva.

Zdravstvene ustanove su nesretne jer priče o stručnim pogreškama smanjuju njihov ugled i nedodirljivost.

Oni koji plaćaju zdravstvene usluge nesretni su zbog porasta troškova liječenja uzrokovanih stručnim pogreškama liječnika.

Društvo je nezadovoljno i nesretno jer zna da se stručne pogreške događaju, zbog čega raste nepovjerenje u odnosu pacijent-liječnik.

Osiguravajuća društva koja osiguravaju liječnike ili zdravstvene ustanove s naslova profesionalne odgovornosti liječnika nesretna su jer dolazi do izrazitog porasta broja takvih

zahtjeva. O tome u Sloveniji ne postoji statistika na nivou svih osiguravatelja, svako osiguravajuće društvo za sebe tvrdi da je postotak slučajeva u kojima je potrebno plaćati odštete zastrašujući. Analize rada jednoga slovenskog osiguravajućeg društva govore da je od 80 zahtjeva postavljenih u jednoj godini, 60 bilo opravdano. To dokazuje na jednoj strani izrazit porast broja stručnih pogrešaka, a na drugoj strani vjerovanje pacijenata da za stručne greške imaju pravo na odštetu.

U cijelom sustavu iznimka su oni koji su zadovoljni, a to su odvjetnici i najrazličitiji posrednici jer oni savjetujući pacijente koji smatraju da je u njihovu liječenju nastala stručna pogreška, budu uvijek plaćeni s jedne ili druge strane.

Na kraju svi zajedno ne možemo i ne smijemo biti zadovoljni i moramo težiti da se odgovornost i samokritičnost liječnika razvije do te mjere da pacijente liječimo temeljem najveće stručnosti, s rezultatima pri kojima će broj stručnih pogrešaka padati. Za svaku stručnu pogrešku koju doživi pojedini pacijent mora postojati postupak moralne i financijske naknade.

Samo tako je moguće ponovno uspostaviti visok stupanj međusobnog povjerenja pacijent-liječnik.

LITERATURA

1. Philosophie, Die Untersuchung der (Aller) Wahrheit, http://reifeentwicklungsprozess.heim.at/KuFehler.htm, okt. 2006.
2. *Sponsel R.* Iatrogenie – Krank durch Behandlung, http://www.sgipt.org/doceval/epidem/iatrgen.htm
3. *Hansis LM, Hart D.* Medizinische Behandlungsfehler in Deutschland, Robert Koch Institut 2001: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?_uid=gastg&p_aid=
4. *Balažic J.* Obravnava zdravstvene napake skozi zgodovino, 19. učna delavnica za zdravnike družinske medicine. Ljubljana, Zbirka PIP 2002.
5. *Kersnik J.* Opredelitev in oblika zdravstvenih napak, 19. učna delavnica za zdravnike družinske medicine. Ljubljana, Zbirka PIP 2002.
6. *Scheibe O.* Was ist chirurgischer Standard? In: H.W. Waclawiczek, O. Boeckl: Standards in der Chirurgie 2000; 2–7. Zuckschwerdt Verl.
7. *Rostan V.* Was macht einen medizinischen Fehler für Patienten inakzeptabel?, 2005, http://www.thieme.de/viamedici/medizin/aerztliches_handeln/studie_arztfehler.html
8. *Brandstetter G.* Ärztliche Kunstfehler und Arzthaftung, http://www.arztfehler.at/
9. *Neu RAJ, Petersen D, Schellmann WD.* Arzthaftung Steinkopff Darmstadt Verl, 2001.
10. *Shara J, Brandt L.* Patientenaufklärung, Orthopäde 2008;37:793–802.
11. *Živčec Kalan G, Dobnikar B.* Pravne podlage za odgovornost zdravnika s pojasnili in primeri iz prakse, 19. učna delavnica za zdravnike družinske medicine. Ljubljana, Zbirka PIP 2002.

MEDICINSKA POGREŠKA – PROFESIONALNA ODGOVORNOST ZA ŠTETE U BOSNI I HERCEGOVINI

MEDICAL ERROR – PROFESSIONAL LIABILITY FOR MALPRACTICE IN BOSNIA AND HERZEGOVINA

NURKA PRANJIĆ*

Deskriptori: Medicinske pogreške; Nesavjesno liječenje; Zakonska odgovornost; Bosna i Hercegovina

Sažetak. Zdravstvena se zaštita često uspoređuje s avijacijom jer mnogi faktori koji dovode do pogreške u oba su područja slični. U ovom revijalnom članku navode se literaturne činjenice u vezi s etičkim, zakonskim i praktičnim aspektima građanskopravne odgovornosti u slučaju medicinske pogreške. Građanskopravna odgovornost za štete u medicini jedan je od najvažnijih dijelova zakonodavstva koji regulira zdravstvenu zaštitu. Liječničke komore bi mogle imati vrlo važnu ulogu u alternativnoj metodi rješavanja medicinske pogreške. Da bi se smanjila učestalost pogrešaka, potrebno je imati konstruktivan pristup. Medicinske se pogreške moraju istraživati. Da bi se ovo postiglo, u vodiče prakse mora se uvesti da liječnici sami prijavljuju svoje pogreške pacijentima ili njihovim obiteljima.

Descriptors: Medical errors; Malpractice; Liability, legal; Bosnia-Herzegovina

Summary. Medical care is frequently compared to aviation, as many of the factors which lead to errors in both fields are similar. In this article we review the literature on such events and discuss the ethical, legal and practical aspects of civil liability in the case of medical error. Ethics, professional policy and the law, as well as the relevant empirical literature, suggest that timely and candid disclosure should be standard practice. In harmonization to ethical codex, the physician is obliged to inform the patient about the origin of medical error. Civil liability is one of the most important parts of law that regulates health care service. Medical chambers could be having a very important role in alternative methods of medical error disciplinary screening proceedings. Guidelines for disclosure of medical error to patients, and their families if necessary, are proposed.

Liječ Vjesn 2009;131:229–232

* **Katedra za medicinu rada, Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli i Ljekarska komora Tuzlanskog kantona, Tuzla, Bosna i Hercegovina** (Nurka Pranjić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. N. Pranjić, Katedra za medicinu rada, Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli i Ljekarska komora Tuzlanskog kantona, 75 000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Primljeno 12. prosinca 2008., prihvaćeno 1. travnja 2009.

Liječnici (i drugi zdravstveni radnici) u svojoj su svakodnevnoj praksi izloženi određenom riziku od nastupa medicinske pogreške. Najveći rizik od medicinske pogreške imaju liječnici kirurških grana i liječnici koji provode invazivne dijagnostičke metode, premda se nijedna liječnička specijalnost ne može izuzeti kao nerizična. U Americi medicinska pogreška uzrokuje 44 000 do 98 000 smrti koje se nisu nužno trebale dogoditi i 1 000 000 neželjenih komplikacija svake godine.[1] Rezultati studija objavljenih u SAD-u, Australiji i Izraelu pokazali su da se stopa šteta-neželjenih posljedica izazvanih pogrešnim tretmanom pacijenta kreće od 3,7% do 10% u odnosu na ukupan broj pacijenata primljenih na bolničko liječenje.[2] Pilot-studija u Londonu pokazala je stopu od 6,7%.[3]

Poznato je da je u starom Babilonu, u Hamurabijevu zakoniku (1728.–1686. pr. n. e.) bilo propisano da ako pacijent umre ili izgubi oko pri operativnom tretmanu, onda liječnik gubi obje ruke.[4–5] Strah od kazne kočio je razvoj kirurgije. U staroegipatskoj medicini isticalo se da je liječnik odgovoran za smrt pacijenta svojim životom. Hipokrat (460–377. godine pr. n. e.) govorio je da kod liječenja bolesnika uvijek treba paziti na dvije stvari: koristiti ili barem ne škoditi.[5]

U suvremenoj medicini pojam stručne ili liječničke pogreške prvi put se spominje polovicom XIX. stoljeća. Naime, njemački liječnik i političar Rudolf Virchow prvi je pokušao definirati liječničku pogrešku smatrajući da ona predstavlja kršenje općepriznatih pravila vještine liječenja zbog odsutnosti potrebne pažnje ili opreznosti liječnika. Medicinske pogreške se najčešće odnose na pogrešnu dijagnozu, izbor terapeutskih postupaka i lijekova, neobavještavanje pacijenata o predstojećem medicinskom zahvatu, odsutnost pristanka pacijenta na poduzetu medicinsku intervenciju, propuste u vođenju medicinske dokumentacije, nepoštovanje mjera asepse ili izostanak brige za sprečavanje nastanka i širenja infekcije i bolesti, i drugo. Do pogrešaka dolazi zbog nedovoljne vještine ili znanja, neispravne procjene, zastarjelih podataka ili predrasuda liječnika – da se mora žuriti, da »od simptoma ne vidi pacijenta«.[6]

Danas se problemom medicinske ili liječnike pogreške bave mnogobrojni pravni i medicinski teoretičari širom svijeta. Medicinska pogreška obično podrazumijeva nepropisne medicinske radnje ili pogreške u medicinskoj praksi. Ona se može definirati kao postupanje liječnika suprotno pravilima medicinske struke i općepriznatim medicinskim standardima (latinski: contra legem artis) i uz odsutnost potrebne pažnje – pažnje dobrog stručnjaka.

Etička odgovornost liječnika u slučaju medicinske pogreške

Liječnik ima etičku odgovornost da izvijesti pacijenta ili članove njegove obitelji da je načinio pogrešku, osobito ako je ta pogreška prouzrokovala štetu. Kad liječnik s razumijevanjem objasni obitelji pacijenta ili njemu samom što se dogodilo njegovom krivnjom, reakcije mogu biti krajnje iznenađujuće. One se kreću od oproštaja do razumijevanja situacije i traženja realnih rješenja da se stanje popravi. Tada je jedino moguće gledati na pogrešku s namjerom da se problem riješi. Ovo je put da se razmotri što se moglo učiniti drukčije i što bi trebalo promijeniti u medicinskom postupku zdravstvenog radnika ili zdravstvene ustanove kako bi se pogreška izbjegla. Ne treba zaboraviti da će liječnici uvijek praviti pogreške. O pogreškama treba otvoreno govoriti s kolegama u timu. Sigurnost pacijenta i dobrobit liječnika bit će mnogo bolje zadovoljene ako smo zauzeli iskren stav u otkrivanju i analizi pogrešaka koje smo napravili, kako prema njima tako i prema sebi samima.[7]

Građanskopravna odgovornost u slučaju nastupa medicinske pogreške

Kad iz takvoga nepropisnog postupka nastane šteta, postavlja se pitanje građanskopravne odgovornosti zbog nastale štete, postupajućeg liječnika ili drugoga medicinskog osoblja, ili medicinske ustanove u kojoj je liječnik djelovao. Šteta koja može nastati kao rezultat liječničke pogreške odnosi se na najveće čovjekove vrijednosti: život i zdravlje. Ona može biti materijalna i nematerijalna, primarna i sekundarna, odnosno može se odnositi na samog pacijenta ili treće osobe iz njegova okruženja. Šteta može nastati na dva načina: aktivnim ponašanjem liječnika koji nanosi štetu poduzimanjem štetne medicinske radnje ili pasivnim ponašanjem liječnika koji nije poduzeo potrebne medicinske radnje.

Oštećeni, suočen s medicinskim propustom liječnika iz kojega je rezultirala šteta ima veoma težak zadatak da dokaže uzročnu vezu između postupaka liječnika u danom slučaju i nastale štete. S druge strane, liječnik za kojega se pretpostavlja da je načinio medicinsku pogrešku ima težak zadatak da dokaže da je poduzeo sve što je bilo potrebno i medicinski ispravno te da je šteta nastupila iz sasvim drugog uzroka, izvan njegova djelovanja. Medicinska ustanova ima interes da se o »incidentnoj situaciji« što manje govori.

Kad je riječ o građanskopravnoj odgovornosti, treba imati na umu da za nju nije dovoljna svaka prirodna uzročna veza između liječničke pogreške i štete na strani pacijenta ili nekoga trećeg. Pravno relevantnom smatra se jedino ona liječnička pogreška koja je izazvala adekvatnu štetnu posljedicu. Da bi se potvrdila adekvatna uzročnost, nepropisan postupak liječnika mora biti općenito prikladan da izazove nastalu štetu, a ne samo uvjetovan posebnim i neočekivanim (neuobičajenim) okolnostima, o kojima se, po redovitom toku stvari, ne vodi računa. Zahtjev adekvatnosti uzročne veze iziskuje da se liječniku, odnosno medicinskoj ustanovi pripišu samo oni uzroci štete koji su u vrijeme medicinskog tretmana bili općenito predvidljivi, dok se sasvim nevjerojatne okolnosti ne uzimaju u obzir, jer se one odgovornoj osobi, pravedno, ne bi trebale pripisati. Na primjer: ako se liječniku pripisuje pogrešno postavljena dijagnoza jer je pacijent bio upućen u radiološki kabinet radi provođenja dijagnostičke pretrage, a da je na putu prema radiološkom kabinetu doživio prometnu nesreću i zadobio tjelesnu ozljedu. U ovom slučaju pogreška u dijagnozi nije adekvatan uzrok tjelesne ozljede. Ali, ako liječnik, upotrebom kratica, napiše nejasan recept, pa ga magistar farmacije krivo razumije i odredi pogrešnu dozu lijeka od čijih posljedica pacijent umre, tada postoji adekvatna uzročna veza. Oštećeni koji je pretrpio štetu zbog medicinske pogreške može ostvariti svoje pravo na naknadu štete pred sudom, u parničnom postupku, podnošenjem tužbenog zahtjeva s dokazima i činjenicama koji to potvrđuju. Tuženi liječnik ili medicinska ustanova u roku od 30 dana od prijma tužbe mora podnijeti odgovor na tužbu. U odgovoru Ustanova (misli se na zdravstvenu ustanovu u kojoj liječnik radi) mora istaknuti sve procesne prigovore i izjasniti se da li priznaje ili osporava tužbeni zahtjev. Ako osporava tužbeni zahtjev, mora navesti činjenice na kojima zasniva svoje navode i dokaze kojima se te činjenice potvrđuju. To je njegova zakonska obaveza, jer pravilo o teretu dokazivanja nalaže da strana koja osporava postojanje nekog prava snosi teret dokazivanja. Sva pravila o postupanju u građanskoj parnici propi-

sao je Zakon o parničnom postupku. Nepoznavanje Zakona nikoga ne opravdava. To znači da liječnik ili medicinska ustanova moraju nužno angažirati opunomoćenika u ovoj parnici. Iako predstavlja redoviti, opći pravni put zaštite građanskih prava, parnica u ovoj vrsti spora nije najbolji put pravne zaštite.[8]

Adekvatna uzročnost u procjeni medicinske pogreške

Dok je prirodna ili logična uzročna veza faktičko pitanje, *adekvatna uzročnost* je pravno pitanje. Utvrđivanje uzročne veze zadatak je medicinskih vještaka, dok je procjena adekvatne veze nadležnost suda. Ta se ocjena ne zasniva na logičnom mišljenju, nego na praktičnom razumu koji je prilagođen zahtjevima pravednosti. Praksa je pokazala da pojam adekvatne uzročne veze predstavlja procjenu određenog razvoja događaja. Procjena da je razvoj događaja bio neadekvatan događa se rijetko. Individualna preosjetljivost pacijenta u obliku sklonosti alergijama ne smatra se neočekivanom i nevjerojatnom, premda je ona veoma rijetka. Jer liječnik mora uzeti pacijenta takvog kakav jest.[8–11]

Što je primarna i sekundarna šteta u slučaju nastupa medicinske pogreške?

Često se stručna pogreška koju u liječenju pacijenta načini jedan liječnik da ispraviti propisnim radom drugog liječnika. Međutim, događa se da i drugi liječnik, koji kasnije liječi istog pacijenta, ne primijeti, pa ne ispravi pogrešku prvoga, ili ispravljajući tuđu pogrešku, i sam pogriješi te načini novu, sekundarnu. Tada pacijent trpi *primarnu i sekundarnu štetu***.**[8–11] Za primarnu štetu odgovoran je prvi, a za sekundarnu štetu drugi liječnik uz pretpostavku da se njihovi udjeli u prouzrokovanoj šteti mogu utvrditi, jer inače im slijedi solidarna odgovornost. Međutim, u praksi se često postavlja pitanje treba li možda prvi liječnik snositi odgovornost za ukupnu štetu nanesenu pacijentu. Ili, može li se dogoditi da se pogreška drugog liječnika također pripiše prvom liječniku koji je načinio primarnu štetu? Zbog posljedica nastale pogreške liječnika, pacijent je često prisiljen podvrgnuti se daljnjem liječenju od strane drugog liječnika i izložiti se riziku njegove pogreške. Ako se pak dogodi da i on pogriješi, onda je jasno da između pogreške prvog liječnika (primarne štete) i sekundarne štete nastale pogreškom drugog liječnika postoji prirodna ili normalna uzročna veza. Prvi liječnik je posredno prouzrokovao i sekundarnu pacijentovu štetu, pa se opravdano postavlja pitanje ima li mjesta njegovoj odgovornosti u sekundarnoj šteti. To je osobito važno u slučaju kad drugi liječnik nije odgovoran zbog sekundarne štete. Ako bi liječnik koji je prouzrokovao primarnu štetu pogreškom bio oslobođen odgovornosti za sekundarnu štetu, nju bi morao snositi sam pacijent. No, i kad odgovornost drugog liječnika nije isključena, pitanje odgovornosti prvoga nije nevažna jer ono nagovještava mogućnost da oba liječnika budu solidarni dužnici oštećenom pacijentu.

Vrlo je važno razgraničiti odgovornost liječnikâ koji su, jedan za drugim, pogrešno liječili istog pacijenta. Prvi liječnik treba da odgovara za sve štetne posljedice koje je njegova pogreška adekvatno izazvala. To podrazumijeva i odgovornost zbog pogreške drugog liječnika koji je kasnije liječio istog pacijenta, ako je potreba za tim liječenjem uvjetovana pogreškom prvoga. Miješanje drugog liječnika u liječenje istog pacijenta bilo je objektivno potrebno i očekivano, pa zato rizik od pogreške treba da bude odgovornost prvog liječnika. Međutim, za neadekvatne posljedice pogreške drugog liječnika prvi liječnik ne snosi odgovornost. To je u slučaju kad pogrešan prvi tretman nad pacijentom nije povod za drugi i kad između njih postoji samo slučajna veza.[12] To je slučaj kad dva liječnika istodobno liječe istog pacijenta, ali od različitih bolesti i obojica načine neku pogrešku. Osim toga, prvi liječnik neće odgovarati za sekundarnu štetu ako je ona posljedica velike pogreške drugog liječnika u slučaju grube nepažnje. Tada znatno veća nanesena šteta drugog liječnika neutralizira, potiskuje ili u cijelosti umanjuje građanskopravnu odgovornost prvog liječnika. U ovom slučaju za sekundarnu štetu pacijenta odgovara samo drugi liječnik.[7]

Alternativni način rješavanja sporova u slučaju medicinske pogreške

Više europskih zemalja izabralo je alternativnu metodu rješavanja sporova u slučaju medicinske pogreške formiranjem komisija za vještačenje medicinske pogreške pri regionalnim liječničkim komorama, zajedno s udruženjima zdravstvenih ustanova. Takav primjer susrećemo u Njemačkoj i Austriji. U Americi, Švicarskoj i Nizozemskoj liječničke komore posjeduju izvansudske organe za rješavanje ovih slučajeva. Zakon o bolnicama Francuske predviđa da se u svakoj bolnici formira Komisija za posredovanje, a čiji je zadatak da istraži uzroke pretpostavljene medicinske pogreške. Kada se odgovornost bolnice učini očiglednom, tada je moguće napraviti ugovor o poravnanju između bolnice i pacijenta. Pacijent u ovom slučaju dobiva odštetu brže i na jednostavniji način, a bolnica koja čuva svoj ugled sprečava gubitak materijalnih troškova u obično dugome sudskom sporu. Ove su odluke neobvezujuće, a ako neka od dvije strane nije zadovoljna ovim postupkom, može tražiti sudsku zaštitu u redovitome parničnom postupku pred sudom. Posrednici, medijatori – liječnici ili vještaci u ovom postupku su neutralni i eksperti koji posjeduju specifično znanje – stručnost. Posredovanje – medijacija nova je procedura u nas (zasnovana na Zakonu o posredovanju – medijaciji), ali još nije zaživjela u praksi i svoje prednosti pokazat će u budućnosti.[1–12]

Primjeri medicinske pogreške iz prakse bosanskohercegovačkih sudova

Prema podacima kantonalnih tužilaštava u Federaciji Bosne i Hercegovine (FBiH), u posljednje dvije godine podignuto je 15 građanskopravnih prijava i optužnica protiv liječnika zbog sumnje da se radi o nesavjesnom ili nestručnom liječenju, dok je u dva slučaja liječnicima izrečena uvjetna kazna. Uvjetna kazna na Općinskom sudu u Tuzli izrečena je ginekologu koji je vlasnik i radi u privatnoj poliklinici u Tuzli. U ovom slučaju je protupravno prekinuta trudnoća malodobnoj adolescentici bez suglasnosti roditelja. Druga izrečena uvjetna kazna zbog nesavjesnog liječenja odnosila se na postavljanje pogrešne dijagnoze karcinoma dojke od strane liječnice u bolnici u Bihaću, nakon čega je oštećenoj u operativnom tretmanu odstranjena dojka.

Okružno tužilaštvo u Banjoj Luci pokrenulo je dvije parnice na sudu zbog građanskopravne odgovornosti u vezi s nesavjesnim pružanjem liječničke pomoći, a trenutačno se vodi istraga o pet prijavljenih slučajeva na toj osnovi. U tužilaštvima Istočno Sarajevo, Trebinje i Doboj nije bilo prijavljenih slučajeva koji se odnose na medicinsku pogrešku. U Bijeljini se posljednjih nekoliko godina vodi parnica koja poziva na građanskopravnu odgovornost gineko-

loga koji je vodio porod prilikom kojeg je umrlo novorođenče, a majka zbog komplikacija na reproduktivnim organima više neće moći imati djece. Komisija koju je formiralo Ministarstvo zdravstva i socijalne zaštite Republike Srpske naknadno je utvrdila da je ovom prilikom ginekolog nepotrebno upotrijebio vakuum, a porođaj je trebalo obaviti prirodnim putem.

Zaključak

Iz sudskomedicinske prakse poznato je da se najveći broj pritužbi na stručni rad liječnika odnosi na specijaliste kirurških grana. Ovi liječnici po prirodi svoje profesije češće su izloženi nepredvidivim situacijama kao što su slučajevi anatomskih varijacija u toku kirurških intervencija. Pritužbe na eventualne medicinske pogreške kirurga odnose se najčešće na slučajeve svakodnevne kirurške prakse: appendectomia, cholecystectomia, hernioectomia, tonsillectomia, sectio cesarea i slično. Kod nepovoljnog ishoda, čak i kod teško oboljelih pacijenata ili teško ozljeđenih, ako nastupi smrt u toku operativnog tretmana, obično se sumnja i krivnja prebacuje na rad kirurga. Odgovornost liječnika regulirana je Krivičnim zakonom Federacije Bosne i Hercegovine u dijelu nesavjesno liječenje. Nadalje ne postoji proceduralna koordinacija između sudova i liječničkih komora u FBiH. Čak kad jedan liječnik bude optužen na toj osnovi, Liječnička komora nema službenu informaciju o tome i ne postupa u skladu s odredbama svog Statuta. Drugi je problem što alternativna metoda rješavanja sporova u slučaju medicinske pogreške nije zaživjela iako je predviđena Statutom i pravilnicima rada komisija i Suda časti Ljekarske komore Tuzlanskog kantona. Postoji čak i mogućnost da zbog nepostojanja liječničke komore na nivou FBiH, čak i ako bi nekom liječniku u jednom kantonu bila oduzeta dozvola za rad, on bi slobodno mogao raditi u drugom kantonu. U Bosni i Hercegovini ne postoje protokoli liječenja koji obvezuju zdravstvene radnike da rade po istim procedurama, već postoje samo vodiči dobre prakse koji se preporučuju za određivanje terapije i liječenje pacijenata. Nužno je usvojiti obvezujuće procedure i protokole, jer bi se tek tada znalo je li netko od liječnika ili drugih zdravstvenih radnika prekršio pravila liječenja ili načinio stručnu pogrešku nesavjesnog liječenja. Klinike Univerzitetsko-kliničkog centra u Tuzli imaju svoje protokole kojih se drže, ali oni nisu priznati od državnih ili stručnih udruženja. To u praksi znači da ako pacijent iznenada umre tokom liječenja ili kirurške intervencije, treba procijeniti da li se radi o očekivanom ishodu koji se javlja u 0,6% slučajeva ili je smrt posljedica medicinske pogreške.

Liječnici i zdravstveno osoblje imaju mogućnost osiguranja od medicinske greške. Ova vrsta osiguranja liječnika postoji već dugo u svijetu. Cijene premije za liječničku pogrešku primjerene su našim uvjetima života i rada. Takvo osiguranje u zapadnim zemljama iznosi nekoliko desetina tisuća eura. Za osiguranje jednog od naših najvećih bolničkih centara, na svotu osiguranja od 30 000 eura po osiguranom slučaju i ukupno 120 000 eura za godinu dana potrebno je mjesečno izdvojiti na ime premije osiguranja simboličnih 0,81 eura. Ljekarska komora Tuzlanskog kantona nedavno je pokrenula aktivnosti da osigura sve liječnike Tuzlanskog kantona od rizika medicinske pogreške.

LITERATURA

1. *Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors.* To err is human: building a safer health system. Washington: National Academy Press; 2000.
2. *Brennan T, Leape L, Laird N i sur.* Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I. N Engl J Med 1991;324:370–6.
3. *Smith R.* All changed, changed utterly: British medicine will be transformed by the Bristol case. Br Med J 1998;316:1917–8.
4. *Grmek MD.* Prilog poznavanju nastave iz sudske medicine u Zagrebu prije 100 godina. Liječ Vjesn 1966;88:831–4.
5. *Gnjidić Ž, Fatović-Ferenčić S.* Povijest medicinskog vještačenja. U: Gnjidić Ž, Bilić R i suradnici. Uvod u medicinsko vještačenje. Zagreb, Medicinska naklada 2008.
6. *Kapp M.* Legal anxieties and medical mistakes. J Gen Intern Med 1997;12:787–8.
7. *Wu AW, Cavanaugh TA, McPhee SJ, Lo B, Micco GP.* To tell the truth – ethical and practical issues in disclosing medical mistakes to patients. J Gen Intern Med 1997;12:770–5.
8. *Aleksandrić B.* Krivično delo nesavesnog lečenja. Svet rada 2005;2: 139–42.
9. *Wu AW.* Medical errors: the second victim. Br Med J 2000;320:726–7.
10. *Bosk CL.* Forgive and remember: managing medical failure. Chicago: University of Chicago Press, 1979.
11. *Witman AB, Park DM, Hardin SB.* How do patients want physicians to handle mistakes? Arch Intern Med 1996;156:2565–9.
12. *Binder R.* Liability for the Psychiatrist Expert Witness. Am J Psychiatry 2002;159:1818.

DR. ERWIN TREU – PRVI STALNI OFTALMOLOG U SPLITU

DR ERWIN TREU – THE FIRST PERMANENT OPHTHALMOLOGIST IN SPLIT

MILAN IVANIŠEVIĆ, LOVRO BOJIĆ, KAJO BUĆAN, ŽELJKO KOVAČIĆ*

Deskriptori: Oftalmologija – povijest; Hrvatska

Sažetak. Dr. Erwin Treu (Kotor, 1875. – Skopje, 1937.) bio je prvi stalni oftalmolog u Splitu u Hrvatskoj. Specijalizaciju iz oftalmologije završio je u Očnoj klinici u Pragu 1900. g. kod W. P. Czermaka. Podrijetlom je iz Tirola. U Splitu je vodio i organizirao oftalmološku službu i radio je od 1902. do 1921. g. u splitskoj bolnici, a privatno do 1923. Od 1904. do 1910. g. povremeno je ordinirao izvan Splita, i to u Šibeniku, Zadru, Dubrovniku, Kotoru i Cetinju. Tijekom I. svjetskog rata bio je vojni liječnik u Splitu i Trogiru. Operirao je katarakte, glaukome (iridektomije), strabizme (tenotomije), očne adnekse, ozljede, trahom i dr. G. 1923. odlazi u Skopje gdje je najprije radio kao sanitetski major u vojnoj bolnici, a zatim kao primarijus u civilnoj bolnici na očnom odjelu do kraja života.

Descriptors: Ophthalmology – history; Croatia

Summary. Dr. Erwin Treu (Kotor, 1875–Skopje, 1937) was the first permanent ophthalmologist in Split, Croatia. He finished his ophthalmological specialization at the Eye Clinic in Prague in 1900 at W.P. Czermak. He originates from Tirol. Dr. Treu led and organized ophthalmological service in Split and worked from 1902 to 1921 in the Split Hospital, and had a private practice until 1923. From 1904 to 1910 he temporarily worked outside Split, in Šibenik, Zadar, Dubrovnik, Kotor and Cetinje. During the First World War he was a military doctor in Split and Trogir. He performed ophthalmological operations, cataracts, glaucomas (iridectomy), strabismus (tenotomies), ocular adnexa, injuries, trachoma etc. In 1923 he left for Skopje where he at first worked as a medical major in Military Hospital, and after that as a primarius in Civil Hospital at the Department of Ophthalmology till the end of his life.

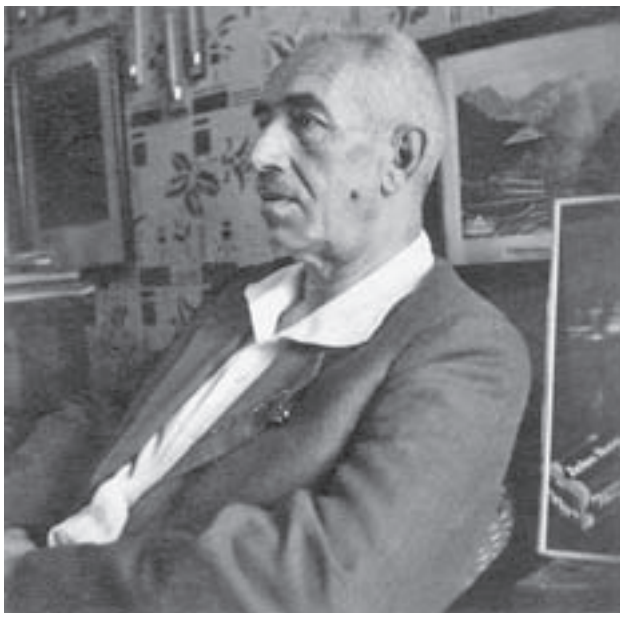
Liječ Vjesn 2009;131:233–235

Kroz čitavo XIX. stoljeće među splitskim liječnicima nije bilo specijalista oftalmologa pa ni kontinuirane specijalističke oftalmološke službe.

Poznato je da je profesor okulistike Leopold Rubini iz Venecije bio nakratko 1834. g. u Splitu.[1] Koncem XIX. i početkom XX. stoljeća dolazili su okulisti u Split, najčešće iz Trsta, i to samo povremeno, obično za vrijeme svoga godišnjeg odmora. Oni bi se zadržavali samo nekoliko dana, a posjećivali su i druge gradove Dalmacije kao Šibenik, Zadar i Dubrovnik. Svoj su dolazak najavljivali preko lokalnih novina. Odsjedali su u nekom hotelu, a rjeđe u privatnom stanu, i tu su ordinirali za privatne pacijente. Tako je u Split dolazio poznati okulist dr. Attilio Cofler iz Trsta od 15. do 22. kolovoza 1890.,[2] od 31. kolovoza do 1. rujna 1892.,[3] od 8. do 16. kolovoza 1895. g.[4] te od 8. do 15. kolovoza 1901. g.[5] Očni operater dr. Emil Marcus, također iz Trsta, držao je konzultacije iz očnih bolesti 24. i 25. svibnja 1901. g. u hotelu Troccoli.[6] Dr. Dragutin Heinzl, bivši I. asistent Klinike za očne bolesti profesora E. Fuchsa, dvorskog savjetnika u Beču, ordinirao je od 1. do 11. srpnja 1901. g.,[7] zatim 26. 6. do 10. 7. 1902. g. te produžio boravak do 20. 7. u Hotelu de la Ville i primao pacijente od 11 do 12 sati prije podne i od 17 do 19 sati poslije podne.[8]

Dr. Vinko Lušić-Matković, klinički operater, primarni liječnik u bolnici Milosrdne braće Odjela za očne bolesti došao je iz Zagreba za operacije i očne konzultacije 22. srpnja 1895. g.,[9] 20. 3. 1901.,[10] 26. 3.–10. 4. 1902.,[11] 9.–17. 3. 1903.[12] te od 19. do 26. kolovoza 1903. g.[13] On je bio prvi hrvatski školovani oftalmolog.[14]

Okulist dr. Albert Botteri boravio je u Splitu od 10. 7. do 20. 7. 1912. g. za konzultacije i operacije. Došao je iz Trsta



Slika – Figure 1. *Dr. Erwin Treu*

* **Klinika za očne bolesti, Klinički bolnički centar Split** (prof. dr. sc. Milan Ivanišević, dr. med.; prof. dr. sc. Lovro Bojić, dr. med.; dr. sc. Kajo Bućan; dr. med; prim. dr. sc. Željko Kovačić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Ivanišević, Klinika za očne bolesti, KBC Split, Spinčićeva 1, 21 000 Split

Primljeno 7. svibnja 2008., prihvaćeno 17. veljače 2009.



Slika 2. *Stara gradska bolnica u Splitu*
Figure 2. *Old city hospital in Split*

jer je tada ondje imao privatnu specijalističku oftalmološku ordinaciju.[15] Prethodno je bio sveučilišni prvi asistent Klinike za očne bolesti prof. St. Bernheimera u Innsbrucku, a kasnije, 1923. g. osnovao je Kliniku za očne bolesti u Zagrebu.[16]

Prvi stalni, službeni oftalmolog koji je radio u Splitu i u splitskoj bolnici bio je dr. Erwin Treu (slika 1).[17–20] Rođen je 24. 6. 1875. god. u Kotoru, otac Friedrich, majka Maria rođena Luschinsky.[21] Obitelj Treu potječe iz Tirola u Austriji. Majka mu je bila iz Šleske. Školovao se i živio u Beču, gdje je obitelj Treu imala kuću.

Medicinu je studirao i završio u Pragu. Specijalizaciju iz oftalmologije završio je u njemačkoj Očnoj klinici u Pragu 1900. g. koju je od 1895. do 1906. g. vodio Wilhelm Paul Czermak. Nepune dvije godine radio je kao klinički asistent na istoj klinici.[22] Pripadao je generaciji liječnika koja se borila za sterilan rad i higijenu u oftalmokirurgiji. Kao mladi oftalmolog kratko vrijeme radio je u Trstu. Romantična je anegdota da se u Trstu na proputovanju našla mlada djevojka Edith Schwalbe. Njoj je nešto upalo u oko pa su je odveli dr. E. Treuu i to je bio početak njihove romance i ubrzo braka.[23]

U Split se doselio iz Trsta 1902. god. po nagovoru buduće supruge Edith Schwalbe (rođena 1. 6. 1884. g. u Bielitzu u Šleskoj).[20,24] Oženio se u Splitu 8. 11. 1903. g. u katedrali sv. Duje.[25] Imao je dva sina i kćer. Stariji sin Fridrik (r. 1904.) živio je u Beogradu, po zanimanju je bio profesor psihologije i radio je kao savjetnik u prosvjeti. Mlađem se sinu Rudolfu (r. 1909.) poslije II. svjetskog rata gubi svaki trag. Kći Margareta (r. 1913.) bila je profesorica na fakultetu i živjela je u Skopju.[24]

Kad je došao u Split, stanovao je na Manušu u kući Nikolić-Duka na I. katu,[26] a poslije u današnjoj Ulici kralja Tomislava broj 1.

U Splitu je vodio i organizirao oftalmološku službu i radio je od 1902. g. u splitskoj bolnici (slika 2), ali ordinirao je i privatno. Od 26. 9. 1903. g. primao je očne bolesnike u Ulici Starog suda broj 292 (sada Šubićeva ulica), prvi kat od



Slika 3. *Nekadašnja privatna oftalmološka ordinacija dr. E. Treua na Mihovilovu trgu br. 8 (danas Mihovilova širina br. 11) u Splitu*
Figure 3. *Former Dr. E. Treu's private ophthalmologic office at Mihovilov trg no. 8 (today Mihovilova širina no. 11) in Split*

10 do 12 sati prije podne i 14,30 do 15,30 poslije podne.[27] Poslije je ordinaciju imao također u iznajmljenoj prostoriji u starom dijelu grada na Mihovilovu trgu 8 (sada Mihovilova širina 11) (slika 3). Tu su neko vrijeme ordinirali i splitski liječnici dr. Šimun Tudor i poslije oftalmolog dr. Juraj Ćurin.

Ordinirao je i izvan Splita u Šibeniku (1904., 1905.), Zadru (1904., 1905., 1908., 1909., 1910.), Dubrovniku (1904., 1905., 1909., 1910.), Kotoru (1904., 1905., 1909., 1910.).[28–34] Često je iz Splita odlazio i u Crnu Goru gdje je bilo raznih oftalmoloških problema, posebno trahoma. I crnogorski knez Nikola Petrović imao je neke probleme s očima i pozvao je dr. Treua da mu pomogne. Za njegov rad odlikovao ga je ordenom, a kao osobni dar dao mu je servis za kavu.[23,35]

Često se družio s dr. Šimunom Tudorom, dr. Josipom Arambašinom, dr. Dujmom Karamanom i dr. Nikolom Marinkovićem.

Dr. Josip Arambašin (Kaštel Novi, 1861.–Split, 1945.) bio je općinski i sudski liječnik u Splitu, predsjednik Slobodne organizacije liječnika Dalmacije 1911.–1913., 1920.–1923. [36] Poznat je kao sastavljač latinsko-njemačko-hrvatskog »Liječničkog rječnika«, a savjetnik za njemački jezik bio mu je splitski okulist E. Treu.[37] Dr. Nikola Marinković (Stari Grad, 1861.–Split, 1916.) bio je predsjednik

Liječničke komore koja je osnovana 1903. g. za područje Splita i okolice.[38] Krajem 1903. i početkom 1904. g. dr. Josip Račić skupa s dr. Nikolom Marinkovićem otvara Sanatorij u Splitu, kirurški s 14 postelja i s rendgenskim uređajem.[39]

Za vrijeme I. svjetskog rata dr. Erwin Treu bio je vojni liječnik u Splitu i Trogiru. Za to je bio i odlikovan.

Do 1921. g. radio je u gradskoj bolnici, kada ga je zamijenio dr. Juraj Ćurin, a nastavio je obavljati privatnu praksu sve do 1923. g. U razdoblju od 1902. do 1921. bio je jedini oftalmolog u Splitu.

Prema Upisniku bolesnika gradske bolnice u Splitu za 1919. godinu hospitalizirano je 50-ak očnih bolesnika, 1/3 je imala trahom, a 1/6 conjunctivitis eczematosa. Uz druge upale oka i adneksa, ozljede, glaukomske bolesnike, primale su se i senilne katarakte. [40,41] Prema knjizi operacija gradske bolnice iz 1920. g. operirao je katarakte (senilna – extractio cataractae c. iridect., traumatska, sekundarna – discissio), glaukom (iridektomije), strabizam (tenotomia), ozljede, plastične operacije vjeđa kod ektropija (po Fuchsu, Kuhnt-Szymanovskom), ekstirpacije suzne vrećice, optičke iridektomije i tetovažu kod leukoma rožnice, evisceracije, enukleacije, trahom (kauterizacija, ekspresija po Knappu) i druge. Operacije je radio sam ili s pomoćnikom kirurgom dr. Ljubom Klaićem (došao iz Zadra 1915. g.). Rabila se uglavnom kokainska anestezija.[42]

Na poziv tadašnje jugoslavenske vlade 1923. god. Erwin Treu prelazi u Skopje s cijelom obitelji te najprije radi kao sanitetski major u vojnoj bolnici, a zatim kao primarijus u civilnoj bolnici na očnom odjelu sve do kraja života. Njegova kuća bila je mjesto gdje su se okupljali istaknuti intelektualci tog vremena a isto tako i sirotinja i seljaci koji su dolazili tražiti pomoć od »velikog čovjeka i dobrog doktora«. Bio je potpuno posvećen svom radu i, premda srčani bolesnik, nikad nije sebe štedio. Preminuo je iznenada, pregledavajući bolesnika, u 62. godini života 22. rujna 1937. god. u Skopju.[21,43] Sahranjen je uza sve državne počasti.

LITERATURA

1. Gazetta di Zara 1834 Jun 27; 204 (col 1).
2. Narod 1890 Aug 12; 3 (col 3).
3. Narod 1892 Aug 30; 3 (col 3).
4. Jedinstvo 1895 Jul 23; 4 (col 5).
5. Narodni list 1901 Jul 31; 3 (col 4).
6. Narodni list 1901 May 22; 3 (col 4).
7. Narodni list 1901 Jun 8; 3 (col 4).
8. Narodni list 1902 Jul 2; 3 (col 4).
9. Jedinstvo 1895 Jul 5; 4 (col 5).
10. Jedinstvo 1901 Mar 5; 3 (col 2).
11. Smotra dalmatinska 1902 Mar 1; 2 (col 4).
12. Narodni list 1903 Mar 7; 3 (col 1).
13. Jedinstvo 1903 Jul 21; 4 (col 1).
14. *Dorn V.* Dr. Vinko Lušić-Matković – prvi hrvatski školovani oftalmolog. Liječ Vjesn 1971;93(7):781–6.
15. Narodni list 1912 Jun 1; 3 (col 1).
16. *Pavišić Z, Dugački V.* Značenje znanstvenog, stručnog i nastavnog rada prof. dr. Alberta Botterija za razvoj oftalmologije u Jugoslaviji. Liječ Vjesn 1980;102(1):43–7.
17. *Kečkemet D.* Stara splitska bolnica, 1794–1964. Split: Slobodna Dalmacija, 1964.
18. *Zlatar P.* Odjel za očne bolesti. Uglešić B. 190 godina splitske bolnice. Split: Znanstvena jedinica OB Split; 1984, str. 115–8.
19. *Štambuk V, Zlatar P, Krstulović S i sur.* Povijest oftalmologije na području Dalmacije, razvoj i sadašnje stanje. Acta Ophthalmol Iug 1986 (supl 3);24:121–9.
20. *Karaman K.* Klinika za očne bolesti. U: Mirić D i sur. Osamnaest godina Kliničke bolnice Split. Split: Jedinica za znanstveni rad KB Split; 2004, str. 91–9.
21. *Radonjić O.* Priopćenje. Kotor, 2008.
22. *Dorn V, Dugački V.* Kroaten als Mitglieder der DOG und Beziehungen der kroatischen Augenärzte zur deutschen Ophthalmologia. Klin Monatsbl Augenheilkd 2003;220(6):433–8.
23. *Čuperlović M.* Priopćenje. Moncton, 2007.
24. *Troj F.* Priopćenje. Beograd, 1983.
25. Zbirka matičnih knjiga. Matične knjige vjenčanih Grad Split 16. 2. 1884.–14. 8. 1906. str. 171, br. 34 ½ (HR DAS-179).
26. Marjan, kalendar za godinu 1905–1907. sa šematizmom Splita i okolice. Split: Leonova tiskara; 1906.
27. Jedinstvo 1903 Sep 25; 3 (col 5).
28. Narodni list 1904 Sep 17; 3 (col 4).
29. Jedinstvo 1905 Feb 28; 3 (col 5).
30. Naše jedinstvo 1905 Aug 5; 3 (col 5).
31. Naše jedinstvo 1905 Sep 12; 3 (col 4).
32. Narodni list 1908 Jun 22; 3 (col 4).
33. Narodni list 1909 Jun 2; 4 (col 5).
34. Narodni list 1910 Jun 11; 3 (col 4).
35. *Tomić T.* Stazom Hipokrata – Durmitorski ljekari. Beograd: GIP Beograd; 1994.
36. *Dugački V.* Joso Arambašin. Zaslužni splitski liječnici u prošlosti do 1945. godine. Zbornik radova. Split: Hrvatski liječnički zbor – podružnica Split; 1995, str. 67–72.
37. *Arambašin J.* Liječnički rječnik. Split: Hrvatska štamparija »Trumbić i drug«; 1912.
38. *Vučak I.* Nikola Marinković, prvi predsjednik Liječničke komore u Dalmaciji. Liječ Nov 2004;4(32):53–5.
39. *Kraljević Lj, Tomaseo I.* Sanatorij u Splitu. Liječ Vjesn 1990;112(3–4): 124–9.
40. Upisnik bolesnika 1/7 1918–30/6 1919 (DAS 264 Civilna bolnica u Splitu, OBS 2).
41. Upisnik bolesnika od 1/7 do 31/12 1919 (DAS 264 Civilna bolnica Split, OBS 3).
42. Knjiga operacija 1920 (DAS 264 Civilna bolnica u Splitu, neoznačeno).
43. Novo doba 1937 Sep 27; 6 (col 1).

Pismo uredniku
Letter to the Editor

Trombofilija – nasljedna i stečena sklonost nastanku tromboze

Thrombophilia – inherited and acquired susceptibility to thrombosis

Poštovani gospodine glavni uredniče,

na pisanje ovog pisma potaklo nas je u posljednje vrijeme sve učestalije upućivanje osoba na testiranje trombofilije u naš Zavod.

Činjenica je da su venske tromboembolije (VTE) među najvećim medicinskim i javnozdravstvenim problemima današnjice. Incidencija VTE, koje uključuju duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE), prema većini se recentnih studija u svijetu kreće oko 1 na 1000 stanovnika.[1,2] VTE su treći uzrok smrti u svijetu povezanih s kardiovaskularnim sustavom, nakon akutnog infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta.[3] Procjenjuje se da primjerice samo u Sjedinjenim Američkim Državama od VTE oboli godišnje barem 300.000 ljudi.[2] Potrebno je imati na umu da je u oko četvrtine bolesnika s akutnom PE inicijalna klinička prezentacija iznenadna smrt.[4] Otprilike u trećine oboljelih od VTE razviju se dugotrajne komplikacije povezane s posttrombotskim sindromom,[5] a oko 30% oboljelih ima ponovnu pojavu bolesti unutar 10 godina od prve manifestacije VTE.[4,6] S obzirom na veliki problem tromboza, u posljednje se vrijeme u hrvatskoj i međunarodnoj medicinskoj pa i široj javnosti sve više raspravlja o trombofiliji.

Trombofilija je po definiciji sklonost ili predispozicija za nastanak tromboze.[4,7] U širem smislu, trombofilija uključuje svaki nasljedni ili stečeni poremećaj povezan s povećanom tendencijom za nastanak tromboze.[7] Dakle, trombofilija nije bolest sama po sebi i zapravo se u većine osoba s trombofilijom ne razvije tromboza, te stoga trombofiliju treba razmatrati u sklopu ostalih rizičnih čimbenika za razvoj VTE.[4]

Trombofilija se često dijeli na primarnu (nasljednu, obiteljsku) i sekundarnu (stečenu).[4] Prvi put je 1965. godine postavljen koncept da trombofilija može biti povezana s genetski determiniranim hiperkoagulabilnim stanjem, kada je otkrivena povezanost tromboza i nedostatka antitrombina u velikoj obitelji s trombotskim incidentima.[8] Danas se brojni nasljedni poremećaji ubrajaju u primarnu trombofiliju, poput mutacije faktora V Leiden, mutacije protrombina G20210A, nedostatka antitrombina, proteina C i S, povišene razine brojnih koagulacijskih faktora (faktora I (fibrinogena), II (protrombina), VIII, IX, XI, vWF), hiperhomocisteinemije, disfibrinogenemije, MTHFR polimorfizma, PAI-1 4G genotipa i brojnih drugih.[4,9]

U sekundarnu (stečenu) trombofiliju ubraja se niz bolesti, poremećaja i stanja, pa i uzimanje određenih lijekova. Na primjer, u sekundarnu trombofiliju ubrajaju se aktivne zloćudne bolesti, primanje određenih antitumorskih lijekova (primjerice L-asparaginaze, talidomida, selektivnih modulatora estrogenskih receptora), trombocitopenija inducirana heparinom, nefrotski sindrom, diseminirana intravaskularna koagulacija, trombotska trombocitopenična purpura, paroksizmalna noćna hemoglobinurija (PNH), trudnoća, postpartalno razdoblje, uzimanje oralnih kontraceptiva, estrogenske terapije, antifosfolipidni sindrom, Wegenerova granulomatoza, sistemski eritematozni lupus, upalne bolesti crijeva, kao i druge bolesti.[4]

Trombofilija se može manifestirati u nekoliko različitih kliničkih slika. Najčešća je manifestacija VTE, što uključuje DVT i PE te trombozu površinskih vena. Nasljedna trombofilija se također može manifestirati kao različite komplikacije u trudnoći (ponavljani rani i kasni pobačaji, preeklampsija, abrupcija placente, intrauterini zastoj rasta),[10,11] kao tromboza »neobičnih« venskih lokacija poput cerebralnih, renalnih, hepatalnih, portalnih, ovarijalnih i mezenterijskih vena,[4] te kao idiopatska tromboza vena gornjih ekstremiteta.[12] Rijetko se nasljedna trombofilija manifestira kao purpura fulminans[13] ili kao nekroza kože inducirana varfarinom.[14] Zanimljivo je da većina kliničkih studija nije uspjela dokazati dosljednu povezanost između nasljedne trombofilije i infarkta miokarda ili moždanog udara,[4] iako se u određenim situacijama može također uočiti povezanost trombofilije i arterijskih tromboza.[7]

Dakle, većina osoba s trombofilijom neće dobiti trombozu, no ipak se prema nekim recentnim studijama procjenjuje da se nasljedna trombofilija danas može utvrditi u oko 40% bolesnika s VTE i u oko 5% opće populacije,[15] dok drugi autori navode još veću učestalost nasljedne trombofilije u općoj populaciji.[16] Tako primjerice nedavno objavljeni veliki pregledni rad u New England Journal of Medicine ističe da se nasljedna trombofilija može utvrditi čak u oko 15% zapadne populacije, odnosno u oko 50% slučajeva VTE u trudnoći, etabliranom stanju stečene trombofilije.[16] S obzirom na to da se VTE javlja ipak samo u oko 0,1% trudnoća, autori zaključuju da rijetkost VTE u trudnoći i učestalost nasljedne trombofilije ne dovodi do potrebe univerzalnog probira na trombofiliju u trudnica.[16]

S obzirom na navedeno, nerijetko se postavlja pitanje koga općenito treba testirati na trombofiliju i koje je pretrage dovoljno učiniti da bi se utvrdila ili isključila trombofilija.

Potencijalnu sekundarnu (stečenu) trombofiliju, odnosno bolesti, poremećaje, stanja ili lijekove koji su mogli dovesti do nastanka VTE potrebno je odmah pokušati utvrditi, liječiti ili ukloniti. Stoga je naravno nužna detaljnja osobna i obiteljska anamneza s preciznom rekonstrukcijom situacije koja je dovela do nastanka VTE, uz fizikalni pregled, laboratorijsku i radiološku obradu, s ispitivanjem postojanja neke do tada neprepoznate bolesti koja je možda dovela do nastanka VTE (na primjer zloćudna ili autoimunosna bolest). Kod osoba kod kojih je već poznato da imaju bolesti ili stanja koja predstavljaju sekundarnu (stečenu) trombofiliju važno je utvrditi postojanje dodatnih rizičnih čimbenika za nastanak VTE.

Kada je riječ o testiranju na primarnu, nasljednu trombofiliju, u svijetu načelno nije utvrđena općenito prihvaćena apsolutna indikacija za testiranje. Međutim, u literaturi se spominju neke od mogućih indikacija za testiranje nasljedne trombofilije, kao što su ispitivanja asimptomatskih ili simptomatskih članova obitelji bolesnika s poznatom nasljednom trombofilijom, testiranje bolesnika s idiopatskom (neprovociranom) ili ponavljanom VTE, kod VTE u mlađoj

životnoj dobi (na primjer prije 45. godine života), VTE »neobičnih« venskih lokalizacija (cerebralne vene, hepatalna, mezenterijska ili renalna vena), nekroze kože inducirane varfarinom, neonatalne purpure fulminans te kod ponavljanih pobačaja ili nekih drugih komplikacija u trudnoći.[4,11,12] Probir opće populacije na nasljednu trombofiliju se općenito ne preporuča, dok su sve ostale indikacije testiranja na nasljednu trombofiliju uglavnom predmet rasprava i moraju se razmotriti u pojedinom kliničkom kontekstu. Situaciju dodatno čini složenom spoznaja da mnogi bolesnici s VTE i utvrđenom nasljednom trombofilijom zapravo nemaju pozitivnu obiteljsku anamnezu VTE, budući da mnoge učestale nasljedne trombofilije imaju slabu penetraciju, odnosno nisku kumulativnu incidenciju tromboze tijekom životnog vijeka osobe s nasljednom trombofilijom.[4,17]

Na žalost ne postoji samo jedan laboratorijski test ili jednostavna skupina testova kojima bi se utvrdili svi parametri nasljedne trombofilije. Također, zasigurno postoje poremećaji trombofilije koje tek treba otkriti. Dakle, potreban je niz većinom skupih testova kako bi se utvrdili samo neki poznati pokazatelji nasljedne trombofilije.

Što se dobije testiranjem nasljedne trombofilije? Načelno, testiranje ima smisla ako se može pretpostaviti da će rezultat promijeniti terapijski pristup. Što se tiče primarne profilakse, iako je rizik od idiopatske (neprovocirane) tromboze povišen u osoba s nasljednom trombofilijom, taj rizik nije toliko povišen da bi opravdao trajnu kroničnu antikoagulantnu terapiju kao primarnu profilaksu osoba s nasljednom trombofilijom bez tromboembolijskog incidenta, s mogućom eventualnom iznimkom u bolesnika s PNH.[4,18] Stoga, primarna profilaksa osoba s nasljednom trombofilijom uključuje izbjegavanje ili modifikaciju ostalih rizičnih čimbenika, a ako to nije moguće, primanje odgovarajuće tromboprofilakse u pojedinim rizičnim situacijama koje mogu dovesti do VTE.[4,15] Osim u rijetkim iznimkama, terapija akutne tromboze ne razlikuje se u bolesnika s poznatom trombofilijom ili bez nje.[4]

Međutim, trombofilija ima barem tri potencijalno važne posljedice: 1) može povećavati rizik od rekurentne VTE tijekom antikoagulantnog liječenja, što bi moglo upozoriti na potrebu još intenzivnijeg stupnja antikoagulantne terapije ili na primanje drugog antikoagulantnog lijeka; 2) može povećavati rizik od ponovne VTE nakon što se prekine primanje antikoagulantnog lijeka, što može upozoriti na potrebu duljeg antikoagulantnog liječenja; te 3) s obzirom na to da se mnoge primarne trombofilije nasljeđuju autosomno dominantno, može biti važno testiranje najužih članova obitelji.[19]

Kada je najadekvatnije razdoblje testiranja nasljedne trombofilije? Mnogi prirodni prokoagulantni i antikoagulantni proteini plazme su proteini akutne faze. Akutna tromboza može prolazno sniziti razinu antitrombina, proteina C i S. Stoga je testiranje primarne (nasljedne) trombofilije, ako je indicirano, najbolje provesti najmanje 6 tjedana nakon akutne tromboze, odnosno nakon poroda, što se procjenjuje kao dovoljno vrijeme za povratak razina proteina akutne faze na bazične vrijednosti.[4] Situaciju dodatno komplicira to što na neke rezultate utječu i drugi čimbenici koji otežavaju vjerodostojnu interpretaciju (primjerice, terapija varfarinom reducira razinu proteina C i S, heparin može sniziti razinu antitrombina, što je onda teško interpretirati u kontekstu ispitivanja nasljedne trombofilije).[4]

Brojni podaci vezani uz idiopatsku i sekundarnu VTE te nasljednu i stečenu trombofiliju u Hrvatskoj nisu poznati. Stoga Hrvatska kooperativna grupa za hematologiju Krohem priprema stvaranje Hrvatskog registra tromboembolijskih bolesti, praćenje incidencije VTE u Republici Hrvatskoj te ispitivanje učestalosti genskih i okolišnih čimbenika rizika u novodijagnosticiranih bolesnika s VTE. Navedeno bi moglo pridonijeti potpunijem uvidu u epidemiologiju i etiologiju VTE u RH, odnosno u učestalost pojedinih oblika nasljedne i stečene trombofilije u našoj populaciji, s mogućom implementacijom tih rezultata u dijagnostičko-terapijski algoritam čestih i nerijetko fatalnih tromboembolijskih bolesti.

Dražen Pulanić, Silva Zupančić Šalek, Boris Labar
Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti,
KBC Zagreb

LITERATURA

1. *White RH.* The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003;107:I4–I8.
2. *Heit J.* Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors: state of the art. J Thromb Haemost 2005;3:1611–7.
3. *Mackman N.* Triggers, targets and treatments for thrombosis. Nature 2008;451(7181):914–8.
4. *Heit JA.* Thrombophilia: Clinical and Laboratory Assessment and Management. U: Kitchens CS, Alving BM, Kessler CM, ur. Consultative Hemostasis and Thrombosis, 2. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007, str. 213–44.
5. *Kahn SR, Ginsberg JS.* Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med 2004;164:17–26.
6. *Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III.* Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolisms: a population-based cohort study. Arch Intern Med 2000:160:761–8.
7. *de Frutos PG.* Mechanisms of thrombophilia. Thromb Haemost 2007; 98:485–7.
8. *Egeberg O.* Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. Thromb Diath Haemorrh 1965;13:516–30.
9. *Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG i sur.* Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and venous thrombosis: a meta-analysis. Thromb Haemost 2007;97:907–13.
10. *Brenner B, Grabowski EF, Hellgren M i sur.* Thrombophilia and pregnancy complications. Thromb Haemost 2004;92(4):678–81.
11. *Lim W, Eikelboom JW, Ginsberg JS.* Inherited thrombophilia and pregnancy associated venous thromboembolism. BMJ 2007;334(7607): 1318–21.
12. *Martinelli I, Franchini M, Mannucci PM.* How I treat rare venous thromboses. Blood 2008;112:4818–23.
13. *Auletta M, Headington J.* Purpura fulminans: a cutaneous manifestation of severe protein C deficiency. Arch Dermatol 1988;124:1387–91.
14. *Comp P, Elrod J, Karzenski S.* Warfarin-induced skin necrosis. Semin Thromb Haemost 1990;16:293–8.
15. *De Stefano V.* Inherited thrombophilia and life-time risk of venous thromboembolism: is the burden reducible? J Thromb Haemost 2004; 2(9):1522–5.
16. *Marik PE, Plante LA.* Venous thromboembolic disease and pregnancy. N Engl J Med 2008;359:2025–33.
17. *Heit J, Sobell J, Li H, Sommer S.* The incidence of venous thromboembolism among Factor V Leiden carriers: a community-based cohort study. J Thromb Haemost 2005;3:305–11.
18. *Parker C, Omine M, Richards S i sur.* Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2005;106:3699–706.
19. *Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ i sur.* Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. Blood 2008;112:4432–6.

In memoriam
Obituaries

Prof. dr. sc. Vladimir Gabrić
(1923. – 2007.)



Postoje ljudi koji su svojim radom i zalaganjem obilježili vrijeme u kojem su djelovali i koji su otvarali puteve i poticali razvoj i napredak – njima dugujemo zahvalnost i poštovanje te čast što smo imali priliku uz njih rasti. Za hrvatsku urologiju takvo mjesto pripada prof. dr. sc. Vladimiru Gabriću.

Rođen je u Požegi 1923. godine a njegov životni put vodio ga je na udaljena mjesta što je u njemu još više izrazilo ljubav i osjećaj za obitelj, prijatelje, kolege i domovinu. Vedrina mladosti i zanos za streljaštvo i veslanje krijepili su njegov životni put. Odisao je toplinom i ljubavlju za čovjeka i uvijek je bio pripravan na suosjećanje i solidarnost. Često smo u noćima nakon operacija ponavljali u razgovoru provedene operacije ispitujući i provjeravajući izvedene postupke, zadovoljni kad smo se sjećali proteklog puta od studija medicine, specijalizacije kirurgije i urologije, kao učitelj i učenici.

Prof. Vladimir Gabrić završio je studij na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 1952. godine. Specijalizirao je kirurgiju 1960. godine, a specijalistički ispit iz urologije položio je 1964. godine.

Bio je demonstrator i asistent na Zavodu za anatomiju Medicinskog fakulteta. Zatim je radio u zagrebačkoj Traumatološkoj bolnici do 1957. godine kada je u svojstvu asistenta prešao na Rebro na Kliniku za kirurgiju. Utemeljenjem Klinike za urologiju za čije je osnivanje odigrao bitnu ulogu, najprije je bio zamjenik šefa Klinike a zatim šef Klinike za urologiju Medicinskog fakulteta, kada je obranio i doktorsku disertaciju, postao docentom i redovnim profesorom Medicinskog fakulteta.

Osnivanje Klinike za urologiju i kasnije Katedre za urologiju u sebi nose veliko nastojanje i napor prof. Gabrića koji je svojim osjećajem i odgovornošću za razvoj struke, znanosti i nastave temeljio suvremene poruke europskih standarda. Pored predane skrbi za bolesnike, briga za nastavu i podučavanje studenata i postdiplomanata bili su savršeno provođeni i praćeni. Njegov smisao za edukaciju, unapređenje i napredak urologije dolaze iz njegova velikog znanja, spoznaje i životnog iskustva. Dolazio je s novim idejama i prijedlozima koje smo s uspjehom primjenjivali. Ispunjavali su ga ugled i ponos što je nastavnik Medicinskog fakulteta u Zagrebu, što je isticao i prenosio na sve nas naglašavajući pritom našu odgovornost za sigurnost zdravlja naroda koja nam je povjerena.

Svoj znanstveni, istraživački nemir u eksperimentalnom radu u rekonstruktivnoj kirurgiji debelog crijeva te eksplantaciji bubrega prenosio je na svoje suradnike potičući i budeći interes i zanos za napredak. Svojim ustrajnim zalaganjem poticao je osnivanje Centra za dijalizu i pomogao njegovo aktiviranje i razvoj.

Nastojeći se stručno usavršavati i upoznavati organizaciju i način rada uglednih kirurških i urooloških ustanova, boravio je u urološkim i kirurškim klinikama u inozemstvu – Düsseldorfu, Münchenu, Hamburgu, Berlinu, Rostocku, Varšavi, Milanu, Parizu, Londonu, Barceloni, San Franciscu. Dugo je vremena boravio u kirurškoj klinici u Beču glasovitog prof. Böhlera. Pričao mi je kako je ujutro po mraku išao tramvajem, a iz klinike se po mraku vraćao tramvajem, s otvorenom knjigom u rukama.

Možemo reći da smo radili s čovjekom koji je odano učio, predano radio teški i odgovorni posao liječnika, da je bio izvrstan učitelj te je unaprijedio izobrazbu studenata i mladih kolega. Odnos i suradnja bili su ispunjeni pažnjom i poštovanjem u svakom susretu s našim profesorom.

Nakon umirovljenja 1990. godine, nastavio je predano raditi i nastupati u Medicinskoj akademiji (AMZH) te je tako stručno i znanstveno pridonosio napretku i razvoju struke.

Kada je bio primljen na kardiologiju u ranim poslijepodnevnim satima, »zbog umora«, kako mi je rekao, lijepo i ugodno smo razgovarali da se sutra vidimo, »jer sad ide na preglede«.

Dragi naš profesore, hvala Vam na Vašoj dobroti, na Vašem prijateljstvu, na Vašoj pažnji i ljubavi što ste ih na nas prenosili.

Hvala Vam na poticanju i jačanju naše vjere u medicinu i u ljude za što je vrijedno sve podnijeti. Hvala Vam što ste svoje slobode dijelili i cijenili s onima koji su Vas okruživali.

Teško bi bilo navesti sve dužnosti i priznanja koja je obavljao i dobio, zato ćemo navesti samo ove: prof. sc. Medicinskog fakulteta u Zagrebu, specijalist kirurgije, specijalist iz urologije, primarijus, organizator i voditelj postdiplomskog studija iz urologije, osnivač kolokvija iz urologije u SFRJ, šef Klinike za urologiju, predstojnik Katedre za urologiju, Orden rada, generalni tajnik i potpredsjednik Udruženja urologa Jugoslavije, predsjednik Kongresa urologa Jugoslavije, član HLZ-a, Sekcije za urologiju HLZ-a, član AMZH, član Savjeta AMZH, član HUD-a, član Međunarodnog udruženja urologa i EAU.

*Zvonimir Marekovi*ć

Prikaz knjige
Book review

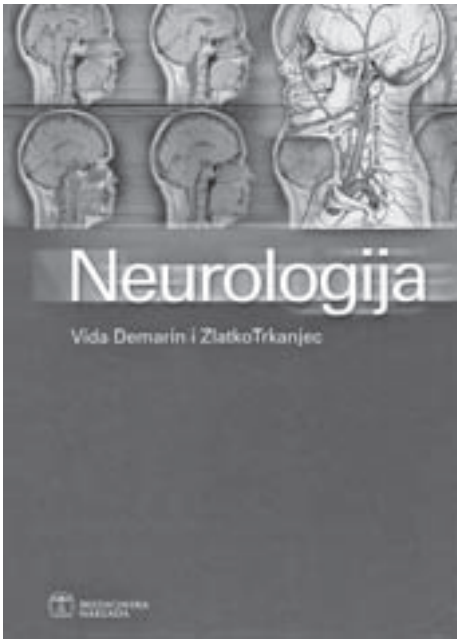
Vida Demarin i Zlatko Trkanjec: NEUROLOGIJA za stomatologe, Medicinska naklada – Zagreb, Biblioteka Sveučilišni udžbenici, Zagreb, 2008. ISBN 978-953-176-352-3. 370 stranica, 23 poglavlja, 117 slika, 19 tablica.

Neurologija za stomatologe dugo je očekivani udžbenik iz neurologije na hrvatskom tržištu. Ponajprije je namijenjena studentima stomatologije, no više je nego kvalitetan materijal za učenje neurologije i studentima medicine, kao i liječnicima specijalizantima (i specijalistima) neurologije te liječnicima drugih specijalnosti.

Autori knjige, prof. dr. sc. Vida Demarin i prof. dr. sc. Zlatko Trkanjec stručnjaci su s velikim brojem objavljenih publikacija, velikim iskustvom u dodiplomskoj i poslijediplomskoj nastavi, što sve dolazi do izražaja u načinu pisanja, strukturi i sadržaju knjige prilagođenima čitatelju. Autori su niti presažeto niti preopširno obradili neurološku patologiju, osvrćući se i na anatomske, fiziološke i patofiziološke osnove neurološkog sustava i procesa u njemu. Štivo je pisano jednostavnim, suvremenim načinom koji omogućava lako razumijevanje i pamćenje informacija.

Kroz knjigu se lako prolazi, logično je strukturirana, podijeljena u jasno definirana poglavlja, što uvelike pomaže razumijevanju prikazanih neuroloških tema. U prvih sedam poglavlja prikazane su osnove anatomije i fiziologije živčanog sustava, opći neurološki simptomi i sindromi, poremećaji svijesti, ravnoteže, koordinacije i hoda. Osmo poglavlje opisuje suvremene dijagnostičke metode u neurologiji koje su zadnja dva desetljeća doživjele drastičan napredak. Opisane su pretrage likvora, neurofiziološke metode, vaskularne ultrazvučne metode, radiološke metode slikovnoga prikaza i nuklearnomedicinske metode. Kroz sljedećih 15 poglavlja obrađene su pojedine grupe neuroloških bolesti: neurovaskularne bolesti i moždani udar, demencije, ekstrapiramidne bolesti, epilepsije, tumori živčanog sustava, ozljede mozga, upale, multipla skleroza i demijelinizacije, glavobolje, bolesti kralježnične moždine, bolesti perifernoga živčanog sustava, bolesti motornog neurona i nasljedne ataksije, neuromišićne bolesti, poremećaji žvakanja i gutanja te intrakranijalni tlak, edem mozga i hidrocefalus. U poglavljima koja opisuju pojedinu skupinu bolesti početak čini kratak uvod, potom slijedi definicija bolesti, epidemiologija, podjela, etiologija, patologija i patofiziologija bolesti nakon čega se logično nastavlja opisom kliničke slike, dijagnostike, diferencijalne dijagnoze i liječenja određene bolesti. Unutar svakog poglavlja postoji posebno istaknut okvir sa sažetim, ponovljenim najvažnijim činjenicama o opisanoj temi.

Uzevši u obzir stalan brz napredak znanosti sa svakodnevnom pojavom noviteta u etiologiji, dijagnostici i terapiji neuroloških bolesti, autori su se trudili prikazali patofiziološke mehanizme, podjele, kriterije bolesti i terapiju prema najsuvremenijim spoznajama.



Knjiga je lijepo opremljena, sa zanimljivo i atraktivno ilustriranom naslovnicom, tiskana u praktičnom formatu, tvrdih korica i kvalitetna uveza što sve zajedno pridonosi zadovoljstvu čitatelja. Tekst je oblikovan u dva stupca po stranici, a ilustracije i fotografije u knjizi ne samo da razbijaju monotoniju teksta već su i informacija za sebe te kao dodatni čimbenik olakšavaju učenje neurološke problematike.

Na kraju knjige čitatelj se može jednostavno i točno koristiti kazalom i literaturom. Literatura sadržava kvalitetne reference novijeg datuma, a odabrani autori su svjetski priznati autoriteti u neurologiji.

Recenzenti knjige su akademik Zvonko Kusić, prof. dr. sc. Maja Relja, prof. dr. sc. Vesna Šerić i doc. dr. sc. Marija Žagar.

Neurologija za stomatologe je knjiga koju bi s razlogom trebao u svojoj biblioteci imati svaki liječnik koji se bavi neurološkom patologijom, a osobito i stoga što je nakon više od 10 godina na hrvatsko tržište stigao moderni udžbenik iz neurologije hrvatskih autora. Svjedoci smo da se u medicini većinom rabi strana literatura na engleskom jeziku. Ova knjiga može ravnopravno konkurirati stranim izdanjima, a vjerujem i da su domaći čitatelji nakon dugog vremena sa zahvalnošću dočekali kvalitetan udžbenik na hrvatskom jeziku.

Mr. sc. Marijana Bosnar Puretić, dr. med.

DOBITNICI ODLIČJA ZA 2008. GODINU

ZAČASNI ČLAN

1. Prim. dr. sc. Milan Bolfek, dr. med., Podružnica Zadar
2. Prim. Viktorija Bradić, dr. med., Hrv. društvo za med. vještačenja HLZ
3. Prim. mr. sc. Egidio Ćepulić, dr. med., Podružnica Zagreb
4. Klaus Deusch, dr. med., Podružnica Zagreb
5. Knut Hackenberg, dr. med., Podružnica Zagreb
6. Prof. dr. sc. Krešimir Glavina, dr. med., Podružnica Osijek
7. Prim. Nenad Krvavica, dr. med., Podružnica Sisak
8. Prof. dr. sc. Jasna Lipozenčić, dr. med., Hrv. dermatovenerološko društvo
9. Prim. Vjekoslav Mahovlić, dr. med., Podružnica Zagreb
10. Prof. dr. sc. Mirjana Sabljar Matovinović, dr. med., Podružnica Zagreb
11. Prim. mr. sc. Stjepan Šarac, dr. med., Podružnica Pakrac
12. Doc. dr. sc. Željka Znidarčić, dr. med., Hrvatsko društvo za kliničku citologiju
13. Vesna Žigman, dr. med., Podružnica Virovitica

LADISLAV RAKOVAC

1. Mr. sc. Davor Bačić, dr. med., Podružnica Zagreb
2. Dr. sc. Melita Balija, dr. med., Hrv. druš. za hematologiju i transfuz.med.
3. Prof. dr. sc. Božo Bota, dr. med., Podružnica Split
4. Prof. dr. sc. Nikica Družijanić, dr. med., Hrv. društvo za endoskopsku kirurgiju
5. Mr. sc. Slavica Marušić Emedi, dr. med., Podružnica Vukovar
6. Doc. dr. sc. Josip Fajdić, dr. med., Podružnica Požega
7. Prof. dr. sc. Pavo Filaković, dr. med., Podružnica Osijek
8. Mira Fingler, dr. med., Hrv. društvo za liječenje boli
9. Mr. sc. Vesna Barac Furtinger,dr.stom., Podružnica Zagreb
10. Doc. dr. sc. Živko Gnjidić, dr. med., Hrv. društvo za medicinsko vještačenje
11. Nada Jačmenica, dr. med., Podružnica Krapinsko Zagorska
12. Mr. sc. Vesna Mađarić, dr. med., Podružnica Koprivnica
13. Prof. dr. sc. Branko Papa, dr. med., Podružnica Zagreb
14. Prof. dr. sc. Višnja Milavec Puretić, dr. med., Hrv. društvo za alergologiju i klin.imunol.
15. Dragan Smoljanac, dr. med., Podružnica Nova Gradiška
16. Prof. dr. sc. Mihael Skerlev, dr. med., Hrv. dermatovenerološko društvo
17. Prof. dr. sc. Ivica Tadin, dr. med., Hrv. društvo za perinatalnu medicinu
18. Prof. dr. sc. Miljenko Uravić, dr. med., Hrv. društvo za endoskopsku kirurgiju

POVELJA

1. Prim. mr. sc. Branka Golubić Ćepulić, dr. med., Hrv. društvo za hematologiju i trans.med.
2. Danica Dadić, dr. med., Hrv. društvo za kardiotorakalnu kir. I anes.
3. Bosiljka Iskra, dr. med., Podružnica Virovitica
4. Ivan pl. Jurinić, dr. med., Podružnica Krapinsko Zagorska
5. Prof. dr. sc. Dragutin Kadojić, dr. med., Podružnica Osijek
6. Ljiljana Klarin, dr. med., Podružnica Zadar
7. Prof. dr. sc. Brigita Rukavina Mavrić, dr. med., Podružnica Rijeka
8. Mr. sc. Siniša Maslovara, dr. med., Podružnica Vukovar
9. Doc. dr. sc. Antun Maričević, dr. med., Podružnica Split
10. Prof. dr. sc. Dinko Mirić, dr. med., Podružnica Split
11. Vladislav Nadaš, dr. med., Podružnica Vukovar
12. Andrej Pal, dr. med., Podružnica Čakovec
13. Nikola Paunović, dr. med., Podružnica Karlovac
14. Nevenka Radak, dr. med., Podružnica Krapinsko Zagorska
15. Josip Silovski, dr. med., Podružnica Sisak
16. Prof. dr. sc. Jure Slapničar, dr. med., Podružnica Split
17. Prof. dr. sc. Zoran Slobodnjak, dr. med., Hrv. društvo za kardiotora. kirurg. i anes.
18. Prof. dr. sc. Silva Butković Soldo, dr. med., Podružnica Osijek
19. Mr. sc. Olga Medin Srkoč,dr.stom., Podružnica Zagreb
20. Prof. dr. sc. Aleksandar Včev, dr. med., Podružnica Osijek
21. Medicinski fakultet, Sveučilišta Zagreb, Glavni odbor HLZ-a
22. Opća bolnica Gospić, Podružnica Gospić
23. Psihijatrijska bolnica »Sv.Ivan« Zagreb, Podružnica Zagreb
24. Podružnica HLZ-a Karlovac, Podružnica Karlovac
25. Stomatološki fakultet, Sveučilišta Zagreb, Podružnica Zagreb

DIPLOMA

1. Saša Baranjec, dr. med., Podružnica Virovitica
2. Prim. mr. sc. Dubravka Bartolek, dr. med., Hrv. druš. za regionalnu aneste.i analgeziju
3. Prim. Tibor Brisky, dr. med., Podružnica Split
4. Prim. dr. sc. Josip Detoni, dr. med., Hrv. neurološko društvo
5. Radomir Dumičić, dr. med., Podružnica Nova Gradiška
6. Mr. sc. Nenad Karanović, dr. med., Podružnica Split

7. Dražen Karnaš, dr. med., Podružnica Vukovar
8. Prim. mr. sc. Jadranka Blašković Kokeza, dr. med., Podružnica Osijek
9. Sanja Krapinec, dr. med., Podružnica Koprivnica
10. Prim. mr. sc. Ljubica Labar, dr. med., Podružnica Zadar
11. Dr. sc. Davor Librenjak, dr. med., Podružnica Split
12. Miljenko Ljoka, dr. med., Podružnica Zadar
13. Željko Maljak, dr. med., Podružnica Virovitica
14. Robert Matoušek,dr.stom., Podružnica Vukovar
15. Ivanka Mihajlović, dr. med., Podružnica Vukovar
16. Aleksanadar Nagy, dr. med., Podružnica Osijek
17. Dr. sc. Mladen Predrijevac, dr. med., Hrv. kirurško društvo
18. Mirjana Semenić Rutko, dr. med., Podružnica Vukovar
19. Danica Smoljanac, dr. med., Podružnica Nova Gradiška
20. Jasna Žegura Schonberger, dr. med., Hrv. društvo školske i sveuč. med.
21. Marija Štefanović, dr. med., Podružnica Nova Gradiška
22. Marija Brnad Takač, dr. med., Podružnica Virovitica
23. Prof. dr. sc. Snježana Tomić, dr. med., Podružnica Split
24. Sanja Topličanec, dr. med., Podružnica Čakovec
25. Ranko Ugljen, dr. med., Hrv. društvo za kardiotorakalnu kir. I anest
26. Ljepša Rakas Vujčić, dr. med., Podružnica Nova Gradiška
27. Mr. sc. Tonka Piplović Vuković, dr. med., Podružnica Split
28. Zdravstvena ustanova »Ljekarne Zubović«, Nova Gradiška, Podružnica Nova Gradiška

POSEBNA ZAHVALNICA

1. Katarina Carić, dr. med., Glavni odbor HLZ-a
2. Doc. dr. sc. Mladen Ćepulić, dr. med., Podružnica Zagreb
3. Prof. dr. sc. Ante Dražančić, dr. med., Podružnica Zagreb
4. Aleksandra Zubarev Kajba, dr. med., Podružnica Vukovar
5. Prim. Berislav Mostovac, dr. med., Podružnica Virovitica
6. Prim. Nikola Mravunac, dr.med., Hrv. druš. umirovljenih liječ. HLZ
7. Anka Perkučin, dr. med., Podružnica Rijeka
8. Doc. dr. sc. Petar Reić, dr. med., Podružnica Split
9. Prim. mr. sc. Zlatko Šimunović, dr. med., Podružnica Vukovar
10. Ante Tomaš, dr. med., Podružnica Split
11. Marija Sviderek Vavra, dr. med., Podružnica Rijeka
12. Prim. Žarko Vitezica, dr. med., Podružnica Split
13. Fabijan Vlašić, dr. med., Podružnica Split

ZAHVALNICA

1. Dr. sc. Igor Alfirević, dr. med., Hrv. kirurško društvo
2. Branislav Antić,dr.stom., Podružnica Karlovac
3. Vjekoslav Antić, dr. med., Podružnica Zadar
4. Mr. sc. Josip Barać, dr. med., Podružnica Osijek
5. Mansour El Bahtity, dr. med., Podružnica Koprivnica
6. Dr. sc. Marko Bergovec, dr. med., Podružnica Zagreb
7. Zdeslav Benzon, dr. med., Podružnica Split
8. Dr. sc. Darko Biljan, dr. med., Podružnica Osijek
9. Ružica Boljar, dr. med., Podružnica Karlovac
10. Juraj Butorac, dr. med., Podružnica Virovitica
11. Doc. dr. sc. Darko Čuržik, dr. med., Podružnica Osijek
12. Rok Čivljak, dr. med., Hrv. druš. za infektivne bolesti
13. Mr. sc. Lidija Misir Galić, dr. med., Podružnica Sisak
14. Tihomir Grgić, dr. med., Podružnica Vukovar
15. Denis Grgurović, dr. med., Podružnica Varaždin
16. Janko Grman, dr. med., Podružnica Karlovac
17. Doc. dr. sc. Damir Gugić, dr. med., Podružnica Osijek
18. Prim. dr. sc. Ivan Hećimović, dr. med., Podružnica Osijek
19. Doc. dr. sc. Elezibeta Horvatić, dr. med., Podružnica Koprivnica
20. Mr. sc. Dubravka Ivić, dr. med., Podružnica Osijek
21. Radmila Belović Ivanković, dr. med., Podružnica Varaždin
22. Draženka Ožeg Jakopović, dr. med., Podružnica Varaždin
23. Branko Janković, dr. med., Podružnica Osijek
24. Dražen Janković, dr. med., Podružnicaa Sisak
25. Dubravka White Jukić, dr. med., Podružnica Koprivnica
26. Mr. sc. Josip Kalajžić, dr. med., Podružnica Split
27. Helena Karnaš, dr. med., Podružnica Vukovar
28. Mirjana Lončarić Katušin, dr. med., Hrv. druš. za liječenje boli
29. Zdenka Krsnik Katunarić, dr. med., Podružnica Split
30. Vesna Kerek, dr. med., Podružnica Vukovar
31. Leopold Kerek, dr. med., Podružnica Vukovar
32. Andrija Krčma, dr. med., Podružnica Vukovar
33. Boško Kovač, dr. med., Podružnica Vukovar
34. Prim. mr. sc. Elvira Koić, dr. med., Podružnica Virovitica
35. Marija Krajina, dr. med., Podružnica Koprivnica
36. Mr. sc. Dubravka Županić Krmek, dr. med., Podružnica Zagreb
37. Mr. sc. Sanja Kusačić Kuna, dr. med., Podružnica Zagreb
38. Mihailo Lojpur, dr. med., Podružnica Split
39. Dr. sc. Jelena Macan, dr. med., Hrv. druš. za alergolo. i imunolo.
40. Mr. sc. Andrija Škopljanac Mačina, dr. med., Hrv. kirurško društvo
41. Lazar Manojlović, dr. med., Podružnica Vukovar
42. Nikolina Ljubičić Marković, dr. med., Podružnica Vukovar
43. Doc. dr. sc. Vinko Marković, dr. med., Podružnica Split
44. Zoran Marković, dr. med., Podružnica Vukovar
45. Miran Martinac, dr. med., Hrv. kirurško društvo
46. Mr. sc. Igor Medved, dr. med., Podružnica Rijeka
47. Marija Morović, dr. med., Podružnica Zadar
48. Zlata Modrušan Mozetić, dr. med., Podružnica Rijeka
49. Darko Mozetić, dr. med., Podružnica Rijeka
50. Marija Oštarić, dr. med., Podružnica Zadar
51. Katarina Plavec Pavlek, dr. med., Podružnica Koprivnica
52. Doc. dr. sc. Ljiljana Perić, dr. med., Podružnica Osijek
53. Prof. dr. sc. Zdravko Perko, dr. med., Podružnica Split

54. Vladimira Valentić Petković, dr. med., Podružnica Sisak
55. Drina Podobnik, dr. med., Podružnica Koprivnica
56. Željko Popović, dr. med., Podružnica Virovitica
57. Branko Potočić, dr. med., Podružnica Vinkovci Županja
58. Stjepan Radić, dr. med., Podružnica Virovitica
59. Marko Rađa, dr. med., Podružnica Split
60. Marina Roth Sudar, dr. med., Podružnica Rijeka
61. Zlata Trnski Sabolić, dr. med., Podružnica Koprivnica
62. Doc. dr. sc. Marina Samardžija, dr. med., Podružnica Osijek
63. Gabrijel Shamonky, dr. med., Podružnica Vukovar
64. Davor Skok, dr. med., Podružnica Varaždin
65. Branica Kandić Splavski, dr. med., Podružnica Osijek
66. Jadranka Strugalo, dr. med., Podružnica Vukovar
67. Jadranka Šangarelo,dr.stom., Podružnica Koprivnica
68. Marijan Šitum, dr. med., Podružnica Split
69. Doc. dr. sc. Veselin Škrabić, dr. med., Podružnica Split
70. Prim. dr. sc. Deana Šturm, dr. med., Hrv. druš. za hemato.itrans.med
71. Žarko Švajghart, dr. med., Podružnica Pakrac
72. Mr. sc. Lidija Pelić Šturman, dr. med., Podružnica Osijek
73. Josip Tonković, dr. med., Podružnica Virovitica
74. Dr. sc. Ingrid Tripković, dr. med., Podružnica Split
75. Branko Uhoda, dr. med., Podružnica Zadar
76. Vaso Žarkić, dr. med., Podružnica Vukovar
77. Branko Žigman, dr. med., Podružnica Virovitica
78. Centar za transplantaciju solidnih organa, KB Merkur, Podružnica Zagreb

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

raspisuje

NATJEČAJ
za dodjelu nagrada

— Nagrada »Ante Šercer«

• autoru iz Hrvatske za najbolji znanstveni rad objavljen u 2008. godini

— Nagrada »Borislav Nakić«

• autoru iz Hrvatske mlađem od 35 godina za najbolji znanstveni rad objavljen u 2008. godini

Kandidate mogu predlagati:

• Kolegiji AMZH
• Glavni odbor AMZH
• Znanstveno-nastavna vijeća zdravstvenih fakulteta
• Hrvatski liječnički zbor i njegova strukovna društva

Prijedlozi trebaju sadržavati:

• životopis kandidata
• publikaciju koja se predlaže za nagradu
• temeljito obrazloženje i prijedlog za jednu od navedenih nagrada

Prijedloge s kompletnom dokumentacijom **u tri primjerka** šaljite na adresu:

Akademija Medicinskih Znanosti Hrvatske
– Odboru za nagrade i priznanja AMZH
Praška 2/III, 10000 Zagreb

Natječajni rok traje od 1. svibnja do 31. kolovoza 2009.

O rezultatima natječaja kandidati će biti obaviješteni u roku od 60 dana nakon isteka natječajnog roka.

Sve obavijesti možete dobiti u Tajnišvu AMZH,
tel. 01/4640 586 ili 4828 662, fax 01/4828 038,
e-mail: amzh@zg.t-com.hr ili office@amzh.hr
www.amzh.hr