Izvorni radovi
Original articles

STVARNI VOLUMEN TJELESNE VODE U BOLESNIKA LIJEČENIH PERITONEALNOM DIJALIZOM

TRUE BODY WATER VOLUME IN PATIENTS ON PERITONEAL DIALYSIS

MARKO JAKIĆ*

Deskriptori: Tjelesna voda – metabolizam; Peritonealna dijaliza; Kronično zatajenje bubrega – metabolizam, liječenje; Antropometrija – metode

Sažetak. Volumen tjelesne vode (VTV), jednak volumenu raspodjele ureje (VRU), bitan je u procjeni doze dijalize iz klirensa ureje bolesnika liječenih peritonealnom dijalizom. Pouzdano se određuje samo praćenjem koncentracije vode obilježene tricijem ili deuterijem u plazmi ispitanika. To nisu rutinske metode i umjesto njih rabi se niz alternativnih metoda ili mnoge antropometrijske formule, kojima se VTV pokušava odrediti iz tjelesne težine i visine bolesnika, njegove dobi i spola. Relativno su jednostavne, ali ne uvijek pouzdane. U ovom radu cilj nam je bio praćenjem VTV-a u bolesnika liječenih peritonealnom dijalizom, određenog najčešće korištenom Watsonovom formulom, iz razdoblja dok su bili liječeni ovom metodom i nakon prijelaza na hemodijalizu, odnosno nakon što su bili transplantirani, pokazati da je njihov VTV značajno veći od dobivenog formulom. Neposredno prije prijelaza na hemodijalizu ili neposredno prije transplantacije bubrega 39 bolesnika (14 žena, 25 muškaraca) imalo je, s trbuhom bez dijalizata prosječno 74,60±12 kg, a prema Watsonovoj formuli 37,90±5,80 litara tjelesne vode. U prvih mjesec dana nakon zamjene dijalitičke metode svi su smanjili tjelesnu težinu, prosječno za 3,35±2,55 kg. Prosječna tjelesna težina iznosila je tada 71,25±11,45 kg, a VTV 36,80±5,50 litara. Razlike tjelesne težine i VTV-a nisu bile statistički značajne ($t_{tjelesna\ težina}$=1,25, $t_{tjelesna\ voda}$=0,84, p>0,05). Gotovo je sigurno da je do smanjenja tjelesne težine u promatranom razdoblju došlo zbog eliminacije nakupljene tekućine. To nadalje znači da su bolesnici liječeni peritonealnom dijalizom imali, neposredno prije prijelaza na hemodijalizu ili neposredno prije transplantacije bubrega, prosječno 3,35±2,55 litara tjelesne vode više od volumena dobivenog Watsonovom formulom te da njihov VTV nije bio 37,90±5,80 (50,80±7,75% tjelesne težine) nego 41,25±6,85 litara (55,16±9,15% tjelesne težine). Prema t-testu proizlazi da je njihov tadašnji stvarni VTV bio statistički značajno viši od dobivenog formulom (t=2,39, p<0,05), za 8,83%, da je za približno isti postotak lažno viši dobiveni Kt/V i da je onda i smanjenje VTV-a, nakon zamjene peritonealne dijalize bilo statistički značajno (41,25±6,85:36,80±5,50 litara; t=3,20, p<0,01). U zaključku možemo reći da retrogradna procjena VTV-a u bolesnika liječenih peritonealnom dijalizom pokazuje da je i VTV određen najpoznatijom antropometrijskom formulom značajno podcijenjen, a klirens ureje iz istog razloga precijenjen.

Descriptors: Body water – metabolism; Peritoneal dialysis; Kidney failure, chronic – metabolism, therapy; Anthropometry – methods

Summary. Body water volume (BWV) equals urea distribution volume (UDV), crucial for accurate calculation of dialysis dosage from urea clearance in patients treated with peritoneal dialysis. BWV is precisely determined only by monitoring tritium – or deuterium – labeled water concentration in patient plasma. These are not routine methods, thus a number of alternative methods and anthropometric formulas have been used instead trying to determine BWV from patient body weight and body height, age and sex. These methods are relatively simple but not fully reliable. In the present study, BWV being mostly determined by use of Watson formula at the time of peritoneal dialysis and upon switching to hemodialysis or undergoing kidney transplantation, was monitored in peritoneal dialysis patients to demonstrate that it significantly exceeded the value obtained by the formula. Immediately before switching to hemodialysis or undergoing kidney transplantation, 39 patients (14 female, 25 male) without dialysate in the abdomen had a mean body weight of 74.60±12 kg and mean BWV of 37.90±5.80 L according to Watson formula. In the first month of switching to another dialysis method, all patients reduced their body weight by a mean of 3.35±2.55 kg. Now, their mean body weight was 71.25±11.45 kg and mean BWV 36.80±5.50 L. However, differences in the mean body weight and BWV did not reach statistical significance ($t_{body\ weight}$=1.25; $t_{body\ water}$=0.84; p>0.05). The body weight reduction during the period of observation could have almost certainly been ascribed to the accumulated fluid elimination. This in turn implies that immediately before switching to hemodialysis or undergoing kidney transplantation, peritoneal dialysis patients had a total body water greater by a mean of 3.35±2.55 L than the figure obtained by Watson formula. Thus, their BWV was not 37.90±5.80 L (50.80±7.75% of body weight) but 41.25±6.85 L (55.16±9.15% of body weight). According to t-test, then their true BWV statistically significantly (by 8.83%) exceeded the figure yielded by the formula (t=2.39; p<0.05), the Kt/V was falsely higher by approximately the same percentage, and the BWV reduction upon switching from peritoneal dialysis to another dialysis method or undergoing kidney transplantation was statistically significant (41.25±6.85 *vs.* 36.80±5.50

* **Odjel za dijalizu, Klinika za internu medicinu, Klinička bolnica Osijek** (prim. mr. sc. Marko Jakić, dr. med.).

Adresa za dopisivanje: Prim. mr. sc. M. Jakić, 31 000 Osijek, Ukrinska 21
Primljeno 15. srpnja 2008., prihvaćeno 13. studenog 2008.

L; t=3.20; p<0.01). In conclusion, retrograde assessment of BWV in patients treated by peritoneal dialysis showed the BWV calculated by the most widely used anthropometric formula to be considerably underestimated and urea clearance overestimated for the same reason.

Liječ Vjesn 2009;131:243–247

U zdravih osoba volumen tjelesne vode ovisi o dobi, spolu i udjelu masnoga tkiva u ukupnoj tjelesnoj težini. Izražen kao postotak tjelesne težine veći je u mlađih nego u starijih, u muškaraca nego u žena te u mršavih nego u pretilih. U zdravih je konstantan, premda se u tijeku dana, ovisno o unosu hrane i pića, može povećavati ili smanjivati do 5%.[1] U bolesnih, ovisno o prirodi bolesti, fluktuacije mogu biti znatno veće. To se posebno odnosi na bolesnike s bubrežnim bolestima i bubrežnim zatajenjem.[1]

Volumen tjelesne vode u većini stanja jednak je volumenu raspodjele ureje. U bolesnika sa akutnim bubrežnim zatajenjem volumen raspodjele ureje može biti veći od volumena tjelesne vode.[2] Bitan je pri određivanju klirensa ureje, na osnovi kojeg se, uz klirens kreatinina, određuje doza dijalize, ne jedini, ali bitan pokazatelj adekvatnosti peritonealne dijalize. Da bi se klirens ureje (K) u određenom vremenskom intervalu (t) mogao u jednog bolesnika pratiti tijekom liječenja peritonealnom dijalizom ili uspoređivati s istim parametrom drugih bolesnika, standardiziran je na volumen raspodjele ureje, dakle na volumen tjelesne vode (V). Iz istog razloga točno su određene granične, prihvatljive i poželjne vrijednosti Kt/V.[3–5] Kako je pri tome u nazivniku korištene jednadžbe volumen tjelesne vode, jasno je da njegova kriva procjena ima za posljedicu i krivu procjenu doze dijalize određene iz klirensa ureje. Točnije, ako je volumen tjelesne vode podcijenjen, doza dijalize, procijenjena iz klirensa ureje, bit će precijenjena i obrnuto. Zbog toga je bitno točno odrediti volumen tjelesne vode. A on se najtočnije određuje radioizotopnim praćenjem koncentracije vode obilježene deuterijem ili tricijem, u plazmi ispitanika, prethodno unesene oralnim putem.[6,7] Sve druge metode, koje rabe markirane otopine (voda obilježena s ^{18}kisikom, ureja, antipirin, etilni alkohol),[7–9] antropometrijske formule[1,10–15] ili koje volumen tjelesne vode procjenjuju iz otpora prolasku električne struje kroz ljudski organizam[15,16] daju samo približno točne volumene tjelesne vode. Neke od njih stvarni volumen tjelesne vode, onaj jednak volumenu određenom iz koncentracije deuterija, precjenjuju,[1,10–15] a druge podcjenjuju.[1,9,11]

Antropometrijske metode rabe se najčešće. One pokušavaju odrediti volumen tjelesne vode iz tjelesne težine i visine ispitanika, njegove dobi i spola. Većina antropometrijskih metoda je jednostavna. Ali, one ne »razlikuju« promjenu tjelesne težine zbog nakupljanja tekućine od promjene tjelesne težine zbog nakupljanja masti. Sve osim jedne izvedene su iz mjerenja na zdravim ispitanicima, uglavnom onima koji žive na zapadnoj hemisferi.[1] Kada se primijene na Azijce, koji su niži, manje tjelesne težine i s manjim udjelom tjelesne vode, sve precjenjuju stvarni volumen tjelesne vode.[1] To je potaklo Leeja i sur.[1] da predlože svoju formulu za određivanje volumena tjelesne vode Azijaca.

Bolesnici s kroničnim bubrežnim zatajenjem često nakupljaju tekućinu. Većina njih dakle ima veći udio tjelesne vode u ukupnoj tjelesnoj težini u usporedbi sa zdravim ispitanicima komparabilne tjelesne težine, visine, dobi i spola. Volumen tjelesne vode ove skupine bolesnika vrlo je često predmet brojnih istraživanja. Zaključak do kojeg istraživači dolaze u većini istraživanja jest da nijedna metoda određivanja volumena tjelesne vode nije tako pouzdana kao metode koje rabe tricij ili deuterij. Bitno je znati da li te metode stvarni volumen tjelesne vode precjenjuju ili podcjenjuju.

U ovom radu pokušali smo, praćenjem volumena tjelesne vode u bolesnika liječenih peritonealnom dijalizom, iz razdoblja dok su bili liječeni ovom metodom i nakon prijelaza na hemodijalizu, odnosno nakon što su transplantirani, pokazati da je njihov volumen tjelesne vode značajno veći od onoga dobivenog najčešće korištenom antropometrijskom, Watsonovom formulom.

Ispitanici i metode

U retrospektivno ispitivanje uključeno je 39 odabranih bolesnika (14 žena, 25 muškaraca) koji su u zadnjih 10 godina liječenje peritonealnom dijalizom zamijenili hemodijalizom (n=34) ili oni koji su transplantirani (n=5). Uspoređivana je njihova tjelesna težina i njihov volumen tjelesne vode, koje su imali neposredno prije prijelaza s peritonealne dijalize na hemodijalizu ili neposredno prije transplantacije s najnižom stabilnom tjelesnom težinom i najnižim volumenom tjelesne vode, zabilježenim u prvih mjesec dana nakon zamjene metode liječenja.

Tjelesna težina određivana je u bolesnika na peritonealnoj dijalizi s trbuhom bez dijalizata, u laganoj odjeći, bez obuće, a umanjena za procijenjenu težinu odjeće. Kada su ti isti bolesnici bili na hemodijalizi (jasno, samo dio njih), u obzir je uzeta njihova suha tjelesna težina, dakle težina koju su trebali imati nakon hemodijalize. Bolesnicima koji su nakon peritonealne dijalize transplantirani tjelesna težina određivana je vrlo slično kao i dok su bili liječeni peritonealnom dijalizom, u laganoj odjeći, bez obuće, također umanjena za procijenjenu težinu odjeće. Zaokruživana je s preciznošću od 0,1 kg.

Stabilnom tjelesnom težinom smatrana je najniža suha tjelesna težina bolesnika liječenih hemodijalizom koja se nije spuštala za više od 500 grama tijekom najmanje 3 uzastopne hemodijalize. Stabilna tjelesna težina transplantiranih bolesnika je najniža težina u prvih mjesec dana nakon transplantacije, koju su imali najmanje tijekom tjedan dana.

Visina je određivana na vagi s visinomjerom, u bolesnika bez obuće, a zaokruživana je s preciznošću od 0,5 cm.

Volumen tjelesne vode određen je prema Watsonovoj formuli[10] iz tjelesne težine, visine, dobi i spola bolesnika ($V_{muškarci}$ = 2,447 + 0,3362 × tjelesna težina (kg) + 0,1074 × tjelesna visina (cm) – 0,09516 × dob (godine); $V_{žene}$ = – 2,097 + 0,2466 × tjelesna težina (kg) + 0,1069 × tjelesna visina (cm)).

U ispitivanje nisu uključeni bolesnici liječeni peritonealnom dijalizom koji su imali manifestne edeme, nabrekle vratne vene, oni koji su imali znakove globalnoga srčanog zatajenja i oni koji su imali amputiran bar jedan ud. Većina ispitivanih bolesnika peritonealnu dijalizu zamijenila je hemodijalizom zbog neadekvatnih klirensa malih molekula (niski ili prosječno niski transporteri) ili zbog nastanka hernije prednje trbušne stijenke, posljedice porasta intraperitonealnog tlaka. Kada su uključeni bolesnici s curenjem dijalizata u prsište, tjelesna težina zabi-

lježena neposredno prije zamjene dijalitičke metode i ona zabilježena nakon prijelaza na hemodijalizu umanjena je za volumen tekućine odstranjene iz prsišta ili za volumen tekućine procijenjene u prsištu.

Dobiveni rezultati izraženi su kao aritmetičke sredine i standardne devijacije. Razlike između aritmetičkih sredina procjenjivane su Studentovim t-testom za ponavljana mjerenja. Statistička značajnost određena je na razini od 1 i 5% ($p<0,01$ i $p<0,05$).[17]

Rezultati

Neposredno prije prijelaza na hemodijalizu ili neposredno prije transplantacije bubrega 39 bolesnika (14 žena, 25 muškaraca) liječenih peritonealnom dijalizom imalo je, s trbuhom bez peritonealnog dijalizata prosječno 74,60±12,00 kg (raspon 53–100,5 kg), 167,80± 9,50 cm (raspon 153–193 cm) i 57,80±8,75 godina (raspon 43–75 godina). Prema Watsonovoj formuli imali su prosječno 37,90±5,80 litara tjelesne vode (raspon 27,75–49,75 litara).

U prvom mjesecu, nakon zamjene metode liječenja, svi su bolesnici smanjili tjelesnu težinu, prosječno za 3,35± 2,55 kg, više oni koji su s peritonealne dijalize prešli na hemodijalizu od onih koji su transplantirani. Prosječne vrijednosti tjelesne težine iznosile su tada 71,25± 11,45 kg (raspon 50,5–93,5 kg), a volumena tjelesne vode 36,80±5,50 litara (27,14–47,68 litara). Međutim, ni razlike tjelesne težine, a ni volumena tjelesne vode nisu bile statistički značajne ($t_{\text{tjelesna težina}}=1,25$, $t_{\text{volumen tjelesne vode}}=0,84$, $p>0,05$) (tablica 1.).

Tablica 1. *Prosječne vrijednosti tjelesne težine (kg) i volumena tjelesne vode (VTV) (L) određenog Watsonovom formulom i »korigiranog« VTV-a bolesnika liječenih peritonealnom dijalizom (A) neposredno prije prijelaza na hemodijalizu ili neposredno prije transplantacije bubrega i istih bolesnika neposredno nakon prijelaza na hemodijalizu (A-1) ili neposredno nakon transplantacije bubrega (A-2)*

Table 1. *Mean body weight (kg) and body water volume (BWV) (L) as calculated by Watson formula and »corrected« BWV in peritoneal dialysis patients (A) immediately before switching to hemodialysis or undergoing kidney transplantation, and in the same patients immediately upon switching to hemodialysis (A-1) or undergoing kidney transplantation (A-2)*

	A n=39	A-1, A-2 $n_1=34$, $n_2=5$	t-test
Tjelesna težina (kg) Body weight (kg)	74,60±12,00	71,25±11,45	t =1,25
VTV (Watson) (L) BWV (Watson) (L)	37,90±5,80	36,80±5,50	t = 0,84
VTV (Watson) (% tjelesne težine) BWV (Watson) (% body weight)	50,80±7,77	51,65±7,72	t = 0,48
Korigirani VTV (L) Corrected BWV (L)	41,25±6,85	36,80±5,50	t = 3,20**
Korigirani VTV (% tjelesne težine) Corrected BWV (% body weight)	55,29±9,18	51,65±7,72	t = 1,90*

**p<0,01; **p<0,05

Gotovo je sigurno da je do smanjenja tjelesne težine u promatranom razdoblju došlo zbog eliminacije nakupljene tekućine. To nadalje znači da su bolesnici liječeni peritonealnom dijalizom imali, neposredno prije prijelaza na hemodijalizu ili neposredno prije transplantacije bubrega, prosječno 3,35±2,55 litara tjelesne vode više od iznosa dobivenog Watsonovom formulom te da njihov volumen tjelesne vode nije bio 37,90±5,80 nego 41,25±6,85 litara. Prema t-testu proizlazi da je njihov tadašnji stvarni volumen tjelesne vode bio statistički značajno viši od dobivenog formulom ($t=2,39$, $p<0,05$), za 8,83%, da je za približno isti postotak (7,55%) lažno viši dobiveni Kt/V i da je onda i smanjenje volumena tjelesne vode, nakon zamjene peritonealne dijalize bilo statistički značajno (41,25±6,85:36,80±5,50 litara; $t=3,20$, $p<0,01$).

Prvotnim određivanjem volumen tjelesne vode iznosio je 50,80±7,75% tjelesne težine, a korigirani 55,15±9,15%.

Rasprava

Poznato je da je volumen tjelesne vode u bolesnika liječenih peritonealnom dijalizom i bez manifestnih edema veći od volumena tjelesne vode zdravih ispitanika komparabilne tjelesne težine, visine, dobi i spola[18] te da je u tom volumenu veći i udio izvanstanične tekućine.[19] Poznato je nadalje da se on može točno odrediti samo radioizotopnim praćenjem koncentracija u plazmi prethodno peroralno dane vode obilježene tricijem ili deuterijem, takozvanim zlatnim standardom.[6–8] Cilj većine istraživanja iz ovoga područja nije usporedba volumena tjelesne vode ove skupine bolesnika s volumenom tjelesne vode komparabilnih zdravih ispitanika. U većini istraživanja cilj je usporedba s volumenom tjelesne vode bolesnika liječenih ponavljanim hemodijalizama i bolesnika s funkcionalnim bubrežnim transplantatom te provjera koliko razlike dobivenog volumena tjelesne vode određene rutinskim metodama i zlatnim standardom utječu na dozu peritonealne dijalize baziranu na njima. To je bilo posebno bitno dok se vjerovalo da se povišenjem doze peritonealne dijalize, dakle povećanjem klirensa malih molekula, poboljšava ishod liječenja,[20–22] da je bolje imati što više klirense,[23] da su jednako vrijedni rezidualni bubrežni klirensi i klirensi peritonealne membrane[20–22,24–28] i da se izgubljena bubrežna funkcija može adekvatno zamijeniti funkcijom peritonealne membrane.[24,28,29]

U našem radu cilj nije bio određivanje stvarnog volumena tjelesne vode u bolesnika liječenih peritonealnom dijalizom. Naime, mi smo htjeli pokazati da je on značajno veći od dobivenog najčešće korištenom Watsonovom formulom, iz njegovih vrijednosti potkraj liječenja ovom metodom i onih zabilježenih neposredno nakon prijelaza na hemodijalizu ili neposredno nakon transplantacije bubrega. Skupina od 39 bolesnika liječenih peritonealnom dijalizom smanjila je tjelesnu težinu, nakon prijelaza na hemodijalizu, odnosno nakon transplantacije bubrega za prosječno 3,35±2,55 kg. Kako je gotovo sigurno da je to smanjenje posljedica eliminacije tekućine retinirane tijekom liječenja peritonealnom dijalizom, proizlazi da su ovi bolesnici, neposredno prije prijelaza na hemodijalizu ili neposredno prije transplantacije bubrega, imali prosječno 74,60±12,00 kg i 41,25±6,85 litara tjelesne vode, a ne 37,90± 5,80 litara koliko je dobiveno Watsonovom formulom. Razlike između volumena tjelesne vode dobivene Watsonovom formulom i korigiranog volumena statistički su značajne ($t=2,39$, $p<0,05$), a korigirani Kt/V bio bi umanjen za 7,55%.

Transplantirani bolesnici naše skupine, prethodno liječeni peritonealnom dijalizom (n=5), kao što je navedeno u rezultatima, u prvom mjesecu nakon transplantacije, manje su smanjili svoju tjelesnu težinu, a tako i udio tjelesne vode od bolesnika koji su peritonealnu dijalizu zamijenili hemodijalizom (n=34). Možda je to i zbog toga što transplantirani bubrežni bolesnici nakon transplantacije inače povećavaju tjelesnu težinu, uglavnom zbog nakupljanja masti. Johnson i sur.[30] našli su da je 57% njihovih ispitanika tijekom prve godine nakon transplantacije bubrega povećalo težinu za bar 10%. Veći porast imali su crnci od bijelaca, mlađi (18–29

godina) od starijih (stariji od 50 godina) i žene od muškaraca.[30,31] U jednoj velikoj studiji (506 transplantiranih bubrežnih bolesnika) 39% Amerikanaca afričkog porijekla imalo je, godinu nakon transplantacije, indeks tjelesne mase (ITM) iznad 30 kg/m^2 tjelesne površine.[32] Čini se da transplantirani bubrežni bolesnici s ITM-om iznad 30 kg/m^2 tjelesne površine imaju češće odgođenu funkciju bubrežnog transplantata i češće akutne krize odbacivanja, možda zbog promijenjene farmakokinetike imunosupresivnih lijekova u ovih bolesnika.[33] Ima autora koji nalaze da s porastom ITM-a transplantirani bolesnici povećavaju i glomerularnu filtraciju.[34] Porast težine posljedica je eliminacije kahektičnih učinaka »uremije«, prije svega poboljšanja apetita, premda nesumnjivo glavna uloga pripada kortikosteroidima[32,35] između ostaloga i preko povišenja koncentracije neuropeptida Y, odgovornog za poboljšanje apetita.[36] No, u literaturi nema podataka o tjelesnoj težini transplantiranih bolesnika u prvom mjesecu nakon transplantacije.

Suha tjelesna težina bolesnika liječenih hemodijalizom određuje se na osnovi postojanja ili nepostojanja manifestnih edema prije hemodijalize, grčeva mišića potkoljenica potkraj svake pojedinačne hemodijalize, kretanja krvnog tlaka i eventualnih teškoća bolesnika s disanjem prije početka nove hemodijalize. Iako se doima subjektivnom, malena je, gotovo nikakva vjerojatnost da je kriva procjena utjecala na dobivene rezultate.

Cooper i sur.[37] uspoređivali su volumen tjelesne vode, određen između ostalih metoda i deuterijskom, triju podskupina bolesnika, jedne liječene hemodijalizom (n=14), jedne peritonealnom dijalizom (n=35) i jedne s funkcionalnim bubrežnim transplantatom (n=5). Najveći postotak tjelesne vode, određen deuterijskom metodom, imali su bolesnici liječeni peritonealnom dijalizom (56,65±2,93% tjelesne težine), iako su bili značajno stariji od transplantiranih bubrežnih bolesnika. Plum i sur.[38] uspoređivali su volumen tjelesne vode u bolesnika liječenih peritonealnom dijalizom (n=43) s volumenom tjelesne vode u bolesnika liječenih ponavljanim hemodijalizama (n=39) određen analizom multifrekvencijske bioimpedancije. Dvije skupine bolesnika nisu se značajno razlikovale po dnevnoj diurezi (PD bolesnici – 930±820 ml; HD bolesnici – 630±680 ml), a niti po tjednoj ultrafiltraciji (PD bolesnici – 881±661 ml na dan; HD bolesnici – 2075±1114 ml po HD). Bolesnici liječeni peritonealnom dijalizom imali su 0,498±0,063 litre vode/kg tjelesne težine, a bolesnici liječeni hemodijalizom prije hemodijalize 0,471±0,066, a poslije 0,466±0,054 litre/kg tjelesne težine (zdravi kontrolni ispitanici imali su 0,481±0,037 litara vode/kg tjelesne težine). Bolesnici liječeni peritonealnom dijalizom imali su značajno veći volumen tjelesne vode od bolesnika liječenih hemodijalizom, a i od kontrolnih zdravih ispitanika. Niz drugih istraživača navodi da bolesnici liječeni peritonealnom dijalizom imaju stabilniji status tjelesnih tekućina i da su skloni njezinu nakupljanju.[39–41] Issad i sur.[40] našli su da u vrijeme transplantacije bubrega bolesnici liječeni peritonealnom dijalizom imaju značajno veći volumen tjelesne tekućine od bolesnika liječenih hemodijalizom. Čak 36% njih imalo je tlak u plućnoj arteriji jednak ili viši od 25, a 14,6% jednak ili viši od 30 mmHg.[40] Bleyer i sur.[42] analizirali su ranu funkciju kadaveričnoga bubrežnog transplantata u velike skupine američkih bolesnika, liječenih peritonealnom dijalizom ili hemodijalizom. Zaključuju da se manja učestalost odgođene funkcije bubrežnog transplantata u bolesnika liječenih peritonealnom dijalizom može objasniti statusom tjelesnih tekućina i biokompatibilnosti metode. Slično prethodnim autorima i Van Biesen i sur.,[43] su uspoređujući ranu funkciju kadaveričnoga prvog bubrežnog transplantata 40 bolesnika prethodno liječenih peritonealnom dijalizom i 79 prethodno liječenih hemodijalizom našli da povećanje volumena tjelesne tekućine za svaku litru smanjuje relativni rizik od nastanka odgode funkcije bubrežnog transplantata (vrijeme potrebno da se neposredna prijetransplantacijska razina serumskog kreatinina smanji za bar 50%; normalno to je vrijeme kraće od 3,5 dana[44]) za 5%. Zaključuju da bolja rana funkcija bubrežnog transplantata u bolesnika prethodno liječenih peritonealnom dijalizom ipak nije samo posljedica boljeg volumnog statusa tekućine i vremena hladne ishemije.

Zanimljiv je nalaz da bolesnici liječeni peritonealnom dijalizom, iako imaju prosječno veći volumen tjelesne vode od bolesnika liječenih hemodijalizom nemaju i značajno veći intravaskularni volumen.[38] Nadalje, rezidualna bubrežna funkcija, procijenjena iz rezidualne diureze, ne utječe bitno na volumen tjelesne vode bolesnika liječenih peritonealnom dijalizom. Prema Chengu i sur.[45] volumen tjelesne vode bolesnika ove skupine s dnevnom diurezom ispod 100 ml iznosio je 48,69±13,40%, bolesnika s diurezom od 100 do 400 ml 49,31±10,12%, a bolesnika s diurezom iznad 400 ml 50,21±11,71% tjelesne težine. Razlike nisu značajne. Srednji arterijski tlak bio je to viši što je dnevna diureza bila viša.[45]

Imaju li bolesnici liječeni peritonealnom dijalizom više štete kada im se stvarni volumen tjelesne vode precijeni ili podcijeni?

Wong i sur.[19] naglašavaju da metoda koja volumen tjelesne vode izjednačava s 58% aktualne tjelesne težine konstantno i najviše precjenjuje volumen tjelesne vode (volumen raspodjele ureje) što ima za posljedicu podcjenjivanje ukupnog Kt/V. Prema njima to je za bolesnike manji klinički problem od precjenjivanja, pogotovo ako se povećanjem volumena dijalizata nastoji podcijenjeni Kt/V povisiti iznad dobivenih granica. Predlažu da se volumen tjelesne vode provjeri deuterijskom metodom samo ako klinička slika nije u skladu s dobivenim Kt/V.

Volumen tjelesne vode nije bitan samo u procjeni doze dijalize iz klirensa ureje. Prema Owenu i sur.[46] volumen tjelesne vode neovisni je čimbenik ishoda liječenja bolesnika liječenih hemodijalizom. Bolesnici s malim volumenom tjelesne vode imaju lošiju prognozu od bolesnika s većim volumenom tjelesne vode, iako oni prvi imaju značajnije postotno smanjenje ureje tijekom hemodijalize. Lowrie i sur.[47] zaključuju da je volumen tjelesne vode neovisni prediktor mortaliteta ove skupine bolesnika. Zašto bi bolesnici liječeni peritonealnom dijalizom bili izuzetak u tom pogledu?

I na kraju, u zaključku možemo reći: retrospektivna procjena volumena tjelesne vode bolesnika liječenih peritonealnom dijalizom bez manifestnih edema indirektno potvrđuje da je volumen tjelesne vode određen najpoznatijom antropometrijskom formulom značajno podcijenjen, a klirens ureje iz istog razloga precijenjen. Izražen kao postotak tjelesne težine (55,15±9,15%) blizu je formule koja za volumen tjelesne vode uzima stalni iznos od 58% aktualne tjelesne težine.

LITERATURA

1. *Lee SW, Song JH, Kim GA, Lee JK, Kim JM.* Assessment of total body water from anthropometry-based equations using bioelectrical impedance as reference in Korean adult conrol and haemodialysis subjects. Nephrol Dial Transplant 2001;16:91–7.
2. *Himmelfarb J, Evanson J, Hakim RM, Freedman S, Shyr Y, Ikizler TA.* Urea volume of distribution exceeds total body water in patients with acute renal failure. Kidney Int 2002;61:317–23.
3. *Levin NW, Wilis K.* Recent K/DOQI guidelines applications in peritoneal dialysis patients. U: Ronco C, Dell'Aquila R, Rodighiero MP, ur.

Peritoneal dialysis today. Basel-Freiburg-Paris-New York: Karger; 2003, str. 151–62.
4. *Prichard S.* Clinical practice guidelines of the Canadian society of nephrology for the treatment of patients with chronic renal failure: A reexamination. U: Ronco C, Dell'Aquila R, Rodighiero MP, ur. Peritoneal dialysis today. Basel-Freiburg-Paris-New York: Karger; 2003, str. 163–9.
5. *Struijk DG, Krediet RT.* European best practice guidelines: Adequacy in peritoneal dialysis. U: Ronco C, Dell'Aquila R, Rodighiero MP, ur. Peritoneal dialysis today. Basel-Freiburg-Paris-New York: Karger; 2003, str. 170–5.
6. *Blagojevic N, Allen BJ, Gaskin KJ, Baur LA.* Determination of total body water by Fourier transform infrared analysis. Austr Phys Eng Sci Med 1990;13:110–6.
7. *Schoeller DA, Van Santen E, Peterson DW, Dietz W, Jaspen J, Klein P.* Total body water measurements in human with ^{18}O and ^{2}H labeled water. Am J Clin Nutr 1980;33:2686–93.
8. *Dahl NV, Foote EF, Kapoian T, Steward CA, Sherman RA.* Measuring total body water in peritoneal dialysis patients using an ethanol dilution technique. Kidney Int 1999;56:2297–303.
9. *De Fijter WM, De Fijter CWH, Oe PL, Ter We PM, Donker AJM.* Assessment of total body water and lean body mass from anthropometry, Watson formula, creatinine kinetics and body electrical impedance compared with antipyrine kinetics in peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1997;12:151–6.
10. *Watson PE, Watson ID, Batt RD.* Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. Am J Clin Nutr 1980;33:27–39.
11. *Hume R, Weyers E.* Relationship between total body water and surface area in normal and obese subjects. J Clin Pathol 1971;24:234–8.
12. *Chumlea WC, Guo SS, Zeller CM i sur.* Total body water reference values and prediction equations for adults. Kidney Int 2001;59:2250–8.
13. *Johansson AC, Samuelsson O, Attman PO, Bosaeus I, Haraldsson B.* Limitation in anthropometric calculations of total body water in patients on peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol 2001;12:568–73.
14. *Chertow GM, Lazarus JM, Lew NL, Ma L, Lowrie EG.* Development of a population-specific regression equation to estimate total body water in hemodialysis patients. Kidney Int 1997;51:1578–82.
15. *Keshaviah PR.* Quantitative approaches to prescribing peritoneal dialysis. U: La Greca G, Ronco C, Feriani M, Chairamonte S, Conz P, ur. Peritoneal Dialysis: Proceedings of the Fourth International Course on Peritoneal Dialysis. Milano: Witching Editore; 1991, str. 63–60.
16. *Oe B, De Fijter WM, De Fijter CWH i sur.* Detection of hydration status by total body bioelectrical impedance analysis (BIA) in patients on hemodialysis. Int J Artif Organs 1997;20:371–4.
17. *Božikov J, Ivanković D, Kern J, Kopjar B, Luković G, Vuletić S.* Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: 1991.
18. *Woodrow G, Oldroyd B, Wright A i sur.* Comparison of anthropometric equations for estimation of total body water in peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2003;18:384–9.
19. *Wong KC, Xiong DW, Kerr PG i sur.* Kt/V in CAPD by different estimations of V. Kidney Int 1995;48:563–9.
20. *Genestier S, Hedelin G, Schaffer P, Faller B.* Prognostic factors in CAPD patients: a retrospective study of a 10-year period. Nephrol Dial Transplant 1995;10:1905–11.
21. *Maiorca R, Brunori G, Cancarini GC i sur.* Predictive value of dialysis adequacy and nutritional indices for mortality and morbidity in CAPD and HD patients. A longitudinal study. Nephrol Dial Transplant 1995; 10:2295–305.
22. *Churchill DN.* Implications of the Canada-USA (CANUSA) study of the adequacy of dialysis on peritoneal dialysis schedule. Nephrol Dial Transplant 1998; 13(Suppl 6):158–63.
23. *Rodby RA, Firanek CA, Cheng YG, Korbet MS.* Reproducibility of studies of peritoneal dialysis adequacy. Kidney Int 1996;50:267–71.
24. *National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative.* NKF-K/DOQI clinical practise guidelines for peritoneal dialysis adequacy: Update 2000. Am J Kidney Dis 2000;37(Suppl 1):65–136.
25. *Oreopoulos DG.* The optimizing of continuous ambulatory peritoneal dialysis. Kidney Int 1999;55:1131–49.
26. *Churchill DN, Taylor DW, Keshaviah PR, Thorpe KE, Beecroft ML.* Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: Association with clinical outcomes. J Am Soc Nephrol 1996;7:198–207.
27. *Teehan B, Schleifer C, Brown J, Sigler MH, Raimondo J.* Urea kinetic analysis and clinical outcomes on CAPD: A five year longitudinal study. Adv Perit Dial 1990;6:181–5.
28. *Blake PG, Bargman JN, Bick J i sur.* Guidelines for adequacy and nutrition in peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol 1999;10(Suppl 13): 311–21.
29. *National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative Peritoneal Dialysis Adequacy Work Group.* NKF-DOQI clinical practise guidelines for peritoneal dialysis adequacy. Am J Kidney Dis 1997; 30(Suppl 2):67–136.
30. *Johnson CP, Gallagher-Lepak S, Zhu YR i sur.* Factors influencing weight gain after renal transplantation. Transplantation 1993;56(4):822–6.
31. *Clunk JM, Lin CY, Curtis JJ.* Variables affecting weight gain in renal transplant recipients. Am J Kidney Dis 2001;38(2):349–53.
32. *Baum CL, Thielke K, Westin E, Kogan E, Cicalese L, Benedetti E.* Predictors of weight gain and cardiovascular risk in a cohort of racially diverse kidney transplant recipients. Nutrition 2002;18:139–46.
33. *Pirsh JD, Armbrust MJ, Knechtle SJ i sur.* Obesity as a risk factor following renal transplantation. Transplantation 1995;59:631–3.
34. *Torres G, Motta EM, Souza FCM, Guimaraes MS, Souza E, Silva BIM.* Weight gain post-renal transplantation and its association with glomerular filtration rate. Transplantation Proc 2007;39:443–5.
35. *Hricik DE.* Weight gain after kidney transplantation. Am J Kidney Dis 2001;38(2):409–10.
36. *Kokot F, Adamczak M, Wiecedilcek A, Spiechowicz U, Mesjasz J.* Plasma immunoreactive leptin and neuropeptide Y levels in kidney transplant patient. Am J Nephrol 1999;19:28–32.
37. *Cooper BA, Aslani AQ, Ryan M i sur.* Comparing different methods of assesing body composition in end-stage renal failure. Kidney Int 2000; 58:408–16.
38. *Plum J, Schoenicke G, Kleophas W i sur.* Comparison of body fluid distribution between chronic haemodialysis and peritoneal dialysis patients as assessed by biophysical and biochemical methods. Nephrol Dial Transplant 2001;16:2378–85.
39. *Lameire N, Vanholder R, Van Loo A i sur.* Cardiovascular diseases in peritoneal dialysis patients:the size of the problem. Kidney Int 1996; 50(Suppl 56):28–38.
40. *Issas B, Mouquet C, Bitker M i sur.* Is overhydration in CAPD patients a contraindication to renal transplantation? Adv Perit Dial 1994;10: 68–72.
41. *Rottembourg J.* Residual renal function and recovery of renal function in patients treated by CAPD. Kidney Int 1993;43 (Suppl 40):106–16.
42. *Bleyer AJ, Burkart JM, Russell GB, Adams PL.* Dialysis modality and delayed graft function after cadaveric renal transplantation. J Am Soc Nephrol 1999;10:154–159.
43. *Van Biesen W, Vanholder R, Van Loo A i sur.* Peritoneal dialysis favorably influences early graft function after renal transplantation compared to hemodialysis. Transplantation 2000;69(4):508–14.
44. *Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R.* Impact of peritoneal dialysis on patient and graft otcome after kidney transplantation. U: Ronco C, Dell'Aquila R, Rodighiero MP, ur. Peritoneal dialysis today. Basel – Freiburg – Paris – New York – Bangalore – Bangkok – Singapore – Tokyo – Sydney: Karger; 2003:226–41.
45. *Cheng LT, Chen W, Tang W, Wang T.* Residual renal function and volume control in peritoneal dialysis patients. Nephron Clin Pract 2006; 104:47–54.
46. *Owen WF Jr, Chertow GM, Lazarus JM, Lowrie EG.* Dose of hemodialysis and survival: Differences by race and sex. JAMA 1998;280:1764–8.
47. *Lowrie EG, Zhu X, Lew NL.* Primary associates of mortality among dialysis patients: Trends and reassessment of Kt/V and urea reduction ratio as outcome-based measures of dialysis dose. Am J Kidney Dis 1998;32(Suppl):16–31.

OPERATIVNO ZAVRŠENI PORODI U KLINICI ZA GINEKOLOGIJU I AKUŠERSTVO U TUZLI, BOSNA I HERCEGOVINA U RAZDOBLJU 1986.–2005. GODINE

OPERATIVE DELIVERIES IN CLINIC OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS TUZLA, BOSNIA AND HERZEGOVINA, DURING 1986–2005

IGOR HUDIĆ, FERIDA RADONČIĆ, ADEM BALIĆ, ZLATAN FATUŠIĆ*

Deskriptori: Carski rez – statistika i brojčani podaci; Ekstrakcija u porodništvu – metode, statistika i brojčani podaci; Porođaj – statistika i brojčani podaci; Bosna i Hercegovina – epidemiologija; Retrospektivne studije

Sažetak. *Cilj rada* bio je utvrditi učestalost operativno završenih poroda i izvršiti usporedbu učestalosti u predratnom (1986.–1991.), ratnom (1992.–1995.), poslijeratnom (1996.–2000.) i mirnodopskom (2001.–2005.) razdoblju. *Metode.* Analizirani su podaci iz porodnih protokola Klinike za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetsko-kliničkog centra Tuzla u razdoblju od dvadeset godina (1. 1.1986.–31. 12. 2005.). *Rezultati.* Učestalost završetka poroda carskim rezom u stalnom je porastu od 1990. godine kada je premašila 11%, izuzimajući 1992. i 1993. godinu kada je iznosila 9,5%. Najveća učestalost carskog reza zabilježena je 2004. godine – 20,7%. Statističkom analizom nađena je značajno veća učestalost poroda završenih carskim rezom u mirnodopskom razdoblju (2001.–2005.) – 18,5% u odnosu na ostala analizirana razdoblja. Vakuumskom ekstrakcijom najviše je poroda završeno 1989. godine (3,7%), a najmanje 2004. godine (1,1%). U 1991. godini 50 (0,8%) poroda završeno je forcepsom, a od 2000. godine na taj način nije završen ni jedan porod. Učestalost zdjelične prezentacije u cijelome promatranom razdoblju varirala je između 2,9% i 5,1%. *Zaključak.* Učestalost poroda dovršenih carskim rezom u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Tuzla bilježi konstantan rast u promatranom dvadesetogodišnjem razdoblju.

Descriptors: Cesarean section – statistics and numerical data; Extraction, obstetrical – methods, statistics and numerical data; Delivery, obstetric – statistics and numerical data; Bosnia-Herzegovina – epidemiology; Retrospective studies

Summary. *The aim* of this paper was to determine the incidence of operative deliveries and to make a comparison between the incidence rate in the pre-war (1986–1991), war (1992–1995) and post-war (1996–2005) periods. *Methods.* We retrospectively collected data from the databases of University Clinic of Gynecology and Obstetrics Tuzla for the period of twenty years (January 1st, 1986 – December 31st, 2005). *Results.* The frequency of Cesarian section was in constant rise since 1990 when it surpassed 11%, with the exception of two war years 1992 and 1993 when it was 9.5%. The highest frequency was registered in 2004 – 20.7%. Statistically significant difference in Cesarean section was found between period 2001–2005 (18.5%) and other analysed periods. Vacuum extraction methods were most used in 1989 – 3.7%, and least in 2004 – 1.1%. In 1991, 50 – 0.8% of deliveries were finished with forceps, and since 2000 this method has not been used in any delivery. The frequency of pelvic presentation for the analyzed period varied less and was between 2.9% and 5.1%. *Conclusion.* During the period of twenty years at the Clinic of Gynecology and Obstetrics in Tuzla a significant increase in the incidence of deliveries finished with Cesarean section was found.

Liječ Vjesn 2009;131:248–250

Carski je rez opstetrička operacija koja je unatoč usavršenim operativnim tehnikama, uznapredovaloj anesteziji i upotrebi efikasnih antibiotika i uterotonika i dalje procedura praćena visokim maternalnim i fetalnim rizikom. U mnogim visokospecijaliziranim institucijama prihvatljivim se smatra maternalni mortalitet od 1 do 2 na 1000 carskih rezova i znatno je viši u usporedbi s vaginalnim porodom gdje je 10 do 20 puta niži. Mogući uzrok smrtnosti majki poslije carskog reza su: operativna tehnika, nezadovoljavajuća preoperativna priprema, anesteziološke komplikacije, krvarenje, sepsa, peritonitis, plućna embolija, ileus i popuštanje srca. Vodeći uzroci smrtnosti majki kod carskog reza su plućna embolija i kardiopulmonalni arest za vrijeme anestezije, zatim hemoragija i sepsa. Više od 25% majčinskih smrti kod carskog reza anesteziološke je prirode. Značajan broj komplikacija koje se zbivaju kod carskog reza jesu komplikacije kod hitnih carskih rezova koje se izvode odmah nakon prijma pacijentice, kada ona nije adekvatno preoperativno pripremljena, s neispražnjenim želucem, s akutnim krvarenjem, malim volumenom krvi, što je sve velik izazov i za iskusnog operatera i anesteziologa s njihovim timom.[1] Usprkos poboljšanju u kirurškoj tehnici, anesteziji, nadoknadi krvi, antibiotskoj terapiji, korekciji biokemijskih i elektrolitskih poremećaja, komplikacije kod carskog reza i danas se sreću u 25 do 50% slučajeva.[2] Učestalost poroda završenih carskim rezom naglo je porasla sedamdesetih i osamdesetih godina, a najviše u SAD-u gdje je dostignut nivo od 33%, da bi se u zadnjih 10 godina održavao na oko 20%.[1] Mortalitet pri carskom rezu višestruko je veći nego pri vaginalnom porodu čemu za vrijeme zahvata pridonose anestezija, učestalije krvarenje nakon operacije, endometritis, pelveoperitonitis, ileus, duboka flebotromboza i plućna embolija. Usprkos tomu, u odnosu na

* **Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Univerzitetsko-klinički centar Tuzla, Bosna i Hercegovina** (Igor Hudić, dr. med.; Ferida Radončić, dr. med.; Zlatan Fatušić, dr. med.), **Zavod za zdravstvenu zaštitu žena, Dom zdravlja »Dr. Mustafa Šehović«, Tuzla, Bosna i Hercegovina** (Adem Balić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. I. Hudić, University Clinical Center Tuzla, Clinic for Gynecology and Obstetrics, Trnovac bb, 75000 Tuzla, Bosna and Herzegovina, e mail: i.hudic@bih.net.ba

Primljeno 15. svibnja 2008., prihvaćeno 1. srpnja 2009.

vaginalni porod, mortalitet majki pri carskom se rezu konstantno smanjuje, zahvaljujući usavršenoj anesteziji i vještini anesteziologa, boljoj operativnoj tehnici, transfuzijama krvi, upotrebi antibiotika, ranom ustajanju i tromboprofilaksi. Krajem 19. stoljeća maternalni je mortalitet pri carskom rezu bio 75%,[3] početkom 20. stoljeća je dosta manji, ali je još uvijek visok i iznosi oko 7%.[4] Tako je u Bavarskoj zabilježena smrtnost majki nakon carskog reza 0,27‰, u Hrvatskoj 0,24‰, a u SAD-u bez ijednog smrtnog slučaja na više tisuća poroda.[1] Pročišćeni maternalni mortalitet pri carskom rezu u Hrvatskoj u desetogodišnjem periodu (1991.–2001. godine) iznosio je 18 od 62.392, što iznosi 28,8 na 100.000 porođaja, a to je osam puta više nego pri vaginalnom porođaju.[5] Kao metode operativnog dovršenja poroda kroz prirodni porodni put s ciljem dobivanja živog, zdravog i za život sposobnog djeteta rabe se forceps i vakuumski ekstraktor, s tim da je forcpes izgubio primat u većini rodilišta u svijetu. Razlog tomu leži u činjenici da je forceps opasan instrument, ne samo za plod nego i za majku a pogotovo u neiskusnim rukama i kod nekritične primjene. Tehnika vakuumske ekstrakcije mnogo je jednostavnija i sigurnija metoda, čak i kod neuvježbanih i neiskusnih opstetričara, pa su ozljede rodilja i ploda rjeđe, manje opsežne i manje opasne.[6] Učestalost primjene vakuumske ekstrakcije kreće se 1 do 3%.[1]

Cilj studije bio je odrediti učestalost operativno završenih poroda u promatranom razdoblju te usporediti učestalost u predratnom (1986.–1991.), ratnom (1992.–1995.), poslijeratnom (1996.–2000.) i mirnodopskom (2001.–2005.) razdoblju.

Ispitanice i metode

Ovom retrospektivnom studijom obuhvaćen je period od 20 godina (1986.–2005.), uključujući i ratno razdoblje (1992.–1995.) u kojem se iz postojećih porodnih protokola Klinike za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetsko-kliničkog centra Tuzla analizirao ukupan broj poroda i broj poroda završenih carskim rezom ili drugim porodničarskim operacijama.

Klinika za ginekologiju i akušerstvo u Tuzli jedna je od četiri Klinike u Bosni i Hercegovini, koja pruža sekundarnu i tercijarnu zdravstvenu zaštitu u prvom redu pacijenticama s područja Tuzlanske županije, ali i drugih područja sjeveroistočne Bosne. Prema popisu stanovništva iz 1991. godine u Bosni i Hercegovini živi 4,39 milijuna stanovnika, od čega u Federaciji Bosne i Hercegovine, koja čini jedan od dva politička entiteta u Bosni i Hercegovini, 2,78 milijuna. Danas je broj stanovnika u Federaciji oko 2,54 milijuna. Tuzlanska županija (2909 km^2) ima 13 općina i 510.353 stanovnika.[7] Prosječan broj poroda u Klinici kreće se između 4000 i 6000 na godinu s konstantnim padom broja poroda u posljednjih 10 godina. Kao izvor podataka poslužili su opći porodni (s podacima o svim porodima uključujući i operativne) i operativni protokoli (s podacima o porodima završenim isključivo carskim rezom) rodilišta Klinike. Skupljen je i analiziran ukupno 21 protokol (12 općih porodnih i 9 operativnih protokola).

Operativno završeni porodi jesu svi porodi završeni carskim rezom, dok se operativno vaginalnim smatraju porodi završeni aplikacijom forcepsa ili vakuumskom ekstrakcijom.

Analizirano dvadesetogodišnje razdoblje (1986.–2005.) podijeljeno je u četri dijela: predratno (1986.–1991.), ratno (1992.–1995.), poslijeratno (1996.–2000.) i mirnodopsko (2001.–2005.) razdoblje. Radi se o vremenski neujednačenim razdobljima koja su trajala od 4 do 6 godina.

U radu su korišteni standardni statistički postupci za obradu podataka s atributnim karakteristikama (χ^2-test), dok su numerički podaci obrađivani statističkim metodama – aritmetička sredina i standardna devijacija. Statistička značajnost utvrđivana je na nivou razlika manjih od 5% ($p<0,05$) i nivou razlika manjih od 1% ($p<0,01$). Za obradu podataka korišten je statistički paket SPSS v12 (SPSS Inc, Chicago, IL, SAD).

Rezultati

U promatranom dvadesetogodišnjem razdoblju u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetsko-kliničkog centra Tuzla od ukupnog broja od 101.712 poroda, carskim je rezom dovršeno ukupno 13.030 poroda. Učestalost carskog reza bilježi konstantni porast od predratnog razdoblja (1986.–1991.) kada je prosječna učestalost poroda završenih carskim rezom u promatranom petogodišnjem razdoblju izražena aritmetičkom sredinom iznosila 8,33, sa standardnom devijacijom od 2,55, preko ratnog razdoblja (1992.–1995.) kada je ta učestalost izražena aritmetičkom sredinom iznosila 10,5 sa standardnom devijacijom 1,4, poratnog razdoblja (1996.–2000.) s aritmetičkom sredinom 15,5 i standardnom devijacijom 1,7 i mirnodopskog razdoblja (2001.–2005.) kada ona dostiže vrijednost aritmetičke sredine od 18,55 sa standardnom devijacijom od 1,8. Ako se promatra učestalost po pojedinim analiziranim godinama, najniža učestalost zabilježena je l986. godine – 4,6% (godišnjeg postotka), a najviša 2004. godine – 20,7% (godišnjeg postotka). Vaginalno operativno, vakuumskom ekstrakcijom, u promatranom su dvadesetogodišnjem razdoblju dovršena ukupno 2184 poroda, od čega najviše 1989. godine – 3,7% (godišnjeg postotka), a najmanje 2004. godine – 1,1% (go-

Tablica 1. *Operativno završeni porodi u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Tuzla u razdoblju 1986. – 2005.*

Table 1. *Operative deliveries at the Clinic of Gynecology and Obstetrics Tuzla during 1986 – 2005*

Godina Year	Broj poroda Number of deliveries	Carski rez Cesarian section		V E*		Forceps		Zdjelična prezentacija Pelvic presentation	
		N	%	N	%	N	%	N	%
1986.	5713	261	4,6	73	1,2	16	0,2	210	3,7
1987.	5538	355	6,4	106	1,9	10	0,2	189	3,4
1988.	5769	437	7,6	133	2,3	16	0,3	234	4,1
1989.	5541	552	9,9	208	3,7	13	0,2	241	4,4
1990.	5672	631	11,1	171	3,0	13	0,2	164	2,9
1991.	5939	619	10,4	214	3,6	50	0,8	199	3,4
1992.	4795	456	9,5	168	3,5	5	0,1	170	3,6
1993.	3347	320	9,5	73	2,1	1	0,03	112	3,4
1994.	3863	480	12,4	103	2,6	0	0	128	3,3
1995.	6200	673	10,8	127	2,0	2	0,03	198	3,2
1996.	6912	876	12,6	108	1,5	14	0,2	234	3,4
1997.	5654	907	16,0	86	1,5	6	0,1	242	4,3
1998.	5483	852	15,5	113	2,1	14	0,3	223	4,1
1999.	4953	796	16,0	83	1,7	1	0,02	208	4,2
2000.	4748	820	17,2	82	1,7	0	0	222	4,7
2001.	4480	800	17,8	68	1,5	0	0	193	4,3
2002.	4522	721	15,9	90	1,9	0	0	232	5,1
2003.	4360	830	19,0	82	1,9	0	0	217	4,9
2004.	4144	859	20,7	47	1,1	0	0	200	4,8
2005.	4079	785	19,2	49	1,2	0	0	199	4,9

* VE – vakuumska ekstrakcija / vacuum extraction; N – broj / number:

Tablica 2. *Kretanje učestalosti poroda završenih carskim rezom po razdobljima u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Tuzla (1986.–2005.)*
Table 2. *Trends of Cesarean section incidence for specific time periods at the Clinic of Gynecology and Obstetric Tuzla for the period 1986–2005*

Razdoblje Time period	Vaginalni porodi Vaginal deliveries		Carski rez Cesarean section		χ^2	p
	N	%	N	%		
1986.–1991.	31317	91,6	2855	8,4	1265,57	0,0001
2001.–2005.	17590	81,5	3995	18,5		
1992.–1995.	16276	89,4	1929	10,6	487,91	0,0001
2001.–2005.	17590	81,5	3995	18,5		
1996.–2000.	23499	84,7	4251	15,3	88,71	0,001
2001.–2005.	17590	81,5	3995	18,5		
1986.–1991.	31317	91,6	2855	8,4	731,11	0,001
1996.–2000.	23499	84,7	4251	15,3		
1986.–1991.	31317	91,6	2855	8,4	71,88	0,001
1992.–1995.	16276	89,4	1929	10,6		

N – Number; χ^2 – Chi square test; p – p value:

dišnjeg postotka). U 1991. godini zabilježeno je najviše poroda završenih forcepsom – 50 (0,8%), a od 2000. godine na taj način nije završen ni jedan porod. Učestalost zdjelične prezenatacije ploda u cijelom promatranom razdoblju je konstantna i kretala se između 2,9% i 5,1% (tablica 1).

Statističkom analizom nađena je značajno veća učestalost poroda završenih carskim rezom u mirnodopskom razdoblju u odnosu na ostala analizirana razdoblja (1986.–1991.: 2001.–2005. – (χ^2=1265,56; p<0,0001); 1992.–1995.: 2001.–2005. (χ^2=487,91; p<0,0001); 1996.–2000.: 2001.–2005. (χ^2=88,71; p<0,001). Također je nađeno da postoji značajno veća učestalost poroda završenih carskim rezom u prijeratnom u odnosu na poslijeratno i ratno razdoblje (1986.–1991.: 1996.–2000. (χ^2=731,11; p<0,001); 1986.–1991.: 1992.–1995. (χ^2=71,88; p<0,001) (tablica 2).

Rasprava

Carski rez zauzima važno mjesto u operativnom programu današnjice. Učestalost carskih rezova porasla je širom svijeta u proteklom stoljeću. Otvoreno je pitanje u kojoj je mjeri povećanje učestalosti carskih rezova uzrokovalo sniženje perinatalnog mortaliteta. Fatušić[8] navodi da se vrijednosti od oko 15 do 16% mogu opravdati u regionalnim rodilištima s koncentriranom patologijom trudnoće, u koju kategoriju pripada i rodilište Klinike za ginekologiju i akušerstvo u Tuzli. Analizirajući podatke do kojih smo došli u svom istraživanju, učestalost carskih rezova bilježi stalni porast, a u posljednje tri godine je oko 20%, čime se približavamo učestalosti u razvijenim zemljama Zapadne Europe, dok je nešto viša od učestalosti u Hrvatskoj gdje se kreće oko 15%.[1] Veća je učestalost carskih rezova u razvijenim zemljama, urbanim sredinama, institucijama koje primaju više pacijentica s opstetričkim rizicima te bolnicama u kojima je prihvaćen stav Edwarda Cragina »jednom carski rez – uvijek carski rez«. Trenutačno jedna od deset žena koja rađa u Americi svake godine imala je prethodni carski rez. Ova visoka prevalenca predstavlja kumulaciju tako puno godina povećanja učestalosti carskih rezova u SAD-u.[9] *United States Public Health Service* (USPHS) postavio je cilj od 15% carskih rezova do 2000. godine u SAD-u. Između 1989. i 1996. godine smanjena je učestalost carskih rezova u SAD-u.[9] Ovo je bila posljedica slobodnijeg i češćeg izvođenja vaginalnih poroda nakon carskog reza i manjim dijelom smanjenja učestalosti primarnih carskih rezova. U najskorije vrijeme dolazi do ponovnog porasta učestalosti carskih rezova. Bez dvojbe jedan od razloga je i zabrinutost za stanje ploda u porodu nakon carskog reza. Danas je jasno da cilj koji je postavio USPHS za 2000. godinu nije postignut. *American College of Obstetricians and Gynaecologists* (skr. ACOG) postavio je nove ciljeve do 2010. godine, i to: 15,5% kod nulipara s više od 37 tjedana gestacije s jednim plodom i prezentacijom glavom i 37% vaginalnih poroda kod pacijentica s prethodnim carskim rezom kod trudnoća s više od 37 tjedana gestacije s jednim plodom i prednjačećom glavicom i prethodnim niskim poprečnim carskim rezom.[10] Paralelno s povećanjem učestalosti carskoga reza u Klinici za ginekologiju i akušerstvo smanjuje se učestalost poroda završenih vakuumskom ekstrakcijom, što se slaže s podacima za Hrvatsku i iznosi l,34% u 2002. godini.[1]

Za razliku od drugih, carski rez kao opstetrička procedura nema alternative. Učestalost poroda završenih carskim rezom bilježi konstantan rast u promatranome dvadesetogodišnjem razdoblju. Nađena je visoka statistička razlika u pogledu učestalosti poroda završenih carskim rezom u mirnodopskom u odnosu na prije ispitivana razdoblja.

LITERATURA

1. *Dražančić A.* Carski rez u svijetu i Hrvatskoj. Učestalost, indikacije, mortalitet i morbiditet. Ponovljeni carski rez. Gynaecol Perinatol 2005; 14(suppl. 2):55–68.
2. *Fatušić Z.* Carski rez. U: Fatušić Z, ur. Akušerske operacije. Tuzla: Infograf; 2006, str. 179.
3. *Miller JM.* Maternal and neonatal morbidity and mortality in cesarean section. Obstetr Gynecol Clin North Am 1988;15:629–38.
4. *Fatušić Z, Kurjak A, Grgić G, Tulumović A.* The influence of the war on perinatal and maternal mortality in Bosnia. J Maternal-Fetal Neonatal Med 2005;18(4):259–63.
5. *Dražančić A.* Maternalni mortalitet. Gynaecol Perinatol 2005;14(1): 7–17.
6. *Živanović Ž.* Opstetricijske intervencije. U: Dinulović D, ur. Opstetricija. Beograd: Novinsko-izdavačka ustanova Službeni list SRJ; 1996, str. 419–35.
7. *Radončić F, Hudić I, Balić A, Fatušić Z.* Perinatal outcomes during 1986–2005 in Tuzla Canton, Bosnia and Herzegovina. J Matern Fetal Neonatal Med 2008;21(8):567–72.
8. *Fatušić Z.* Perinatal mortality in the Federation of Bosnia and Herzegovina. J Perinatal Med 2001;29:247–9.
9. *Tulumović A.* Incidenca carskog reza. U: Fatušić Z, ur. Carski rez. Tuzla: Infogarf; 2007, str. 35–40.
10. *Kurjak A, Bekavac I.* Perinatal problems in developing countries: Lessons learned and future challenges. J Perinatal Med 2001;29:179–87.

APLIKACIJA TROMBINA VOĐENA ULTRAZVUČNO U LIJEČENJU PSEUDOANEURIZME FEMORALNE ARTERIJE – PRIKAZ TROJE BOLESNIKA

ULTRASOUND-GUIDED THROMBIN INJECTION FOR THE TREATMENT OF FEMORAL ARTERY PSEUDOANEURYSMS – REPORT OF THREE CASES

ALAN ŠUSTIĆ, ALEN PROTIĆ, JURICA JURANIĆ, ŽELJKO PLAZONIĆ, ADELAIDA HALAJI*

Deskriptori: Lažna aneurizma – etiologija, ultrasonografija, farmakoterapija; Trombin – primjena i doziranje; Femoralna arterija – ultrasonografija; intervencijska ultrasonografija; Periferna kateterizacija – neželjeni učinci; Jatrogena bolest

Sažetak. U radu je prikazano troje bolesnika s jatrogenom, postpunkcijskom pseudoaneurizmom femoralne arterije koja je uspješno sanirana perkutanom aplikacijom trombina vođenom ultrazvučno (UGTI). Opisana je tehnika UGTI, istaknute su prednosti i navedene najvažnije komplikacije ove metode. Prikazani bolesnici upućuju na vrijednost ove metode u algoritmu liječenja postpunkcijskih pseudoaneurizmi.

Descriptors: Aneurysm, false – etiology, ultrasonography, drug therapy; Thrombin – administration and dosage; Femoral artery – ultrasonography; Ultrasonography, interventional; Catheterization, peripheral – adverse effects; Iatrogenic disease

Summary. Authors report three cases of patients with iatrogenic, postcatheterization femoral artery pseudoaneurysms successfully treated with percutaneous ultrasound-guided thrombin injection (UGTI). The technique of UGTI is described, as well as advantages and complications of this method. These cases highlight the role of UGTI in the management of the postcatheterization pseudoaneurysms.

Liječ Vjesn 2009;131:251–253

Iatrogene, postpunkcijske pseudoaneurizme femoralne arterije najčešća su lokalna komplikacija kateterizacije femoralne arterije nakon invazivnih dijagnostičkih i terapeutskih postupaka i javljaju se u oko 0,3% do čak 7,7 % slučajeva.[1–3] Ovako nastale pseudoaneurizme nerijetko spontano tromboziraju unutar nekoliko tjedana, međutim, one veće od 1,8 cm u promjeru ili pseudoaneurizme nastale u pacijenata pod antikoagulacijskom terapijom najčešće treba aktivno liječiti.[4] Liječenje uključuje kirurški tretman, kompresiju (vrata) pseudoaneurizme vođenu ultrazvučno te u novije vrijeme aplikaciju trombina u pseudoaeneurizmu vođenu ultrazvučno (skr. UGTI, prema ultrasound-guided thrombin injection).[1,2,5,6] Aplikacija trombina vođena ultrazvučno rezervirana je za kompleksne, velike i/ili multisakularne pseudoaneurizme u kojih se kompresija vođena ultrazvučno nije pokazala prikladnom metodom.[5] Mi prikazujemo troje bolesnika s velikim postpunkcijskim pseudoaneurizmama femoralne arterije koje su uspješno sanirane aplikacijom trombina vođenom ultrazvučno.

Prikaz bolesnika

1. Osamdesetdvogodišnji muškarac primljen je u Kliniku za internu medicinu zbog dugotrajne stežuće boli u prsima. Učinjeni EKG upućuje na akutni anteroseptalni infarkt, a u laboratorijskim nalazima dominiraju značajno povišene vrijednosti srčanih enzima. Učini se hitna koronarografija kojom se dokaže akutna okluzija proksimalnog dijela prednje silazne grane lijeve koronarne arterije (LAD) i značajno reducirana sistolička funkcija lijeve klijetke. U istom aktu pristupi se primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji te se uspješno plasira stent (proširnica) i postigne optimalna revaskularizacija. Dva tjedna nakon učinjene intervencije u desnoj femoralnoj regiji palpira se bolna i pulzirajuća formacija te se indicira MSCT-periferna angigrafija kojom se verificira bisakularna pseudoaneurizma, vrlo gracilnog vrata i uske međusobne komunikacije (slika 1). Pseudoaneurizmatske tvorbe veličine su 1,29×1,22 i 1,31×1,46 cm, međusobna komunikacija široka je 0,22 cm, a pseudoaneurizmatski vrat širine je 0,17 cm i dužine 0,34 cm. Učini se CD sonografski pregled femoralne regije koji potvrdi angiografski nalaz i u dva navrata pseudoanuerizma se pokuša tretirati kompresijom vođenom ultrazvučno, ali bez zadovoljavajućeg rezultata. Dvadeset i tri dana nakon koronarne intervencije pristupi se aplikaciji trombina u pseudoaneurizmu. Sonografskim se pregledom vizualiziraju obje pseudoaneurizme te se proksimalna, koja komunicira s femoralnom arterijom, pod vodstvom ultrazvuka perkutano punktira tankom iglom (22 G) i u nju se polako, tijekom 20-ak sekundi, instalira 750 i.j. goveđeg trombina (Baxter, SAD) (slika 2). Cijeli se postupak kontinurano prati ultrazvukom i 10 minuta nakon početka procedure verificira se potpuna tromboza pseudoaneurizme uz uredan protok kroz femoral-

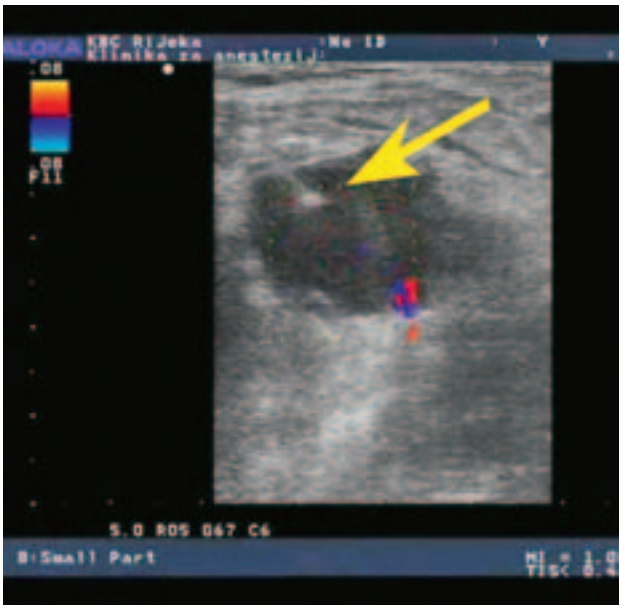
* **Klinika za anesteziologiju i intenzivno liječenje, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Alan Šustić, dr. med.; Alen Protić, dr. med.; Jurica Juranić, dr. med.), **Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka** (Željko Plazonić, dr. med.), **Klinički zavod za radiologiju, KBC Rijeka** (dr. sc. Adelaida Halaji, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. A. Šustić, Klinika za anesteziologiju i intenzivno liječenje, KBC Rijeka, T. Strižića 3, 51 000 Rijeka

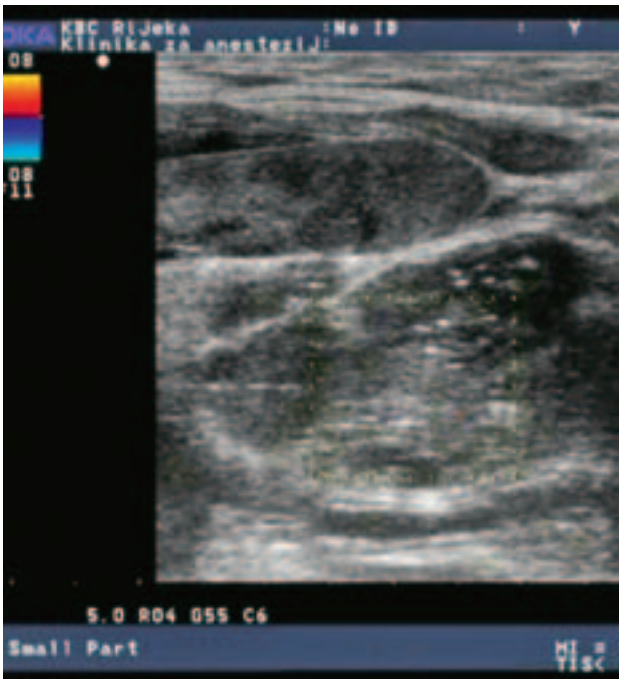
Primljeno 18. lipnja 2008., prihvaćeno 17. ožujka 2009.



Slika 1. *Rekonstrukcija MSCT angiografskog nalaza. Vidljiva je bisakularna pseudoaneurizma femoralne arterije.*
Figure 1. *MSCT angiography reconstruction. Bisacular femoral artery pseudoaneurysm is noticeable.*



Slika 2. *Ultrazvučni prikaz pseudoaneurizme femoralne arterije. Vidljiv je vrh igle u pseudoaneurizmi (strelica).*
Figure 2. *Ultrasonography of femoral artery pseudoaneurysm. The tip of the needle is clearly visible (arrow).*



Slika 3. *Ultrazvučni prikaz trombozirane pseudoaneurizme*
Figure 3. *Ultrasonography of thrombosed pseudoaneurysm*

nu arteriju (slika 3). Isti se nalaz potvrdi i kontrolnim pregledom nakon 24 sata te se bolesnik sljedeći dan otpušta iz bolnice.

2. Sedamdesetjednogodišnja bolesnica prima se zbog elektivne perkutane koronarne intervencije tijekom koje se kroz desnu femoralnu arteriju uspješno plasira stent u značajno suženje srednjeg segmenta LAD i postigne optimalan učinak. Tri tjedna nakon intervencije zbog perzistirajućeg hematoma i bolnosti u području femoroingvinalne regije učinjen je ultrazvučni pregled na kojem se prikaže pseudoaneurizma i indicira MSCT-periferna angiografija. Nalaz angiografije upućuje na trisakularnu (1,30×1,31 cm; 1,71×1,05 cm; 0,95×0,61 cm) pseudoaneurizmu relativno tankog (0,21 cm) i dugog (0,51 cm) vrata. Nakon neuspješne kompresije vođene ultrazvučno u dva navrata, dvadeset i četiri dana nakon koronarne intervencije pristupi se ultrazvučno vođenoj aplikaciji trombina u pseudoaneurizmu. Pod kontrolom ultrazvuka instilira se u vreću pseudoaneurizme koja komunicira s arterijom, kroz tanku iglu (22 G) i u trajanju od 20-ak sekundi, 1000 i.j. goveđeg trombina (Baxter, SAD). Desetak minuta nakon intervencije prisutna je potpuna tromboza pseudoaneurizme koja se potvrdi i kontrolnim ultrazvučnim pregledom sljedeći dan.

3. Sedamdesetčetverogodišnja bolesnica primljena je radi elektivne koronarografije u sklopu obrade zbog anginoznih tegoba. Učini se koronarografija s lijevom ventrikulografijom, potom *ad hoc* perkutana koronarna intervencija s postavljanjem stenta u LAD. Zahvat protječe uredno, a učinak zadovoljava. Drugi poslijeintervencijski dan verificira se bolna i pulzirajuća formacija desno femoralno. Inicijalni i kontrolni CD-sonografski pregled upućuje na perzistirajuću pseudoaneurizmu femoralne arterije te se indicira MSCT-periferna angiografija. Angiografski se detektira pseudoaneurizma femoralne arterije poput pješčanog sata s vratom dužine 0,42, a širine 0,2 cm. Pseudoaneurizmatske vreće

mjere 1,84×1,21 cm odnosno 2,03×1,02 cm. Nakon neuspješnog pokušaja kompresije pseudoaneurizme, dvadeset i dva dana nakon koronarne intervencije pristupi se aplikaciji trombina u pseudoaneurizmu vođenoj ultrazvučno. Pod kontrolom ultrazvuka instilira se u pseudoaneurizmatsku vreću bližu arteriji, kroz tanku iglu (22 G) i u trajanju od 20-ak sekundi, 500 i.j. goveđeg trombina (Baxter, SAD). Nekoliko minuta nakon intervencije prisutna je potpuna tromboza pseudoaneurizme koja se potvrdi i kontrolnim ultrazvučnim pregledom nakon 24 sata.

Rasprava

Iako su postpunkcijske (postkateterizacijske) pseudoaneurizme femoralne arterije relativno rijetka komplikacija, činjenica da je kateterizacija femoralne arterije sve češća procedura u svakodnevnoj praksi čine postpunkcijske pseudoaneurizme ozbiljnim kliničkim problemom.[2,3] Liječenje uključuje otvorenu kiruršku intervenciju, kompresiju pseudoaneurizme vođenu ultrazvučno te UGTI.[1,2,5,7] Kompresija (vrata) pseudoaneurizme femoralne arterije vođena ultrazvučno metoda je izbora u liječenju ove komplikacije i karakterizirana je relativno visokim stupnjem uspješnosti koji se kreće između 78% i 88%.[1,7,8] a praktički je bez komplikacija. Međutim, ova tehnika ima i neke ozbiljne zamjerke. Kompresija pseudoaneurizme je bolna metoda za bolesnika i u principu je potrebna sustavna analgezija, u fizičkom smislu je zahtjevna za operatera jer traži jak pritisak u trajanju od najmanje 10 minuta, a nerijetko tijekom ove procedure dolazi do slučajnog pomaka sonde što uzrokuje neuspjeh i traži ponavljanje cijelog procesa.[5,7,8] S druge strane, UGTI je izrazito jednostavna metoda koju bolesnici odlično podnose, ima izvanredne rezulate, a komplikacije su rijetke. U osnovi postoje dvije tehnike UGTI: sa zaštitom balonom i bez zaštite balonom. Cilj zaštite balonom je onemogućiti izlijevanje trombina iz pseudoaneurizme u sistemsku cirkulaciju s posljedičnom distalnom embolizacijom. Kateter s balonom uvodi se kroz kontralateralnu femoralnu arteriju i balon se angiografski plasira točno ispred ulaznog otvora pseudoaneurizme. Balon se napuše, čime se obliterira vrat pseudoaneurize, te se potom pristupi perkutanoj aplikaciji trombina u pseudoaneurizmu vođenoj ultrazvučno. Postoji svega nekoliko studija s malim brojem bolesnika u kojima su uspoređivane tehnika sa zaštitnim balonom i tehnika bez balona.[2,9,10] Iako je teoretski metoda sa zaštitnim balonom sigurnija, rezultati tih studija ne sugeriraju rutinsku upotrebu balona, dapače, izgleda da je incidencija komplikacija čak i veća u bolesnika u kojih se rabio kateter sa zaštitnim balonom.[2] Stoga, a i zbog činjenice da je tehnika bez balona značajno jednostavnija i ne zahtijeva angiografsku salu, većina autora preporučuje UGTI bez uporabe katetera sa zaštitnim balonom.[2,5] Iznimka su pseudoaneurizme s kratkim (<3 mm) i širokim vratom (>3 mm) u kojih se ipak i dalje preporučuje upotreba zaštitnog balona.[2,11,12] Terapeutski ishod UGTI izrazito je uspješan i kompletna tromboza pseudoaneurizme postiže se u 93% do 100% slučajeva.[2,5–7,13,14] Nekoliko studija uspoređivalo je kompresiju vođenu ultrazvučno i UGTI i sve su pokazale da je UGTI bolja metoda, međutim zbog rijetkih, ali mogućih komplikacija i dalje se sugerira kompresija kao inicijalna metoda.[2,5,7] Komplikacije UGTI kreću se do maksimalno 4% i najčešće su vezane uz bijeg trombina u cirkulacijski sustav. Tako su opisane distalne embolizacije koje su tražile aktivan pristup koji je uključivao arterijsku aplikaciju aktivatora tkivnog plazminogena, intravenskog heparina ili čak otvorenu, kiruršku eksploraciju distalnih dijelova donjeg ekstremiteta.[2,15] Ove komplikacije mogu se izbjeći pravilnom tehnikom i dobrim odabirom bolesnika. Pozicioniranje vrha igle što dalje od vrata pseudoaneurizme i polagana aplikacija (tijekom 20-ak sekundi) trombina pod kontrolom oka reduciraju mogućnost bijega trombina u cirkulaciju, a u bolesnika sa pseudoaneurizmom kratkog i širokog vrata najvjerojatnije treba rabiti kateter sa zaštitnim balonom ili pseudoaneurizmu sanirati kirurškim putem.[2,5,10–12] Od ostalih komplikacija potrebno je istaknuti mogućnost tromboze femoralne vene, kao i različite alergijske reakcije na aplicirani goveđi trombin.[16,17]

Mislimo da ovo troje prikazanih bolesnika, u kojih je uspješno sanirana pseudoaneurizma femoralne arterije perkutanom aplikacijom trombina vođenom ultrazvučno, upućuju na vrijednost ove, relativno nove metode u algoritmu liječnja iatrogenih, postpunkcijskih pseudoaneurizma.

LITERATURA

1. *Ahmad F, Turner SA, Torrie P, Gibson M.* Iatrogenic femoral artery pseudoaneurysms – a review of current methods of diagnosis and treatment. Clin Radiol 2008;63:1310–6.
2. *Morgan R, Belli AM.* Current treatment methods for postcatheterisation pseudoaneurysms. J Vasc Intervent Radiol 2003;14:697–710.
3. *San Norberto García EM, González-Fajardo JA, Gutiérrez V, Carrera S, Vaquero C.* Femoral pseudoaneurysms post-cardiac catheterization surgically treated: evolution and prognosis. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009;8:353–7.
4. *Gabriel M, Pawlaczyk K, Krasński Z i sur.* Application of the percutaneuos thrombin injection in treatment of iatrogenic femoral pseudoaneurysms. Pol Arch Med Wewn 2006;116:1155–61.
5. *Webber GW, Jang J, Gustavson S, Olin JW.* Contemporary management of postcatheterization pseudoaneurysms. Circulation 2007;115:2666–74.
6. *La Perna L, Olin JW, Goines D, Childs MB, Ouriel K.* Ultrasound-guided thrombin injection for the treatment of postcatheterization pseudoaneurysms. Circulation 2000;102:2391–5.
7. *Paschalidis M, Theiss W, Kölling K, Busch R, Schömig A.* Randomised comparison of manual compression repair versus ultrasound guided compression repair of postcatheterisation femoral pseudoaneurysms. Heart 2006;92:251–2.
8. *Luedde M, Krumsdorf U, Zehelein J i sur.* Treatment of iatrogenic femoral pseudoaneurysm by ultrasound-guided compression therapy and thrombin injection. Angiology 2007;58:435–9.
9. *Yao Q, Cong H, Wu S i sur.* Ultrasound-guided thrombin injection: an alternative treatment for femoral artery pseudoaneurysm with better efficiency and safety. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2008; 28:373–4.
10. *Matson MB, Morgan RA, Belli AM.* Percutaneous treatment of pseudoaneurysms using fibrin adhesive. Br J Radiol 2001;74:690–4.
11. *D'Ayala M, Smith R, Zanieski G, Fahoum B, Tortólani AJ.* Acute arterial occlusion after ultrasound-guided thrombin injection of a common femoral artery pseudoaneurysm with a wide, short neck. Ann Vasc Surg 2008;22:473–5.
12. *Elford J, Burrell C, Freeman S, Roobottom C.* Human thrombin injection for the percutaneous treatment of iatrogenic pseudoaneurisms. Cardiovasc Intervent Radiol 2002;25:115–8.
13. *Maleux G, Hendrickx S, Vaninbroukx J i sur.* Percutaneous injection of human thrombin to treat iatrogenic femoral pseudoaneurysms: short- and midterm ultrasound follow-up. Europ Radiol 2003;13:209–12.
14. *Olsen DM, Rodriguez JA, Vranić M, Ramaiah V, Ravi R, Diethrich E.* A prospective study of ultrasound scan-guided thrombin injection of femoral pseudoaneurysm: A trend toward minimal medication. J Vasc Surg 2002;36:779–82.
15. *Sadiq S, Ibrahim W.* Thromboembolism complicating thrombin injection of femoral artery pseudoaneurysm: management with intraarterial thrombolysis. J Vasc Intervent Radiol 2001;12:633–6.
16. *Kurz DJ, Jungius KP, Luscher TF.* Delayed femoral vein thrombosis after ultrasound-guided thrombin injection of a postcatheterization pseudoaneurysm. J Vasc Intervent Radiol 2003;14:1067–70.
17. *Sheldon PJ, Oglevie SB, Kaplan LA.* Prolonged generalized urticarial reaction after percutaneous thrombin injection for treatment of a femoral artery pseudoaneurysm. J Vasc Intervent Radiol 2000;11:759–61.

KOLESTEROLSKA EMBOLIZACIJA I BUBREŽNA INSUFICIJENCIJA: PRIKAZ BOLESNIKA I PREGLED LITERATURE

CHOLESTEROL CRYSTAL EMBOLISM AND RENAL INSUFFICIENCY: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

SILVA PUKŠIĆ, VIŠNJA HARIŠ, DANICA LJUBANOVIĆ, ŽELJKO ĐURAŠEVIĆ, KREŠIMIR GALEŠIĆ*

Deskriptori: Kolesterolska embolija – dijagnostika, komplikacije, farmakoterapija; Bubrežno akutno zatajenje – etiologija; Sindrom plavog prsta – etiologija; Kortikosteroidi – terapijska uporaba; Koronarna angiografija – neželjeni učinci

Sažetak. Kolesterolska embolizacija kao uzrok bubrežnog zatajivanja sve se više prepoznaje kao iatrogena komplikacija invazivnih vaskularnih procedura. U radu prikazujemo 58-godišnjeg bolesnika s tipičnim trijasom – stanjem nakon učinjene koronarne angiografije, subakutnom prezentacijom bubrežne insuficijencije i karakterističnim kožnim lezijama (livedo reticularis i sindrom plavih prstiju) koji je sugerirao ovaj entitet. Potvrdna dijagnoza postavljena je temeljem biopsije bubrega gdje su nađeni kolesterolski kristali uglavljeni u bubrežnim arterijama. Kod našeg bolesnika razvila se teška bubrežna insuficijencija koja je zahtijevala nadomještanje bubrežne funkcije hemodijalizom. Primjena glukokortikoida i statina nije uspjela zaustaviti progresiju bubrežnog zatajivanja. Bolesnik je umro zbog razvoja akutnog infarkta miokarda. Zbog porasta broja koronarnih angiografija poglavito u osoba starije dobi moguće je očekivati i veću incidenciju kolesterolske embolizacije. Važno je pomišljati na ovaj sindrom radi ranog prepoznavanja bolesti, što je ključno u terapijskom smislu te definiranja visokorizičnih bolesnika u kojih bi se mogao razmotriti drugi vid koronarne dijagnostike.

Descriptors: Embolism, cholesterol – diagnosis, complications, drug therapy; Kidney failure, acute – etiology; Blue toe syndrome – etiology; Adrenal cortex hormones – therapeutic use; Coronary angiography – adverse effects

Summary. Cholesterol crystal embolism with renal impairement is increasingly recognised as an iatrogenic complication of invasive vascular procedures. We present a 58-year old patient in whom the presence of a classic triad of precipitating event (coronary angiography), subacute presentation of renal failure and cutaneous lesions (livedo reticularis and »Blue Toe syndrome«) suggested this entity. The confirmatory diagnosis was made by means of renal biopsy which revealed cholesterol crystals lodged in arteries. In our patient severe renal insufficiency requiering hemodialysis ensued. Glucocorticoid and statin therapy failed to recover the renal function. The patient died from acute myocardial infarction. Invasive cardiac procedures are increasing in number especially in the elderly population so higher incidence of cholesterol crystal embolism coud be expected in the future. Increased awareness of this syndrome is necessary for early recognition, which is crucial for treatment, and defining the high – risk patient in whom other modalities of coronary diagnostics coud be considered.

Liječ Vjesn 2009;131:254–259

Sindrom kolesterolske embolizacije multisistemski je poremećaj uzrokovan mikroembolizacijom kolesterolskih kristala iz erodiranog aterosklerotskog plaka aorte ili njezinih većih ogranaka. Klinička slika varira u rasponu od asimptomatskih kožnih lezija do multiorganskog zatajivanja, no tipično se prezentira ishemijskom lezijom kože donjih ekstremiteta (livedo reticularis, sindrom plavog/purpurnog prsta, ulkusi, gangrena) i subakutnom bubrežnom insuficijencijom.[1,2,13] Bubreg je često zahvaćeni organ zbog velikog protoka krvi renalnim arterijama te upravo zbog njihova izvorišta u abdominalnoj aorti.[2] Kada je patolog Flory 1945. godine nakon autopsijskih studija prvi put prikazao osnovnu patofiziologiju ovog sindroma te ju korelirao s težinom aterosklerotske bolesti aorte, sindrom je uglavnom bio spontanog nastanka.[3] Danas u eri invazivnih vaskularnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka kolesterolska embolizacija sve se više prepoznaje kao iatrogena komplikacija. Kontrastna nefropatija kao uzrok akutnog zatajenja bubrega vrlo je dobro poznata komplikacija angiografskih postupaka, uključivši koronarnu angiografiju, dok je oštećenje bubrega uzrokovano kolesterolskom embolizacijom zbog svojih specifičnih kliničkih karakteristika još uvijek nedovoljno dijagnosticiran poremećaj premda je u osnovi bitno teži i prognostički nepovoljniji.

U radu je prikazan bolesnik u kojeg se nakon učinjene koronarografije razvila bubrežna insuficijencija sa subakutnom prezentacijom i sindrom plavih prstiju kao posljedica embolizacije kristalima kolesterola.

Prikaz bolesnika

Pacijent star 58 godina hospitaliziran je u Internu kliniku zbog opće slabosti i boli u nogama. Anamnestički se dobiju podaci o dugogodišnjoj arterijskoj hipertenziji, šećernoj bolesti koja je prisutna zadnjih desetak godina i hiperlipidemiji. U dva navrata prebolio je infarkt miokarda (16 i 8 godina prije sadašnje hospitalizacije). Prije godinu dana verificirana mu je karotidna ateroskleroza sa stenozom obiju unutrašnjih karotidnih arterija. Od lijekova uzimao je antagonist angiotenzinskih receptora karvedilol, trimetazidin, simvastatin u dozi od 20 mg, acetilsalicilnu kiselinu, tiazidski diuretik, a za regulaciju šećerne bolesti unatrag godinu dana uzimao je inzulin. Od subjektivnih tegoba navodi u zadnjih godinu dana smetnje po tipu intermitentne klaudikacije na oko 300 metara hodne pruge, osobito u lijevoj

* **Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica »Dubrava«, Zagreb** (Silva Pukšić, dr. med.; Višnja Hariš, dr. med.; Željko Đurašević, dr. med.; prof. dr. sc. Krešimir Galešić, dr. med.), **Odjel za patologiju, Klinička bolnica »Dubrava«, Zagreb** (doc. dr. sc. Danica Ljubanović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. S. Pukšić, Klinička bolnica »Dubrava«, Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb

Primljeno 23. veljače 2008., prihvaćeno 17. ožujka 2009.

nozi. Zbog boli u prsištu po tipu stabilne angine pektoris hospitaliziran je šest tjedana ranije u drugoj ustanovi radi invazivne kardiološke obrade i procjene koronarne bolesti.

Koronarografija je učinjena desnim femoralnim pristupom. Nalaz je upozorio na trožilnu koronarnu bolest zbog čega je preporučen kardiokirurški zahvat. U istom aktu učinjena je i angiografija distalne aorte i ilijačnih arterija na kojoj su viđeni grubi iregulariteti duž navedenih krvnih žila, bez signifikantnih suženja. Odmah nakon zahvata bolesnik je osjetio jaku bol u lumbalnoj regiji, u mišićima obiju natkoljenica i potkoljenica te u području punkcijskog mjesta u desnoj ingvinalnoj regiji. Zbog navedenih tegoba učinjen je obojeni dopler desne femoralne regije kojim se isključio tromboembolički incident, a nisu nađeni ni znakovi pseudoaneurizme na mjestu punkcije femoralne arterije. Ultrazvučnim nalazom srca, učinjenim prije invazivne kardiološke obrade, u srčanim šupljinama nisu nađene trombotske ili tumorske mase.

Od laboratorijskih pretraga učinjenih tijekom hospitalizacije nalaz krvne slike bio je uredan, vrijednost kreatinina kod otpusta iznosila je 146 μmol/l, a klirens kreatinina (Cockcroft-Gault) 56 ml/min. U bolesnika je odranije bila poznata kronična bubrežna insuficijencija blagog stupnja, no točan podatak o vrijednosti kreatinina neposredno prije zahvata nije nam bio dostupan.

Nakon otpusta iz bolnice bolesnik je i dalje osjećao bol u obje potkoljenice te mu se bezbolna hodna pruga ograničila na 50 metara, povremeno je osjećao bol u abdomenu. U razdoblju od 2 tjedna nakon zahvata počinje primjećivati lividitet prstiju obaju stopala.

Šest tjedana nakon zahvata tijekom redovitoga kontrolnog pregleda kod dijabetologa zamijećena je progresija bubrežnog zatajivanja, vrijednost kreatinina tada je iznosila 251 μmol/l. Tjedan dana kasnije zbog lošeg općeg stanja, osjećaja slabosti i daljnjih boli u nogama upućen je na pregled u hitnu službu naše ustanove gdje je i hospitaliziran.

Kod prijma bolesnik je uredna stanja svijesti, bez neurološkog deficita, blijeđe kože i vidljivih sluznica, afebrilan, kardiopulmonalno kompenziran, krvni tlak iznosio je 155/85 mmHg, puls 80/min. Palpatorno je abdomen mekan i bezbolan bez uočene organomegalije. U statusu se izdvaja izražen lividitet svih prstiju obaju stopala uz početne gangrenozne promjene drugog prsta desnog stopala. Periferni pulsovi nad obje femoralne arterije prisutni su uz čujan vaskularni šum lijevo; na stopalima su pulsovi oslabljeni. Na distalnim dijelovima tabana uočena je mrežolika plavičasta diskoloracija kože, *livedo reticularis* (slika 1. i 2). Na drugim dijelovima tijela promjene po tipu liveda retikularis nisu nađene. Laboratorijski nalazi su pokazali povišene upalne pokazatelje, umjerenu mikrocitnu anemiju, a u diferencijalnoj krvnoj slici izdvajala se blaža eozinofilija od 7,7%. Najviša izmjerena vrijednost eozinofilije tijekom hospitalizacije iznosila je 8,7% – registrirana tjedan dana kasnije. Parametri bubrežne funkcije upozorili su na daljnju progresiju bubrežnog zatajivanja u odnosu na ambulantne nalaze, kreatinin je iznosio 315 μmol/l, urea 19,5 mmol/l. U sedimentu urina nađena su 2–3 E, 3–4 L. Proteinurija u 24 sata iznosila je 0,46 g/l. U imunoelektroforezi serumskih proteina bile su uredne vrijednosti IgG, IgM i IgA. U seroloških imunoloških nalazima nađena je uredna vrijednost komponenti serumskog komplementa C3 i C4 , a vrijednosti reumatoidnog faktora (RF), antinuklearnog faktora (ANA) te antineutrofilnih citoplazmatskih antitijela (ANCA) bile su negativne. Nije utvrđena krioglobulinemija. Ostali biokemijski parametri navedeni su na tablici 1.



Slika 1. *Dorzalna strana stopala – cijanoza prstiju (sindrom plavog prsta/prstiju) i livedo reticularis na dorzalnoj strani distalnog dijela stopala (strelica)*

Figure 1. *Dorsal side of the foot-cyanosis of toes (»Blue Toe Syndrome«) and livedo reticularis on distal part of the foot (arrow)*



Slika 2. *Plantarna strana stopala – cijanoza prstiju i livedo reticularis distalnog dijela tabana*

Figure 2. *Plantar side of the foot-cyanosis of toes and livedo reticularis on distal part of the foot*

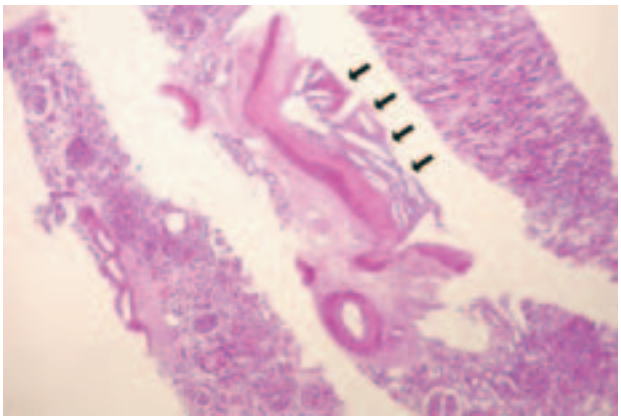
Radiogram srca i pluća bio je uredan. U elektrokardiogramu registriran je sinusni ritam frekvencije 80/min s patološkim Q-zupcima u inferiornim odvodima.

Ultrazvuk (UZ) i dopler arterija donjih ekstremiteta pokazali su urednu prohodnost u zdjeličnim arterijama, u obje aa. femorales communes, u desnoj a. femoralis superficialis i obje desne tibijalne arterije. Lijevo se prikazala signifikantna stenoza a. femoralis superficialis na dva nivoa te signifikantna stenoza poplitealne arterije. Obje tibijalne arterije lijevo bile su prohodne. Digitalna pletizmografija nogu upućivala je na izrazito smanjenu perfuziju svih prstiju obaju stopala.

Na UZ te CT-u aorte, učinjenom bez uporabe kontrasta, nije evidentirano aneurizmatsko proširenje. Vidljivi su bili aterosklerotski plakovi miješanog i tvrdog tipa, no bez znakova bitnije redukcije lumena. Dopler renalnih arterija upozorio je na stenozu lijeve renalne arterije. Ultrazvučnim prikazom oba su bubrega bila uredne veličine i izgleda parenhima. Na gastroskopiji nije nađeno znakova starog ili svježeg krvarenja i u daljnjem tijeku hospitalizacije bolesnik nije imao abdominalnih smetnja. Oftalmoskopski, pro-

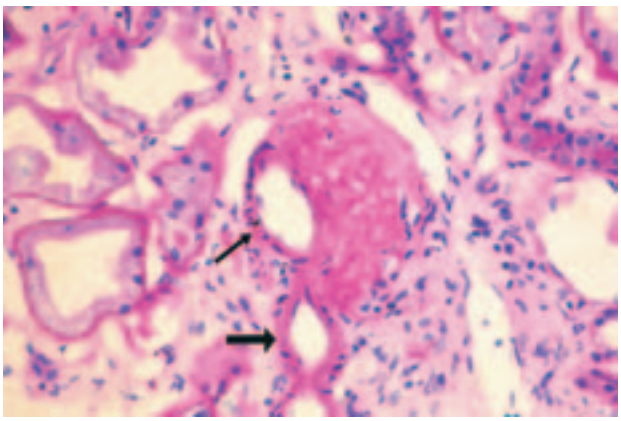
Tablica – Table 1. *Nalazi laboratorijskih pretraga bolesnika kod prijma / Patient's laboratory data on admission*

Pretraga/Test	Izmjerena vrijednost/ Measured value	Referentna vrijednost/ Reference value	Pretraga/Test	Izmjerena vrijednost/ Measured Value	Referentna vrijednost/ Reference value
SE/ESR	53 mm/h	3–23 mm/h	GUK/glucose	8,6 mmol/l	4,4–6,4 mmol/l
Eritrociti/RBC	$3,23\times10^{12}$/l	$4,34–5,7\times10^{12}$/l	HbA1c	7%	4,3–5,8%
Hb	88 g/l	138–175 g/l	Uk. bilirubin/total bilirubin	10,9 µmol/l	3–20 µmol/l
MCV	81,8 f/l	83–97,2 f/l	AST	10 U/l	11–38 U/l
HCT	0,264 l/l	0,415–0,530 l/l	ALT	9 U/l	12–48 U/l
Leukociti/WBC	$8,4\times10^{9}$/l	$3,4–9,7\times10^{9}$/l	GGT	9 U/l	11–55 U/l
Eozinofili/Eosinophils	7,7 %	0–7 %	AF/AP	62 U/l	60–142 U/l
• nakon 5 dana /after 5 days	8,7 %	0–7 %	LDH	162 U/l	< 240 U/l
			CK	64 U/l	< 177 U/l
Trombociti/platelet	306×10^{9}/l	$156–424\times10^{9}$/l	Amilaza/amylase	5 U/l	23–92 U/l
Fe	4,8 µmol/l	11–32 µmol/l	Fibrinogen	4,7 g/l	2–4,5 g/l
UIBC	34,5 µmol/l	25–54 µmol/l	Uk. proteini/total protein	71 g/l	65–85 g/l
TIBC	39,3 µmol/l	49–72 µmol/l	Albumini/albumin	40 g/l	35–52 g/l
Feritin/feritine	283 µg/l	16–250 µg/l	Kolesterol/total cholesterol	3,5 mmol/l	<5 mmol/l
CRP	65 mg/l	< 5 mg/l	HDL	1,1 mmol/l	>1 mmol/l
Urea/ BUN	19,5 mmol/l	2,8–8,3 mmol/l	LDL	2,3 mmol/l	< 3 mmol/l
Kreatinin / creatinine	315 µmol/l	79–125 µmol/l	Triglyceridi/triglycerides	1,3 mmol/l	<1,7 mmol/l
• nakon 7 dana /after 7 days	416 µmol/l				
• nakon 16 dana /after 16 days	624 µmol/l				
• nakon 21 dan /after 21 days	765 µmol/l				



Slika 3. *Kolesterolske pukotine u lumenu arkuatne arterije (strelice). Kolesterol je otopljen tijekom izrade preparata i ostale su karakteristične pukotine. (PAS-bojenje, ×100)*

Figure 3. *Cholesterol clefts in the lumen of an arcuate artery (arrows). Cholesterol is dissolved during the processing of the section, leaving characteristic clefts. (PAS stain, ×100)*



Slika 4. *Kolesterolske pukotine u potpuno vezivno promijenjenom glomerulu (tanka strelica) i aferentnoj arterioli (debela strelica). (PAS-bojenje, ×400)*

Figure 4. *Cholesterol clefts in the completely sclerosed glomerulus (thin arrow) and afferent arteriole (thick arrow). (PAS stain, ×400)*

mjene na fundusu odgovarale su hipertenzivnoj retinopatiji I-II. stupnja, znakovi embolije retinalnih arterija nisu nađeni.

Na temelju kliničke slike i prikazanih rezultata dijagnostičke obrade postavljena je sumnja na kolesterolsku embolizaciju s kutanim i renalnim zahvaćanjem (vrijednost kreatinina iznosila je 493 µmol/L). S obzirom na progresiju bubrežne insuficijencije i nejasan uzrok zatajenja bubrežne funkcije, uz ultrazvučno uredan nalaz bubrega u bolesnika je učinjena biopsija bubrega. U uzorku bioptiranog cilindra bubrežnog parenhima, na svjetlosnoj mikroskopiji, nađena je intersticijska fibroza i tubularna atrofija umjerenog do znatnog stupnja, dok su tubuli pokazivali znakove opsežnog akutnog oštećenja.

U jednoj interlobularnoj arteriji te u primljenom dijelu lumena arkuatne arterije nađeni su brojni kolesterolski kristali oko kojih su se mjestimice vidjele orijaške stanice tipa stranog tijela i granulacijsko tkivo (slika 3). Kolesterolski kristali nađeni su i u jednom potpuno vezivno promijenjenom glomerulu i njemu pripadajućoj arterioli (slika 4). Učinjenom imunofluorescentnom mikroskopijom glomeruli, krvne žile i intersticiji bili su negativni za sva standardna primijenjena protutijela. Na elektronskoj mikroskopiji ultrastruktura glomerula bila je uredna. Učinjena je i biopsija kože na terenu kožnih promjena, no prvi uzorak nije bio dijagnostičan, a na ponovnu biopsiju nismo se odlučili zbog pojačanog i produljenog krvarenja s mjesta biopsije.

S obzirom na literaturne podatke o mogućoj koristi od primjene glukokortikoida odlučili smo se za terapiju metilprednizolonom u dozi od 125 mg iv. tijekom 3 dana, potom 80 mg iv. u slijedeća 3 dana te 40 mg iv. tijekom 4 dana nakon čega je nastavljena peroralna primjena istog lijeka u dozi od 32 mg svaki drugi dan. Od početka hospitalizacije bolesnik je bio na terapiji simvastatinom u dozi od 40 mg. Kod započinjanja liječenja vrijednost kreatinina iznosila je 624 µmol/l, a budući da se peti dan nakon terapije prati daljnje napredovanje pogoršanja bubrežne funkcije (kreatinin 765 µmol/l, urea 63,5 µmol/L) uz znakove volumnog opterećenja, započeto je nadomještanje bubrežne funkcije hemodijalizom. U nastavku hospitalizacije je uz kontrolu volumnog opterećenja diureticima Henleove petlje nastav-

ljena hemodijalizna potpora. Vrijednosti kreatinina između dijaliza kretale su se oko 460 μmol/l. Nalaz na stopalima bio je stacionaran.

Dvadeset i drugi dan nakon početka liječenja bolesnik se žali na bol u prsištu, evidentira se porast kardioselektivnih enzima bez promjena u EKG-u te se postavi dijagnoza infarkta miokarda bez ST-elevacije. Istog dana bolesnik ulazi u kardiorespiratorni arest, primijenjene mjere kardiopulmonalne reanimacije nisu postigle uspjeh nakon čega pacijent umire.

Rasprava

Kolesterolska embolizacija nastaje nakon rasapa kolesterolskih kristala iz destabiliziranog aterosklerotskog plaka na aorti ili njezinim većim ograncima. Iako može nastati spontano, danas se najčešće, u 76–79% prema literaturnim navodima, prepoznaje kao iatrogena komplikacija invazivnih vaskularnih procedura odnosno primjene antikoagulantne i fibrinolitičke terapije te kardiovaskularnih operacija.[1,4] Neposredni povod destabilizaciji aterosklerotskog plaka objašnjava se mehaničkom manipulacijom stijenke aorte prilikom angiografskih zahvata odnosno kod postupaka vaskularne/koronarne kirurgije. Antikoagulantna/fibrinolitička terapija može pak spriječiti stvaranje odnosno razgraditi protektivne trombe koji prekrivaju nestabilne, ulcerirane plakove.[5] Bolesnici s povećanim rizikom su osobe starije životne dobi (većinom iznad šezdeset godina života) s prisutnim čimbenicima rizika od ateroskleroze (pušenje cigareta, šećerna bolest, hipertenzija, hiperlipidemija), odnosno dokazana aterosklerotska bolest aorte (tablica 2). Za razliku od šireg pojma ateroembolije koji uključuje embolizaciju velikih dijelova ateromatoznog plaka koji sadržavaju eritrocite i fibrinske agregate te okludiraju veće sistemske arterije (makroembolizacija), kolesterolski kristali su mnogo manji i zato mnogo opasniji jer je moguća njihova šira redistribucija te tako multisistemska prezentacija bolesti (mikroembolizacija). Zahvaćene ciljne arterije su između 50–200 μm dijametra, a tipičan patohistološki nalaz su bikonveksne igličaste pukotine unutar lumena krvne žile koje nastaju kada se kolesterol otopi prilikom pripreme histološkog preparata.[1] Ovisno o anatomskoj lokalizaciji plaka zahvaćeni ciljni organi mogu biti CNS, retina, gastrointestinalni trakt, muskuloskeletni sustav, dok su najčešće manifestacije bolesti bubrežne i kožne. Najčešći simptomi i znakovi kolesterolske embolizacije prikazani su na tablici 3.

Od kutanih promjena opisani su livedo reticularis, noduli, purpura, zatim sindrom plavog/purpurnog prsta/prstiju na donjim ekstremitetima koji označava perifernu ishemiju koja može napredovati od ulkusa pa sve do opsežnih gangrenoznih promjena stopala tzv. »trash feet«.[6,7] Učestalost kutanih promjena varira od 35 do 96%, a u bolesnika s renalim zahvaćenjem učestalost kutanih lezija iznosi 90–96%.[1,4] Bubrezi su često sijelo emboličkog incidenta zbog izvorišta renalnih arterija u abdominalnoj aorti koja je i najčešće aterosklerotski promijenjena te zbog velikog protoka krvi koji iznosi 1/5–1/4 srčanog minutnog volumena pa se bubrežna insuficijencija opisuje u oko 50% zahvaćenih bolesnika.[1] Kolesterolski kristali se zaglave u arkuatnim i interlobular-

Tablica 2. *Kolesterolska embolizacija s bubrežnom manifestacijom: rizični faktori i prethodne bolesti*
Table 2. *Cholesterol embolism with renal involvement: risk factors and medical history*[1,4]

Rizični faktori / Risk factors	Prethodne bolesti / Medical history
muški spol / male gender	aneurizma abdominalne aorte /abdominal aortic aneurysm
dob>60 godina / age > 60 years	periferna vaskularna bolest / peripheral vascular disease
hipertenzija / hypertension	koronarna bolest srca / coronary artery disease
pušenje cigareta / tobacco use	kongestivno zatajivanje srca / congestive heart failure
šećerna bolest / diabetes mellitus	ishemijska nefropatija / ischemic nephropathy
bijela rasa / white race	stenoza renalne arterije / renal artery stenosis
hiperlipidemija / hyperlipidemia	cerebrovaskularna bolest / cerebrovascular disease

Prilagođeno iz/Adjusted from: Scolari F, Tardanico R, Zani R i sur. Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease. Am J Kidney Dis 2000;36:1089–109

Tablica 3. *Najčešći simpotmi i znakovi kolesterolske embolizacije*
Table 3. *The commonest clinical symtoms and signs of cholesterol embolism*[1,4–6,19,20]

OPĆI SIMPTOMI / SYSTEMIC SYMPTOMS	GASTROINTESTINALNI TRAKT / DIGESTIVE SYSTEM
iznenadna jaka bol u nogama/lumbalnoj regiji / sudden severe leg/lumbar pain	abdominalna bol / abdominal pain
klaudikacija / claudication	mučnina, povraćanje / nausea/vomiting
povišena temperatura / fever	malapsorpcija / malabsorption
bol u mišićima / myalgia	proljev / diarrhea
mršavljenje / weight loss	gastrointestinalno krvarenje / gastrointestinal bleeding
opća slabost / general malaise	crijevni infarkti / intestinal infarctions
anemija / anemia	akutni pankreatitis / acute pancreatitis
BUBREG / KIDNEY	porast serumskih transaminaza / increase in serum transaminase
akutna, subakutna ili kronična bubrežna insuficijencija / acute, subacute or chronic renal insufficiency	akalkulozni kolecistitis / acalculous cholecystitis
nekontrolirana/maligna hipertenzija / accelerated/ malignant hypertension	ŽIVČANI SUSTAV / CENTRAL NERVOUS SYSTEM
proteinurija, rijetko nefrotskog ranga / proteinuria, rarely of nephrotic range	glavobolja / headache
hematurija / hematuria	TIA / transitory ischemic attack
bubrežni infarkt – rijetko / renal infarction – rarely	CVI / cerebrovascular infarction
KOŽA / SKIN	konfuzna stanja / confusional states
livedo reticularis	paraliza / paralysis
cijanoza prstiju stopala – sindrom plavog/ljubičastog prsta / toe cyanosis-blue/purple toe syndrome	amaurosis fugax
gangrena prstiju stopala / gangrene of toes	OČI / EYES
ulceracije / ulceration	embolije retinalne arterije / retinal artery embolism
noduli / nodules	
purpura / purpura	

Prilagođeno iz/Adjusted from: Modi KS, Rao VK. Atheroembolic renal disease. J Am Soc Nephrol 2001;12:1781–7.

nim arterijama, dok se rjeđe mogu naći u aferentnim arteriloma i u glomerulima.

U akutnim lezijama kristali se nalaze unutar amorfnog debrisa bogatog lipidima i krvnim ugruškom, kasnije se razvije upalna reakcija obilježena infiltracijom polimorfonuklearima i eozinofilima, dok se u još kasnijoj fazi nalaze orijaške stanice tipa stranog tijela uz endotelnu proliferaciju i vezivnu infiltraciju oko kristala što sve postupno dovede do obliteracije žilnog lumena.[1] Opisana su tri tipa prezentacije bubrežnog oštećenja kod kolesterolske embolizacije.[1,2] U *akutnom tipu* postoji nagli razvoj akutnog bubrežnog zatajivanja, obično unutar 7 dana nakon trigerirajućeg postupka, što je posljedica masivne embolizacije. U ovom tipu postoji multiorganska prezentacija bolesti, a bubreg je iznimno rijetko jedini zahvaćeni organ, što je bitna razlika u odnosu na kontrastnu nefropatiju. Najčešći je pak *subakutni tip* gdje se bubrežna insuficijencija razvija polagano progresivno tijekom nekoliko tjedana, što se objašnjava već navedenom upalnom reakcijom i postupnom obliteracijom žilnog lumena, dok je drugi mogući mehanizam javljanje recidivnih rasapa kristala iz »target« lezije. *Kronični tip* je sporo progresivna forma, javlja se rjeđe i uglavnom je vezan uz spontanu kolesterolsku embolizaciju. Klinički se često zbog toga može zamijeniti s ishemijskom nefropatijom ili nefroangiosklerozom.

Kad se akutno bubrežno zatajenje javlja nakon neke od invazivnih angioloških procedura, najčešće se pomišlja na kontrastnu nefropatiju koja je danas najpoznatiji i najprepoznavaniji uzrok akutne renalne lezije nakon navedenih zahvata s učestalošću od 4 do 15% ovisno o prisutnosti rizičnih faktora.[8] Porast kreatinina unutar 24 sata nakon izlaganja kontrastnom stredstvu te dosezanje vršnih vrijednosti prosječno do 5 dana nakon zahvata i većinom benigni tijek sa normalizacijom bubrežne funkcije u periodu od 10 do 14 dana uglavnom sugeriraju ovaj poremećaj.[1,9] Razvoj bubrežne insuficijencije kod kolesterolske embolizacije pokazuje većinom subakutni tijek s postepenim pogoršanjem u periodu od 1 do 42 dana nakon inicijalne embolizacije zbog čega se teže i rjeđe prepoznaje.[10] Često je udružena s nekom od kutanih manifestacija od relativno benignih kao što je livedo reticularis sve do pojave sindroma plavih/ljubičastih prstiju odnosno razvoja periferne gangrene koja može zahtijevati amputaciju dijela zahvaćenog ekstremiteta.

Od laboratorijskih nalaza opisuju se porast sedimentacije eritrocita, rani postproceduralni porast CRP-a te eozinofilija u diferencijalnoj krvnoj slici, što može pomoći u ranoj dijagnozi. Eozinofilija je obično tranzitorna, a ako perzistira, može se posumnjati na recidivne embolizacije.[1,10] Negativan ANCA bez hematurije u sedimentu urina isključuju u ovom slučaju sistemski vaskulitis. U moguću diferencijalnu dijagnozu dolazi u obzir i intersticijski nefritis uzrokovan lijekovima, odnosno samim kontrastom.[11] Može se naći i hipokomplementemija koja je obično blaga i prolazna, a njezino značenje ostaje još uvijek nejasno.[1]

Karakterističan trijas koji uključuje okidač (triger) u obliku nekog od angiografskih zahvata te bubrežno zatajivanje i kožne lezije[1] uglavnom upućuje na ovaj sindrom kao što je bilo i kod našeg bolesnika.

Terapijske mogućnosti kod sindroma kolesterolske embolizacije još su uvijek uvelike ograničene na simptomatske mjere koje kod bubrežnog zatajivanja uključuju strogu kontrolu arterijske hipertenzije primjenom antagonista angiotenzinskih receptora i vazodilatatora, kontrolu volumnog opterećenja diureticima Henleove petlje te po potrebi dijaliznu potporu uz ukidanje antikoagulantne terapije pogotovo ako se ona smatra potencijalnim okidačem.[4]

Postoje podaci o korisnosti primjene statina, s obzirom na njihov učinak na stabilizaciju aterosklerotskih plakova,[12,13] zatim glukokortikoida i prostaciklina.[14–16] Djelotvornost glukokortikoida temelji se na činjenici da ulogu u progresiji bolesti ima upravo upalna reakcija tipa stranog tijela koja se razvija na dislocirane kolesterolske kristale. Iloprost (prostaciklinski analog) vrlo je učinkovit vazodilatator i antitrombocitni lijek koji je pokazao učinkovitost u liječenju primarno perifernih lezija, no odgovarajući učinak postignut je i u sprječavanju progresije bubrežnog zatajivanja.[17] Do danas međutim još ne postoje veliki kontrolirani klinički pokusi o učinkovitosti navedenih terapijskih mjera niti postoje definirani terapijski protokoli.

Naš je bolesnik od početka hospitalizacije primao simvastatin u dozi od 40 mg, a nakon što se postavila dijagnoza na temelju biopsije bubrega, započeto je liječenje metilprednizolonom, što smo provodili tijekom dvadeset i dva dana njegova boravka na našem odjelu. Primijenjenom terapijom nije se postigao odgovarajući rezultat te je kod bolesnika započeto i nadomještanje bubrežne funkcije hemodijalizom. Periferne lezije također su pokazivale stacionaran tijek. Relativan neuspjeh navedene terapije može se objasniti zakasnjelim započinjanjem liječenja (bolesnik je hospitaliziran 7 tjedana nakon incidentnog događaja). Nalaz biopsije bubrega upozorio je na već uznapredovale promjene s izraženom intimalnom hiperplazijom i granulacijskim tkivom te fibrozom oko kolesterolskih kristala te posljedičnom obliteracijom lumena zahvaćenih arterija s još vrlo malo ostatnog upalnog infiltrata na kojima bi glukokortikoidi mogli postići svoj pozitivni učinak. Do sada su opisivani povoljni rezultati u primjeni glukokortikoida u ranim fazama bolesti.[14–16] Dodatan nepovoljni prognostički parametar u našeg bolesnika su udružena renovaskularna i periferna vaskularna bolest koje su dodatno utjecale na smanjen protok zahvaćenim arterijama i tako vjerojatno pridonijele težini kliničke slike.

Prema literaturnim podacima ateroembolijsko oštećenje bubrega koje zahtijeva liječenje dijalizom javlja se u 28–61% bolesnika.[1] Trećina bolesnika s bubrežnim zatajivanjem pokazuje određeni oporavak bubrežne funkcije.[1] Stopa mortaliteta u ranijim izvještajima iznosila je 65–87%.[19] Smatralo se da bolest ima vrlo lošu prognozu, no ti su rezultati temeljeni na autopsijskim istraživanjima koja su uključivala uglavnom bolesnike s difuznim embolizmom i multiorganskim zatajivanjem. Novije kliničke studije u kojima se terapija bazira na agresivnim suportivnim mjerama pokazale su jednogodišnju stopu preživljenja od 79%,[4] odnosno 61–69%.[1] Primjena glukokortikoida i iloprosta zahtijeva daljnje kliničke pokuse, podaci o njihovoj učinkovitosti za sada se temelje samo na opisu pojedinačnih slučajeva. Koronarna angiografija, učinjena femoralnim pristupom, najčešći je angiografski postupak koji uzrokuje kolesterolsku embolizaciju.[13] Učestalost ateroembolijskog oštećenja bubrega nakon invazivnih kardijalnih procedura u velikim je retrospektivnim studijama iznosila od 0,6 do 0,9%.[11] U Fukumotovoj prospektivnoj studiji iz 2003. godine[18] učestalost kolesterolske embolizacije kao komplikacije kardijalne kateterizacije iznosila je 1,4% – od toga 48% bolesnika je imalo kutanu manifestaciju, a 64% se prezentiralo renalnim zatajivanjem, što se podudara s retrospektivnim studijama.

U zaključku, može se upozoriti na porast broja vaskularnih intervencijskih zahvata, poglavito koronarnih angiografija, pogotovo u populaciji starije životne dobi pa se može

očekivati u budućnosti i veća učestalost pojave sindroma kolesterolske embolizacije. Ovaj rad upozorava na nužnost ranog prepoznavanja bolesti te potrebe definiranja visokorizičnih bolesnika prije odluke o invazivnoj obradi. Jedan od mogućih parametara prema literaturnim podacima moglo bi biti mjerenje preproceduralne razine CRP-a kao markera nestabilnih aterosklerotskih lezija.[11,18] U tih bolesnika mogle bi se razmotriti druge tehnike kao što je transbrahijalni pristup kojim se zaobilazi abdominalna aorta odnosno drugi dijagnostički modaliteti kao što je MSCT-koronarna angiografija.

LITERATURA

1. *Scolari F, Tardanico R, Zani R i sur.* Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease. Am J Kidney Dis 2000;36:1089–109.
2. *Meyrier A.* Cholesterol crystal embolism: Diagnosis and treatment. Kidney Int 2006;69:1308–12.
3. *Flory CM.* Arterial occlusion produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. Am J Pathol 1945;21:549–65.
4. *Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C.* Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. Am J Kidney Dis 1999;33:840–50.
5. *Modi KS, Rao VK.* Atheroembolic renal disease. J Am Soc Nephrol 2001;12:1781–7.
6. *Donohue KG, Saap L, Falanga V.* Cholesterol crystal embolization: an antherosclerotic disease with frequent and varied cutaneous manifestations. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003;17:504–1.
7. *Khan AM, Jacobs S.*Trash feet after coronary angiography. Heart 2003; 89:e17.
8. *Alamartine E, Phayphet M, Thibaudin D, Barral FG, Veyret C.* Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: incidence, risk factors, and compliance with recommendations. Eur J Intern Med 2003;14:426–31.
9. *McCullough PA, Adam A, Becker CR i sur.* Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. Am J Cardiol 2006; 98:5K–13K.
10. *Hara S, Asada Y, Fujimoto S i sur.* Atheroembolic renal disease: clinical findings of 11 cases. J Atheroscler Thromb 2002;9:288–91.
11. *Bashore TM, Gehrig T.* Cholesterol emboli after invasive cardiac procedures. J Am Coll Cardiol 2003;42:217–8.
12. *Woolfson RG, Lachmann H.* Improvement in renal cholesterol emboli syndrome after simvastatin. Lancet 1998;351:1331–2.
13. *Scolari F, Ravani P, Gaggi R i sur.* The challenge of diagnosing atheroembolic renal disease: clinical features and prognostic factors. Circulation 2007;116:298–304.
14. *Mann SJ, Sos TA.* Treatment of atheroembolization with corticosteroids. Am J Hypertens 2001;14:831–4.
15. *Venzon RP, Bromet DS, Shaer GL.* Use of corticosteroids in the treatment of cholesterol crystal embolization after percutaneous transluminal coronary angioplasty and stent placement. J Invas Cardiol 2004; 16:222–3.
16. *Takahashi T, Konta T, Nishida W, Igarashi A, Ichikawa K, Kubota I.* Renal cholesterol embolic disease effectively treated with steroid pulse therapy. Intern Med 2003;42:1206–9.
17. *Elinav E, Chajek-Shaul T, Stern M.* Improvement in cholesterol emboli syndrome after iloprost therapy. Br Med J 2002;324:268–9.
18. *Fukumoto Y, Tsutsui H, Tsuchihashi M, Masumoto A, Takeshita A.* Cholesterol Embolism Study (CHEST) Investigators. The incidence and risk factors of cholesterol embolization syndrome, a complication of cardiac catheterization: a prospective study. J Am Coll Cardiol 2003; 42:211–6.
19. *Fine MJ, Kapoor W, Falanga V.* Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in the English literature. Angiology 1987;38:769–84.
20. *Drost H, Buis B, Haan D, Hillers JA.* Cholesterol embolism as a complication of left heart catheterisation. Report of seven cases. Br Heart J 1984;52:339–42.

* * *

Vijesti
News

Dragi kolege,

jedna od planiranih aktivnosti koje sam izložio u kampanji za predsjednika HLZ-a bilo je obnavljanje okupljanja liječnika u Klubu u podrumu HLZ-a.

Pozivam Vas da se okupimo

u Klubu HLZ-a u nedjelju,
13. prosinca 2009. godine u 10 sati.

Prvi sastanak ćemo iskoristiti da se dogovorimo što zapravo želimo i kako ćemo to ostvariti. Postoji mogućnost slobodnog druženja, turnira u beli, turnira u šahu, a vjerojatno i različitih drugih aktivnosti. Dolazim s nekoliko setova karata za belu. U pripremi je postavljanje aparata za kavu u prizemlju, pa će prema tome vjerojatno do tada biti moguće kupiti kavu. Međutim za prvi puta, ponesite sa sobom sve što mislite da bi Vam moglo pomoći da se svi zajedno ugodno osjećamo.

Vaš predsjednik
prof. dr. sc. Željko Metelko

PRIKAZ USKIM SPEKTROM: NOVA PARADIGMA U GASTROINTESTINALNOJ VIDEOENDOSKOPIJI

NARROW BAND IMAGING: NEW PARADIGM IN GASTROINTESTINAL VIDEO-ENDOSCOPY

HRVOJE IVEKOVIĆ, TOMISLAV BRKIĆ, ROLAND PULANIĆ*

Deskriptori: Gastrointestinalna endoskopija – metode; Gastrointestinalne bolesti – patologija; Sluznica želuca – patologija; Sluznica crijeva – patologija; Dijagnostički slikovni prikaz – metode; Osvjetljenje – metode

Sažetak. Primjena suvremene tehnologije u gastrointestinalnoj endoskopiji ima za cilj poboljšanje točnosti dijagnostike patoloških stanja sluznice probavnog sustava povećanjem i digitalnom obradom slike. Prikaz uskim spektrom (engl. narrow band imaging, NBI) sastoji se od endoskopskog prikaza sluznice snopovima plavog i zelenog svjetla, što rezulitra prikazom različitih dubina sluznice. Time se postiže jači kontrast sluzničkog reljefa i pridruženog krvožilja. U kombinaciji s optičkim povećanjem NBI omogućava prepoznavanje površinskih patoloških promjena, primjerice: displazije kod Barrettova jednjaka, promjene u krvožilju sluznice kod upalnih bolesti crijeva te ranih površinskih i udubljenih novotvorina jednjaka, želuca i debelog crijeva. Prije nego što NBI postane standardna metoda, nužna su daljnja ispitivanja ponajprije u standardizaciji i validaciji endoskopskih nalaza te u povezivanju značenja tako dobivenih slika s odgovarajućim histopatološkim nalazima.

Descriptors: Endoscopy, gastrointestinal – methods; Gastrointestinal diseases – pathology; Gastric mucosa – pathology; Intestinal mucosa – pathology; Diagnostic imaging – methods; Lighting – methods

Summary. Novel technologies in gastrointestinal endoscopy, such as magnification and high resolution endoscopy, have a clear aim in improving diagnostic accuracy of mucosal abnormalities. Narrow band imaging encompasses both of these by endoscopic display of gastric mucosa with bands of blue and green light. This enhances mucosal architecture and adjacent vasculature. Combined with optical magnification NBI enables recognition of subtle mucosal abnormalities, such as dysplasia in Barrett's oesophagus, early morphological changes of vasculature in inflammatory and malignant diseases of esophagus, stomach and colon. Before NBI becomes a routine diagnostic procedure, further investigations are needed especially in regard to standardisation and validation of findings, as well as their correlation with histopathological findings.

Liječ Vjesn 2009;131:260–264

Uvođenje fleksibilnih endoskopa omogućilo je pregled sluznice probavne cijevi u stvarnom vremenu. Analizom površine sluznice, njezine boje i vidljivih promjena pribavljale su se bitne informacije za prepoznavanje bolesti i usmjeravanje medicinske terapije.[1]

S vremenom su se liječnici osposobili za pregled udaljenijih dijelova probavne cijevi. Zamjena fiberoptičkih aparata videoendoskopima pridonijela je boljoj kvaliteti pregleda. Digitalizacija slike je dovela do mogućnosti pohrane, ponovne reprodukcije i dokumentacije pregleda.

Proteklog desetljeća svjedoci smo novoga tehnološkog napretka u gastrointestinalnoj endoskopiji koji se očituje u mogućnosti optičkog povećanja i digitalne rekonstrukcije slike.[2] Optičko povećanje nudi bolji prikaz žljezdanog uzorka i morfološku analizu krvnih žila. S druge strane, digitalnom rekonstrukcijom slike moguće je promijeniti amplitudu određenih valnih duljina reflektiranog svjetla. Time se postiže bolji prikaz sluzničkih struktura i krvnih žila temeljen na svojstvu hemoglobina da apsorbira posebne valne duljine svjetla.[3–5]

Ove tehnologije omogućavaju pomak u dijagnostici – od jasno vidljivih (naprednih) lezija – prema suptilnijim (ranim) abnormalnostima sluznice, čime se otvara put ranijoj terapijskoj intervenciji i liječenju.

Prikaz uskim spektrom (engl. *narrow band imaging*, skr. NBI, Olympus Medical Systems, Tokio, Japan) sjedinjava oba tehnološka napretka: povećavajuću endoskopiju (*magnifying endoscopy*) i procesiranje slike.[6] Ovi endoskopi »sužavaju« ulazni spektar bijelog svjetla na valne duljine plave i zelene boje. Ove boje imaju različitu sposobnost prodiranja u dubinu sluznice ovisno o valnim duljinama, čime se postiže bolji kontrast i analiza sluzničkog reljefa i krvožilja.

U članku opisujemo tehnološku pozadinu prikaza u uskom spektru te njegovu primjenu u dijagnostičkoj endoskopiji.

Tehnička pozadina prikaza u uskom spektru

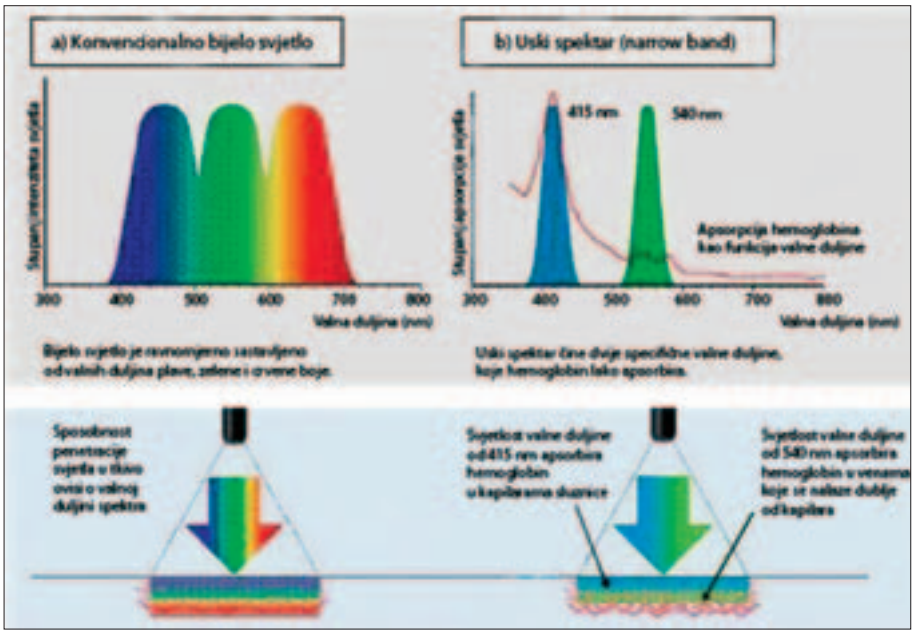
Standardni prikaz punim spektrom

Postojeći videoendoskopi osvjetljavaju sluznicu cjelokupnim spektrom vidljivog svjetla (valne duljine 400–700

* **Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (Hrvoje Iveković, dr. med.; prim. mr. sc. Tomislav Brkić, dr. med.; prof. dr. sc. Roland Pulanić, dr. med.)

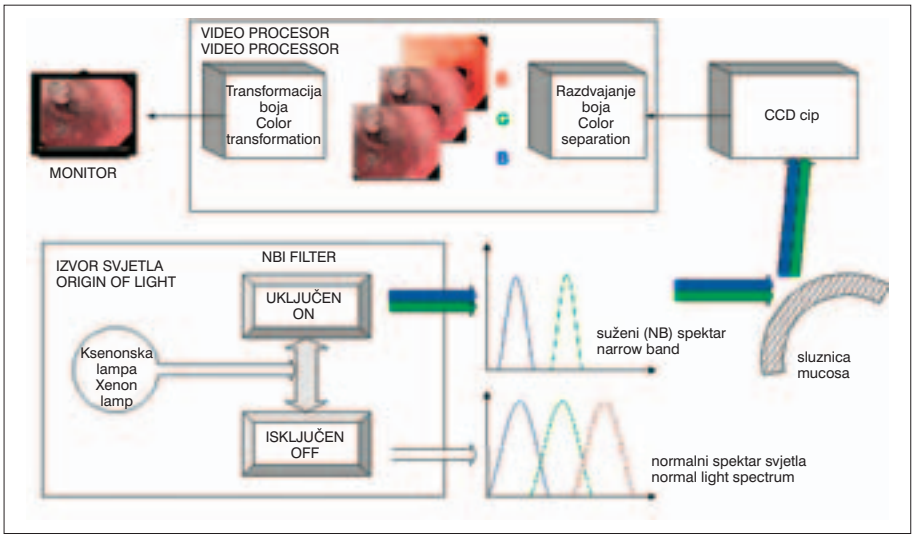
Adresa za dopisivanje: Dr. H. Iveković, Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 19. ožujka 2009., prihvaćeno 22. svibnja 2009.



Slika 1. *a) Spektar konvencionalnog bijelog spektra ravnomjerno je raspoređen valnih duljina plave, zelene i crvene boje. Prikazana je sposobnost penetracije u sluznicu. b) Uski spektar sastoji se od dva specifična spektra koje hoglobin snažno apsorbira. Prikazana je apsorpcija hemoglobina kao funkcija valne duljine, maksimumi su na 415 i 540 nm, te sposobnost penetracije u sluznicu*

Figure 1. *a) Conventional white light is composed of equal mixture of red, green and blue wavelenght. The penetration ability in musoca is presented. b) Narrow band light is composed of two specific bands which are strongly absorbed by hemoglobin. The light absorption of hemoglobin as a function of wavelength is presented, with maximum of absorption at 415 and 540 nm*



Slika 2. *Blok dijagram tehnološkog dizajna endoskopa s mogućnosti prikaza prikazom uskim spektrom*

Figure 2. *Schematic presentation of video-endoscope with narrow band imaging mode*

nm). Takvo osvjetljavanje »bijelim svjetlom« (engl. *white light endoscopy, WLE*) simulira danje svjetlo i omogućava liječniku pregled sluznice u normalnoj boji (slika 1a). Standardne videoendoskopske slike mogu se dobiti na dva načina: crveno-zeleno-plavim sekvencijskim (engl. *red-green-blue*, *RGB*) i tzv. CCD (engl. *charge coupled device*) videoendoskopima.[7]

Pri RGB-sekvencijskim sustavima svjetlo ksenonske lampe prolazi kroz rotirajući RGB-filtar, stvarajući bljeskove crvenog, zelenog i plavog svjetla kojima se osvjetljava sluznica. Dobivene odbljeske navedenih boja s površine sluznice sekvencijski »hvata« monokromatski CCD-čip smješten na vrhu endoskopa i potom šalje u videoprocesor. Upravo videoprocesor omogućava stvaranje vizualne plastičnosti, pretvarajući odbljeske triju boja u elektroničke signale koji osvjetljuju crvene, zelene i plave fosforne točke na monitoru čime se stvara završna slika u punoj prirodnoj boji.

Nasuprot RGB-sekvencijskim videoendoskopima gdje su videofiltri smješteni ispred izvora svjetla, CCD-endoskopi rabe mikromozaični kolorni filtar postavljen na samom endoskopu. Kontinuirano bijelo svjetlo ksenonske lampe direktno osvjetljava tkivo, a reflektirano svjetlo i slika kreirana na CCD-površini potom se obrađuju u videoprocesoru prije prikaza (slika 2). Slično kao i kod RGB-sustava, tkivne strukutre koje jako reflektiraju crvenu, zelenu i plavu boju prikazuju se na R, G i B-kanalu videomonitora.

Prikaz uskim spektrom

Za razliku od standardne endoskopije širokog spektra, pri pregledu uskim spektrom rabe se svjetla specifičnih valnih duljina (slika 1b). Spomenuto je ranije u tekstu da ova svjetla, ovisno o svojoj valnoj duljini imaju manju ili veću sposobnost prodiranja u tkivo. Time je moguća detaljnija procjena žljezdanog uzorka i služničke mikrovaskulature.

Tehnologija se sastoji u postavljanju videofiltara uskog spektra ispred izvora standardnoga bijelog svjetla koji omogućuju osvjetljivanje tkiva odabranim suženim valnim duljinama (slika 2). Time se postiže veći kontrast između krvožilnih struktura i okolne sluznice. Početni razvoj NBI-filtara sastojao se od tri snopa spektra (*3-band NBI*), pogodujući

RGB-sekvencijskim endoskopima radi lakšeg integriranja NBI-filtra u rotacijsko kolo RGB-sekvencijskog sustava. NBI-filtri bili su odabrani temeljem ispitivanja snopova valnih duljina pri kojima se postigao željeni izgled žilnog reljefa sluznice.[8–10]

Opsežna ispitivanja potvrdila su tri filtra: za B-kanal monitora – uski snop (*band*) širine 30 nm, centriran na 415 nm, s dubinom penetracije od 0,17 mm, za G-kanal snop širine 20 nm, centriran na 540 nm s dubinom penetracije 0,24 mm te za R-kanal snop širine 20 nm, centriran na 600 nm s penetracijom 0,28 mm.[6] Valja napomenuti da osvjetljivanje na valnoj duljini od 415 nm odgovara maksimumu apsorpcijskog spektra hemoglobina (slika 1b). Stoga strukture s velikim sadržajem hemoglobina (npr. kapilare) apsorbiraju svjetlo duljine 415 nm te izgledaju tamnije, čime se postiže jači kontrast u odnosu za okolnu svijetlu sluznicu koja reflektira svjetlo.

Nasuprot prvotno dizajniranim 3-band NBI-prototipovima, postojeći NBI-sustavi rabe dva uska spektra koji omogućuju prikaz tkiva u plavom (415 nm) i zelenom (540 nm) dijelu spektra svjetla.[11]

Prodornije svjetlo valne duljine 540 nm odgovara sekundarnom apsorpcijskom vršku hemoglobina. Kapilare u površinskom sloju sluznice naglašene su svjetlom duljine 415 nm i prikazuju se u smeđoj boji, dok se dublje služničke i podslužničke žile prikazuju svjetlom duljine 540 nm i prikazuju se u plavo-zelenoj (cijan) boji (slika 1b).

Izuzev opisane preinake izvora svjetla, ostale tehničke komponente NBI-endoskopa identične su onima konvencionalnih RGB-sekvencijskih i kolornih CCD-videoendoskopa. NBI-uređaji također mogu biti opremljeni elektroničkim ili optičkim povećanjem za poboljšanje vizualizacije detalja sluznice.[6,11]

Iako se za obradu reflektirane slike rabi isti videoprocesor, odabir spektra osvjetljavanja – punim »bijelim svjetlom« ili uskim spektrom – postiže se izborom izvora svjetla. Izvor svjetla za prikaz u uskom spektru sadržava optički filtar koji »suzuje« spektar na valne duljine 415, 445 i 500 nm te na taj način zamjenjuje širokopojasni RGB filter koji se nalazi u rotirajućem kolu konvencionalnog izvora svjetla. Nakon osvjetljivanja tkiva reflektirane plave slike obrađuju se i pretvaraju na monitoru u kompozitnu NBI-sliku u pseudoboji.

Komercijalno dostupne inačice NBI-sustava uključuju dvopojasni (2-band) NBI RGB-sekvencijski videoendoskop ili kolorni CCD-endoskop (Evis Exera II 180, Olympus Medical Systems, Tokio, Japan).[11] Obje inačice rabe isti uskopojasni filtar s centralnim valnim duljinama od 415 i 540 nm te imaju integriran puni i uski spektar u jednom izvoru svjetla. Odabir svjetla postiže se mehaničkim umetanjem filtra ispred ksenonske lučne lampe. Konačna slika dobivena uskim spektrom prikazuje se na monitoru gdje se slika valne duljine 415 nm prenosi plavim i zelenim, a ona od 540 nm crvenim kanalom monitora.

Sama procedura ne razlikuje se od običnog endoskopskog pregleda i ne iziskuje posebnu pripremu pacijenta i/ili osoblja. Prvi je korak izvođenje standardne endoskopske pretrage radi prepoznavanja endoskopskih obilježja te uočavanja eventualnih abnormalnosti. Potom se jednostavnim pritiskom na prekidač u glavi endoskopa odabere prikaz uskim spektrom te se pomno pregledaju područja koja nas zanimaju.

Primjena prikaza uskim spektrom u dijagnostičkoj endoskopiji

Prikaz uskim spektrom s povećanjem nije samo alternativa postojećim metodama pretrage, već uvodi novu paradigmu u analizi sluznice probavnog trakta. Moguće indikacije za ovu novu tehniku temelje se na sposobnosti uočavanja promjena reljefa sluznice i podslužničkih žila.[10,12–14] Pri metaplaziji prioritet ima analiza reljefa, a pri upalnim promjenama procjena krvožilja. Pri površinskoj novotvorini jednako su bitna oba elementa.

Do sada se NBI rabio u dijagnostici patoloških stanja jednjaka (planocelularni karcinom, gastroezofagealna refluksna bolest, Barrettov jednjak), želuca (intestinalna metaplazija, diferencijacija karcinoma, gastritis uzrokovan Helicobacterom pylori) te kolona (detekcija adenoma i displazije).

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)

NBI s optičkim povećanjem omogućuje vizualizaciju specifične mikrovaskularne strukture – tzv. intraepitelne papilarne kapilarne petlje (*intra-epithelial papillary capillary loop, IPCL*).[15] Povećan broj ovih petlja i promjena njihova oblika (dilatiranost i tortuoznost) pretkazatelji su GERB-a.[16]

U presječnom ispitivanju koje je uključivalo 230 ispitanika s GERB-om pokazala se bolja intrapromatračka i interpromatračka reproducibilnost pri endoskopskom ocjenjivanju kada se standardni pregled kombinirao s NBI-prikazom. Reproducibilnost rezultata među promatračima bila je konzistentnija s kombiniranim pristupom u odnosu na standardni (ukupna *k*-vrijednost od 0,62 nasuprot 0,45 ($P<0,05$)).[17]

Zaključno, može se istaknuti da primjena NBI poboljšava dijagnozu GERB-a u odnosu na standardnu endoskopiju ponajprije na račun povećane osjetljivosti endoskopske pretrage. Navedeno može biti klinički važno u smanjenju daljnje dijagnostike (pH-metrije jednjaka), ali s druge strane može povećati broj lažno pozitivnih nalaza. U ovom svjetlu potrebna su daljnja ispitivanja koja će utvrditi mjesto i ulogu NBI u dijagnostici GERB-a.

Barrrettov jednjak (BJ)

NBI poboljšava prikaz granice cilindričnog i pločastog epitela i može potencijalno prepoznati Barrettov jednjak (BJ) s velikom dijagnostičkom točnošću, napose ako se izvodi s povećanjem.[18–23]

U nekontroliranim ispitivanjima interpretacija NBI-nalaza s povećanjem dosegla je osjetljivost u rasponu od 94% do 100% i specifičnost od 76% do 99% u otkrivanju BJ s visokim stupnjem displazije ili ranog karcinoma.[21,22]

U ispitivanju na malom broju ispitanika s Barrettovim jednjakom NBI je bio uspoređen s indigo kromoendoskopijom (*indigo carmine chromoendoscopy, ICC*) kao pomoćnom tehnikom pri endoskopiji visoke rezolucije (*high-resolution endoscopy, HRE*) u otkrivanju BJ.[19] Osjetljivost za BJ s visokim stupnjem displazije ili ranim karcinomom bila je 93% za HRE-ICC i 86% za HRE-NBI. Ciljane biopsije, pri standardnoj HRE imale su osjetljivost 79%. Iako NBI i ICC nisu značajno unaprijedile detekciju BJ s visokim stupnjem displazije ili ranim karcinomom, NBI je bio usporediv s ICC-om u dijagnosticiranju ovih lezija kod Barrettova jednjaka.[19]

Planocelularni karcinom jednjaka

Zlatni standard za otkrivanje planocelularnog karcinoma jednjaka jest pregled bojenjem Lugolovom otopinom.[24] Dostupni podatci o primjeni NBI u detekciji ranoga planocelularnog karcinoma ograničeni su i odnose se samo na usporedna ispitivanja. Prema preliminarnim rezultatima izgleda

da je NBI jednako osjetljiva metoda kao i primjena Lugolove otopine.[25–29]

S obzirom na praktične nedostatke pregleda Lugolovom otopinom (uporaba katetera, rizik od aspiracije te spazma jednjaka), NB i može biti vrijedna dijagnostička alternativna pretraga. Za potvrdu ove pretpostavke potrebna su daljnja ispitivanja koja bi ujedno trebala rasvijetliti i mogućnost NBI u procjeni dubine invazije karcinoma na temelju morfoloških promjena intraepitelnih papilarnih kapilarnih petlja.

Želučane novotvorine

Opservacijskim ispitivanjima i prikazima slučajeva demonstrirana je mogućnost NBI-prikaza s povećanjem u prepoznavanju intestinalne metaplazije,[30] infekcije Helicobacterom pylori[31] i mikrovaskularnih promjena kod portalne hipertenzije.[32] Slična ispitivanja poduzeta su u detekciji i predviđanju histološkog podtipa ranog karcinoma želuca[33–35] i boljem prikazu granice pri endoskopskoj mukozektomiji ranog karcinoma.[36,37]

Do sada je najdojmljivije istraživanje ono koje su poduzeli Uedo i suradnici[30] u ispitivanjima intestinalne metaplazije želuca. Tako je NBI-nalaz »svijetoplave krjeste« definirane kao fine plavo-bijele linije na epitelnoj površini korelirao s histološkom dijagnozom intestinalne metaplazije s 89%-tnom osjetljivošću i 93%-tnom specifičnošću. Prospektivno validirajuće ispitivanje provedeno je na uzorku od 107 ispitanika.

U drugom ispitivanju koje je uključilo 165 bolesnika s ranim želučanim karcinomom (*depressed-type*) nađen je fini »mrežoliki« mikrovaskularni obrazac sluzničkog reljefa u 66% ispitanika s diferenciranim adenokarcinomom. Spiralni mikrovaskularni obrazac nađen je u 85% slučajeva s nediferenciranim adenokarcinomom.[31]

Polipi kolona

NBI s povećanjem može koristiti u diferenciranju polipa kolona na temelju različitog prikaza intenziteta krvožilja i njegova reljefa**.** Međutim, postoje različitosti među ispitivanjima vezanim za klasifikaciju reljefa i suglasnosti među promatračima (*interobserver agreement*).[38–42]

Tri prospektivna, usporedna ispitivanja s ukupno 245 pacijenata i 333 kolorektalne lezije pokazala su nadmoćnost NBI i kromoskopije u odnosu na standardnu endoskopiju pri diferencijaciji polipa.[39–41] Dijagnostičke preciznosti za NBI, kromoskopiju i standardnu kolonoskopiju bile su 87% do 93%, 91% do 93% i 67% do 82% u razlikovanju adenoma od neadenomskih lezija.

Stopa otkrivanja adenoma ipak nije bila značajno povećana u dva randomizirana kontrolirana ispitivanja koja su uspoređivala NBI (bez povećanja) sa širokokutnom endoskopijom visoke rezolucije.[43,44] U jednom ispitivanju u koje su bila uključena 434 bolesnika NBI je testirao iskusni endoskopičar s velikim postotkom otkrivanja adenoma pri standardnoj kolonoskopiji »bijelim svjetlom«. Ostaje nejasno može li NBI poboljšati detekciju adenoma ako ga upotrebljava liječnik s manjim endoskopskim iskustvom.[43]

U drugom ispitivanju u koje je bio uključen 401 bolesnik adenomi su bili češće uočeni u NBI-skupini (23%) nego u kontrolnoj (17%), ali razlika nije bila statistički značajna (P 0,129).[44] Kada su se dva prikaza rabila u konzekutivnim podgrupama od 100 bolesnika, detekcija adenoma bila je stabilna u NBI-grupi, dok su stope okrivanja pokazivale porast u kontrolnoj skupini. Stoga se dijagnostički značajne razlike među NBI i HRE u prvih 100 bolesnika (26,5% vs 8%, P 0,02) nisu mogle održati u zadnjih 100 slučajeva (25,5% vs 26,5%, P 0,91). Ostaje nejasno je li povećana stopa detekcije adenoma u kontrolnoj skupini posljedica boljega trenažnog učinka NBI-pregleda (prepoznavanja polipa).

Pri ispitivanju koje je uključivalo 62 bolesnika s rizikom od razvoja nasljednoga nepolipoznog kolorektalnog karcinoma rađenom u *back-to back* maniri, izvođenje NBI tijekom drugog pregleda značajno je povisilo stopu otkrivanja adenomatoznih lezija u proksimalnom kolonu s 25 na 46%.[39] Nalaze ovoga nekontroliranog ispitivanja valja potvrditi prospektivnim randomiziranim ispitivanjima u kontroliranim uvjetima.

Dugotrajni ulcerozni kolitis (UC)

U nekontroliranom ispitivanju u koje je bilo uključeno 46 ispitanika s dugotrajnim ulceroznim kolitisom relativna učestalost displazije bila je značajno veća u područjima tortuoznog oblika (8%) u odnosu na saćaste ili vilozne oblike (0,4%) koji se viđaju pri NBI-kolonoskopskom pregledu s povećanjem.[46] Tortuozni oblik može biti ključ za prepoznavanje displazije prilikom endoskopskih praćenja bolesnika s dugotrajnim UC.

Izvedbenost NBI bez povećanja bila je uspoređena sa standardnom kolonoskopijom u otkrivanju neoplazija u prospektivnom, randomiziranom, križnom ispitivanju koje je uključilo 42 bolesnika s dugotrajnim UC. Iako je više sumnjivih lezija bilo otkriveno pod NBI-rasvjetom, osjetljivost pretrage nije bila značajno poboljšana. Novotvorina je bila otkrivena u četiri ispitanika. Tehnikom NBI prepoznata su sva četiri bolesnika, a standardnom endoskopijom tri bolesnika.[47]

Zaključak

Upotrebom NBI-filtra s povećanjem pri endoskopiji može se unaprijediti dijagnostika i karakteriziranje lezija sluznice gastrointestinalnog sustava. Ipak potrebno je uložiti dodatne napore ponajprije u standardizaciji i validaciji ovako dobivenih endoskopskih slika. Napose valja uložiti napor u povezivanje značenja tako dobivenih slika s odgovarajućim histopatološkim nalazima. Na koncu valja procijeniti i učinak ove tehnologije na ishode liječenja bolesnika prije nego što uporaba NBI zaživi u rutinskoj kliničkoj praksi.

LITERATURA

1. *The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions.* Esophagus, stomach, and colon. Gastrointest Endosc 2003;58:S3–43.
2. *Tajiri H, Matsuda K, Fujisaki J.* What can we see with the endoscope? Present status and future perspectives. Digestive Endosc 2002;14: 131–7.
3. *Yao K, Kato M, Fujisaki J.* Techniques using the Hemoglobin index for gastric mucosa. Endoscopy 2005;37:479–86.
4. *Kato M, Nakagawa S, Shimitzu Y.* The efficacy of magnifying endoscopy with adaptive IHb enhancement for diagnosis of H. pylori induced gastritis. Dig Endosc 2002;14:S72–5.
5. *Toyota Y, Honda H, Omoya T.* Usefulness of a hemoglobin index determined by electronic endoscopy in the diagnosis of Helicobacter pylori gastritis. Dig Endosc 2002;14:156–62.
6. *Rey JF, Kusnetsov K, Lambert R.* Narrow Band Imaging: A Wide Field of Possibilities. Saudi J Gastroenterol 2007;13(1):1–10.
7. *Bosco JJ, Barkun AN, Isenberg GA i sur.* Gastrointestinal endoscopes. Gastrointest Endosc 2003;58:822–30.
8. *Gono K, Obi T, Yamaguchi M i sur.* Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. J Biomed Opt 2004;9: 568–77.
9. *Gono K, Yamazaki K, Doguchi N.* Endoscopic observation of tissue by narrow band illumination. Optical Rev 2003; 10:1–5.
10. *Gono K, Yamyguchi M, Ohyama N.* Improvement of image quality of the electroendoscope by narrowing spectral shapes of observation light. Proc Int Congress Imaging Sci 2002;5:399–400.
11. *The American Society for Gastrointestinal Endoscopy.* Narrow band imaging and multiband imaging. (Technology status evaluation report). Gastrointest Endosc 2008;67(4):581–9.

12. *Yoshida T, Inoue H, Usui S i sur.* Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions. Gastrointest Endosc 2004;59:288–95.
13. *Muto M, Katada C, Sano Y i sur.* Narrow band imaging: a new diagnostic approach to visualize angiogenesis in superficial neoplasia. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:S16–20.
14. *Kuznetsov K, Lambert R, Rey JF.* Narrow-band imaging: potential and limitations. Endoscopy 2006;38:76–81.
15. *Inuoe H, Honda T, Yoshida T i sur.* Ultra-high magnification endoscopy of the normal esophageal mucosa. Dig Endosc 1996; 8:134–8.
16. *Sharma P, Wani S, Bansal A i sur.* A feasibility trial of narrow band imaging endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2007;133:454–64.
17. *Lee YC, Lin JT, Chiu HM i sur.* Intraobserver and interobserver consistency for grading esophagitis with narrow-band imaging. Gastrointest Endosc 2007;66:230–6.
18. *Hamamoto Y, Endo T, Nosho K i sur.* Usefulness of narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of Barrett's esophagus. J Gastroenterol 2004;39:14–20.
19. *Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P i sur.* Novel endoscopic observation in Barrett's oesophagus using high resolution magnification endoscopy and narrow band imaging. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:501–7.
20. *Kara MA, Peters FP, Rosmolen WD i sur.* High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. Endoscopy 2005;37:929–36.
21. *Kara MA, Ennahachi M, Fockens P i sur.* Detection and classification of the mucosal and vascular patterns (mucosal morphology) in Barrett's esophagus by using narrow band imaging. Gastrointest Endosc 2006; 64:155–66.
22. *Sharma P, Bansal A, Mathur S i sur.* The utility of a novel narrow band imaging endoscopy system in patients with Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc 2006;64:167–75.
23. *Goda K, Tajiri H, Ikegami M i sur.* Usefulness of magnifying endoscopy with narrow band imaging for the detection of specialized intestinal metaplasia in columnar-lined esophagus and Barrett's adenocarcinoma. Gastrointest Endosc 2007;65:36–46.
24. *Dawsey SM, Fleischer DE, Wang GQ i sur.* Mucosal iodine staining improves endoscopic visualization of squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the esophagus in Linxian, China. Cancer 1998; 83:220–31.
25. *Chiu PW, Cheung FK, Tsang RK i sur.* Narrow band imaging (NBI) against conventional lugol chromoendoscopy for detection of superficial esophageal neoplasia in high risk patients – a prospective comparative study [abstract]. Gastrointest Endosc 2007;65:AB332.
26. *Nonaka S, Saito Y, Kozu T i sur.* Effectiveness of narrow band imaging (NBI) in early detection of synchronous superficial pharyngeal cancer in patients with squamous cell carcinoma (SCC) before treatment – can NBI observation exceed endoscopic experience? [abstract]. Gastrointest Endosc 2007;65:AB339.
27. *Lee IL, Wu CS, Hwang TS i sur.* A prospective comparative study of narrow-band imaging, Lugol's chromoendoscopy and conventional endoscopy for the detection of esophageal cancer in patients with head and neck cancer [abstract]. Gastroenterology 2007;132:A168.
28. *Ponchon T, Lapalus MG, Saurin JC i sur.* Could narrow band imaging (NBI) replace lugol staining for the detection of esophageal squamous cell carcinoma? [abstract]. Gastrointest Endosc 2007;65:AB343.
29. *Inuoe H, Honda T, Nagai K i sur.* Ultra-high magnification endoscopic observation of carcinoma in situ of the esophagus. Dig Endosc 1997; 9:16–8.
30. *Uedo N, Ishihara R, Iishi H i sur.* A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. Endoscopy 2006;38:819–24.
31. *Bansal A, Ulusarac O, Mathur S, Sharma P.* Correlation between narrow band imaging and nonneoplastic gastric pathology: a pilot feasibility trial. Gastrointest Endosc 2008;67:210–6.
32. *Hayashi S, Saeki S.* Endoscopic microvascular architecture of the portal hypertensive gastric mucosa on narrow band imaging. Dig Endosc 2007;19:116–23.
33. *Toyoda H, Tanaka K, Hamada Y i sur.* Magnification endoscopic view of an early gastric cancer using acetic acid and narrow-band imaging system. Dig Endosc 2006;18:S41–3.
34. *Endo T, Nosho K, Arimura Y i sur.* Study of the tumor vessels in depressed-type early gastric cancers using narrow band imaging magnifying endoscopy and cDNA array analysis. Dig Endosc 2005;17:210–7.
35. *Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K i sur.* Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology (including video). Endoscopy 2004;36:1080–4.
36. *Sumiyama K, Kaise M, Nakayoshi T i sur.* Combined use of a magnifying endoscope with a narrow band imaging system and a multibanding endoscope for en bloc EMR of early stage gastric cancer. Gastrointest Endosc 2004;60:79–84.
37. *Takahashi A, Oyama T, Miyata Y i sur.* Magnifying endoscopy using narrow band imaging (NBI) system is useful for diagnosis of the lateral extension margin of early gastric cancer: Report of a case. Endosc Forum Dig Dis 2006;22:17–21.
38. *East JE, Suzuki N, Sunders BP.* Comparison of magnified pit pattern interpretation with narrow band imaging versus chromoendoscopy for diminutive colonic polyps: a pilot study. Gastrointest Endosc 2007;66: 310–6.
39. *Machida H, Sano Y, Hamamoto Y i sur.* Narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal mucosal lesions: a pilot study. Endoscopy 2004; 36:1094–8.
40. *Su MY, Hsu CM, Ho YP i sur.* Comparative study of conventional colonoscopy, chromoendoscopy, and narrow-band imaging systems in differential diagnosis of neoplastic and nonneoplastic colonic polyps. Am J Gastroenterol 2006;101:2711–6.
41. *Chiu HM, Chang CY, Chen CC i sur.* A prospective comparative study of narrow-band imaging, chromoendoscopy, and conventional colonoscopy in the diagnosis of colorectal neoplasia. Gut 2007;56: 373–9.
42. *Hirata M, Tanaka S, Oka S i sur.* Magnifying endoscopy with narrow band imaging for diagnosis of colorectal tumors. Gastrointest Endosc 2007;65:988–95.
43. *Rex DK, Helbig CC.* High yields of small and flat adenomas with high definition colonoscopes using either white light or narrow band imaging. Gastroenterology 2007;133:42–7.
44. *Adler A, Pohl H, Papanikolaou IS i sur.* A prospective randomized study on narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection: does NBI induce a learning effect? Gut 2008;57(1):59–64.
45. *East JE, Suzuki N, Stavrinidis M i sur.* Narrow band imaging for colonoscopic surveillance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gut 2008;57(1):65–70.
46. *Matsumoto T, Kudo T, Jo Y i sur.* Magnifying colonoscopy with narrow band imaging system for the diagnosis of dysplasia in ulcerative colitis: a pilot study. Gastrointest Endosc 2007;66:957–65.
47. *Dekker E, van den Broek FJ, Reitsma JB i sur.* Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. Endoscopy 2007;39: 216–21.

MIKROBIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA TRIHINELOZE

MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS OF TRICHINELLOSIS

MARIO SVIBEN*

Deskriptori: Trihineloza – dijagnoza, parazitologija, imunologija; Trihinela – izolacija, imunologija; Protutijela za helminte – u krvi; Serološki testovi

Sažetak. Trihineloza je parazitarna bolest sisavaca koju uzrokuju oblići iz roda *Trichinella*. Važna je zoonoza od koje mogu oboljeti i ljudi jedući sirovo ili nedovoljno termički obrađeno meso zaraženo ovim parazitom. Bolest je rasprostranjena diljem svijeta i javnozdravstveni je problem. Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije od trihineloze se svake godine razboli oko 11 milijuna ljudi. Klinička slika trihineloze nije specifična, a infekcija može biti asimptomatska ili, u najtežem obliku bolesti, može završiti smrtnim ishodom. Budući da se na temelju kliničkih znakova i simptoma ne može pouzdano postaviti dijagnoza, jedine sigurne metode za dijagnostiku trihineloze su one parazitološke.

Descriptors: Trichinosis – diagnosis, parasitology, immunology; Trichinella – isolation and purification, immunology; Antibodies, helminth – blood; Serologic tests

Summary. Trichinellosis is a parasitic mammalian disease caused by roundworms from the *Trichinella* genus. It is an important zoonosis with humans becoming infected by eating raw or inadequately cooked infested meat. The disease is widespread and represents a public health problem. According to the World Health Organisation estimations, some 11 million people are infected by *Trichinella* annually. Trichinellosis has a broad clinical presentation, ranging from asymptomatic to fatal. Since there are no pathognomonic signs or symptoms, clinical diagnosis is difficult and the only reliable diagnostic methods are those parasitological.

Liječ Vjesn 2009;131:265–268

Trihineloza je kozmopolitska parazitoza čiji su uzročnik parazitarni oblići iz roda *Trichinella*. Bolest je proširena u cijelom svijetu i svake godine od nje se razboli oko 11 milijuna ljudi.[1–3]

Unutar roda *Trichinella* do danas je opisano jedanaest genotipova, od kojih je osam priznatih vrsta i četiri genotipa: *Trichinella (T.) spiralis* (genotip T1), *T. nativa* (T2), *T. britovi* (T3), *T. pseudospiralis* (T4), *T. murelli* (T5), T6, *T. nelsoni* (T7), T8, T9, *T. papuae* (T10) i *T. zimbabwensis* (T11). Sve te vrste i genotipovi mogu inficirati čovjeka.[3]

U Hrvatskoj do zaraze najčešće dolazi jedenjem nedovoljno termički obrađenog ili sušenog svinjskog mesa ili mesa divljači koje sadržava ciste s vijabilnim ličinkama. Nakon izlaganja u želucu solnoj kiselini i pepsinu, iz cista se oslobađaju ličinke koje prodiru u sluznicu tankog crijeva, gdje se razvijaju u odrasle muške i ženske jedinke. Već petog dana nakon infekcije, ženke legu žive ličinke koje prodiru u krv. Putem krvi dospijevaju u srce, pluća i konačno sistemski krvotok, kojim mogu dospjeti u sva tkiva. Posebni afinitet ličinke pokazuju prema poprečnoprugastoj muskulaturi.

Klinička slika trihineloze ovisi o broju pojedenih parazita i fazi razvoja ove nematode u tijelu. Klinički se može razlikovati rana (crijevna), sustavna (tkivna) i progresivna trihineloza. Rana trihineloza javlja se u prva tri tjedna nakon infekcije i najčešće prolazi asimptomatski. U bolesnika s masivnom infekcijom može se manifestirati nespecifičnim simptomima: proljevom, bolima u trbuhu, povraćanjem i općom slabošću. Sustavna trihineloza javlja se 3–8 tjedana nakon infekcije, a može se očitovati febrilitetom, mialgijom, periorbitalnim edemom, fotofobijom te krvarenjem u ploču nokta, bjeloočnicu i sluznice. Zahvaćenost mišića može dovesti do otežanog žvakanja, gutanja i disanja. Diseminacija ličinki može biti praćena bakteriemijom uzrokovanom crijevnim bakterijama koje raznose ličinke i može dovesti do teškog septičkog stanja. Najdojmljiviji laboratorijski nalaz u ovoj fazi je porast broja eozinofila u perifernoj krvi. Progresivna trihineloza nastaje ulaskom ličinki u druga tkiva i organe (srce, mozak). Klinička slika ovog oblika vrlo je teška, a smrtnost neliječene progresivne trihineloze viša je od 50%.[4]

Postavljanje točne i pouzdane dijagnoze trihineloze često je nemoguće na osnovi epidemioloških podataka. Također, brojna su klinička stanja koja pokazuju sličnu simptomatologiju.[2–4] Stoga je etiološka, mikrobiološka – parazitološka dijagnostika infekcije jedina specifična i pouzdana.

Parazitološka dijagnostika trihineloze može biti direktna i indirektna. Direktnom dijagnostikom izravno se dokazuje uzročnik, dok je indirektna dijagnostika pokazatelj kontakta s uzročnikom.[3] Pravilnim odabirom metoda moguće je postaviti ili odbaciti dijagnozu trihineloze.

Direktna dijagnostika trihineloze

Da bi se uzročnik trihineloze direktno dijagnosticirao, potrebno je učiniti biopsiju mišića. Zbog praktičnosti, najpogodniji za biopsiju je deltoidni mišić, premda se može uzeti komadić bilo kojeg drugog skeletnog mišića. Kod uzimanja uzorka kirurg treba odrezati komadić mišića veličine zrna graška bez masnog tkiva i kože, što je 0,2–0,5 grama mišićnog tkiva. Iz polovice tkiva može se učiniti trihineloskopija ili umjetna probava, dok drugi dio može poslužiti za histološku pretragu trajnim bojenjem preparata. Osjetljivost direktne dijagnostike proporcionalno ovisi o količini pregledanog uzorka.[5] U direktnu dijagnostiku trihineloze pripadaju: trihineloskopija, histološki pregled i umjetna probava uzorka te nedavno uvedena molekularna dijagnostika.[2] Sve nabrojene metode direktne dijagnostike trihineloze, kod

* **Odjel za parazitologiju, Služba za mikrobiologiju, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb** (Mario Sviben, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Sviben, Odjel za parazitologiju, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Rockefellerova 7, 10 000 Zagreb, e-mail: mario.sviben@hzjz.hr

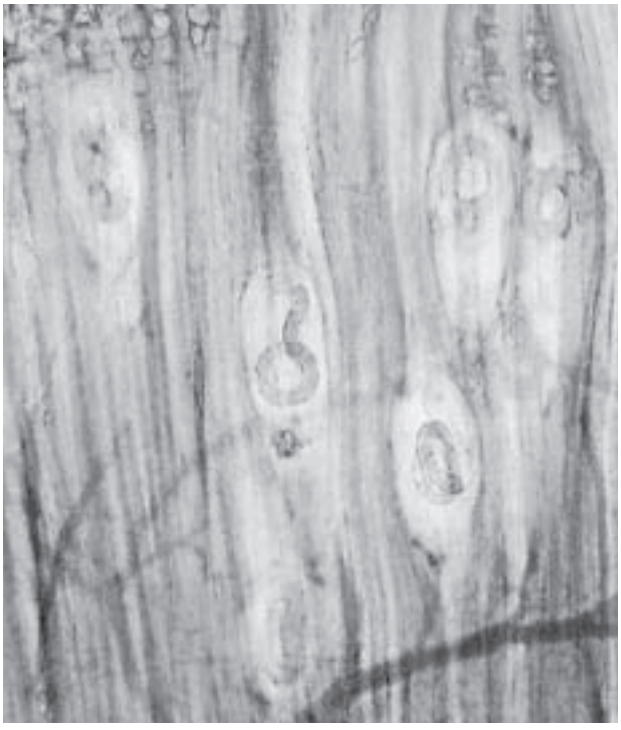
Primljeno 4. lipnja 2008., prihvaćeno 22. svibnja 2009.

dijagnostike bolesti u ljudi, rabe se iznimno rijetko. Razlog tomu je dostupnost manje invazivne, visoko osjetljive i specifične serološke dijagnostike.

Trihineloskopija

Trihineloskopskim pregledom direktno se vizualiziraju ličinke trihinele, utvrđuje se intenzitet infekcije (broj ličinki po gramu pregledanog tkiva), a metoda ujedno omogućuje izdvajanje pojedine ličinke za molekularnu identifikaciju vrste ili genotipa.[6] Broj ličinki po gramu proporcionalan je težini infekcije. Do teške infekcije obično dolazi ako broj ličinki po gramu mišića premašuje 1000 ili više.[4,7]

Trihineloskopija je korisna za dijagnostiku sporadičnih slučajeva bolesti, u dijagnostici dvojbenih slučajeva (atipični klinički tijek, odsutnosti cirkulirajućih protutijela) i u pravne svrhe (za slučaj naknade štete prouzročene infekcijom).[5] Izvodi se tako da se uzorak mišića (ne veći od zrna riže) stisne između dva stakla kompresorija (koja se stisnu vijcima), a zatim se mikroskopira svjetlosnim mikroskopom pod povećanjem od 100 puta. Treba pregledati čitav preparat od ruba do ruba. Veća je vjerojatnost da se nađu ličinke ako se uzorak mišića uzme u kasnijem tijeku infekcije koji je karakteriziran stvaranjem vezivne čahure oko ličinke. U slučaju niske razine invazije mišića moguće je izdavanje lažno negativnog nalaza.[2,5]



Slika 1. *Trihineloskopija mišića. Vidljive ličinke trihinele. Svjetlosni mikroskop. Povećanje 100×*

Figure 1. *Trichinelloscopy slide. Trichinella larvae in striated muscle. Light microscopy. Magnification 100×*

Histološki pregled uzorka

Histološkim pregledom mišićnog tkiva otkrivaju se dijelovi ličinki u različitim razvojnim stadijima i presjecima. Pregled pomaže i kod lakšeg uočavanja vezivne kapsule, kao i određivanja tipa staničnog infiltrata. Bazofilna transformacija mišićnih stanica (mikroskopski vidljiv edem mišićnih vlakana, gubitak pruga, proliferacija jezgara) pouzdani je dijagnostički kriterij, čak i kada ličinke nisu otkrivene. Metoda je osjetljivija nego trihineloskopija jer omogućuje i nalaz malih ličinki koje se teško razlikuju od okolnih mišićnih vlakana.[8]

Umjetna probava

Umjetnom probavom imitira se prvi korak u prirodnoj infekciji trihinelom. Djelovanjem pepsina i solne kiseline koji djeluju kao stimulans iz mišića se oslobađaju ličinke. Sa dna posudice nakon 12-satne inkubacije u termostatu na 37 °C pokupi se talog i pregleda mikroskopski na prisutnost najčešće još živih ličinki. Izdvojene, mogu se ujedno koristiti za molekularnu tipizaciju. Da bi korištenje ovom metodom bilo smisleno, postupak se ne izvodi prije nego što prođu najmanje 3 tjedna od infekcije, jer bi u suprotnom osjetljive ličinke bile uništene. Za neinkapsulirane vrste (*T. pseudospiralis*) vrijeme inkubacije treba biti kraće.[6,9]



Slika 2. *Ličinka trihinele dobivena umjetnom digestijom. Svjetlosna mikroskopija. Povećanje 100×*

Figure 2. *Trichinella larva derived with artificial digestion. Light microscopy. Magnification 100×*

Molekularna dijagnostika

Morfološke karakteristike ličinki nisu dovoljne za identifikaciju vrste trihinele. Određivanje vrste važno je epidemiološki za određivanje izvora infekcije, ali i klinički zbog tijeka bolesti. Za identifikaciju vrsta trihinela posebno su zaslužni Dick (1983)[10] i Pozio (1992)[11] svojim radovima na polju DNA-tipizacije i izoenzimske analize. Bandi i suradnici (1993)[12] prvi su opisali RAPD (random amplified polymorphic DNA) metode za identifikaciju trihinela. Nakon njih brojni su drugi istraživači za identifikaciju vrste i genotipa uspješno rabili PCR (polymerase chain reaction), multiplex PCR, RFLP (restriction fragment lenght polymorphism) i RLB (reverse line blot) metodu.[1–3]

Serološke metode za dijagnostiku trihineloze

U rutinskom radu za dijagnostiku trihineloze u ljudi najčešće se rabe serološke metode.[5] One se baziraju na dokazu specifičnih protutijela u bolesnika. Budući da za razvoj protutijela treba određeno vrijeme, glavno ograničenje ovih

metoda je da specifična protutijela uglavnom nisu prisutna na početku klinički simptomatske bolesti. Smatra se da se prvo pojavljuju protutijela klase IgE, koja slijede IgM, a zatim IgG-protutijela. Zbog kratkog poluživota IgE-protutijela u serumu njihovo određivanje nije rutinsko. IgG-protutijela pouzdan su pokazatelj kontakta s trihinelom. Najčešće su prisutna u serumu pacijenta više godina nakon simptomatske, ali i asimptomatske bolesti.[14–16] U slučaju kliničke sumnje na trihinelozu, a kod dobivenog negativnog nalaza serološke pretrage, preporučuje se test ponoviti za 1–2 tjedna. Pojava serokonverzije pouzdan je dokaz infekcije.[17] Metodološki, u danas najčešće serološke metode za dijagnostiku trihineloze pripadaju indirektni test fluorescencije (IFA), enzimski imunotest (EIA) i western blot test za potvrdu pozitivnih IFA i EIA-nalaza.[18] EIA-metoda je ekonomična, pouzdana, standardizirana i pruža prihvatljiv omjer osjetljivosti i specifičnosti. Jedina je serološka metoda koju preporučuje Međunarodni ured za epizootije (Office International des Epizooties – OIE) za testiranje svinja.[19]

Za izradu seroloških testova moguća je uporaba nekoliko antigena. Kao prvi antigen, početkom sedamdesetih godina prošlog stoljeća, upotrijebljene su metodom umjetne digestije trihineloznog mesa izolirane ličinke trihinele. Međutim, zbog mogućnosti križnih reakcija s drugim parazitima (*Toxocara sp*., *Anisakis*, *Loa loa*)[20,21] testovi u kojima se rabe takvi antigeni više se ne preporučuju. Tijekom osamdesetih godina specifičnost EIA-testova poboljšana je uporabom ekskretorno-sekretornih antigena dobivenih *in vitro* kultivacijom ličinki trihinela.[23] Novije znanstvene spoznaje govore u prilog TSL (tiveloznom) antigenu kao predominantnom antigenom epitopu imunološki prepoznatom u čovjeka. TSL-antigeni nađeni su na kutikuli parazita, no aktivno se luče i u mišićima tijekom infekcije. Za dijagnostičku upotrebu proizvode se *in vitro* kultivacijom ličinki ili sintetski. TSL-antigeni zajednički su svim vrstama i genotipovima trihinele tako da se ne mogu rabiti za vrsno-genotipsku diferencijaciju.[24]

Uporaba u testu TSL-antigena dovela je do povećanja specifičnosti testa, ali smanjila osjetljivost.[25] EIA-test u kojem se rabi ekskretorno-sekretorni antigen pokazao se osjetljivijim.

Druga najčešće upotrebljavana serološka metoda je IFA. Kao antigen kod ove metode rabe se rezovi inficiranog mišića ili čitave ličinke fiksirane formalinom. Test se može iskoristiti za detekciju svih relevantnih klasa imunoglobulina. Kod ove metode IgM-protutijela su bila pozitivna i nekoliko godina nakon infekcije. Lažno pozitivni nalaz ne može se uvijek isključiti, posebno kod ljudi s autoimunim bolestima. Zbog toga se preporučuje svaki pozitivan rezultat potvrditi EIA-testom ili western blot metodom. IFA-test ne smije se proglašavati pozitivnim u slučajevima kada ličinka ne svijetli čitavom kutikulom. Sekundarno bojenje Evansovim plavilom smanjuje lažno pozitivne rezultate i pospješuje »čitanje« preparata.[26]

Kao uzorak za serološko ispitivanje najčešće se rabi serum. Mogu se kao uzorci rabiti i plazma, puna krv i ostale tkivne tekućine. Nakon uzimanja krvi u epruvetu bez antikoagulansa, krv se ostavi koagulirati, nakon čega se serum odvoji od staničnih komponenata. Ako se serum ne iskoristi odmah za testiranje, preporučuje se spremiti ga u ledenicu na –20 stupnjeva do tri mjeseca. U slučaju potrebe dužeg spremanja, može se zamrznuti na –80 stupnjeva ili liofilizirati. Ako zamrzavanje nije moguće, serumu se može dodati 1%-tni mertiolat u razrjeđenju 1:10 000. Treba izbjegavati opetovano odmrzavanje i zamrzavanje seruma jer to može rezultirati padom titra protutijela.[27]

Ljungström u svojem radu izdvaja tri glavna cilja imunodijagnostike trihineloze.[28]

1. prepoznavanje akutne bolesti koje će omogućiti ranu antihelmintnu terapiju
2. retrospektivnu analizu infekcije
3. informacije o epidemiologiji infekcije

Do serokonverzije kod infekcije *T. spiralis* obično dolazi između drugog i četvrtog tjedna infekcije, a vrijeme potrebno za pojavu detektabilnih vrijednosti protutijela obično je razmjerno infektivnoj dozi. Razina protutijela ne mora nužno korelirati s kliničkim tijekom infekcije. Nalaz IgG-protutijela u serumu pacijenta moguć je tijekom čitavog života pacijenta, međutim, kod nekih se pacijenata i protutijela klase IgM mogu detektirati i više godina nakon akutne bolesti.[29]

Kod infekcije vrstom *T. britovi* do serokonverzije dolazi obično za desetak tjedana, dok je kod infekcije vrstom *T. nativa* seropozitivitet nakon četiri i deset tjedana 45 i 87%.

Za praćenje uspjeha antihelmintnog liječenja u osoba koje su »uhvaćene« dovoljno rano da bi takvo liječenje bilo uspješno preporučuje se praćenje kinetike protutijela. Kod infekcije vrstom *T. britovi* cirkulirajuća protutijela uglavnom nestanu za šest mjeseci, a nakon tri godine svi inficirani su seronegativni. Kod infekcije *T. spiralis* protutijela su često prisutna više godina nakon infekcije (u literaturi su zabilježeni slučajeva pozitiviteta i nakon više od dvadeset godina). Suprotno je kod osoba kod kojih je primijenjena antihelmintna terapija unutar dva tjedna nakon infekcije. Tada protutijela uglavnom nestaju u kratkom vremenu.[30,31]

Serološke metode ne mogu se rabiti za razlikovanje vrste kojom je bolesnik inficiran. Iako postoje male razlike u imunosnom odgovoru na različite trihinele, one su uglavnom povezane s kinetikom pojave protutijela.[5,9,31–34]

Zaključak

Infekcija trihinelom i u današnje vrijeme ima veliko javnozdravstveno značenje. Ponajprije je to zbog epidemijskog potencijala trihineloze. U kontroli bolesti najvažnija je primarna prevencija odgovarajućim držanjem životinja i veterinarskom kontrolom njihova mesa. Pravodobna i točna dijagnostika posebice je važna zbog primjene adekvatne specifične terapije i kao pomoć u epidemiološkom nadzoru bolesti. Jedina specifična dijagnostika trihineloze je ona parazitološka. Ona može biti direktna i indirektna. Suvremena dijagnostika trihineloze u ljudi bazira se na serološkoj dijagnostici specifičnih protutijela, dok se u humanoj medicini direktne metode dijagnostike primjenjuju iznimno rijetko. Odabir testa ponajprije bi trebao ovisiti o populaciji koju istražujemo, kao i opremljenosti i mogućnosti laboratorija i laboratorijskog osoblja koje tu dijagnostiku izvodi. Suradnja liječnika kliničara, epidemiologa i mikrobiologa iznimno je korisna u toj dilemi.

LITERATURA

1. *Orihel TC, Ash LR.* Tissue helmints. U: Murray PR, Baron JE, Jorgensen JH, Pfaller MA, Yolken RH, ur. Manual of clinical microbiology. Washington DC: ASM Press; 2003, str. 2047–61.
2. *Garcia LS.* Diagnostic medical parasitology, 4. izd. Washington DC: ASM Press; 2001.
3. *Bogitsh BJ, Carter CE, Oeltmann TN.* Human Parasitology, 3. izd. Burlington: Elsevier; 2005.
4. *Maguire JH.* Diseases due to parasites. U: Mandell GL, Benett JE, Dolin R, ur. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier; 2005, str. 3258–3315

5. *Camet JD, Kociecka W, Bruschi F, Fernandez FB, Pozio E.* Opinion on the diagnosis and treatment of human trichinellosis. Expert Opin Pharmacother 2002;3(8):1117–30.
6. *Zarlenga DS, La Rosa G.* Molecular and biochemical methods for parasite differentiation within the genus Trichinella. Vet Parasitol 2000; 93:279–92.
7. *Pawlowski ZS.* Clinical aspect in man. U: Pawlowski ZS, ur. Trichinella and trichinosis. New York: Campbell WC; 1983, str. 367–401.
8. *Wranicz MJ, Gustowska L, Gabryel P, Kucharska E, Cabaj W.* Trichinella spiralis induction of the basophilic transformation of muscle cells by synchronous newborn larvae. Parasitol Res 1998;84:403–7.
9. *Gamble HR, Bessonov AS, Cuperlovic K.* International Commission on Trichinellosis: recommendations on methods for the control of Trichinella in domestic and wild animals intended for human consumption. Vet Parasitol 2000;93:393–408.
10. *Dick TA.* Species and intraspecific variations in Trichinella and Trichinellosis. U: Schwartz, ur. New York – London: Plenum Press; 1983, str. 31–73.
11. *Pozio E, La Rosa G, Rossi P, Murrell KD.* Biological characterisation on Trichinella isolates from various host species and geographical regions. J Parasitol 2003;78:647–53.
12. *Bandi C, La Rosa G, Comincini S, Damiani G, Pozio E.* Random amplified polymorphic DNA technique for the identification of Trichinella species. Parasitology 1993;107:419–24.
13. *Mitreva M, Jasmer PD.* Biology and genome of Trichinella spiralis. U: Pfizer G, ur. Worm book. Philadelphia: The C. Elegans Research Community; 2006, str. 1–21.
14. *Van Knapen F, Franchimont JH, Verdonk AR, Stumpf J.* Undeutsch K. Detection of specific immunoglobulins levels in human trichinosis by means of the enzyme linked immunosorbent assay. Am J Trop Med Hyg 1982;31:973–6.
15. *Ljungström I.* Immundiagnosis in man. U: Pawlowski ZS, ur. Trichinella and trichinosis. New York: Campbell WC; 1983, str. 403–424.
16. *Bruschi F, Tassi C, Pozio E.* Parasite specific antibody response in Trichinella sp. Human infection. Am J Trop Med Hyg 1990;43:186–93.
17. *Bruschi F, Moretti A, Wassom D, Piergili Fioretti D.* The use of a synthetic antigen for serological diagnosis of human trichinellosis. Parasite 2001;8:141–3.
18. *Andiva S, Yera H, Haeghebaert S, Tourte-Schaeffer C, Magnaval JF, Dupouy-Camet J.* Comparative evaluation of a latex agglutination test, two Elisa kits and a westernblot kit for the serodiagnosis of human trichinellosis. Ann Biol Clin 2002;60:79–83.
19. *Gamble HR, Bessonov AS, Cuperlovic K i sur.* X. International Commission on Trichinellosis: Recommendations on methods for the control of Trichinella in domestic and wild animals intended for human consumption. Vet Parasitol 2000;93:393–408.
20. *Office International des epizooties.* Quality standards and guidelines for veterinary laboratories: Infectious diseases. Paris; 2002, str. 1–63.
21. *Pozio E, Varese P, Gomez Morales MA, Croppo GP, Pelliccia D, Bruschi F.* Comparison of human trichinellosis by Trichinella spiralis and Trichinella britovi. Am J Trop Med Hyg 1993;48:568–75.
22. *Gamble HR, Anderson WR, Graham CE, Murrell KD.* Diagnosis of swine trichinosis by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using an excretory-secretory antigen. Vet Parasitol 1983;13:349–61.
23. *Appleton JA, Bell RG, Homan W, Van Knapen F.* Consensus on Trichinella spiralis antigens and antibodies. Parasitol Today 1991;7:190–2.
24. *Bruschi F, Moretti A, Wassom D, Piergili-Fioretti D.* The use of a synthetic antigen for the serological diagnosis of human trichinellosis. Parasite 2001;8:141–3.
25. *Nöckler K, Voigt WP.* Comparison of methods for the diagnosis of trichinellosis. U: Ortega-Pierres G, Gamble HR, Van Knapen F, Wakelin D, ur. Trichinellosis. Mexico: Germar Press; 1997, str. 319–323.
26. *Brzosko W, Gancarz Z, Nowoslawski A.* Immunofluorescence in the serological diagnosis of Trichinella spiralis infection. Exp Med Microb 1965;17:355–65.
27. *Gamble HR, Patrascu IV.* Whole blood, serum and tissue fluids in an EIA for swine trichinellosis. J Food Protect 1996;59:1213–7.
28. *Ljungström CMO.* Host diversity and biological charactersitics of the Trichinella genotypes and their effect on transmission. Vet Parasitol 2000;93:263–78.
29. *Murrell KD, Bruschi F.* Clinical trichinellosis. U: Sun T, ur. Progress in Clinical Parasitology. Boca Raton: CRC Press; 1994, str.117–150.
30. *Schellenberg RS, Tan BJK, Irvine JD, Stockdale DR, Gajadhar AA, Serhir B i sur.* An outbreak of trichinellosis due to consumption of bear meat infected with Trichinella nativa in 2 northern Saskatchewan communities. J Infect Dis 2003;188:835–43.
31. *Pozio E, Varese P, Gomez Morales MA, Croppo GP, Pelliccia D, Bruschi F.* Comparison of human trichinellosis caused by Trichinella spiralis and Trichinella britovi. Am J Trop Med Hyg 1993;48:568–75.
32. *Kapel CMO.* Host diversity and biological characteristics of Trichinella genotypes and their effect on transmission. Vet Parasitol 2000;93: 263–78.
33. *Kapel CMO, Gamble HR.* Infectivity, persistence and antibody response to domestic and sylvatic Trichinella spp. in experimentaly infected pigs. Int J Parasitol 2000;30:215–21.
34. *Kociecka W.* Trichinellosis:human disease, diagnosis and treatment. Vet Parasitol 2000;93:365–83.

* * *

Vijesti
News

Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb svake godine redovito održava tečaj trajne izobrazbe liječnika iz aktualnih područja pedijatrije. Ovogodišnji tečaj, 21. po redu održat će se s temom pod naslovom

»Česti poremećaji probavnog sustava u djece – pristup u praksi«

Voditelji tečaja su: prof. dr. sc. Ana Votava-Raić, prof. dr. sc. Miroslav Dumić, doc. dr. sc. Duška Tješić-Drinković i doc. dr. sc. Jurica Vuković.

Tečaj će se održati ***11. i 12. prosinca 2009. godine***, a mjesto održavanja je Nova vijećnica Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Kotizacija iznosi 500,00 kn.

S poštovanjem,

Voditeljica tečaja
Prof. dr. sc. Ana Votava-Raić

DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKI POSTUPNIK ZA MUŠKARCE KOJIH PARTNERICE IMAJU HPV-GENITALNU INFEKCIJU

DIAGNOSTIC-THERAPEUTIC GUIDELINES FOR MEN WHOSE PARTNERS HAVE HPV GENITAL INFECTION

SUZANA LJUBOJEVIĆ, JASNA LIPOZENČIĆ, MIHAEL SKERLEV, LIDIJA ŽELE-STARČEVIĆ, NIKOLA LJUBOJEVIĆ, DAMIR BABIĆ, GORAN GRUBIŠIĆ, STANKO JUKIĆ*

Deskriptori: Infekcije humanim papiloma virusom – dijagnoza, patologija, liječenje; Penis – virologija, patologija; Endoskopija; Tumori vrata maternice – virologija; Karcinom – virologija; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Infekcija humanim papilomavirusom (HPV) smatra se najčešćom spolno prenosivom bolešću. Povezane su s različitim promjenama, od benignih veruka, akuminiranih kondiloma pa sve do malignih karcinoma cerviksa, vulve, vagine, penisa i anusa. Peniskopija se uz HPV-genotipizaciju dokazala specifičnom dijagnostičkom metodom u otkrivanju supkliničke HPV-genitalne infekcije u asimptomatskih muškaraca. Uzimanje uzoraka za dokaz HPV-infekcije u asimptomatskih muškaraca kohlejom kvalitetniji je način dobivanja uzorka od uzimanja obriska štapićem ili špatulom. Pravovremena dijagnoza i liječenje HPV-infekcije u muškaraca od potencijalne je koristi jer njihova eradikacija može smanjiti rezervoar virusa i na taj način smanjiti učestalost pojave CIN-a, karcinoma *in situ* i invazivnih karcinoma cerviksa u njihovih partnerica. Za ispravno postavljanje dijagnoze i odabir odgovarajuće terapijske tehnike predlažemo dijagnostičko-terapijski postupnik za HPV-genitalne infekcije u muškaraca.

Descriptors: Papillomavirus infections – diagnosis, pathology, therapy; Penis – virology, pathology; Endoscopy; Uterine cervical neoplasms – virology; Carcinoma – virology; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Human papilloma virus infection is the most frequent sexually transmitted disease. HPV infections are connected with different diseases such as benign warts, condylomata acuminata, malignant cervical, vulvar, vaginal, penile and anal carcinoma. Peniscopy with HPV detection is a specific diagnostic method for diagnosis of subclinical HPV genital infection in asymptomatic men. Taking the samples for HPV detection from asymptomatic men with curette is more qualitative way of getting enough samples then taking swab with wooden stick or (tongue) depressor. Early diagnosis and treatment of HPV infections in men is of potential benefit because their eradication can reduce the viral reservoir and as the result of that the incidence of CIN, carcinoma in situ and invasive cervical carcinoma can be reduced. For the correct diagnosis and for choosing the adequate therapeutical technique, we suggest diagnostic-therapeutic guidelines for HPV genital infection in men.

Liječ Vjesn 2009;131:269–274

Infekcija humanim papilomavirusom (HPV) danas se smatra najčešćom spolno prenosivom bolešću.[1] Infekcije HPV-om povezane su s različitim promjenama, od benignih veruka, akuminiranih kondiloma pa sve do malignih karcinoma cerviksa, vulve, vagine, penisa i anusa.[2,3] Klinička manifestacija HPV-infekcije ovisi o genotipu virusa, imunosnom statusu bolesnika te o kokarcinogenezi.[3] Infekcija HPV-om u muškaraca često je asimptomatska, što je velik dijagnostički problem. Osim toga kod muškaraca postoji i problem u odabiru odgovarajuće tehnike uzimanja tkiva za HPV-analizu, kao i odabiru odgovarajuće tehnike za detekciju HPV-a.

U Hrvatskoj je unatrag nekoliko godina uveden dijagnostičko-terapijski postupnik za premaligne bolesti vrata maternice koji se uspješno primjenjuje, stoga želimo upozoriti na potrebu postupnika za muške partnere.[4]

Genotipovi HPV-a

Postoji više od 200 genotipova HPV-a, a njih 50-ak inficira spolno mokraćni sustav.[5] Prema tkivu koje inficiraju humani papilomavirusi dijele se u tri grupe: kutani, mukokutani i mukozni. Mukozni HPV-genotipovi inficiraju anogenitalni i aerodigestivni trakt, dok kutani genotipovi većinom inficiraju kožni epitel te se vrlo rijetko mogu naći na anogenitalnim mjestima ili unutar oralne sluznice. Kožni genotipovi HPV-a pokazuju sklonost poglavito prema mnogoslojnom pločastom epitelu s oroženim površinskim slojevima. Najvažniji genotipovi iz te skupine su: 4, 7, 10, 26-29, 37, 38, 41, 48 i 49. Sluznički genotipovi HPV-a pokazuju sklonost poglavito prema neoroženom mnogoslojnom pločastom epitelu. Najvažniji genotipovi iz te skupine su: 6, 11, 13, 16, 18, 30-35, 39, 40, 42-45 i 51-69.

Prema promjenama koje uzrokuju, odnosno prema sposobnosti (potencijalu) izazivanja zloćudne preobrazbe virusi se dijele u dvije grupe: *niskorizični genotipovi* (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108 i *visokorizični genotipovi* (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73, 82).[6] Genotipovi virusa 6, 11, 42 najčešće su nađeni u kondilomima i cervikalnoj intraepitelnoj neoplaziji I (CIN). Smatra se da je sposobnost izazivanja zloćudne preobrazbe ovih ge-

* **Klinika za kožne i spolne bolesti KBC-a i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (doc. dr. sc. Suzana Ljubojević, dr. med.; prof. dr. sc. Jasna Lipozenčić, dr. med.; prof. dr. sc. Mihael Skerlev, dr. med.), **Laboratorij za molekularnu mikrobiologiju Kliničkog zavoda za kliničku i molekularnu mikrobiologiju KBC-a i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (dr. sc. Lidija Žele-Starčević, dr. med.), **Poliklinika za ginekologiju i opstetriciju, dermatologiju i venerologiju »Ginoderma«, Zagreb** (doc. dr. sc. Nikola Ljubojević, dr. med.), **Zavod za patologiju, Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Damir Babić, dr. med.; prof. dr. sc. Stanko Jukić, dr. med.), **Klinika za ženske bolesti i porode, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (prof. dr. sc. Goran Grubišić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. S. Ljubojević, Klinika za kožne i spolne bolesti, Kliničkoga bolničkog centra i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 4, 10 000 Zagreb, e-mail: suzana.ljubojevic@zg.t-com.hr

Primljeno 17. kolovoza 2007., prihvaćeno 15. travnja 2009.

notipova virusa niska, dok se HPV visokoga zloćudnog potencijala najčešće nalaze u invazivnom karcinomu pločastih stanica vrata maternice.

Epidemiologija

Razne epidemiološke studije naglašavaju važnu ulogu muškog partnera u prenošenju HPV-a. HPV je teško pratiti i dijagnosticirati jer nema kultivacije virusa.

Prema epidemiološkim procjenama, prevalencija HPV-infekcija u svijetu je 9–13% (630 milijuna zaraženih).[7] Prevalencija klinički premalignih oblika HPV-genitalnih infekcija (intraepitelnih neoplazma) jest između 28 i 40 milijuna.[7]

Karcinom cerviksa drugi je po učestalosti karcinom kao uzrok smrti kod žena u svijetu, a deseti po učestalosti smrti od karcinoma u Europi.[7] Čak i u razvijenim zemljama, u kojima se Papa-test redovito primjenjuje u svrhu ranog probira, žene još uvijek umiru od ove bolesti.

Poput većine ostalih zemalja ni Hrvatska nema obavezno prijavljivanje HPV-infekcija. Postoje brojne nesuglasice oko prijavljivanja HPV-infekcija jer još uvijek, kako kod nas tako i u svijetu, nije definirano što se točno prijavljuje, da li samo klinička infekcija ili se prijavljivati trebaju i supkliničke i latentne infekcije! Prema podatcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, karcinom vrata maternice u Hrvatskoj nalazi se na trećem mjestu po učestalosti.[8] Domaće statistike upozoravaju da godišnje od raka vrata maternice oboli 14,8 na 100.000 žena, prosječne dobi 45–47 godina.[8]

Rizik od zaraze HPV-om spolnim putem je oko 80%. Smatra se da je rizik od infekcije 50% već nakon jednoga nezaštićenog spolnog kontakta sa zaraženim partnerom.[9] Stupanjem u spolne odnose 44–69% osoba dolazi u dodir s HPV-om.[10,11] Smatra se da se u 91% razvije prolazna, klinički nesignifikantna zaraza HPV-om, što znači da će ih većina u određenom vremenu postati HPV-negativna.[11] Imunosni sustav ima vodeću ulogu u određivanju tijeka HPV-infekcije, tako da je u većini slučajeva sposoban eliminirati infekciju, kako dugotrajna perzistencija virusa ne bi dovela do nastanka karcinoma. U oko 10% osoba razvit će se perzistentna infekcija HPV-om te će ostati inficirane sljedećih 5 godina.[12] No, na sreću, samo se u malenog postotka inficiranih HPV-om razvije visoki stupanj prekanceroza i/ili karcinom. Smatra se da postoji mala mogućnost nastanka karcinoma iz tranzitornih infekcija HPV-om jer postoji velik period latencije, koji ponekad iznosi čak i desetak godina.[12]

Vrijeme od kontakta s virusom do pojave prvih kliničkih promjena je između 3 tjedna do 8 mjeseci,[13] no opisani su slučajevi pojave klinički vidljive bolesti i nakon 10-ak godina. Do sada ne postoje podatci o inkubaciji za supkliničke i latentne infekcije. Nakon liječenja kliničke genitalne HPV-infekcije, u 45% bolesnika nađe se latentna infekcija, dok 67% bolesnika ima kliničke recidive.[14] Teško je procijeniti supkliničku i latentnu HPV-infekciju jer reaktivacija ili regresija mogu biti prikrivene reinfekcijom preko istog ili novoga seksualnog partnera.[15]

Prema rezultatima nekoliko sporadičnih studija, kod nas je u 60% spolno aktivnih žena dijagnosticiran HPV u obrisku vrata maternice, a znakovi bolesti nađeni su kod 40–60% muških partnera žena s dokazanom HPV-genitalnom infekcijom.[7,8] U svjetskoj literaturi taj se postotak kreće od 40 do 89%.[16–8]

Klinička slika HPV-genitalnih infekcija

Infekcije HPV-om mogu se podijeliti u tri skupine: klinička, supklinička i latentna infekcija. Infekcije HPV-om mogu biti klinički vidljive, ili pak mogu biti takve da se ne vide na liječničkom pregledu (supklinička infekcija), no vidljive su nakon premazivanja 3–5%-tnom octenom kiselinom uz primjenu kolposkopske tehnike. Latentna infekcija karakterizirana je prisutnošću HPV DNA u tkivu, dok je virus odsutan u kolposkopskim i histološkim nalazima, a otkriva se HPV DNA genotipizacijskim metodama. Najčešći oblici bolesti jesu izrasline na koži ili na sluznicama, koje se obično označavaju kao spolne bradavice ili kondilomi; takvi kondilomi mogu biti šiljasti, ravni, papularni te u obliku keratotičkih genitalnih bradavica. Ponekad su kondilomi osobito veliki te se u takvim slučajevima govori o gigantskim kondilomima. Ostali pojavni oblici bolesti jesu: epidermodysplasia verruciformis, bovenoidna papuloza, erythroplasia Queyrat, morbus Bowen, posebna oštećenja vrata maternice (CIN – cervikalna intraepitelna neoplazija), vagine (VAIN – vaginalna intraepitelna neoplazija), vulve (VIN – vulvarna intraepitelna neoplazija), perinealnog (PAIN – perinealna intraepitelna neoplazija) i perianalnog i analnog područja (AIN – analna intraepitelna neoplazija), penisa (PIN – penilna intraepitelna neoplazija) te maligni tumori (karcinomi spolovila).

Dijagnoza HPV-genitalnih infekcija

Klinički pregled osnova je za postavljanje dijagnoze vidljivih HPV-lezija vanjskog spolovila. Pregledati treba cijelu anogenitalnu regiju uz pomoć jakog svjetla i povećala. Supklinički oblik bolesti može se vidjeti tek nakon premazivanja tkiva 3–5%-tnom octenom kiselinom i primjenom kolposkopa. Tehniku kolposkopiranja prvi je opisao Hinselmann u dvadesetim godinama prošlog stoljeća.[19] Levine i suradnici prvi su 1984. godine upotrijebili povećanje kako bi pregledali spolovilo muškaraca kojih su partnerice imale kondilome.[20] Uporaba kolposkopa omogućila je bolje poznavanje, opisivanje i liječenje lezija povezanih s HPV-om, osobito onih supkliničkih. Postoje brojni nazivi za kolposkopsko gledanje penisa: androskopija, endoskopija penisa, peoskopija, peneoskopija, balanoskopija, kolposkopija penisa, penisskopija, penoskopija, genitoskopija te peniskopija. Mi smo prihvatili termin peniskopija. Pregled vanjskog spolovila muškarca peniskopom prepoznat je kao pouzdana metoda za identifikaciju supkliničkih HPV-infekcija.[6,14,21]

Supkliničke lezije, vidljive peniskopom, mogu se klasificirati kao: ravne, papularne, PIN-promjene (u acidobijelom epitelu punktacije: crvene točkice u bijelom epitelu), klasični kondilom i nespecifične lezije. Nespecifični i/ili lažno pozitivni peniskopski nalazi najčešće se nalaze kod mikrotrauma, upalnih procesa, najčešće gljivične infekcije (kandidijaza ili trihomonijaza), zatim folikulitisa, kontaktnog alergijskog ili iritativnog dermatitisa te nekih bolesti poput vulgarne psorijaze i lichena planusa.

Promjene koje peniskopski odgovaraju supkliničkim HPV-infekcijama nađene su u 17–97,9% slučajeva.[6,17,22–25]

Histološki, za HPV-infekcije karakteristične su stanice koilociti. Koilociti su morfološki promijenjene stanice koje su inficirane HPV-om. Osim svjetlosnim mikroskopom prisutnost HPV-a može se dokazati elektronskim mikroskopom i imunohistokemijskim metodama. Međutim, sve ove metode imaju relativno nisku osjetljivost i specifičnost, a osim toga ne omogućavaju genotipizaciju HPV-a. HPV se razmnožavaju u terminalno diferenciranim epitelnim stanicama i zato se ne mogu uzgajati u staničnoj kulturi.

Danas se za dijagnostiku zaraze HPV-om isključivo upotrebljavaju metode molekularne dijagnostike. Molekularne metode za detekciju DNA bazirane su na hibridizaciji nuk-

leinskih kiselina. Molekularne metode su: hibridizacije po Sothernu ili Southern-blot, metoda dot-blot, in situ hibridizacija, tekućinska hibridizacija (engl. Hybrid capture assay). Tekućinska hibridizacija je metoda na kojoj se temelji Digene Hybrid Capture test.

Stupanj otkrivanja HPV-a u muškaraca znatno je niži nego u žena. Najveći problem u dijagnostici HPV-infekcije u muškaraca koji nemaju klinički vidljivih promjena predstavlja način uzimanja materijala. Citološke analize HPV--promjena kako na koži i sluznici spolovila tako i u uretri asimptomatskih muškaraca ne zadovoljavaju jer je teško dobiti odgovarajući uzorak.[24] Citološke analize kože i sluznice penisa i kože skrotuma vrlo su često nespecifične i mogu dati velik broj lažno pozitivnih rezultata. To nastaje zbog toga što su uzorci uzeti s keratiniziranoga skvamoznog epitela obično oskudni i sadržavaju anuklearne stanice koje se teško interpretiraju. HPV se može izolirati i u urinu, te spermi, no smatra se da je to posljedica ljuštenja HPV-stanica iz uretre.[26] Do sada se pokušavalo na razne načine dobiti odgovarajući uzorak za analizu (uzimanje obriska četkicom, drvenom ili plastičnom špatulom, štapićem, štapićem omotanim vaticom namočenom u fiziološkoj otopini, struganje rubom predmetnog stakalca ili skalpelom).[27] Također se pokušalo i sekundarnom skarifikacijom, na način da spolovilo obrišemo tkaninom natopljenom u fiziološku otopinu, uklonimo gornji orožnjeli sloj. Na taj način površinske se stanice mogu lakše ostrugati drvenom špatulom natopljenom u fiziološku otopinu, a uzeti materijal je celularniji.[27] Smatramo da bi uzimanje obriska kohlejom bilo najprikladniji način uzimanja uzorka jer na taj način dobivamo dovoljno tkiva koji nije uzeto samo s površinskih dijelova kože i sluznice, nego zadire i u dublje dijelove te na taj način omogućuje uspješnu interpretaciju nalaza. Također je važno da se materijal uzima s više predilekcijskih mjesta na penisu, zbog multifokalne naravi HPV-infekcije, jer u suprotnome bi nalaz HPV-detekcije mogao biti lažno negativan.

Liječenje genitalnih HPV-infekcija

Infekcije izazvane HPV-om mogu se liječiti podofilinom, podofilotoksinom, krioterapijom, lokalnom primjenom 5--fluorouracila, triklor octenom kiselinom, imikvimodom, intralezijski ili peroralno primijenjenim interferonom, intralezijski primijenjenim bleomicinom, ekskohleacijom, elektrokoagulacijom, klasičnom i laserskom kirurškom terapijom. Preinvazivne, intraepitelne promjene vrata maternice obično su asimptomatske te se uglavnom otkrivaju rutinskim uzimanjem obriska vagine, cerviksa i endocerviksa (VCE) za citološku analizu – PAPA-test, kolposkopijom. Medikamentno liječenje CIN-a uzrokovanog HPV-om za sada nije dalo očekivane rezultate te su nam uglavnom na raspolaganju kirurške metode liječenja, bilo da se radi o lokalnodestruktivnim ili ekscizijskim tehnikama (konizacija nožem, LETZ konizacija – ekscizija zone preobrazbe petljom (niskovoltažnom dijatermijskom petljom) (engl. loop excision of the transformation zone), krioterapija, elektrokauterizacija, CO_2-laserska vaporizacija, CO_2-laserska konusna biopsija). Postoje dvije vrste vakcine: profilaktička i terapijska. U lipnju 2007. godine Američka udruga za hranu i lijekove (FDA) odobrila je HPV-vakcinu za kliničku upotrebu. Vakcina je kvadrivalentna, što znači da se sastoji od HPV-6, 11, 16, 18. Nova vakcina je odobrena za djevojke između 9–26 godina koje nisu zaražene HPV-om. Smatra se da bi za takvu profilaktičku vakcinu ciljna populacija trebale biti djevojke koje još nisu stupile u spolne odnose te bi na taj način bile zaštićene. Učinak vakcine na mušku populaciju još je upitan, te se smatra da dokle god ne budemo imali detaljnija istraživanja, muškarce ne bi trebalo cijepiti. Osim tzv. profilaktičkih cjepiva, istražuju se i terapijska cjepiva koja bi se davala osobama koje su već zaražene HPV-om, a služila bi za prevenciju stvaranja karcinoma.

Dijagnostičko-terapijski postupnik za genitalne HPV-infekcije

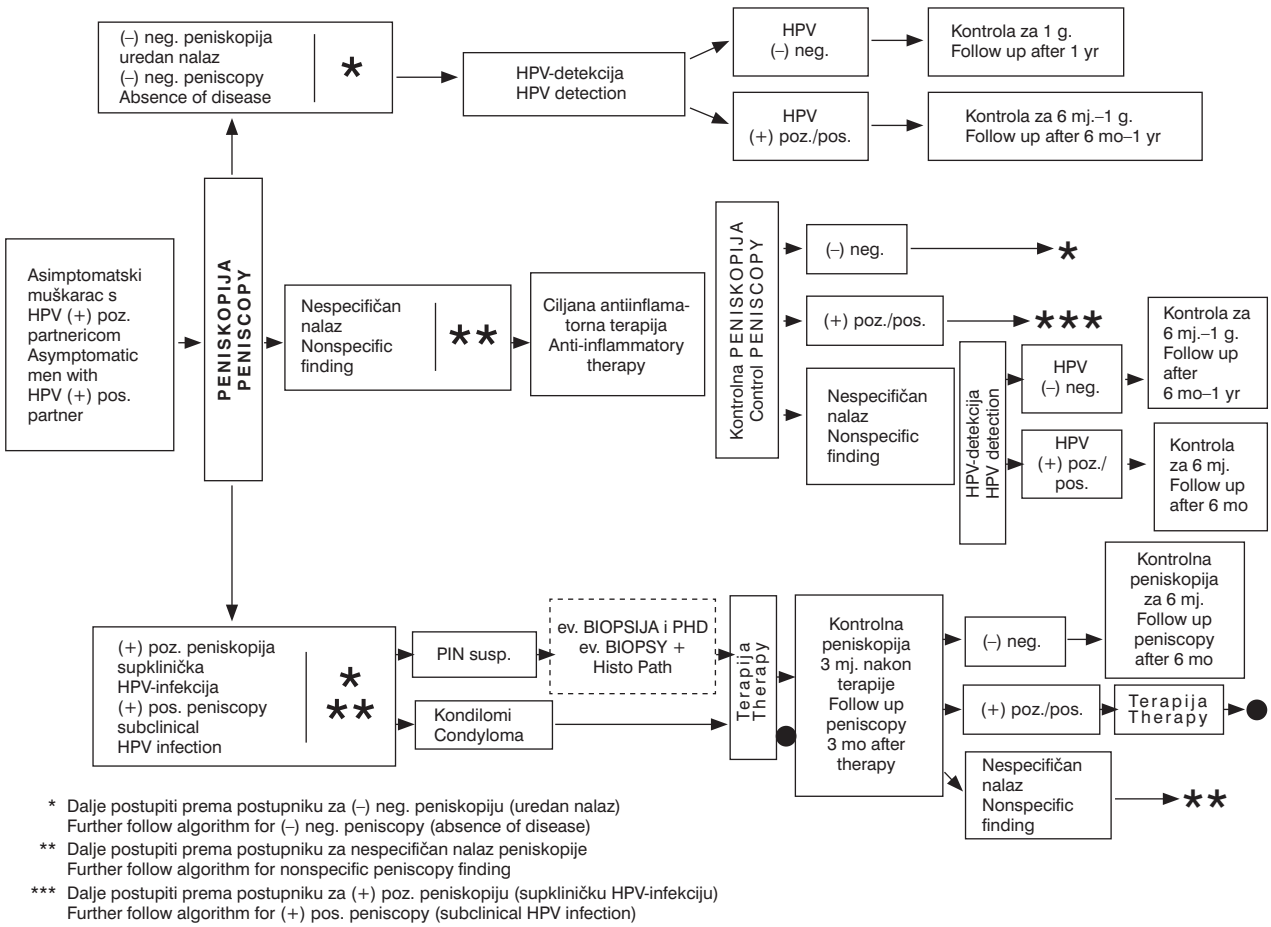
S obzirom na potrebu praćenja muških partnera žena s HPV-infekcijom izradili smo dijagnostičko-terapijski postupnik za muškarce bez klinički vidljivih promjena (asimptomatski muškarci) kojih partnerice imaju dokazanu HPV--genitalnu infekciju (dijagram 1) i muškarce s klinički vidljivim promjenama (muškarci s kondilomima) (dijagram 2).

Asimptomatskog muškarca čija partnerica ima dokazanu HPV-infekciju potrebno je uputiti na peniskopiju. Nalaz peniskopije može biti: negativan, odnosno uredan, pozitivan, odnosno onaj koji pokazuje supkliničku HPV-infekciju te nalaz može biti i nespecifičan. Nespecifičan nalaz najčešće je rezultat upalnih promjena na penisu, bilo bakterijskih, gljivičnih ili iritativnih. Obično se pri aplikaciji octene kiseline na kožu i sluznicu spolovila bolesnici žale na osjećaj peckanja koji je prisutan za sve vrijeme dok octena kiselina djeluje (dijagram 1).

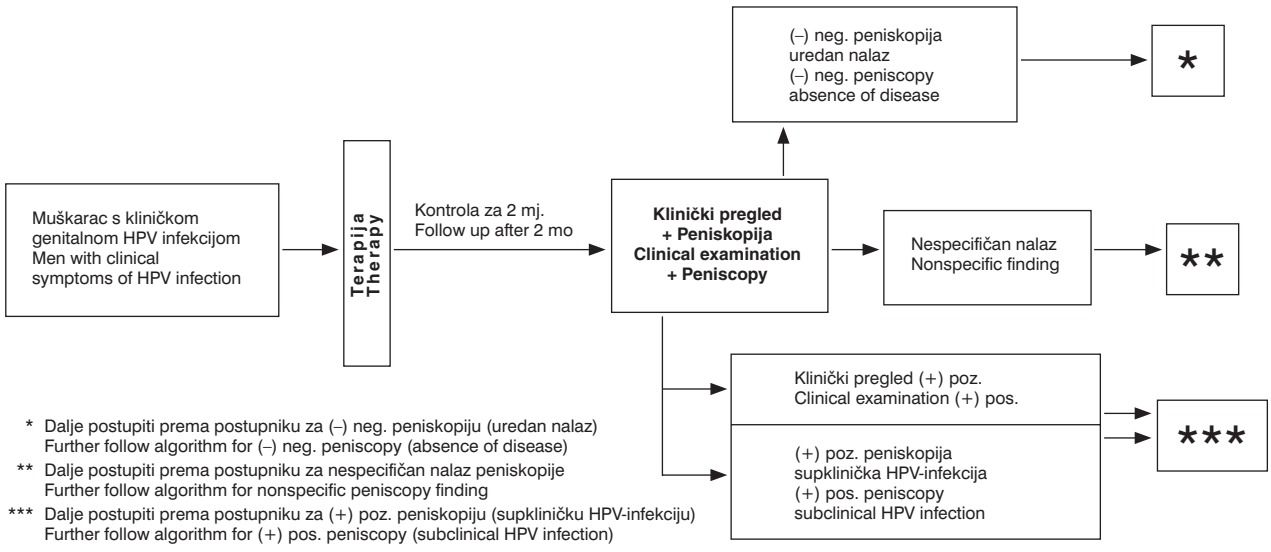
Asimptomatskim muškarcima s *negativnim peniskopskim* nalazom, kojih partnerice imaju HPV-infekciju, potrebno je s predilekcijskih mjesta na penisu uzeti ekskohleat stanica i uputiti na HPV-detekciju. Ako je HPV-detekcija pozitivna, kliničku i peniskopsku kontrolu potrebno je učiniti nakon 6 mjeseci do godinu dana, a ako je HPV-negativan, kontrola je za 1 godinu (dijagram 1).

U asimptomatskog muškaraca koji ima *nespecifičan peniskopski nalaz* potrebno je provesti ciljanu antiinflamatornu terapiju. Po mogućnosti učiniti obrisak kože i sluznice penisa za mikološku i bakteriološku analizu te ciljano dati odgovarajuću terapiju ili dati neki od lokalnih preparata koji pokrivaju antibakterijski, antimikotski i antiinflamatorni spektar. Minimalno dva tjedna nakon provedene ciljane antiinflamatorne terapije preporučuje se ponoviti peniskopiju. Ako je ona negativna, dalje slijediti postupnik kao prema negativnom (urednom) peniskopskom nalazu. Ako je nalaz pozitivan, slijediti postupnik kao prema pozitivnom peniskopskom nalazu. Međutim, ako je nalaz ponovno nespecifičan, potrebno je učiniti HPV-detekciju. Ako je nalaz HPV-a negativan, kliničku i peniskopsku kontrolu ponoviti za 6 mjeseci do godine dana. Kad je HPV-pozitivan, kontrolu učiniti nakon 6 mjeseci (dijagram 1).

Ako je *peniskopski nalaz pozitivan*, govori za prisutnost supkliničke HPV-infekcije u asimptomatskog muškarca. Takav nalaz može biti u obliku solitarnih ili multiplih makularnih i/ili papularnih kondiloma te ponekad i promjene koje su suspektne za PIN. U slučaju suspektnih PIN-promjena u obzir dolazi eventualno učiniti biopsiju i patohistološku analizu. Ako je, dakle, peniskopija pozitivna, bez obzira na nalaz potrebno je provesti odgovarajuću terapiju. U slučaju solitarnih promjena, primjenjuju se destruktivne metode poput ekskohleacije, krioterapije, elektrokauterizacije, no u slučaju multiplih promjena liječenje se provodi citostatskim, antimitotskim i imunomodulatorskim lokalnim pripravcima (podofilin, podofilotoksin, imikvimod, 5-fluorouracil). Tri mjeseca nakon provedene terapije, učini se kontrolna peniskopija. Ako je ona nakon provedene terapije negativna, ponovna kontrola je potrebna nakon 6 mjeseci. Ako je nalaz nakon provedene terapije nespecifičan, potrebno je dalje slijediti postupnik za nespecifičan nalaz peniskopije. No, ako je i nakon provedene terapije nalaz peniskopije poziti-



Dijagram 1. *Dijagnostičko-terapijski postupnik kod asimptomatskih muškaraca kojih partnerice imaju HPV-genitalnu infekciju*
Diagram 1. *Diagnostic-therapeutic guidelines in asymptomatic male whose partner has HPV genital infection*



Dijagram 2. *Dijagnostičko-terapijski postupnik kod muškaraca s kliničkom HPV-genitalnom infekcijom*
Diagram 2. *Diagnostic-therapeutic guidelines in male with clinical symptoms of HPV disease*

van, što se događa nakon multifokalnih promjena na penisu, potrebno je ponoviti terapiju te slijediti dalje postupnik kao onaj za pozitivni nalaz peniskopije nakon provedene terapije (dijagram 1).

Za razliku od asimptomatskih muškaraca, kod *muškaraca s kondilomima* potrebno je odmah provesti liječenje vidljivih kliničkih promjena (dijagram 2). Metodu liječenja će se odrediti na kliničkom pregledu (ekskohleacija, krioterapija,

elektrokauterizacija, lasersko uklanjanje bradavica, primjena podofilina, podofilotoksina, imikvimoda, 5-fluorouracila, trikloroctene kiseline). Dva mjeseca nakon provedene terapije potrebno je učiniti klinički i peniskopski pregled (dijagram 2). Ako je nalaz negativan, dalje slijediti postupnik negativnog nalaza peniskopije u asimptomatskog muškarca (dijagram 1, 2). Ako je nalaz nespecifičan, dalje je potrebno slijediti postupnik za nespecifičan nalaz peniskopije kod asimptomatskih muškaraca (dijagram 1, 2). Kad je klinički pregled pozitivan i peniskopski nalaz pozitivan, potrebno je dalje slijediti postupnik za pozitivan peniskopski nalaz u asimptomatskih muškaraca (dijagram 1, 2).

Rasprava

Sredinom sedamdesetih godina dokazano je da je 50–80% cervikalnih intraepitelnih neoplazija, karcinoma *in situ* i invazivnih karcinoma cerviksa uzrokovano HPV-om. Danas se zna da je HPV visokog rizika prisutan u više od 99% invazivnih karcinoma vrata maternice.[28,29] Prije se smatralo da su kondilomi i CIN I isključivo povezani s HPV-om niskog rizika, dok su CIN-ovi većeg stupnja kao i karcinomi uzrokovani HPV-om visokog rizika. Međutim nove studije govore u prilog tomu da se i HPV visokog rizika mogu naći u kondilomima.[30,31] Opisani su i sporadični slučajevi pojave HPV-a niskog rizika u invazivnim karcinomima.[32]

Za penis je karakteristično da unatoč prisutnosti virusa visokog onkogenog rizika, promjene koje mogu nastati obično su samo kondilomi.[33] Učestalost PIN-a u muških spolnih partnera žena s HPV-om kreće se između 20–40%.[17,21,34] Kokelj i suradnici smatraju da tako niska incidencija kliničkih i supkliničkih genitalnih HPV-infekcija u muškaraca kojih partnerice imaju HPV-genitalnu infekciju, nastaje zbog veće rezistencije muških genitala na virus i na onkogene genotipove virusa.[35] Frega i sur. smatraju da mala incidencija PIN-a može biti zbog rezistencije muških genitalija na virus, zbog različitog epitela penisa u usporedbi s onim u cerviksu.[36]

Incidencija karcinoma penisa vrlo je niska i ona u prosjeku iznosi 20 puta manje nego incidencija karcinoma cerviksa.[37] Ne zna se točan rizik od nastanka karcinoma penisa kod muškaraca koji imaju PIN. Chang i sur. našli su da 0,4% muškaraca s kondilomima ima karcinom *in situ*.[38] Obrezivanje u mlađoj životnoj dobi povezano je sa smanjenim rizikom od nastanka HPV-infekcije penisa, čak i u onih muškaraca koji su imali više spolnih partnera, dok se incidencija kod muškaraca koji su obrezani u starijoj životnoj dobi ne razlikuje znatno od incidencije u neobrezanih muškaraca.

Postotak HPV-pozitivnih nalaza metodom HPV-detekcije kod asimptomatskih muškaraca kreće se od 40 do 88%.[18,20,22,25,26,35,36] i 41–90% u muškaraca sa šiljastim kondilomima.[17,34,39,40] Ne može se dobro objasniti zašto HPV nije pozitivan u svim slučajevima šiljastih kondiloma. Jedna od pretpostavki je da je možda HPV i pozitivan, ali nije uspio biti otkriven pojedinom metodom detekcije jer one detektiraju samo određeni broj virusa, a možda je ispitivani kondilom izazvan nekim od HPV-a koji nije obuhvaćen ispitivanim spektrom. Na pozitivitet nalaza uvelike utječe i metoda detekcije HPV-a. Najveći postotci dobiveni su PCR-metodama, a najmanji kada su se upotrebljavale citološke tehnike.

Do sada ne postoji ujednačen stav prema liječenju supkliničkih HPV-infekcija. Brojni autori su protiv terapije supkliničkih HPV-infekcija.[33,25,26] Hippeläinen i sur. smatraju da je terapija uglavnom ablativna i nema učinka te da je potrebno liječiti samo kliničke HPV simptomatske i supkliničke HPV-infekcije.[41] Unatoč podatcima o kontradiktornosti terapije u muških partnera žena koje imaju HPV-infekcije, smatramo da bi svakako trebalo liječiti svakog muškarca koji ima pozitivan peniskopski nalaz, osobito onda ako on korelira s nalazom HPV-detekcije. Iz neobjavljenih rezultata (Ljubojević N. i sur.) recidiv CIN-promjena žena koje su liječene istodobno kada i njihovi partneri u 2-godišnjem periodu iznosi ispod 20%. Također smatramo da je potrebno svakom muškarcu s recidivirajućim šiljastim kondilomima koji perzistiraju unatoč odgovarajućoj primjeni terapije, učiniti peniskopiju jer uz klinički vidljive promjene postoje i one supkliničke, koje su značajne u prenošenju virusa na spolnog partnera.

Zaključak

Muškarci kojih partnerice imaju HPV-genitalnu infekciju uglavnom nisu svjesni da imaju supkliničku i/ili latentnu infekciju penisa. Do sada nije poznata ni učestalost regresije ni progresije supkliničkih infekcija u klinički vidljive. Supkliničke i latentne infekcije su češće nego klinički vidljive promjene. Potrebno je bolesnike upozoriti da se HPV-infekcije ne mogu izliječiti te jednom kada se zaraze HPV-om, on uvijek ostaje u stanicama kože i/ili sluznice, ali cilj terapije je dovesti taj virus u latentnu fazu, tako da on onda ne može naškoditi samom bolesniku (autoinfekcija) ili njegovoj partnerici.

Dijagnostička metoda za HPV-detekciju mora biti takva da se njome može dobiti dovoljno uzoraka za interpretaciju te da je bolesnici dobro podnose. Pravodobna dijagnoza i liječenje HPV-infekcije u muškaraca od potencijalne je koristi jer njihova eradikacija može smanjiti rezervoar virusa i na taj način smanjiti učestalost pojave CIN-a, karcinoma *in situ* i invazivnih karcinoma cerviksa u njihovih partnerica.

Smatramo da će odgovarajuća dijagnostika i liječenje kako kliničkih tako i supkliničkih HPV-infekcija pridonijeti smanjenju uzajamnog prenošenja HPV-a (»ping-pong« učinak), kao i smanjenju HPV-a u muškaraca koji su dokazani »izvor« i/ili »vektor« za prijenos HPV-a.

LITERATURA

1. *Shepherd LJ, Bryson SC.* Human papillomavirus-lessons from history and challenges for the future. J Obstet Gynaecol Can 2008;30:1025–33.
2. *Moscicki AB.* Human papillomavirus infections. Adv Pediatr 1992;39: 257–81.
3. *Chesebro MJ, Everett WD, Lorincz A.* High-risk human papillomavirus testing of women with cytological low grade intraepithelial lesions. J Lower Genital Tract Dis 1997;1:234–9.
4. *Ljubojević N, Babić S, Audy-Jurković S i sur.* Improved national Croatian diagnostic and therapeutic guidelines for premalignant lesions of the uterine cervix with some cost-benefit aspects. Coll Anthropol 2001; 25(2):467–74.
5. *Heley S.* Human papillomavirus: beware the infection you can't see. Aust Fam Physician 2003;32:311–5.
6. *Nicolau SM, Martins NV, Ferraz PE i sur.* Importance of peniscopy, oncologic cytology and histopathology in the diagnosis of penile infection by human papillomavirus. Rev Paul Med 1997;115:1330–5.
7. *Dorić A, Grahovac M.* Infekcije humanin papiloma virusom – epidemiološke pretpostavke i pokazitelji. Medix 2005;11:62–6.
8. *Aleraj B.* Spolno prenosive bolesti u Hrvatskoj 2004. god. 7. simpozij o spolno prenosivim bolestima i urogenitalnim infekcijama. Opatija; 2005.
9. *Oriel JD.* Natural history of genital warts. Br J Vener Dis 1971;47: 1–13.
10. *Ho GY, Bierman R, Beardsley L.* Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998;338:423–8.
11. *Wheeler CM, Greer CE, Becker TM.* Short-term Fluctuations in the detection of cervical human papillomavirus DNA. Obstetr Gynecol 1996; 88:261–8.

12. *Wright TC, Schiffman M.* Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. N Engl J Med 2003:348:489–90.
13. *Felix JC, Wright TC.* Analysis of lower tract lesions clinically suspicious for condylomata using the in situ hybridization and the polymerase chain reaction for the detection of human papillomavirus. Arch Path Lab Med 1994;118:39–43.
14. *Ferenczy A, Mitao M, Nagai N, Silverstein SJ, Crum CP.* Latent papillomavirus and recurring genital warts. N Engl J Med 1985;313:784–8.
15. *Schneider A.* Pathogenesis of genital HPV infection. Genitourin Med 1993;69:165–73.
16. *Chan JK, Monk BJ, Brewer C i sur.* HPV infection and number of lifetime sexual partners are strong predictors for »natural« regression of CIN 2 and 3. Br J Cancer 2003;15;1062–6.
17. *Barrasso R†, de Brux J, Croissant O, Orth G.* High prevalence of papillomavirus associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. N Engl J Med 1987; 317:916–23.
18. *Bergman A, Nalick R.* Prevalence of human papilloma infection in men. Comparison of the partners of infected and uninfected women. J Reprod Med 1992;37:710–2.
19. *Hinselman H.* Verbesserung der Inspektionmöglichkeiten von Vulva, Vagina und Portio. Münch Med Wochenschr 1925:41:1733.
20. *Levine RU, Crum CP, Herman E, Silvers D, Ferenczy A, Richart RM.* Cervical papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a study of male sexual partners. Obstetr Gynecol 1984 Jul;64:16–20.
21. *de Carvalho JJ, de Carvalho JZ, Rosa NT, de Carvalho LZ, Syrjänen KJ.* Identification of males at increased risk for genital human papillomavirus (HPV) infection among patients referred for urological consultation. Scand J Infect Dis 2007;39:1029–37.
22. *Bistoletti P, Lidbrink P.* Sexually transmitted diseases including genital papillomavirus infection in male sexual partners of women treated for cervical intraepithelial neoplasia III by conization. Br J Obstetr Gynaecol 1988;95:611–3.
23. *Strand A, Rylander E, Wilander E, Zehbe I.* HPV infection in male partners of women with squamous intraepithelial neoplasia and/or high-risk HPV. Acta Derm Venereol 1995;75:312–6.
24. *Sedlacek TV, Cunnane M, Carpiniello V.* Colposcopy in the diagnosis of penile condyloma. Am J Obstetr Gynecol 1986;154:494–6.
25. *Rosenblatt C, Lucon AM, Pereyra EA, Pinotti JA, Arap S, Ruiz CA.* HPV prevalence among partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. Int J Gynaecol Obstetr 2004;84:156–61.
26. *Kyo S, Inoue M, Koyama M, Fujita M, Tanizawa O, Hakura A.* Detection of high-risk human papillomavirus in the cervix and semen of sex partners. J Infect Dis 1994;170:682–5.
27. *Abdul-Karim FW, Somrak TM.* Vulva and Vagina. U: Bibbo M, ur. Comprehensive cytopathology, 2. izd. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997, str. 249.
28. *Daling JR, Sherman KJ, Weiss NS.* Risk factors for condylomata acuminata in women. Sex Transm Dis 1986;13:16–8.
29. *Wallboomers JM, Jacobs MV, Manos MM i sur.* Human papillomavirus is necessary cause of invasive cancer worldwide. J Pathol 1999:189: 12–9.
30. *Skerlev M, Grce M, Sirotković-Skerlev M, Husnjak K, Lipozenčić J.* Human papillomavirus male genital infections: clinical variations and the significance of DNA typing. Clin Dermatol 2002;20:173–8.
31. *von Krogh G, Syrjänen SM, Syrjänen KJ.* Advantage of human papillomavirus typing in the clinic evaluation of genital warts. Experience with the in situ deoxyribonucleic acid hybridization technique applied on paraffin sections. J Am Acad Dermatol 1988;18:495–503.
32. *Rymark P, Forslund O, Hansson BG, Lindholm K.* Genital HPV infection not a local but regional infection: experience from a female teenage group. Genitourin Med 1993;69:18–22.
33. *Ling MR.* Therapy of genital human papillomavirus infections. Part I: indications for and justification of therapy. Int J Dermatol 1992;31: 682–9.
34. *Giraldo PC, Eleutério J Jr, Cavalcante DI, Gonçalves AK, Romão JA, Eleutério RM.* The role of high-risk HPV-DNA testing in the male sexual partners of women with HPV-induced lesions. Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol 2008;137:88–91.
35. *Kokelj F, Baraggino E, Stinco G, Wiesenfeld U.* Study of the partners of women with human papillomavirus infection. Int J Dermatol 1993;32: 661–3.
36. *Frega A, Stentella P, Villani C i sur.* Correlation between cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus male infections: a longitudinal study. Eur J Gynaecol Oncol 1999;20:228–30.
37. *Syrjanen KJ.* Human papillomavirus in genital carcinogenesis. Sex Transm Dis 1994;21:S86–9.
38. *Chung T, Perry HO, Kurland LT, Ilstrup DM.* Condyloma acuminatum in Rochester, Minnm 1950–1978, II: anaplasias and unfavorable outcomes. Arch Dermatol 1984;120:476–83.
39. *Koronel R, Stefanon B, Pilotti S, Bandieramonte G, Rilke F, De Palo G.* Genital human papilloma virus infection in males. A clinico-pathologic study. Tumori 1991;77:76–82
40. *Stefan S.* Is the human papillomavirus DNA present in penile warts? Rom J Virol 1999;50:91–7.
41. *Hippeläinen M, Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjänen S, Syrjänen K.* Genital human papillomavirus lesions of the male sexual partners: the diagnostic accuracy of peniscopy. Genitourin Med 1991;67:291–6.

* * *

Vijesti
News

5. hrvatski kongres o Alzheimerovoj bolesti
s međunarodnim sudjelovanjem

Organizatori: Hrvatska udruga za Alzheimerovu bolest,
Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju HLZ-a,
Hrvatsko društvo za neuroznanost

Mjesto održavanja: Zadar, Hrvatska, 22.–25. rujna 2010.

Kongresni servis: Studio Hrg d.o.o., Hrvatske bratske zajednice 4, 10000 Zagreb,
gđa. Ljubica Grbić, dip.oec., Tel: +385 /0/1 6110 449, Fax: +385 /0/1 6110 452,
e-mail: kongres@studiohrg.hr, www.alzheimer2010.com

DISMENOREJA IZAZVANA POREMEĆAJIMA LUMBOSAKRALNE KRALJEŽNICE. PATOGENEZA, DIJAGNOZA I TERAPIJA S POSEBNIM NAGLASKOM NA SPINALNU MANIPULATIVNU TERAPIJU

DYSMENORRHEA INDUCED BY LUMBOSACRAL SPINE DISORDERS. PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND THERAPY WITH SPECIAL EMPHASIS ON SPINAL MANIPULATIVE THERAPY

VJEKOSLAV GRGIĆ*

Deskriptori: Dismenoreja – komplikacije, liječenje; Bolest kralježnice – komplikacije, dijagnoza, liječenje; Lumbosakralna regija – patologija; Spinalna manipulacija

Sažetak. Dismenoreja (bolne menstruacije), koja može biti primarna ili sekundarna, čest je ginekološki problem. Primarna dismenoreja (normalan ginekološki nalaz) uzrokovana je povećanom proizvodnjom prostaglandina u maternici. Naime, pod utjecajem hormonskih promjena i vegetativnih čimbenika pri kraju menstruacijskog ciklusa, u brojnih djevojaka i žena s normalnim ginekološkim nalazom nastaje vazokonstrikcija malih arterija maternice i ishemija endometrija, što rezultira prekomjernom sintezom prostaglandina u endometrijskim stanicama. Lokalno djelovanje prostaglandina na maternicu manifestira se bolnim kontrakcijama miometrija tijekom menstruacije. Prostaglandini mogu izazvati i opće simptome (glavobolja, mučnina, povraćanje, proljev, učestalo mokrenje) budući da se oslobađaju iz stanica endometrija i dospijevaju u sistemsku cirkulaciju (povećane razine prostaglandina u plazmi, osobito prostaglandina $F2_{alpha}$). Nesteroidni protuupalni lijekovi prihvaćeni su kao početna terapija u žena s primarnom dismenorejom, potom dolaze u obzir oralni kontraceptivi, kao i drugi preskripcijski lijekovi te različiti oblici komplementarne terapije. U 20–25% slučajeva ne postiže se smanjenje boli primjenom standardne terapije. Klinička su iskustva pokazala da se primjenom spinalne manipulativne terapije (SMT), koja je indicirana u žena s primarnom dismenorejom u kojih istodobno postoje funkcionalni poremećaji lumbosakralne (LS) kralježnice, često postiže značajna regresija boli tijekom menstruacijskog ciklusa. Naime, aktivacijom nocicepcijskog i vegetativnog sustava, poremećaji LS kralježnice, prije svega segmentalna disfunkcija i degenerativne promjene, mogu izazvati prenesenu bol i refleksne smetnje u zdjeličnim organima (somatovisceralni refleksi). Budući da se adekvatnom terapijom koegzistirajućih vertebralnih poremećaja u žena s primarnom dismenorejom često postiže značajno poboljšanje ili nestanak boli tijekom menstruacijskog ciklusa, kliničkim pregledom važno je prepoznati latentne ili manifestne vertebralne poremećaje u dismenorejičnih žena.

Descriptors: Dysmenorrhea – complications, therapy; Spinal diseases – complications, diagnosis, therapy; Lumbosacral region – pathology; Manipulation, spinal

Summary. Dysmenorrhea (painful menstruation), which can be primary or secondary, is a common gynecological problem. Primary dysmenorrhea (normal gynecological finding) is caused by increased production of uterine prostaglandins. Namely, under the influence of hormonal changes and vegetative factors at the end of a menstrual cycle, in numerous girls and women with a normal gynecological finding, vasoconstriction in small uterine arteries and endometrial ischemia occur, resulting in excessive prostaglandins synthesis in endometrial cells. Local effect of prostaglandins on the uterus is manifested by painful uterine contractions during menstruation. Prostaglandins can cause general symptoms too (headache, nausea, vomiting, diarrhea, urinary frequency) because they are released from endometrial cells and they reach the systemic circulation (increased plasma levels of prostaglandins, particularly $F2_{alpha}$ prostaglandin). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are established as initial therapy for women with primary dysmenorrhea; besides that, oral contraceptives and other prescription drugs are taken into consideration as well as different forms of complementary therapy. In 20–25% of cases, the reduction of pain is not achieved by use of standard therapy. Clinical experiences have shown that significant pain regression during a menstrual cycle has been often achieved by the use of spinal manipulative therapy (SMT) indicated in women with primary dysmenorrhea with coexisting functional disorders of lumbosacral (LS) spine. Namely, by activation of the nociceptive and vegetative system, LS spine disorders, before all segmental dysfunction and degenerative changes, can induce referred pain and reflex disturbances of pelvic organs (somatovisceral reflexes). Since significant improvement or disappearance of pain during a menstrual cycle is often achieved with adequate therapy of coexisting vertebral disorders in women with primary dysmenorrhea, it is important to recognise latent or manifest vertebral disorders in dysmenorrheic women using clinical examination.

Liječ Vjesn 2009;131:275–279

* **Privatna liječnička ordinacija** (Vjekoslav Grgić, dr. med.)
Adresa za dopisivanje: Dr. V. Grgić, Privatna liječnička ordinacija, Bosanska 10, 10000 Zagreb, e-mail: vjekoslav.grgic@zg.t-com.hr

Primljeno 8. listopada 2007., prihvaćeno 17. srpnja 2008.

Dismenoreja (bolne menstruacije), koja može biti primarna ili sekundarna, čest je ginekološki problem.[1–4] Prevalencija dismenoreje, koja je najveća u adolescentica,[1,2] vrlo je varijabilna.[1,2,4–6] Ovisno o metodi istraživanja ona se kreće od 50 do 90%,[1,2,4–6] no najčešće se navodi prevalencija od 50 do 60%.[1,5,6] Primarna (funkcionalna) dismenoreja (PD), riječ je o bolnim menstruacijama u žena s normalnim ginekološkim nalazom, uzrokovana je povećanom proizvodnjom prostaglandina u maternici.[1,4,5,7,8] Budući da se u 20–25% dismenorejičnih žena ne postiže smanjenje boli primjenom standardne terapije (nesteroidni protuupalni lijekovi, oralni kontraceptivi),[3] istaknuli bismo da se primjenom spinalne manipulativne terapije (SMT), koja je indicirana u žena s PD-om u kojih istodobno postoje funkcionalni poremećaji lumbosakralne (LS) kralježnice (segmentalna disfunkcija=reverzibilna blokada pokreta intervertebralnog/i.v. zgloba),[3,9,10] često postiže značajno poboljšanje ili nestanak boli tijekom menstruacijskog ciklusa.[7,9,11–13] Uzroci sekundarne dismenoreje su različiti organski poremećaji zdjeličnih organa: endometrioza, anomalije genitalnih organa, priraslice u zdjelici (operacije, infekcije), polip maternice, miom, suženje vrata maternice i njegove malformacije, infekcije zdjeličnih organa, ovarijalne ciste.[1,2,4,5,9,14] U žena sa sekundarnom dismenorejom, poremećaji LS kralježnice mogu pojačavati bol tijekom menstruacije.[3,9] Svrha je ovoga članka opisati patogenezu, dijagnozu i terapiju dismenoreje izazvane poremećajima LS kralježnice s posebnim naglaskom na SMT.

Patogeneza

Pod utjecajem hormonskih promjena i vegetativnih čimbenika pri kraju menstruacijskog ciklusa, u brojnih djevojaka i žena s normalnim ginekološkim nalazom nastaje vazokonstrikcija malih arterija maternice i ishemija endometrija, što rezultira prekomjernom sintezom prostaglandina u endometrijskim stanicama.[1,7,8,15] Koncentracija prostaglandina u menstruacijskoj tekućini najveća je u prva dva dana ciklusa.[2] Lokalno djelovanje prostaglandina na maternicu manifestira se bolnim kontrakcijama miometrija tijekom menstruacije.[1,2,5] Prostaglandini mogu izazvati i opće simptome (glavobolja, mučnina, povraćanje, proljev, učestalo mokrenje) budući da se, neposredno prije pojave menstruacijskog krvarenja, oslobađaju iz stanica endometrija i dospijevaju u sistemsku cirkulaciju (povećane razine prostaglandina u plazmi, osobito prostaglandina $F2_{alpha}$).[1,2,7,12] U patogenezu PD-a mogu se uplesti i vertebralni čimbenici.[3,7,9,16]

Somatosomatski i somatovisceralni refleksi. Budući da segmentalna inervacija uterusa potječe iz segmenata TH12-L2 (simpatikus) i S2-S4 (parasimpatikus),[3,9] od kojih potječe i segmentalna inervacija struktura LS kralježnice, funkcionalni i/ili organski poremećaji LS kralježnice mogu izazvati, refleksnim putem,[17,18] prenesenu bol i funkcionalne smetnje u zdjeličnim organima (dismenoreja, disfunkcionalno krvarenje iz uterusa=nepravilno krvarenje iz uterusa kod kojeg se ne mogu dokazati organski uzroci krvarenja, disfunkcija mokraćnog mjehura, disfunkcija crijeva).[3,7,9,16,19–21] Vertebralni su poremećaji zapravo izvorišta bolnih podražaja koji, osim lokalne i/ili prenesene boli i refleksne reakcije u somatskom dijelu aficiranoga segmenta (somatosomatski refleksi), mogu izazvati prenesenu bol i refleksnu reakciju i u visceralnom dijelu zahvaćenoga segmenta (somatovisceralni refleksi).[3,7,9,10,17,18] U razini ulaza bolnih impulsa iz somatskih struktura u stražnje rogove kralježnične moždine, osim prijenosa bolnih podražaja na sekundarne neurone bolnog puta što u konačnici rezultira svjesnom percepcijom boli,[9] dio bolnih impulsa prenosi se na somatske neurone prednjih rogova i vegetativne neurone bočnih rogova, što rezultira refleksnom motoričkom reakcijom u inervacijskom području podraženih somatskih i vegetativnih živaca.[9,22–24] Somatosomatski i somatovisceralni refleksi dokazani su i eksperimentalno.[9,17,18,22] Somatosomatska reakcija očituje se hiperalgijskim kožnim zonama, mišićnim spazmom i bolnim točkama te vegetativnom reakcijom u bolnim kožnim područjima (hiperemija).[9,10,22,23] Somatovisceralna reakcija, koja ovisi o jačini bolnih podražaja i o tome jesu li podraženi simpatički ili parasimpatički živci, očituje se funkcionalnim smetnjama i prenesenim bolima u odgovarajućem visceralnom organu.[9,14,15,22] Ovisno o razini vertebralnih poremećaja i segmentalnoj inervaciji visceralnih organa,[9,22,25] mogu nastati različite pseudovisceralne kliničke slike koje mogu oponašati visceralne bolesti i time stvarati dijagnostičke i terapijske teškoće.[9,10,23,26,27] Budući da simpatička inervacija uterusa potječe iz segmenata TH12-L2, od kojih potječu i simpatički živci koji se preko ganglija simpatičkog lanca pridružuju živcima LS pleksusa,[3,25] bolni podražaji iz struktura LS kralježnice mogu izazvati hiperaktivnost simpatičkih živaca maternice što može rezultirati dismenorejom.[3,9] *Prenesena bol.* Istraživanja su pokazala da u spinotalamičkom putu nema dostatno neurona koji bi odgovarali mnoštvu aferentnih neurona koji dovode bolne podražaje iz kože, somatskih struktura i visceralnih organa.[24] Zbog toga dolazi do izrazite konvergencije bolnih podražaja iz somatskih i visceralnih struktura na iste sekundarne neurone bolnog puta. Zbog konvergencije bolnih podražaja visceralna se bol može prenijeti na površinu tijela, tj u inervacijsko područje somatskih senzibilnih živaca (dermatomi) koji u istim razinama s aficiranim visceralnim senzibilnim živcima ulaze u kralježničnu moždinu, a somatska se bol može prenijeti u odgovarajuće viscerotome.[9,24] Budući da inervacija uterusa potječe iz segmenata TH12-L2 i S2-S4, bolni podražaji iz struktura LS kralježnice mogu izazvati prenesenu bol u zdjelici, a bolni podražaji iz uterusa mogu izazvati prenesenu bol u križima.[3,7,9] Segmentalna disfunkcija i degenerativne promjene LS kralježnice (osteohondroza, hernijacija diska, spondilartroza, stražnji osteofiti) najčešća su vertebralna izvorišta bolnih podražaja koji, i bez manifestne boli u križima,[16] mogu izazvati prenesenu bol u zdjelici i disfunkciju zdjeličnih organa.[9,10,16,19,22,23] I druge organske bolesti LS kralježnice mogu izazvati bol u zdjelici i disfunkciju zdjeličnih organa što treba razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi (infekcije, upalne reumatske bolesti, posttraumatska stanja, tumori, metastaze).[9] *Segmentalna disfunkcija.* Najčešći uzroci segmentalne disfunkcije su: statičko-dinamičko preopterećenje kralježnice, degenerativne promjene, nagli pokreti i ozljede.[9,10] Stalna distenzija čahure blokiranog i.v. zgloba podražuje nociceptore kojima su čahure osigurane.[9,10,22] Klinička su istraživanja dokazala da distenzija čahure i.v. zgloba uzrokuje lokalnu i prenesenu bol.[28] Osim toga, dokazano je da su lumbalni i.v. zglobovi općenito vrlo često izvorište lokalne i prenesene boli.[29–31] Latentna LS disfunkcija, pod utjecajem vegetativnih i hormonskih čimbenika, može se manifestirati kao ciklična bol tijekom menstruacije.[9]

Dijagnoza

U adolescentica koje nisu bile seksualno aktivne, dijagnoza PD-a postavlja se na temelju tipične anamneze (ciklička bol) i urednoga kliničkog nalaza (inspekcija, duboka palpacija abdomena).[1,2] Bol, koja je obično lokalizirana u donjem dijelu trbuha i/ili križima, može imati karakteristike kolika.[1] Bolne kontrakcije uterusa, koje počinju neposredno prije ili

u trenutku pojave krvarenja, mogu trajati od 1 do 3 dana.[1] PD obično počinje u roku do tri godine nakon menarhe.[2] Ako su simptomi prisutni već od prve menstruacije, treba isključiti organske uzroke boli (kongenitalne malformacije).[2] U seksualno aktivnih žena treba učiniti ginekološki pregled.[1] Ako fizikalni pregled upućuje na mogući organski uzrok dismenoreje, indicirana je daljnja obrada (ultrazvučni pregled zdjeličnih organa, laparoskopska dijagnostika, MRI).[1,5] S obzirom na činjenicu da vertebralni poremećaji mogu inducirati ili potencirati bolne menstruacije, u žena s PD-om indiciran je i klinički pregled kralježnice koji obuhvaća: inspekciju, fizijatrijski pregled i manualni funkcionalni pregled.[9,10,32] U dijagnostici vertebralnih poremećaja od velike je važnosti dobro uzeta anamneza (ozljede, sportske aktivnosti, slobodne aktivnosti, opterećenja na radnome mjestu).[9,32] U mladih djevojaka bol u križima tijekom menstruacije može biti prva klinička manifestacija latentnih vertebralnih poremećaja.[9] Inspekcijom je važno uočiti statičke poremećaje koji pridonose nastanku segmentalne disfunkcije (tablica 1).[9,10,32] Statički su poremećaji česti u mladih djevojaka s PD-om.[9] Fizijatrijskim pregledom treba ispitati pokretljivost LS kralježnice.[9,33] Ograničena pokretljivost može biti posljedica segmentalne disfunkcije ili organskih poremećaja.[9,32,33] Neurološkim pregledom mogu se dijagnosticirati simptomi kompresivne radikulopatije ili pseudoradikularni simptomi.[9,16,19,32] Dijagnoza segmentalne disfunkcije postavlja se na temelju manualnoga funkcionalnog pregleda koji je, kao i manualna terapija, domena manualne medicine.[9,10,32] Riječ je o egzaktnom i standardiziranom pregledu kojim se ispituju pokreti zglobne igre (»joint play«) u i.v. zglobovima.[9,10,32] Nedostatna zglobna igra klinički je dokaz disfunkcije.[9,10,32] Poremećaji LS kralježnice i torakolumbalnog (TH/L) prijelaza mogu izazvati refleksni spazam m. psoasa i m. iliacusa.[9,32] Refleksni spazam tih mišića, koji su dostupni dubokoj palpaciji, može se očitovati bolima u trbuhu i zdjelici i izvan menstruacijskog ciklusa, što može zavarati da je bol visceralnog podrijetla.[9,32,34] Pokazalo se da su bolne točke u regiji TH/L prijelaza, koje su najčešće posljedica segmentalne disfunkcije, značajno češće u žena s PD-om u odnosu na zdrave žene.[7,35] Disfunkcija SI zgloba i trtične kosti može također biti izvorište boli koja se pojavljuje ciklički u zdjelici tijekom menstruacijskog ciklusa.[9] Dijagnoza SI disfunkcije postavlja se na temelju manualnoga funkcionalnog pregleda,[9,32,36,37] a dijagnoza bolne trtice palpacijom.[9,32] Torzija zdjelice značajno je češća u žena s dismenorejom u odnosu na zdrave žene.[9] Karakteristična je asimetrija prednjih i stražnjih ilijačnih spina.[9,32] Torzijski pomak zdjelice, koji treba razlikovati od nagiba zdjelice u frontalnoj ravnini (nejednaka dužina nogu),[9] posljedica je asimetričnog spazma dubokih zdjeličnih mišića koji nastaje refleksnim putem (poremećaji LS kralježnice, disfunkcija SI zglobova, disfunkcija kraniocervikalnih zglobova, bolesti zdjeličnih organa).[9,32] EMG-om je dokazano da disfunkcija kraniocervikalnih zglobova može izazvati refleksni disbalans zdjeličnih mišića s posljedičnom torzijom zdjelice.[38] Nakon adekvatne terapije primarnih poremećaja u žena s torzijom zdjelice, zdjelica se obično vraća u prvotni položaj što često prati i normalizacija bolnih ciklusa.[9] Temeljem kliničkog pregleda kralježnice postavlja se indikacija za dodatne dijagnostičke pretrage (rendgenogram LS kralježnice, CT, MRI, scintigrafija, EMNG i dr.).[9,32,38,39.] Najčešći klinički simptomi i znakovi koji upućuju na moguću upletenost struktura LS kralježnice u mehanizam nastanka dismenoreje navedeni su na tablici 1.

Tablica 1. *Klinički simptomi i znakovi koji upućuju na moguću upletenost struktura lumbosakralne (LS) kralježnice u patogenezu primarne dismenoreje*

Table 1. *Clinical symptoms and signs which indicate possible involvement of lumbosacral (LS) spine structures in pathogenesis of primary dysmenorrhea*

Klinički nalaz /clinical finding	Tehnika pregleda /examination technique
disfunkcija LS kralježnice /dysfunction of LS spine	manualni funkcionalni pregled (»zglobna igra«) /manual functional examination (»joint play«)
simptomi kompresivne radikulopatije /simptoms of compressive radiculopathy	neurološki pregled /neurological examination
torzija zdjelice/pelvic torsion	inspekcija/inspection
statički poremećaji (nejednaka dužina nogu, nagib zdjelice u frontalnoj ravnini, skolioza, hiperlordoza, deformacije koljena i stopala, bolesti kukova) /statical disorders (leg length inequality, pelvis inclination in frontal plane, scoliosis, hyperlordosis, knee deformation, feet deformation, hip illness)	inspekcija inspection
bolna trtica/painful coccygis	palpacija/palpation
spazam m. iliacusa i m. psoasa /spasm of m. iliacus and m. psoas	palpacija/palpation

Terapija

Nesteroidni protuupalni lijekovi (ibuprofen, diklofenak i dr.) prihvaćeni su kao početna terapija u žena s PD-om.[1,2,40] Imaju analgetski učinak, inhibiraju sintezu prostaglandina i smanjuju volumen menstruacijske tekućine. Učinkovitiji su ako se počinju uzimati nekoliko dana prije očekivane menstruacije. Ako se ne postiže dostatno poboljšanje primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova, indicirana je primjena oralnih kontraceptiva koji inhibiraju ovulaciju, smanjuju endometralnu proliferaciju i stvaraju endokrini milje nalik ranoj proliferativnoj fazi kada je razina prostaglandina najniža.[1,2,41] Intravaginalna primjena kontraceptiva učinkovitija je od oralne primjene i ima manje sporednih učinaka.[1,42] Ženama koje ne žele uzimati hormonske kontraceptive mogu se preporučiti različiti oblici komplementarne terapije za koje postoje dokazi o učinkovitosti (vitamin B1, vitamin E, OMEGA-3 masne kiseline, akupunktura, akupresura, TENS i dr.).[1,2] Kod teške PD koja ne reagira na standardnu terapiju mogu se primijeniti lijekovi poput nifedipina i terbutalina koji smiruju bolne kontrakcije maternice.[1] U rijetkim slučajevima, zbog učestalosti popratnih pojava i skupoće tretmana, dolazi u obzir primjena lijekova koji suzbijaju menstruaciju (danazol, leuprolid acetat).[1] U refrakternim slučajevima dolazi u obzir primjena različitih kirurških procedura (histerektomija, ablacija uterosakralnog živca, presakralna neurektomija).[1,2,43] Terapija sekundarne dismenoreje, koja je najčešće uzrokovana endometriozom, ovisi o uzroku.[1] U žena s koegzistirajućim vertebralnim poremećajima, koji mogu biti najvažnija karika u patogenezi funkcionalne dismenoreje,[9] mogu se primijeniti različiti terapijski modaliteti: medikamentna terapija, fizikalna terapija, neuralna terapija (infiltracija bolnih struktura lokalnim anestetikom niske koncentracije), akupunktura, trakcija, kineziterapija, masaža, manualna terapija i kirurški tretman.[9,32,44–47] Medikamentna terapija, fizikalna terapija i kineziterapija odgovaraju terapiji LS sindroma.[9,46,47] U slučaju apsolutnih indikacija za operaciju (sindrom kaude ekvine), u bolesnica s kompresivnom radikulopatijom indiciran je neurokirurški tretman.[44,48] Manualna terapija indicirana je u bolesnica sa segmentalnom disfunkcijom i diskogenom iritacijom LS živaca.[9,10,32] Ona obuhvaća tehnike mekih tkiva,

tehnike mišićne relaksacije, specifične i nespecifične mobilizacijske tehnike i manipulaciju.[9,10,32] Prije tretmana treba isključiti kontraindikacije za primjenu manualne terapije.[9,10,32,44,49] Mobilizacijom trtične kosti per rectum često se postiže značajno poboljšanje ili nestanak boli tijekom menstruacije u žena s PD-om.[9] Poboljšanje se često postiže i deblokadom ukliještenog SI zgloba.[9] Više autora izvještava o učinkovitosti SMT-a, tj. klasične rotacijske manipulacije, u žena s PD-om.[7,9,11–13,16,19,50] Prema Lewitu, u više od 60% žena s PD-om postiže se odličan rezultat primjenom SMT-a, a često i normalizacija nepravilnih ciklusa.[9] Međutim, u slučaju recidiva vertebralnih poremećaja, recidiviraju i bolne menstruacije.[9] Nekoliko kontroliranih randomiziranih istraživanja upućuje na to da je SMT učinkovita i nadasve sigurna metoda liječenja u žena s PD-om (nisu uočeni neželjeni sporedni učinci).[12,13] Distrakcijskom manipulacijom postižu se dobri rezultati i u žena s bolima u zdjelici i disfunkcijom zdjeličnih organa uzrokovanim hernijacijom lumbalnog diska (kompresivna radikulopatija) te u žena s disfunkcionalnim krvarenjem iz uterusa.[19,21] Što se tiče stajališta ginekoloških društava glede primjene i učinkovitosti SMT-a u žena s PD-om, neka od njih, Kanadsko društvo primjerice, upućuju na rezultate Cochrane metaanalize (2004) prema kojima nema dovoljno dokaza da je SMT učinkovita u tretmanu žena s PD-om.[51] Ni rezultati najnovije Cochrane metaanalize (2006), analizirano je pet randomiziranih kontroliranih studija, ne podupiru učinkovitost SMT-a u žena s PD-om.[52] Naime, slično poboljšanje, tj. smanjenje boli i smanjenje koncentracije metabolita prostaglandina $F2_{alpha}$ u plazmi, uočeno je i u ispitanica kontrolne skupine u kojih je primijenjena simulirana manipulacija (pitanje placebnog učinka).[52] Autori Cochrane metaanalize, u zaključcima članka, ističu i činjenicu da nisu uočeni neželjeni sporedni učinci SMT-a u žena u kojih je ona primijenjena.[52] Rezulati Cochrane metaanalize nisu u skladu s relevantnim činjenicama iznesenim u ovome članku i našim dugogodišnjim iskustvima s primjenom SMT-a u žena s PD-om. Međutim, spomenuta metaanaliza ima i određene metodološke propuste: nije analizirana neengleska literatura i malen je broj sudionica uključenih u neke od analiziranih studija. Stoga se nameće potreba za novim kontroliranim istraživanjima na većem broju ispitanica, kao i opservacija rezultata u dužem vremenu.

Zaključak

Primjena SMT-a, kao i drugih oblika refleksne terapije (fizikalna terapija, akupunktura, akupresura, neuralna terapija), opravdana je u žena s PD-om u kojih istodobno postoje funkcionalni i/ili organski poremećaji LS kralježnice. S obzirom na činjenicu da poremećaji LS kralježnice mogu inducirati ili potencirati bolne menstruacije, realno je očekivati da se adekvatnom terapijom koegzistirajućih vertebralnih poremećaja u žena s PD-om postigne poboljšanje ili nestanak boli tijekom menstruacijskog ciklusa.

LITERATURA

1. *French L.* Dysmenorrhea. Am Fam Phys 2005;71:285–91.
2. *Coco AS.* Primary dysmenorrhea. Am Fam Phys 1999;60:489–96.
3. *Proctor ML, Hing W, Johnson TC, Murphy PA.* Spinal manipulation for primary and secondary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2001;(4):CD002119.
4. *Tonini G.* Dysmenorrhea, endometriosis and premenstrual syndrome. Minerva Pediatr 2002;54(6):525–38.
5. *Dawood MY.* Dysmenorrhea. Clin Obstretr Gynecol 1990;33(1):168–78.
6. *Strinić T, Buković D, Pavelić L i sur.* Anthropological and clinical characteristics in adolescent women with dysmenorrhoea. Coll Antropol 2003;27(2):707–11.
7. *Polus BI, Henry SJ, Walsh MJ.* Dysmenorrhoea – To treat or not to treat? Chiro J Aust 1996;26:21–4.
8. *Ludwig H.* Dysmenorrhea. Ther Umsch 1996;53(6):431–41.
9. *Lewit K.* Manuelle Medizin, 7. izd. Heidelberg-Leipzig: Johann Ambrosius Barth; 1997, str. 443–451.
10. *Grgić V.* Manualna medicina. U: Bobinac-Georgievski A, ur. Fizikalna medicina i rehabilitacija u Hrvatskoj. Zagreb: Naklada Fran; 2000, str. 235–276.
11. *Arnold-Frochot S.* Investigation of the effect of chiropractic adjustments on a specific gynecological symptom: dysmenorrhea. J Aust Chiro Assoc 1981;10:14–6.
12. *Kokjohn K, Schmid DM, Triano JJ, Brennan PC.* The effect of spinal manipulation on pain and prostaglandin levels in women with primary dysmenorrhea. J Manipul Physiol Ther 1992;15(5):279–85.
13. *Thomason PR, Fisher BL, Carpenter PA, Fike GI.* Effectiveness of spinal manipulative therapy in treatment of primary dysmenorrhea: a pilot study. J Manipul Physiol Ther 1979;2:140–5.
14. *Nasir L, Bope ET.* Management of pelvic pain from dysmenorrhea or endometriosis. J Am Board Fam Pract 2004;Suppl 17:43–7.
15. *Tzafettas J.* Painful menstruation. Pediatr Endocrinol Rev 2006;3 (Suppl 1):160–3.
16. *Browning JE.* Mechanically induced pelvic pain and organic dysfunction in a patient without low back pain. J Manipul Physiol Ther 1990; 13(7):406–11.
17. *Sato A.* Somatovisceral reflexes. J Manipul Physiol Ther 1995;18(9): 597–602.
18. *Sato A.* The reflex effects of spinal somatic nerve stimulation on visceral function. J Manipul Physiol Ther 1992;15(1):57–61.
19. *Browning JE.* Pelvic pain and organic dysfunction in a patient with low back pain: response to distractive manipulation: a case presentation. J Manipul Physiol Ther 1987;10(3):116–21.
20. *Browning JE.* The mechanically induced pelvic pain and organic dysfunction syndrome: an often overlooked cause of bladder, bowel, gynecological and sexual dysfunction. J Neuromusculoskelet Syst 1996;4: 52–66.
21. *Stude DE.* Dysfunctional uterine bleeding with concomitant low back and lower extremity pain. J Manipul Physiol Ther 1991;14(8):472–7.
22. *Grgić V.* Pseudoradikularni sindromi. Fiz Med Rehabil 1998;15(3–4): 3–10.
23. *Grgić V.* Kralježnica i unutarnje bolesti. Fiz Med Rehab 1998;15(1–2): 31–42.
24. *Zurak N.* Nastanak bolnih osjeta. Medicus 1999;8(1):7–21.
25. *Kahle W.* Živčani sustav i osjetila, 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 1996, str. 60–91.
26. *Grgić V.* Vertebrogena bol u prsima – »Pseudoangina pektoris«: etiopatogeneza, klinička slika, dijagnoza, diferencijalna dijagnoza i terapija. Liječ Vjesn 2007;129:20–5.
27. *Baris N, Aslan O, Akdeniz B i sur.* Chest pain, dynamic electrocardiography changes and ventricular arrhythmia in a patient with thoracic disc hernia. Anadoln Kardiyol Derg 2005;5(1):81–2.
28. *Fukui S, Ohseto K, Shiotani M, Ohno K, Karasawa H, Naganuma Y.* Distribution of referred pain from the lumbar zygapophyseal joints and dorsal rami. Clin J Pin 1997;13(4):303–7.
29. *Manchikanti L, Pampati V, Fellows B, Bakhit CE.* Prevalence of Lumbar facet joint pain in chronic low back pain. Pain Phys 1999;2(3): 59–64.
30. *Manchikanti L, Pampati V, Rivera J, Fellows B, Beyer C, Damron K.* Role of Facet Joints in Chronic Low Back Pain in the Elderly: A Controlled Comparative Prevalence Study. Pain Pract 2001;1(4):332–7.
31. *Manchikanti L, Boswell MV, Singh V, Pampati V, Damron KS, Beyer CD.* Prevalence of facet joint pain in chronic spinal pain of cervical, thoracic and lumbar regions. BMC Musculoskelet Disord 2004;5(1):15.
32. *Rychlikova E.* Manualni medicina, 3. izd. Praha: Maxdorf; 2004, str. 81–124.
33. *Jajić I.* Fizijatrijsko-reumatološka propedeutika. Zagreb: Medicinska naklada; 1994, str. 125–170.
34. *Dobrik I.* Disorders of the iliopsoas muscle and its role in gynecological diseases. J Manu Med 1989;4:130–3.
35. *Hains F, Batt R, Bellis S, Martel J.* Association between primary dysmenorrhea and pain threshold at the thoracolumbar junction. Proceedings of the 1992 International Conference on Spinal manipulation; FCER (1992):106–109.
36. *Grgić V.* Disfunkcija sakroilijakalnog zgloba: klinička slika, dijagnostika i manualna terapija. Liječ Vjesn 2005;127:30–5.
37. *Grgić V.* Test pasivne pokretljivosti ilijuma – pouzdan »screening« test za sakroilijakalne zglobove. Fiz Med Rehabil 2002;19(3–4):115–34.
38. *Dvorak J, Dvorak V.* Manuelle Medizin, Diagnostik, 4. izd., Stuttgart-New York: Thieme; 1994, str. 34–41.
39. *Hat J, Kalousek M, Bedek D.* Radiološka dijagnostika degenerativnih bolesti vratne kralješnice. Šesti tečaj trajnog usavršavanja liječnika iz

spinalne kirurgije: Degenerativne bolesti vratne i slabinske kralješnice – mogućnosti liječenja. Zagreb: 2005; str. 15–24.
40. *Proctor M, Farquhar C.* Dysmenorrhoea. Clin Evid 2002;7:1639–53.
41. *Hendrix SL, Alexander NJ.* Primary dysmenorrhea treatment with a desogestrel-containing low-dose oral contraceptive. Contraception 2002;66:393–9.
42. *Ziaei S, Rajaei L, Faghihzadeh S, Lmyian M.* Comparative study and evaluation of side effects of low-dose contraceptive pills administered by the oral and vaginal route. Contraception 2002;65:329–31.
43. *Chen FP, Chang SD, Chu KK, Soong YK.* Comparison of laparoscopic presacral neurectomy and laparoscopic uterine nerve ablation for primary dysmenorrhea, J Reprod Med 1996;41:436–6.
44. *Grgić V.* Hernija lumbalnog diska. Repozicijski učinak rotacijske manipulacije: Prikaz bolesnika. Liječ Vjesn 2006;128:213–6.
45. *Grgić V.* Rezultati manipulativne terapije u liječenju hernije lumbalnog diska. Fiz Med Rehab 1997;14(1–2):35–44.
46. *Dubravica M.* Postupnik konzervativnog liječenja bolesnika s hernijom lumbalnog diska – rehabilitacija. Peti tečaj trajnog usavršavanja liječnika iz spinalne kirurgije. »Hernija lumbalnog diska – postupnik liječenja II«. Zagreb: 2003;26–32.
47. *Dubravica M.* Konzervativno liječenje degenerativnih bolesti lumbosakralne kralježnice. Šesti tečaj trajnog usavršavanja liječnika iz spinalne kirurgije.»Degenerativne bolesti vratne i slabinske kralježnice – mogućnosti liječenja«. Zagreb: 2005;47–50.
48. *Kovač D, Negovetić L, Kudelić N, Kovač L.* Operacijsko liječenje hernije lumbalnog diska – postupnik liječenja. Peti tečaj trajnog usavršavanja liječnika iz spinalne kirurgije. »Hernija lumbalnog diska – postupnik liječenja II«. Zagreb: 2003;45–54.
49. *Dvorak J, Dvorak V, Schneider W, Spring H, Tritschler T.* Manuelle Medizin: Therapie, 3. izd. Stuttgart – New York; Thieme, 1997, str. 24–229.
50. *Boesler D, Warner M, Alpers A, Finnerty EP, Kilmore MA.* Efficacy of high-velocity low-amplitude manipulative technique in subjects with low-back pain during menstrual cramping. J Am Osteopath Assoc 1993;93(2):203–8.
51. *Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline.* Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC): 2005; 169, str. 1122.
52. *Proctor ML, Hing W, Johnson TC, Murphy PA.* Spinal manipulation for primary and secondary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2006;19(3):CD002119.

DEBLJINA, MEDICINSKI I JAVNOZDRAVSTVENI PROBLEM

OBESITY AS A MEDICAL AND PUBLIC HEALTH PROBLEM

JOZO JELČIĆ, MIRKO KORŠIĆ*

Deskriptori: Debljina – patofiziologija, komplikacije, liječenje; Masno tkivo – patofiziologija; adipokini – fiziologija; Mršavljenje; Javno zdravstvo

Sažetak. Debljina je jedan od vodećih javnozdravstvenih problema. Masno tkivo je organ s intenzivnim metabolizmom čija je funkcija skladištenje nepotrošene energije. Ujedno je i žlijezda s unutarnjim lučenjem koja izlučuje citokine (adipokine) koji imaju endokrinu, parakrinu i autokrinu funkciju. Na adipocitima se nalaze receptori brojnih hormona i citokina. Na taj način osigurana je funkcionalna povezanost masnog tkiva i ostalih tkiva i organa. Masno je tkivo dio sustava neuroendokrine regulacije tjelesne težine i metabolizma. Prekomjerno nakupljanje masti, posebno u visceralnome masnom tkivu, uzrokuje promjene koncentracije adipokina u krvi koje za posljedicu imaju promjene funkcioniranja udaljenih tkiva i organa. Najsveobuhvatnije su metaboličke promjene, definirane kao metabolički sindrom, koje su povezane s razvojem daljnjih komplikacija na različitim organima. Posljedice razvoja ovih komplikacija su smanjenje kvalitete života i povećanje rizika od smrti. Liječenje debljine je dugotrajno i često neuspješno. Bolji rezultati liječenja postižu se multidisciplinarnim pristupom.

Descriptors: Obesity – physiopathology, complications, therapy; Adipose tissue – physiopathology; Weight loss; Public health

Summary. Obesity is one of the leading public health problems. Fat tissue is an organ with intensive metabolic activity whose function is to store unused energy. At the same time, it is a gland with internal secretion which secretes cytokines (adipokines) which have an endocrine, paracrine and autocrine function. Receptors for numerous hormones and cytokines are found on adipocytes. In such a way a functional connection between fat tissue and other tissues and organs is ensured. Fat tissue is part of a system of neuroendocrine regulation of body mass and metabolism. An increase in fat tissue, especially in visceral fat tissue, leads to an increase in adipokine blood concentration, which results in changes in the functioning of distant tissues and organs with which fat tissue is hormonally linked. The consequent comprehensive changes in the metabolism are termed metabolic syndrome, and are linked with further complications. The consequences of these complications are a diminished quality of life and a rise in mortality. The treatment of obesity is a long term and often unsuccessful process. Better results of treatment are achieved by a multidisciplinary approach.

Liječ Vjesn 2009;131:279–285

Debljina je jedan od vodećih javnozdravstvenih problema današnjeg svijeta, zbog pandemijskog karaktera, povećanog morbiditeta i mortaliteta i visokih troškova liječenja. Tijekom 20. stoljeća došlo je do porasta životnog standarda i promjena stila života koje su uzrokovale pandemiju debljine. Danas u većini država većina stanovništva ima tjelesnu

* **Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (dr. sc. Jozo Jelčić, dr. med.; prof. dr. sc. Mirko Koršić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. J. Jelčić, Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: jozo.jelcic@zg.htnet.hr

Primljeno 17. rujna 2008., prihvaćeno 25. ožujka 2009.

težinu veću od normalne. Po procjenama Svjetske zdravstvene organizacije 2005. godine prekomjernu tjelesnu težinu imalo je oko 1,6 milijarda osoba starijih od 15 godina, a najmanje 400 milijuna bilo je debelo.[1] To je značajno pogoršanje u odnosu na prethodnu procjenu IOTF (1,1 milijarda ljudi s prekomjernom tjelesnom težinom i 312 milijuna debelih odraslih).[2] Osobito zabrinjava epidemija debljine među djecom i adolescentima. Među djecom mlađom od 5 godina najmanje je 20 milijuna bilo debelo 2005. godine. U dječjoj i adolescentnoj dobi učestalost debljine se udvostručila i utrostručila u odnosu na stanje prije 25 godina. Predviđa se da će 2015. godine prekomjernu tjelesnu težinu imati oko 2,3 milijarde odraslih, a debelih će biti više od 700 milijuna. Na liječenje debljine troši se 2–6%, a po nekim procjenama i do 7%, ukupnih sredstava fondova zdravstvenih osiguranja. Po procjenama Svjetske zdravstvene organizacije iz 2002. godine oko 58% slučajeva dijabetesa, 21% ishemijske bolesti srca i 8–42% karcinoma može se pripisati utjecaju BMI>21 kg/m^2. Oko 85% bolesnika s dijabetesom ima tip 2 diabetesa mellitusa, a od njih 90% su debeli ili imaju prekomjernu tjelesnu težinu. Procijenjeni direktni i indirektni troškovi za liječenje debljine samo u SAD-u 2002. godine iznosili su oko 132 milijarde dolara.[3]

Učestalost debljine u Hrvatskoj također ima epidemijske razmjere. Ispitivanje Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo provedeno 2003. godine pokazalo je da nešto više od polovine žena i 2/3 odraslih muškaraca ima tjelesnu težinu veću od normalne (BMI>25 kg/m^2; žene: 54,3%, muškarci: 63,2%). Svaki peti odrasli stanovnik naše zemlje je debeo (BMI>30 kg/m^2; žene: 20,6%, muškarci: 20,2%), a trećina žena i gotovo polovina muškaraca imaju prekomjernu tjelesnu težinu (BMI: 25–30 kg/m^2; žene: 33,7%, muškarci: 43%).[4] Oko polovine žena i trećine muškaraca u Hrvatskoj ima povećan opseg struka po kriterijima Američkoga nacionalnog edukcijskog programa o kolesterolu (NCEP ATP III), što sugerira postojanje visceralne debljine (54% žena s opsegom struka >88 cm i 37% muškaraca s opsegom struka >102 cm).[5] Međutim, kada bi se primijenili kriteriji Međunarodnog društva za dijabetes (IDF) (normalan opseg struka za žene <80 cm, a za muškarce <94 cm), koji su primjereniji našoj populaciji, prevalencija visceralne debljine bila bi i veća.[6] Visceralna debljina je usko povezana s razvojem metaboličkog sindroma, čija je prosječna učestalost oko 30%. Učestalost se razlikuje u različitim dijelovima svijeta i ovisi o dobi, spolu i dijagnostičkim kriterijima, a kreće se i do 70%.[7]

Patofiziologija debljine

Debljina je kronična bolest karakterizirana povećanjem mase masti u masnom tkivu. Masno tkivo je središnje mjesto za skladištenje nepotrošene energije. Ona se nakuplja u obliku masti u vrijeme kada je unos energije veći od njezine potrošnje i predstavlja energetsku rezervu za periode gladi, kada se pojačano troši. U masnom tkivu odvija se vrlo intenzivan metabolizam. Masno tkivo je ujedno i žlijezda s unutarnjim lučenjem koja izlučuje citokine (adipokine) koji imaju endokrinu, parakrinu i autokrinu funkciju. Dva su tipa masnog tkiva, visceralno i potkožno, koja se strukturno i funkcionalno razlikuju i pokazuju različit utjecaj na metabolizam. Visceralni oblik debljine, u kojem se dominantno nakuplja mast u trbušnome masnom tkivu, povezan je s većim rizikom od metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih komplikacija.[8–9] Usporedba profila genske ekspresije pokazala je u oba tipa masnog tkiva ekspresiju 5894 gena.[10] Ova dva tipa masnog tkiva pokazuju razlike u ekspresiji 347 (5,89%) gena. Razlike uključuju gene uključene u staničnu diferencijaciju i adipogenezu, lipolizu, sekreciju citokina i čimbenika zgrušavanja, sugerirajući postojanje regionalnih razlika u diferencijaciji i adipogenom kapacitetu, a također u oslobađanju sekretornih produkata iz stanica masnog tkiva uključenih u procese lipolize, regulacije metabolizma ugljikohidrata, upale i zgrušavanja krvi. U visceralnome masnom tkivu debelih osoba zabilježena je jača ekspresija gena za IL-6, PAI-1, AT1-R, β3R, G-R, A-R, a u potkožnome masnom tkivu gena za leptin i adiponektin, pri čemu su izražene i spolne razlike.[11–12] Ekspresija gena za PPARγ snižena je u visceralnome masnom tkivu prekomjerno teških osoba, ali ne i u debelih. Sve više je podataka koji potkrjepljuju hipotezu da u masnom tkivu debelih osoba postoji hipoksemija koja može poremetiti ekspresije gena koji upravljaju sintezom i izlučivanjem različitih citokina. [13–16] Hipoksemija se događa kada raspoloživi kisik u masnom tkivu nije dostatan da zadovolji potrebe tkiva, koje su povećane zbog hipertrofije masnih stanica. Različit učinak na metabolizam ovih dvaju tipova masnog tkiva dijelom je posljedica i različitog smještaja u odnosu na jetru, koja je središnji metabolički organ. Visceralno masno tkivo izlučuje adipokine u portalni krvotok kojim stižu u jetru, zbog čega je jače izražen učinak na jetru i metabolizam, dok potkožno masno tkivo izlučuje adipokine u sistemsku cirkulaciju pa je i njihov učinak na jetru i metabolizam slabiji. Zbog ovih razlika centripetalni (visceralni) tip debljine povezan je s većim rizikom od metaboličkog sindroma nego centrifugalni tip u kojem dominira nakupljanje masti u potkožnome masnom tkivu. Centralni tip debljine neovisan je čimbenik rizika od razvoja metaboličkog sindroma. Ponekad se metabolički sindrom razvija u bolesnika koji još nisu debeli (BMI<30 kg/m^2), ali imaju povećan opseg struka, kao posljedicu nakupljanja masti u visceralnome masnom tkvu. Još nisu poznati svi uzroci i mehanizmi koji utječu na tip debljine. Do sada je ustanovljena genska osnova distribucije masti, pri čemu je dominantan utjecaj gena za spolne hormone i glukokortikoide. Ustanovljena je povezanost distribucije masti i gena za: E-R, A-R, G-R, PPARγ, ENNP1, 5-HT 2A receptor u muškaraca, ali ne i u žena, CR1, SCD1, UCP1, L-R, adiponektin, hormon rasta, MTHFR, IL-15, β3-adrenergički receptor, MC4R, MC3R, BRS3 i translin.[17–32] Genski utjecaj na distribuciju masti izraženiji je u žena nego u muškaraca.[33] Starenje je povezano s nakupljanjem masti u organizmu i smanjenjem mišićne mase, a dolazi i do redistribucije masti iz potkožnog u visceralno masno tkivo.[34] Još nema dovoljno podataka o utjecaju negenskih čimbenika, kao što su način prehrane i tjelesna aktivnost, na distribuciju masti i tip debljine, premda se ustanovilo da pušenje i konzumiranje alkohola utječu na visceralni tip debljine.

Vrlo je intenzivna »komunikacija« masnog tkiva i ostalih žlijezda s unutarnjim lučenjem, a bogata je razmjena »informacija« i s ostalim organskim sustavima. Ova komunikacija masnog tkiva s ostalim žlijezdama odvija se preko aferentnog kraka kojim hormoni drugih žlijezda djeluju na adipocite vezanjem za receptore koji se nalaze na njima i preko eferentnog kraka koji čine adipokini koje masno tkivo izlučuje u krv. Na adipocitima se nalaze receptori velikog broja hormona, kao što su membranski GPCR (IR, glukagonski receptor, GH-R, PRL-R, TSH-R, CRH-R1, CRH-R2, gastrin/CCKB-R, GLP-1 R, AT1/2-R, NPY-R), nuklearni receptori steroidnih hormona (G-R, VDR, TH-R, A-R, E-R, P-R), receptori upalnih citokina (L-R, IL-6 R, TNF-α R) i adrenergičkog sustava (β1R, β2R, β3R, α1R, α2R) preko kojih endokrini, autonomni živčani sustav i imunosni

sustav mogu utjecati na funkciju masnih stanica.[35–54] Među adipokinima koje izlučuje masno tkivo izdvajaju se hormoni leptin, adiponektin, rezistin, vaspin i perilipin s brojnim učincima na različitim tkivima.[55–60] Osim njih izlučuju se i drugi adipokini s autokrinim, parakrinim djelovanjem i učinkom na drugim organskim sutavima, kao što su: TNF-α, IL-6, TGFβ, MCP-1, PAI-1, CFB, ASP, adipsin, prolaktin, apelin, angiotenzinogen, angiotenzin II, visfatin, hemerin.[61–68] U debljini dolazi do promjene ekspresije nekih gena u stanicama masnog tkiva, kao što su geni za FAT/CD36, LPL, ATGL, HSL, GPX-3, amiloidni protein A1, enzim koji konvertira angiotenzin, RBP-4, osteoprotegerin, CETP, apolipoprotein E, katepsin S, aromataza ovisna o citokromu P450, 17βHSD, 11βHSD, što uzrokuje i promjene funkcije adipocita.[69–74]

Regulacija unosa hrane i ravnoteže energije složen je proces koji uključuje integraciju endogenih i egzogenih, senzoričkih signala. U sustavu regulacije tjelesne težine središnje mjesto ima hipotalamus. To je mjesto integracije signala endokrinog sustava, sustava za regulaciju metabolizma energije organizma, središnjeg i autonomnoga živčanog sustava. U hipotalamusu važno mjesto u regulaciji unosa hrane i metabolizma energije ima nucleus arcuatus u kojem suprotne funkcije imaju melanokortinski sustav i AGRP/NPY-neuroni. Melanokortinski sustav je potencijalni supstrat za integraciju dugotrajnih adipostatskih i kratkotrajnih signala sitosti. αMSH vezanjem za MC3 i MC4 receptore pokreće signale koji završavaju osjećajem sitosti i prekidom uzimanja hrane.[75] U nucleusu arcuatusu nalaze se dvije međusobno povezane skupine neurona koje oslobađaju NPY i AgRP. AgRP inhibira aktivnost MC4-receptora, a NPY stimulira Y1-receptore u paraventrikularnim jezgrama hipotalamusa uzrokujući snažnu stimulaciju osjećaja gladi i uzimanje hrane.[76] NPY je najsnažniji oreksogen u organizmu. Uz njega oreksogeno djeluju inzulin i grelin. Ostali signali koji stižu s periferije djeluju anoreksogeno, odnosno izazivaju osjećaj sitosti. Među njima najvažniji su leptin i kolecistokinin.[77] Leptin je hormon stanica masnog tkiva čija je razina u krvi razmjerna količini masnog tkiva, a ima brojne učinke na različitim tkivima. Leptin se veže za leptinske receptore u nucleusu arcuatusu u hipotalamusu stimulirajući POMC-neurone i preko njih MC4-receptore u paraventrikularnim jezgrama hipotalamusa. Iz njih signal putuje u stanice kore mozga koje podražuje, što rezultira osjećajem sitosti. U debelih ljudi postoji rezistencija na leptin, pa izostaje očekivani učinak na osjećaj sitosti i smanjenje uzimanja hrane. Leptin djeluje inhibitorno na NPY/AgRP-neurone u nucleusu arcuatusu, smanjujući i na ovaj način osjećaj gladi. Kolecistokinin djeluje anoreksogeno, a učinak ostvaruje vežući se za kolecistokininske receptore tipa A u nucleusu arcuatusu.

Masno tkivo izlučuje adipokine koji utječu na metaboličke promjene u organizmu. Adiponektin je hormon koji snažno utječe na metabolizam ugljikohidrata, a posredno i masti. On pojačava osjetljivost inzulinskih receptora. U debljini je njegova razina u plazmi snižena, što za posljedicu ima razvoj inzulinske rezistencije i povećan rizik od nastanka dijabetesa i nealkoholnog steatohepatitisa (NASH).[78–79] S inzulinskom rezistencijom povezan je i sindrom apneje u snu. Vaspin je inhibitor serinske proteaze u visceralnome masnom tkivu.[80] Djeluje slično adiponektinu na funkciju inzulinskih receptora i metabolizam ugljikohidrata. Međutim, u debljini je njegova razina u plazmi povišena, što je vjerojatno kompenzatorni mehanizam kojim bi se barem djelomično mogao kompenzirati negativan utjecaj niske razine adiponektina na osjetljivost inzulinskih receptora. Utjecaj rezistina na osjetljivost inzulinskih receptora suprotan je djelovanju adiponektina, pa povišena razina rezistina u debljini utječe na razvoj inzulinske rezistencije.[81] Perilipin je citokin koji primarno djeluje na metabolizam masti.[82] Veže se s trigliceridnom lipazom iz masnog tkiva uzrokujući lipolizu triglicerida u adipocitima i oslobađanje slobodnih masnih kiselina. Povišena razina perilipina u debljini povezana je s razvojem inzulinske rezistencije. To su samo osnovni učinci, jer svi ovi hormoni imaju širok spektar djelovanja na fizio-

Tablica – Table 1. *Komplikacije debljine / Complications of obesity*

	Organski sustav / Organ system	Komplikacija / Complication
I.	kardiovaskularni / cardiovascular	koronarna bolest / coronary artery disease srčane aritmije / cardiac arrhythmia arterijska hipertenzija / arterial hypertension
II.	cerebrovaskularni / cerebrovascular	cerebrovaskularna bolest / cerebrovascular disease Alzheimerova bolest / Alzheimer's disease
III.	metabolički / metabolic	metabolički sindrom / metabolic syndrome dislipoproteinemija / dyslipidemia
IV.		diabetes mellitus tip 2 /diabetes mellitus type 2
V.	gastrointestinalni / gastrointestinal	steatoza jetre i nealkoholni steatohepatitis / hepatic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis gastroezofagealna refluksna bolest / gastroesophageal reflux disease divertikuloza crijeva / colonic diverticulosis kolelitijaza / cholelithiasis
VI.	maligne bolesti / malignant diseases	karcinom debelog crijeva / colon carcinoma karcinom dojke u postmenopauzi / postmenopausal breast carcinoma endometrijski karcinom maternice / endometrial carcinoma karcinom bubrega / renal carcinoma karcinom prostate / prostate carcinoma karcinom jajnika / ovarian carcinoma karcinom žučnog mjehura / gallbladder carcinoma adenokarcinom jednjaka / esophageal adenocarcinoma karcinom štitnjače / thyroid carcinoma melanom / melanoma
VII.	respiratorni / respiratory	opstruktivni poremećaj disanja u snu / obstructive sleep apnea hipoventilacijski sindrom / obesity hypoventilation syndrome
VIII.	reproduktivno zdravlje / reproductive health	
	žene / women:	hiperandrogenemija, anovulacije, infertilitet / hyperandrogenemia, anovulation, infertility u trudnoći: arterijska hipertenzija, gestacijski dijabetes i fetalne malformacije pregnancy: arterial hypertension, gestational diabetes and fetal malformations
	muškaraci / men:	astenozoospermija, infertilitet / asthenozoospermia, infertility
		erektilna disfunkcija / erectile dysfunction
IX.	lokomotorni / locomotor	osteoartritis / osteoarthritis povećan rizik od prijeloma kosti u djece i adolescenata / increased risk of bone fracture in children and adolescents
X.	sustav zgrušavanja krvi / coagulation system	duboka venska tromboza i tromboembolija / deep venous thrombosis and thromboembolism
XI.	ekskretorni / excretory	nefrolitijaza / nephrolithiasis
XII.	psihičko zdravlje / mental health	depresija / depression

loške funkcije različitih tkiva i organa. Masno tkivo izlučuje i druge proteine, citokine, koji mogu djelovati kao čimbenici upale, stimulatori staničnog rasta, regulatori sustava zgrušavanja krvi i sustava za regulaciju arterijskog tlaka.

Komplikacije debljine

Među najčešće komplikacije debljine ubraja se metabolički sindrom, karakteriziran inzulinskom rezistencijom, hipertrigliceridemijom i arterijskom hipertenzijom.[5,6] Metabolički sindrom ubrzava proces ateroskleroze i nastanak njezinih komplikacija (kardiovaskularna i cerebrovaskularna bolest). Pri tome je visceralno nakupljanje masti, odnosno centralni tip debljine, neovisan čimbenik rizika od razvoja metaboličkih komplikacija. Relativni rizik od koronarne bolesti povećan je 2x u prekomjernoj težini, a 3x u debljini, dok je rizik od cerebrovaskularnog inzulta 2x veći. Debljina je značajan čimbenik rizika od diabetesa melliusa tipa 2. Debljina je povezana i s većim rizikom od nastanka malignih bolesti.[83] Procjenjuje se da bi se broj malignih bolesti u svijetu smanjio za 1/3 kada bi sve debele osobe smršavjele do normalne tjelesne težine. Debljina je jedan od glavnih čimbenika rizika od poremećaja disanja u snu. Incidencija ovog poremećaja među debelim osobama kreće se u rasponu od 40 do 93%. U bolesnika koji imaju ovaj poremećaj debljina se nalazi u 61–78%. Debljina je povezana i s povećanim rizikom od duboke venske tromboze i tromboembolije. Češće se javljaju nefrolitijaza i kolelitijaza. Povećan je rizik od gastrointestinalnih komplikacija, kao što su steatoza jetre i nealkoholni steatohepatitis, refluksna bolest jednjaka i divertikuloza crijeva. Češće su psihičke tegobe, među kojima je najčešća depresija. Narušeno je i reproduktivno zdravlje. U žena dolazi do hiperandrogenemije i anovulacija s posljedičnim infertilitetom. U trudnoći je deseterostruko povećan rizik od arterijske hipertenzije, povećan je rizik od gestacijskog dijabetesa i fetalnih malformacija. U muškaraca je češći infertilitet zbog astenozoospermije, a oko 30% debelih muškaraca ima erektilnu disfunkciju (oko 80% muškaraca s erektilnom disfunkcijom je debelo).[84] Debljina je važan čimbenik rizika od razvoja osteoartritisa.[85] Donedavno je bilo općeprihvaćeno da debljina štiti od osteoporotičnih prijeloma kosti. Novija istraživanja su pokazala da mršavost povećava rizik od prijeloma, ali da debljina ne štiti sigurno od prijeloma, a može biti povezana i s povećanim rizikom od prijeloma (u djece i adolescenata).[86] Komplikacije debljine su brojne i česte, a prikazane su na tablici 1. Ove komplikacije smanjuju kvalitetu života i povećavaju rizik od smrti.[87] Zbog epidemije debljine može se očekivati i skraćenje očekivanog trajanja života. Po nekim predviđanjima današnja djeca koja se rađaju u SAD-u živjet će četiri do devet mjeseci kraće od svojih roditelja, zbog epidemije debljine.[88]

Liječenje debljine

Liječenje debljine je dugotrajno i složeno. Nakon početnog mršavljenja najčešće slijedi ponovno debljanje, pa je liječenje dugoročno često neučinkovito. Rezultati prevencije debljine nisu ništa bolji, jer svi dosadašnji pokušaji zaustavljanja epidemije debljine nisu dali zadovoljavajuće rezultate. Razlozi za to su brojni, a uključuju sociokulturološke, ekonomske, psihološke, genske i patofiziološke čimbenike. Zato jednostavni pristupi liječenju i prevenciji debljine dugoročno ne daju zadovoljavajuće rezultate. Štoviše, pokazalo se da brzo i energično mršavljenje kasnije rezultira još bržim debljanjem. Ciljevi liječenja debljine danas su, u svjetlu ovih saznanja, znatno skromniji nego ranije. Prvi je cilj postići umjereno smanjenje tjelesne težine za oko 10% u periodu od pola godine.[89] Preporučuje se mršavljenje brzinom od 1 do 3 kg na mjesec, ne više od 4 kg na mjesec. U drugoj fazi liječenja nastoji se održati postignuta niža tjelesna težina u dužem periodu, što je osnovni problem. Tek kada se osigura stabilno održavanje niže tjelesne težine, može se ponovno pokušati u sljedećem ciklusu postići dodatno smanjenje težine. Pristup liječenju je multidisciplinaran. Osobe koje imaju prekomjernu tjelesnu težinu mogu same uz pomoć liječnika obiteljske medicine isplanirati program mršavljenja. Međutim, bolesnici koji su debeli, a imaju i komplikacije debljine, trebaju se liječiti pod kontrolom endokrinologa. U liječenju se preporučuje promjena načina života koji stimulira debljanje i uklanjanje štetnih navika. Potrebno je promijeniti način prehrane (smanjiti energetski unos hranom za 500–1000 kcal od dnevnih energetskih potreba, povećati unos voća i povrća na više od 400 g/dan) i pojačati tjelesnu aktivnost (redovite svakodnevne šetnje najmanje pola sata na dan, a preporučljivo je 1–1,5 sat svaki dan ili barem 5 dana u tjednu). Važno je osigurati i dovoljno sna (8 sati/dan) jer je skraćeno trajanje sna od 5 do 6 sati na dan povezano s većim rizikom od debljanja. Ako se na ovaj način ne postigne željeni cilj, u obzir dolazi medikamentno liječenje. Farmakoterapija višestruko povećava broj osoba u kojih se postiže i u dužem periodu održava postignuta niža tjelesna težina. Na raspolaganju su dva lijeka, sibutramin i orlistat, koji omogućuju smanjenje tjelesne težine za oko 10% i održavanje postignute tjelesne težine u periodu u kojem se lijek uzima. Nerijetko je u liječenju debljine potrebna i pomoć psihijatra zbog manifestne depresije. U bolesnika u kojih sve navedene metode nisu dale željene rezultate, a ugroženi su komplikacijama debljine, izvode se barijatrijske operacije želuca kojima se postiže učinkovito smanjenje tjelesne težine. Međutim, čak i nakon barijatrijskih operacija i značajnog početnog mršavljenja, neki se bolesnici kasnije opet udebljaju, pa je potreban stalan napor u održavanju postignute niže tjelesne težine. U tome je od pomoći i razumijevanje i pomoć obitelji, uže okoline, kao i šire društvene zajednice.

Kratice / Abbreviations:

IL 6 = interleukin (inteleukin 6),
PAI-1= plasminogen activator inhibitor type 1 (tip 1 inhibitora aktivatora plazminogena)
AT1-R = angiotensin II type 1 receptor (tip 1 receptora angiotenzina II)
βR = beta receptor (beta-receptor)
G-R = glucocorticoid receptor (glukokortikoidni receptor)
A-R = androgen receptor (androgeni receptor)
PPARγ1 = peroxisome proliferator-activated receptor gamma type 1 (tip 1 gama-receptora aktiviran proliferatorom peroksisoma)
ENPP1 = ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (ektonukleotidna pirofosfataza/fosfodiesteraza 1)
5-HT 2A receptor = 5 hydroxytryptamine 2A receptor (5-hidroksitriptamin 2A-receptor)
CR1 = cannabinoid receptor 1 (kanabinoidni receptor tip 1)
SCD1 = stearoyl-coenzyme A desaturase (stearoil-koenzim A-desaturaza)
UCP1 = uncoupling protein-1 (nevezani protein tip 1)
L-R = leptin receptor (leptinski receptor)
MTHFR = methylenetetrahydrofolate reductase (reduktaza metilentetrahidrofolata)

GPCR = G protein-coupled receptor (receptor vezan na G-protein)

IR = insulin receptor (inzulinski receptor)

GH-R = growth hormone receptor (receptor hormona rasta)

PRL-R = prolactin receptor (prolaktinski receptor)

TSH-R = thyrotropin receptor (tireotropinski receptor)

CRH-R1 = corticotropin-releasing hormone receptor-1 (tip 1 receptora hormona koji oslobađa kortikotropin)

CRH-R2 = corticotropin-releasing hormone receptor-2 (tip 2 receptora hormona koji oslobađa kortikotropin)

gastrin/CCKB-R = gastrin/cholecystokinin B receptor (receptor gastrina i kolecistokinina tipa B)

GLP-1 R = glucagon-like peptide-1 receptor (receptor tipa 1 peptida slična glukagonu)

IL-6 R = interleukin 6 receptor (receptor interleukina 6)

TNF-α R = tumor necrosis factor-alpha receptor (alfa--receptor čimbenika raspada tumora)

TGFβ = transforming growth factor-beta1 (beta 1-transformirajući čimbenik rasta)

VDR = vitamin D receptor (receptor vitamina D)

TH-R = thyroid hormone receptor (receptor tiroidnih hormona)

E-R= estrogen receptor (estrogenski receptor)

P-R = progesterone receptor (progesteronski receptor)

αR = alpha receptor (alfa-receptor)

MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1 (monocitni kemoprivlačni protein tipa 1)

CFB = complement factor B (faktor B komplementa)

ASP = acylation stimulating protein (protein koji stimulira prijenos acilnih skupina)

FAT/CD36 = fatty acid translocase (translokaza masnih kiselina)

LPL = lipoprotein lipase (lipoproteinska lipaza)

ATGL = adipose tissue triglyceride lipase (trigliceridna lipaza masnog tkiva)

HSL = hormone sensitive lipase (lipaza senzitivna na hormon)

GPX-3 = glutathione peroxidase 3 (tip 3 peroksidaze glutationa)

RBP-4 = retinol binding protein 4 (tip 4 proteina koji veže retinol)

CETP = cholesteryl ester transfer protein (protein koji prenosi kolesteril ester)

HSD = hydroxysteroid dehydrogenase (hidroksisteroid dehidrogenaza)

vaspin = visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (inhibitor serinske proteaze izoliran iz visceralnoga masnog tkiva)

NPY = neuropeptide Y (neuropeptid Y)

AgRP = agouti-related protein (protein povezan s agutijem)

POMC = propiomelanocortin (propiomelanokortin)

GLP1 = glucagon-like peptide-1 (tip 1 peptida slična glukagonu)

αMSH = α-melanocyte-stimulating hormone (alfa-melanocitni stimulirajući hormon)

MC4R = melanocortin-4 receptor (tip 4 melanokortinskog receptora)

MC3R = melanocortin-3 receptor (tip 3 melanokortinskog receptora)

BRS3 = bombesin receptor subtype 3 (podtip 3 receptora za bombezin)

APPL1 = adaptor protein containing PH domain, PTB domain and leucine zipper motif 1 (adaptorski protein koji sadržava PH-domenu, PTB-domenu i leucin zatvarač motiv 1)

LITERATURA

1. WHO, Fact sheet N°311. 2006 September.
2. *James WPT, Rigby N, Leach R.* The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2004;11:3–8.
3. *American Heart Association.* Heart Disease and Stroke Statistics – 2008 Update. Dallas: American Heart Association; 2008.
4. *Heim I, Leontić K, Gostović MJ.* Obesity and overweight in Croatia. Acta Med Croat 2007;61(3):267–73.
5. *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).* Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). JAMA 2001;285:2486–97.
6. The IDF consensus Worldwide definition od the metabolic syndrome. Internat Diabet Fed Vol 2005;2005.
7. *Alberti KG, Zimmet P, Shaw J and for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group.* The metabolic syndrome – a new worldwide definition. Lancet 2005;366(9491):1059–62.
8. *Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E i sur.* Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. Am J Epidemiol 1995;141:1117–27.
9. *Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens ChM i sur.* Women abdominal adiposity and coronary heart disease in women. JAMA 1998;280(21): 1843–8.
10. *Vohl MC, Sladek R, Robitaille J i sur.* A survey of genes differentially expressed in subcutaneous and visceral adipose tissue in men. Obes Res 2004;12(8):1217–22.
11. *Linder K, Arner P, Flores-Morales A, Tollet-Egnell P, Norstedt G.* Differentially expressed genes in visceral or subcutaneous adipose tissue of obese men and women. J Lipid Res 2004;45(1):148–54.
12. *Arner P.* Hunting for human obesity genes? Look in the adipose tissue! Int J Obes Relat Metab Disord 2000;24(Suppl. 4):57–62.
13. *Ambrosini G, Nath AK, Sierra-Honigmann MR, Flores-Riveros J.* Transcriptional activation of the human leptin gene in response to hypoxia. Involvement of hypoxia-inducible factor 1. J Biol Chem 2002;277: 34601–09.
14. *Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E i sur.* Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. Science 2004;306:457–61.
15. *Kurata A, Nishizawa H, Kihara S i sur.* Blockade of angiotensin II type-1 receptor reduces oxidative stress in adipose tissue and ameliorates adipocytokine dysregulation. Kidney Int 2006;70(10):1717–24.
16. *Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K i sur.* Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. Diabetes 2007;56(4):901–11.
17. *Okura T, Koda M, Ando F, Niino N, Ohta S, Shimokata H.* Association of polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene with body fat distribution. Int J Obes Relat Metab Disord 2003;27(9):1020–7.
18. *Dieudonne MN, Pecquery R, Boumediene A, Leneveu MC, Giudicelli Y.* Androgen receptors in human preadipocytes and adipocytes: regional specificities and regulation by sex steroids. Am J Physiol 1998;274(6 Pt 1):C1645–52.
19. *Van Rossum EF and Lamberts SW.* Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. Recent Prog Horm Res 2004;59:333–57.
20. *Li LL, Ma XL, Ran JX i sur.* Genetic polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 Pro12Ala on ethnic susceptibility to diabetes in Uygur, Kazak and Han subjects. Clin Exp Pharmacol Physiol 2008;35(2):187–91.
21. *González-Sánchez JL, Zabena C i sur.* Variant rs9939609 in the FTO gene is associated with obesity in an adult population from Spain. Clin Endocrinol 2008 Jun 27.
22. *González-Sánchez JL, Zabena C, Martínez-Larrad MT, Martínez-Calatrava MJ, Pérez-Barba M, Serrano-Ríos M.* Association of ENPP1 (PC-1) K121Q polymorphism with obesity-related parameters in subjects with metabolic syndrome. Clin Endocrinol 2008;68(5):724–9.
23. *Ying S, Liu XM, Sun YM, Pan SH.* Genetic polymorphism c.1438A>G of the 5-HT(2A) receptor is associated with abdominal obesity in Chinese Northern Han population. Mol Biol Rep 2009;36(1):91–5.
24. *Peeters A, Beckers S, Mertens I, Van Hul W, Van Gaal L.* The G1422A variant of the cannabinoid receptor gene (CNR1) is associated with abdominal adiposity in obese men. Endocrine 2007;31(2):138–41.
25. *Warensjö E, Ingelsson E, Lundmark P i sur.* Polymorphisms in the SCD1 gene: associations with body fat distribution and insulin sensitivity. Obesity 2007;15(7):1732–40.
26. *Sramkova D, Krejbichova S, Vcelak J i sur.* The UCP1 gene polymorphism A-3826G in relation to DM2 and body composition in Czech population. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007;115(5):303–7.
27. *Fairbrother UL, Tankó LB, Walley AJ, Christiansen C, Froguel P, Blakemore AI.* Leptin receptor genotype at Gln223Arg is associated with body composition, BMD, and vertebral fracture in postmenopausal Danish women. J Bone Miner Res 2007;22(4):544–50.

28. *Katsuda Y, Asano A, Murase Y i sur.* Association of genetic variation of the adiponectin gene with body fat distribution and carotid atherosclerosis in Japanese obese subjects. J Atheroscler Thromb 2007;14(1):19–26.
29. *Zhang XL, Jiang X, Liu YP, Du HR, Zhu Q.* Identification of Avai polymorphisms in the third intron of GH gene and their associations with abdominal fat in chickens. Poult Sci 2007;86(6):1079–83.
30. *Di Renzo L, Bigioni M, Bottini FG i sur.* Normal Weight Obese syndrome: role of single nucleotide polymorphism of IL-15R alpha and MTHFR 677C->T genes in the relationship between body composition and resting metabolic rate. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2006;10 (5):235–45.
31. *de Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez-Sagrado M, Conde R.* Relation of Trp64Arg polymorphism of beta3-adrenoreceptor gene with cardiovascular risk factors in presurgical morbidly obese patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2006;10(5):235–45.
32. *Fang QC, Jia WP, Gao F i sur.* Association of variants in APPL1 gene with body fat and its distribution in Chinese patients with type 2 diabetic mellitus. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2008;5;88(6):369–73.
33. *Zillikens MC, Yazdanpanah M, Pardo LM i sur.* Sex-specific genetic effects influence variation in body composition. Diabetologia 2008;51 (12):2233–41.
34. *Horber FF, Ruber B, Thomi FA, Jensen EX, Haeger P.* Effect of sex and age on bone mass, body composition, and fuel metabolism in humans. Nutrition 1997;13:424 –534.
35. *Olefsky JM, Jen P, Reaven GM, Alto P.* Insulin binding to isolated human adipocytes. Diabetes 1974;23(7):565–71
36. *Gavin JR 3rd, Saltman RJ, Tollefsen SE.* Growth hormone receptors in isolated rat adipocytes. Endocrinology 1982;110(2):637–43.
37. *Spooner PM, Chernick SS, Garrison MM, Scow RO.* Development of lipoprotein lipase activity and accumulation of triacylglycerol in differentiating 3T3-L1 adipocytes. Effects of prostaglandin F2alpha, 1-methyl-3-isobutylxanthine, prolactin, and insulin. J Biol Chem 1979;25; 254(4):1305–11.
38. *McAveney KM, Gimble JM, Yu-Lee L.* Prolactin receptor expression during adipocyte differentiation of bone marrow stroma. Endocrinology 1996;137(12):5723–6.
39. *Kitabgi P, Rosselin G, Bataille D.* Interactions of glucagon and related peptides with chicken adipose tissue. Horm Metab Res 1976;8(4): 266–70.
40. *Tate RL, Holmes JM, Kohn LD, Winand RJ.* Characteristics of a solubilized thyrotropin receptor from bovine thyroid plasma membranes. J Biol Chem 1975;25;250(16):6527–33.
41. *Seres J, Bornstein SR, Seres P i sur.* Corticotropin-releasing hormone system in human adipose tissue. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(2): 965–70.
42. *Attoub S, Levasseur S, Buyse M i sur.* Physiological role of cholecystokinin B/gastrin receptor in leptin secretion. Endocrinology 1999;140 (10):4406–10.
43. *Valverde I, Mérida E, Delgado E, Trapote MA, Villanueva-Peñacarrillo ML.* Presence and characterization of glucagon-like peptide-1(7-36) amide receptors in solubilized membranes of rat adipose tissue. Endocrinology 1993;132(1):75–9.
44. *Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S i sur.* Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. Biochim Biophys Acta 2001:1538:162–71.
45. *Feldman D, Loose D.* Glucocorticoid receptors in adipose tissue. Endocrinology 1977;100(2):398–405.
46. *Kawada T, Kamei Y, Sugimoto E.* The possibility of active form of vitamins A and D as suppressors on adipocyte development via ligand-dependent transcriptional regulators. Int J Obes Relat Metab Disord 1996; 20 Suppl 3:S52–7.
47. *Ciaraldi TP, Marinetti GV.* Hormone action at the membrane level. VIII. Adrenergic receptors in rat heart and adipocytes and their modulation by thyroxine. Biochim Biophys Acta 1978;541(3):334–46.
48. *O'Brien SN, Welter BH, Mantzke KA, Price TM.* Identification of progesterone receptor in human subcutaneous adipose tissue. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:509–13.
49. *Bai Y, Zhang S, Kim KS, Lee JK, Kim KH.* Obese gene expression alters the ability of 30A5 preadipocytes to respond to lipogenic hormones. J Biol Chem 1996;271:13939–42.
50. *Päth G, Bornstein SR, Gurniak M i sur.* Human breast adipocytes express interleukin-6 (IL-6) and its receptor system: increased IL-6 production by beta-adrenergic activation and effects of IL-6 on adipocyte function. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(5):2281–8.
51. *Yamaguchi M, Murakami T, Tomimatsu T i sur.* Autocrine inhibition of leptin production by tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) through TNF-alpha type-I receptor in vitro. Biochem Biophys Res Commun 1998;244(1):30–4.
52. *Fain JN and Garcia-Shinz JA.* Adrenergic regulation of adipocyte metabolism. J. Lipid Res 1983;24:945–66.
53. *Tavernier G, Barbe P, Galitzky J i sur.* Expression of beta3-adrenoceptors with low lipolytic action in human subcutaneous white adipocytes. J Lipid Res 1996;37(1):87–97.
54. *Kuo LE, Kitlinska JB, Tilan JU i sur.* Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. Nat Med 2007;13:803–11.
55. *Zhang YY, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog. Nature 1994;372:425–32.
56. *Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K.* cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). Biochem Biophys Res Commun 1996;221(2):286–9.
57. *Arita Y, Kihara S, Ouchi N i sur.* Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. Biochem Biophys Res Commun 1999;257(1):79–83.
58. *Steppan CM, Brown EJ, Wright CM i sur.* A family of tissue-specific resistin-like molecules. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98(2):502–6.
59. *Hida K, Wada J, Eguchi J i sur.* Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:10610–5.
60. *Greenberg AS, Egan JJ, Wek SA, Garty NB, Blanchette-Mackie EJ, Londos C.* Perilipin, a major hormonally regulated adipocyte-specific phosphoprotein associated with the periphery of lipid storage droplets. J Biol Chem 1991;266(17):11341–6.
61. *Samad F, Yamamoto K, Pandey M, Loskutoff DJ.* Elevated expression of transforming growth factor-b in adipose tissue from obese mice. Mol Med 1997;3:37–48.
62. *Greenberg AS, Kimmel AR, Jablons D.* Secretion of interleukin-6 by isolated rat adipocytes. Proceedings of the 71st Annual Meeting of the Endocrine Society 1989:267.
63. *Vague P, Juhan-Vague I, Aillaud F i sur.* Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level, and relative body weight in normal and obese subjects. Metabolism 1986;35(3):250–3.
64. *Peake PW, O'Grady S, Pussell BA, Charlesworth JA.* Detection and quantification of the control proteins of the alternative pathway of complement in 3T3-L1 adipocytes. Eur J Clin Invest 1997;27(11):922–7.
65. *Lee DK, George SR, O'Dowd B.* Unraveling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity. Trends Pharmacol Sci 2006;27:190–4.
66. *Van Harmelen V, Ariapart P, Hoffstedt J, Lundkvist I, Bringman S, Arner P.* Increased adipose angiotensinogen gene expression in human obesity. Obes Res 2000;8:337–41.
67. *Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M i sur.* Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science 2005;307: 426–30.
68. *Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J i sur.* Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. Endocrinology 2007; 148:4687–94.
69. *Paglialunga S, Schrauwen P, Roy C i sur.* Reduced adipose tissue triglyceride synthesis and increased muscle fatty acid oxidation in C5L2 knockout mice. J Endocrinol 2007;194(2):293–304.
70. *Fain JN, Buehrer B, Bahouth SW, Tichansky DS, Madan AK.* Comparison of messenger RNA distribution for 60 proteins in fat cells vs the nonfat cells of human omental adipose tissue. Metabolism 2008;57(7): 1005–15.
71. *Skopkova M, Penesova A, Sell H i sur.* Protein array reveals differentially expressed proteins in subcutaneous adipose tissue in obesity. Obesity 2007;15:2396–406.
72. *Zechner R, Moser R, Newman TC, Fried SK, Breslow JL.* Apolipoprotein E gene expression in mouse 3T3-L1 adipocytes and human adipose tissue and its regulation by differentiation and lipid content. J Biol Chem 1991;266(16):10583–8.
73. *Taleb S, Lacasa D, Bastard JP i sur.* Cathepsin S, a novel biomarker of adiposity: relevance to atherogenesis. FASEB J 2005;19(11):1540–2.
74. *Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM.* Does central obesity reflect »Cushing's disease of the omentum«? Lancet 1997;349(9060):1210–3.
75. *Cone RD.* The central melanocortin system and energy homeostasis. Trends Endocrinol Metab 1999;10(6):211–6.
76. *Mizuno TM and Mobbs CV.* Hypothalamic agouti-related protein messenger ribonucleic acid is inhibited by leptin and stimulated by fasting. Endocrinology 1999;140(2):814–7.
77. *Stanley BG, Kyrkouli SE, Lampert S, Leibowitz SF.* Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: a powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. Peptides 1986;7(6):1189–92.
78. *Weyer C, Funahashi T, Tanaka S i sur.* Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(5):1930–5.
79. *Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC i sur.* NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. Hepatology 2002;35(2):373–9.
80. *Hida K, Wada J, Eguchi J i sur.* Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:10610–15.
81. *Sheng CH, Di J, Jin Y i sur.* Resistin is expressed in human hepatocytes and induces insulin resistance. Endocrine 2008;33:135–43.

82. *Greenberg AS, Egan JJ, Wek SA, Garty NB, Blanchette-Mackie EJ, Londos C.* Perilipin, a major hormonally regulated adipocyte-specific phosphoprotein associated with the periphery of lipid storage droplets. J Biol Chem 1991;266:11341–6.
83. Joint World Health Organization/Food and Agriculture Organization Expert Consultation Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. WHO Technical Report Series no. 916. WHO: Geneva 2003.
84. *Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N i sur.* Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. Fertil Steril 2004;82:863–70.
85. *Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD.* The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. J Rheumatol 1996;23:1221.
86. *Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Williams SM, Manning PJ.* Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study. J Pediatr 2001;139(4): 509–15.
87. *Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH.* Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. JAMA 2005;293: 1861–67.
88. *Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow Rcet AL.* A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. N Engl J Med 2005;352(11):1138–45.
89. *Jelčić J, Koršić M, Hrvatsko društvo za debljinu.* Hrvatski nacionalni konsenzus o dijagnostici i liječenju debljine. Liječ Vjesn 2007;129 (3–4):51–3.

* * *

Prikaz knjige
Book review

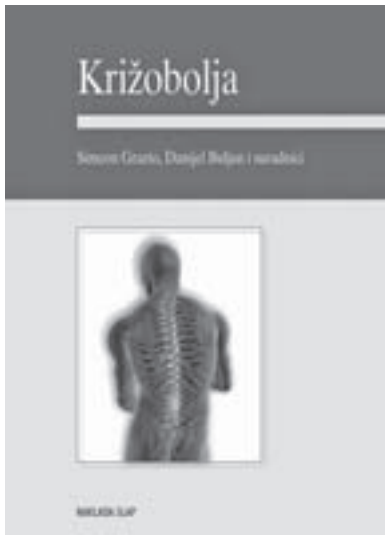
Simeon Grazio i Danijel Buljan: KRIŽOBOLJA, Naklada Slap, 504 stranice, 27 tablica, 112 slika, tvrdi uvez, dvobojni tisak, dimenzije 175 × 245 mm, ISBN 978-953-191-368-3, CIP 680090

Križobolja je i dandanas enigma koja opterećuje i pojedinca i zajednicu. Ima visoku pojavnost (prema nekim podacima čak do 80% ljudi uopće tijekom života ima barem jedan napadaj križobolje), često recidivira, a prelazak u kroničnu križobolju povezan je sa značajnom onesposobljenošću. Najčešći je uzrok ograničenja aktivnosti u dobi do 45 godina, pa je velik socijalno-medicinski, a u konačnici i ekonomski problem. Pristup pacijentu s križoboljom posljednjih se dvadesetak godina stubokom promijenio. Od isključivo somatskog stajališta, uključeni su psihološki i socijalni aspekti, a nasuprot stavu da treba ležati, pacijentu se danas preporučuje da mirovanje maksimalno izbjegava i ograniči na najviše 2–3 dana, jer su kliničke studije pokazale da je tako oporavak brži.

Fizijatar-reumatolog prof. dr. sc. Simeon Grazio i psihijatar prof. dr. sc. Danijel Buljan s grupom suradnika prihvatili su se ozbiljnog i odgovornog zadatka pišući knjigu o križobolji. Ozbiljnog i odgovornog zbog niza teškoća u samoj definiciji križobolje, razumijevanju etiopatogeneze, racionalnosti dijagnostičkih postupaka, odabiru načina liječenja i procjene učinka. Zadatak je izuzetno težak i zato što je križobolja bremenita isprepletenim somatskim i psihičkim/psihološkim čimbenicima oko kojih ni danas nemamo potpunog suglasja. Da bi rezultat bio relevantan, traženi su i analizirani podaci temeljeni na dokazima, što uopće nije lak posao jer nisu uvijek dostupni, a i kad jesu, teškoće su u njihovoj nepristranosti i interpretaciji. Unatoč postojanju brojnih i novih dijagnostičkih metoda, u najvećeg broja pacijenata ne možemo sa sigurnošću utvrditi uzrok križobolje, a unatoč novim modelima procjene ishoda ne možemo uvijek egzaktno evaluirati učinke mnogobrojnih terapijskih postupaka (nefarmakoloških, farmakoloških i operacijskih).

Ukupno je 19 autora u ovom opsežnom djelu od 504 stranice (33 poglavlja, 112 slika i 27 tablica) prvi put u nas pregledno obuhvatilo sve relevantne probleme križobolje – epidemiologiju, etiopatogenezu, kliničku sliku, dijagnostiku, liječenje, prevenciju i radnu sposobnost sa somatskog i psihološkog/psihijatrijskog pogleda.

Tom zahtjevnom zadatku donekle su različito odgovorili, pa poglavlja nisu posve ujednačena opsegom u odnosu na značenje svakog pojedinog, ali to u konačnici ne umanjuje



vrijednost knjige, jer su autori pokazali poznavanje problematike o kojoj su pisali i iznjedrili vrijedno edukacijsko-znanstveno štivo. Knjiga je rezultat znanja i iskustva stručnjaka iz različitih područja medicine koji se bave liječenjem pacijenata s križoboljom, a većina autora objavila je više stručnih i znanstvenih radova iz područja kroničnih bolnih poremećaja, uključivo i križobolju. Upravo suradnjom dvojice glavnih autora i urednika, od kojih se jedan bavi somatskim, a drugi psihološkim aspektima križobolje ostvareno je djelo u kojem je, potkrijepljeno znanstvenim činjenicama, kao rijetko kad naglašen biopsihosocijalni model i holistički pristup križobolji.

Knjiga je namijenjena širem krugu čitatelja, stručnjaka koji se bave problematikom križobolje, primarno liječnicima, kao što su fizijatri, reumatolozi, neurolozi, psihijatri, radiolozi, neurokirurzi, kirurzi i ortopedi te liječnici obiteljske medicine, ali će biti korisno štivo i za širok spektar drugih stručnjaka, kao što su fizioterapeuti, radni terapeuti, medicinske sestre i dr. U knjizi su ponuđeni i brojni praktični savjeti, koji će pomoći kliničarima u svakodnevnom radu s pacijentima koji imaju križobolju, ali može poslužiti i kao polazište za istraživanja.

Vjerujem da će ova knjiga, kao referentno štivo u području križobolje, naći put do svih onih koji skrbe za pacijente s križoboljom.

Prof. dr. sc. Božidar Ćurković

UDRUŽENJE LIJEČNIKA HRVATSKOG PRIMORJA I GORSKOG KOTARA

MEDICAL ASSOCIATION OF THE CROATIAN COAST AND GORSKI KOTAR

VJEKOSLAV BAKAŠUN, ALEKSANDRA FRKOVIĆ*

Deskriptori: Medicinska društva – povijest; Hrvatska

Sažetak. U Sušaku je 2. listopada 1936. u prostorijama Banovinske bolnice osnovano Udruženje liječnika za Hrvatsko promorje i Gorski kotar. Na području tadašnjeg Kotara Sušak djelovalo je 59 liječnika. Na osnivačkoj skupštini bio je nazočan 41 liječnik, od kojih je 26 glasovalo da će osnovano Udruženje djelovati samostalno, a ne u Hrvatskom liječničkom Zboru u Zagrebu. Za prvog predsjednika izabran je dr. Vladimir Blaž. Tijekom talijanske okupacije u 2. svjetskom ratu rad Udruženja se ugasio. Nakon pet godina stanke djelovanje je obnovljeno na konstituirajućoj sjednici 8. lipnja 1946., a za predsjednika je izabran dr. Zdravko Kučić. U Rijeci je 24. rujna 1947. osnovano Udruženje liječnika Rijeka-Sušak kojemu je predsjednik bio dr. Fran Bakarčić a djelovalo je i dalje kao samostalno. Ovo je Udruženje već sljedeće godine postalo Podružnica Zbora liječnika Hrvatske.

Descriptors: Societies, medical – history; Croatia

Summary. In the Province Hospital Sušak the Medical Association of the Croatian Coast and Gorski kotar was founded on October 2nd, 1936. At that time on the territory of the former District of Sušak there were 59 physicians. The inauguration meeting was attended by 41 physicians and 26 of them voted for the autonomous Association rather than for one within the Croatian Medical Association of Zagreb. Vladimir Blaž, M.D. was the first elected president. During the Italian occupation in the 2nd World War Association's activities were interrupted. After five years of inactivity, the Association was restored at its constituting session held on June 8th, 1946, when Zdravko Kučić, M.D. was elected president. The Medical Association Rijeka-Sušak was founded on September 24th, 1947 and the first elected president was Fran Bakarčić, M.D. It still kept functioning as an autonomous association. The following year the Association became the subsidiary of the Croatian Medical Association.

Liječ Vjesn 2009;131:286–291

Grad Sušak i njegovo šire područje u jednom su se razdoblju svoje povijesti našli stjecajem okolnosti u vrlo nezavidnu položaju. Raspadom Austro-Ugarske Monarhije 1918. godine te nakon potpisivanja međudržavnih ugovora 1924. godine između Kraljevine Italije i Kraljevine Srba, Hrvata i Slovenaca, Sušak je međudržavnom granicom na Rječini odvojen od Rijeke, koja je pripojena Kraljevini Italiji s novim imenom *Fiume*. Sve do nakon Prvoga svjetskog rata Sušak je bio tek oveće naselje na lijevoj obali Rječine, bez potrebnih društvenih sadržaja, jer je stanovništvo sve nužno za zadovoljavanje većine svakodnevnih potreba imalo u Rijeci. Tragičnim događanjima nakon toga rata i stvaranjem međudržavne granice na Rječini stanje se stubokom izmijenilo. Sušak je ostao bez svog prirodnog i društvenog zaleđa. Postali su nedostupni mnogi zajednički sadržaji vezani uz zadovoljavanje svakodnevnih potreba. U novonastalim uvjetima Sušak se morao naglo razvijati i stvarati sadržaje potrebne stanovnicima svakoga grada. Jedan od novonastalih problema bio je i onaj vezan uz provođenje mjera zdravstvene zaštite.

Da bi se stanje olakšalo, donesene su 1925. godine tzv. Nettunske konvencije. Njima su se, stvaranjem nove državne granice, dogovorno rješavali neki društveni odnosi nastali neprirodnim razdvajanjem dvaju susjednih gradova Rijeke i Sušaka. Jedan od tih sporazuma bio je i *»Sporazum o primanju u bolnicu na Rijeci SHS državljana«*.[1] Unatoč donesenim Nettunskim konvencijama u svakodnevnom je životu bilo problema u korištenju bolničkih kapaciteta u Rijeci. Bili su vezani ponajprije uz prelazak državne granice, ali je, normalno, problem bila i jezična barijera, jer mnogi hrvatski bolesnici nisu poznavali talijanski jezik, a u bolnici su radili isključivo talijanski liječnici i talijansko pomoćno osoblje (koji nisu znali, nisu htjeli znati, a da su i znali, nisu tada smjeli govoriti hrvatski jezik).

Djelomično poboljšanje uvjeta zdravstvene zaštite stanovništva Sušaka nastalo je osnivanjem 1. ožujka 1926. godine Doma narodnog zdravlja u Sušaku u kojem su radila tri liječnika (slika 1), a praktički su svi problemi nestali kada je, uz sveopću svečanost političara te građana Sušaka i okolice, 16. prosinca 1934. otvorena zgrada Banovinske bolnice na Sušaku, koja je punim kapacitetom počela raditi početkom 1935. godine (slika 2). Bila je tada najsuvremenija bolnička zgrada u ovom dijelu Europe, s kapacitetom od 200 postelja. Nakon otvorenja dobila je naziv »Banovinska bolnica kralja Aleksandra I.«. Već krajem 1935. godine u bolnici je radilo 12 liječnika. Istodobno su, prema podacima prikupljenim iz raznih izvora, u izvanbolničkoj zdravstvenoj zaštiti na području tadašnjeg Kotara Sušak (područje Hrvat-

* Doc. dr. sc. Vjekoslav Bakašun, dr. med.; prof. dr. sc. Aleksandra Frković, dr. med.

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. V. Bakašun, Ive Šodića 15, 51221 Kostrena

Primljeno 2. listopada 2008., prihvaćeno 17. ožujka 2009.



Slika 1. *Dom narodnog zdravlja u Sušaku*
Figure 1. *Building of the Health Centre in Sušak*



Slika 2. *Zgrada Banovinske bolnice na Sušaku*
Figure 2. *Building of the Banate Hospital in Sušak*

skog primorja, Gorskog kotara te otoka Krka, Raba i Paga sa 143.086 stanovnika prema popisu 1931. godine,) radila 44 liječnika u Okružnom uredu za osiguranje radnika i u privatnoj praksi. Prema tome na ovom je području radilo tada ukupno 59 liječnika, pa je na jednog liječnika dolazilo 2425 stanovnika, što je za tadašnje doba bio iznimno dobar prosjek.

Osnivanje Udruženja liječnika Hrvatskog primorja i Gorskog kotara

Svakako da je ovako značajni broj liječnika na ovom području bio poticaj za osnivanje strukovnog udruženja. Naše je istraživanje potakla novinska vijest objavljena u »Primorskom vjesniku« 14. lipnja 1946. pod naslovom *Obnova liječničkog udruženja.*[1] Iz naslova, kao i teksta (o kojem će biti riječi nešto kasnije) proizlazi da se obnavlja nešto što je već ranije postojalo. Da bismo došli do odgovarajućih podataka, potražili smo u Podružnici HLZ-a Rijeka eventualnu dokumentaciju Udruge, ali tu nije nađen ni jedan trag iz ranijeg razdoblja. Prvi podatak o udruženju liječnika pronađen je u publikaciji *Almanah grada Sušaka* i 1938.[3] u kojem je pod naslovom *Udruženje liječnika* objavljen sljedeći kratki tekst: *Udruženje liječnika za Hrvatsko Primorje i Gorski kotar osnovano je u Sušaku u godini 1937. Pretsjednik je Udruženja dr. Blaž Vladimir.*

Pokušali smo dokumentaciju o tom Udruženju pronaći u Državnom arhivu Rijeka (DAR), ali ni ondje nema podataka o tome. Međutim, bili smo upućeni na publikaciju Hrvatskoga državnog arhiva (HAD) u Zagrebu »Pravila društava 1845.–1945.«[4] u kojoj smo pod natuknicom Sušak u popisu za 1936. godinu našli podatak o postojanju dokumentacije rečenog Udruženja. Uskoro smo dobili presliku te dokumentacije sa svim podacima o osnivanju ovog Udruženja.[5]

Iz zapisnika (osobno potpisanog od članova uprave) saznaje se da je osnivačka skupština održana *U Sušaku, dne 2. oktobra 1936.* Zapisnik te skupštine čini samo jedna, strojem pisana stranica. *Tč. 1/* glasi: *Akcioni odbor /Dr. Novak, Dr. Bakotić/ otvaraju prvu sjednicu pozdravivši najprije sve prisutne liječnike želeći im u radu mnogo uspjeha. Bira se dobnog predsjednika Dr. Stipaničić* (riječ *dobnog* označava najstarijeg nazočnog op. a.).

Tč 2/ Kao prva tačka dnevnog reda je pitanje, dali će novoosnovani klub biti samostalno društvo ili pododbor Zbora liječnika u Zagrebu. Nakon diskusije, u kojoj sudjeluju Dr. Car, Dr. Andrić i Dr. Švalba, prelazi se na glasanje i od 41 liječnika – 26 ih glasa za samostalnost.

Ovo je ključni podatak koji se odnosi na članstvo ovog *Kluba* (u kasnijim tekstovima nazivan Udruženje) u *Zboru liječnika u Zagrebu,* kako je u zapisniku navedeno. Odluka je bila donesena gotovo dvotrećinskom većinom nazočnih liječnika. Kao što je već prije navedeno te je godine na ovom području djelovalo 59 liječnika, pa je 41 nazočan na ovoj osnivačkoj sjednici bio zaista reprezentativni skup liječnika ovog područja, što upućuje na to da su bili zainteresirani za osnivanje ovog Udruženja. Iako nije u zapisniku navedeno, iz kasnijih se spisa može utvrditi da je ova skupština održana u prostorijama bolnice u Sušaku. To je i logično, jer je tada ova bolnica uz Dom narodnog zdravlja Sušak bila najveća zdravstvena ustanova s najvećim brojem liječnika na jednome mjestu. Što je nazočne motiviralo da se opredijele za samostalno djelovanje, a da ne budu pododbor Zbora liječnika, danas nije poznato, nigdje nije zapisano, a sudionici te skupštine više nisu živi.

U zapisniku dalje piše: *Tč. 3/Prelazi se na biranje uprave, koja će po mišljenju većine biti zasada privremena dok ne sastavi pravila, koja moraju na odobrenje policije, a tek po odobrenju pravila, sadanja privremena uprava preći će automatski u stalnu. Lista akcionog odbora primljena je per acclamationem: Pretsjednik: Dr. Blaž; Potpredsjednik: Dr. Bakarčić; Tajnik I: Dr. Berger; Tajnik II: Dr. Kučić; Blagajnik: Dr. Petrušić; Odbornici: Dr. Delić, Dr. Emili, Dr. Peteh, Dr. Andrić; Revizori: Dr. Feretić, Dr. Kosić; Časni sud: Dr. Stipaničić, Dr. Komljenović, Dr. Ivan Sobol.*

Prelazi se na čitanje pravila koja će se predati na odobrenje policiji.

Utvrđuje se veličina članarine: liječnici bez privatne prakse 30. Din. godišnje; liječnici sa privatnom praksom 60. Din. godišnje.

Zapisnik i Pravila poslana su policiji na odobrenje. Ovaj dopis, kao i svako daljnje dopisivanje u svezi s reguliranjem pravnog statusa Udruženja uvijek su išli posredstvom Gradske policije na Sušaku. Prvi je odgovor bio prilično brz i glasio je:

Kr. banska uprava savske banovine – Zagreb uputila je dopis *23. oktobra 1936. Pretstojništvu gr. policije na Sušaku. Vraća se time, da se pozovu osnivači da u svojim pravilima stave odredbu o načinu prijema u članstvo i da pritom stave: »Neprimljenom je dužan upravni odbor izdati pismeno i obrazloženo rešenje s pravom žalbe na glavnu skupštinu.*

Preporuča se nadalje, da se u pravilima reč »oblast« zamijeni rečju »vlast«.

Potom akt ovamo povratiti na dalji nadležni postupak.

Već je *6. novembra 1936.* održana nova *glavna skupština* na kojoj je jedina točka dnevnog reda bio prijedlog da se *predlože sljedeće promjene u pravilima:*

čl. 7. »Članom Udruženja može postati svaki doktor medicine ako ga upravni odbor primi. Neprimljenom je dužan upravni odbor izdati pismeno i obrazloženo riješenje s pravom žalbe na glavnu skupštinu.«

Riječ »oblast« ima se u pravilima promijeniti u »vlast«, koje se moraju prema naređenju Kr. banske uprave Savske banovine u Zagrebu, umetnuti.

Prisutno članstvo prima predloženu promjenu jednoglasno.

U prijedlogu Pravila u dijelu koji se odnosi na prestanak rada Udruženja stajao je, među ostalim, tekst *»ako ga oblast raspusti«.* Onomu koji je odobravao pravila ovo se, izgleda, nije svidjelo, jer, vjerojatno, oblast je niža i točno određena razina vlasti, pa je bolje zamijeniti riječju *»vlast«,* jer bi u tom slučaju donošenje odluke o prestanku djelovanja bilo omogućeno vlasti na bilo kojoj razini.

Nova pravila su, opet putem Gradske policije Sušak, odaslana na odobrenje.

Kraljevska banska uprava Savske banovine – Upravno odelenje je 22. novembra 1936, Predmet: Udruženje liječnika Hrvatskog Primorja i Gorskog kotara, Sušak, osnivanje, odaslalo *Kraljevskoj banskoj upravi, odelenje socijalne politike i nar. zdravlja* dopis: *Čast je dostaviti jedan primjerak pravila gori pomenutog udruženja s molbom za mišljenje. Hitno je.*

Kraljevska banska uprava, odelenje socijalne politike i nar. zdravlja je *dne 5. decembra 1936.* Predmet kao gore odaslalo *Upravnom odelenju banske uprave II. Zagreb* sljedeći dopis: *Čast mije priopćiti da nemam prigovora protiv osnivanja ovog udruženja, niti protiv sadržaja pravila.*

Kraljevska banska uprava Savske banovine u Zagrebu je *16./XII. 1936. Pretstojništvu gradske policije Sušak* odaslala sljedeći dopis: *Dostavljaju se dva primjerka odobrenih pravila od kojih imade jedan služiti za tamošnju porabu, a drugi se imade uručiti na ruke pretsednika udruženja.*

Usput treba napomenuti da u izvornom spisu stoji i sljedeći zapis: *Ministarstvu unutrašnjih poslova – Upravnom odelenju – Beograd. Čast je kraljevskoj banskoj upravi odnijeti jedan primjerak danas pod gornjim brojem odobrenih društvenih pravila s molbom na znanje.* Ovaj podatak pokazuje da se, osim u Banskoj upravi Savske banovine, primjerak pravila mora nalaziti i u arhivi ondašnjeg Ministarstva unutrašnjih poslova u Beogradu.

Kada su odobrena pravila uručena predsjedniku Udruženja, nije poznato, ali nije ni bitno. Svakako je to bilo krajem prosinca 1936. godine, pa je donekle shvatljiv i prihvatljiv podatak objavljen u Almanahu grada Sušaka da je ovo Udruženje osnovano 1937. godine, jer je, bez obzira na datum održane osnivačke skupštine, kao i datum odobrenja društvenih pravila, zapravo počelo djelovati prvih dana 1937. godine.

Pravila imaju 38 članaka. Mnoge odredbe su identične s odredbama u pravilima današnjih udruženja. Ipak tekstove nekih odredbi želimo naglasiti.

Čl. 2. Udruženje će njegovati liječničke znanosti, promicati interese narodnog zdravstva i zastupati socijalne, gospodarske, etičke i staleške interese liječnika.

Čl. 22. Godišnja se skupština drži u januaru svake godine.

Čl. 25. Mjesečni se sastanak drži prvi petak u mjesecu, na kojem se: a/ drže znanstvena predavanja, rasprave i demonstracije; b/ raspravljaju staleška pitanja; c/ raspravlja i zaključuje o predlozima odbora ili članova. Kod glasovanja odlučuje apsolutna većina nazočnih članova.

Čl. 28. obrađuje poglavlje *Prestanak Udruženja* u kojem se na kraju određuje: *Kad prestane udruženje, imadu se najprije namiriti svi dugovi Udruženja, a sva imovina prelazi na knjižnicu banovinske bolnice »Kralja Aleksandra I.« u Sušaku.*

Iako su od prethodne (osnivačke) skupštine prošla tek tri mjeseca, prema odredbi čl. 22. Pravila Udruge održana je u siječnju 1937. godine redovita godišnja skupština. Poziv na skupštinu objavio je dnevni tisak »Primorske novine« *19. januara 1937.*[6] pod naslovom *Iz udruženja liječnika Hrvatskog primorja i Gorskog kotara. U petak dne 22. 11937. god. u 18 sati, a u prostorijama Banovinske bolnice održat će se glavna godišnja skupština sa slijedećim dnevnim redom: 1. Pozdrav predsjednika, 2. Izvještaj tajnika, 3. Izvještaj blagajnika, 4. Izvještaj revizionog odbora, 5. Eventualije, 6. Izbor novog odbora. U slučaju nedovoljnog broja prisutnih članova, održat će se skupština u 18.30 sati bez obzira na broj članova, sa istim dnevnim redom.*

Osvrt na održanu skupštinu objavile su »Primorske novine« *26. januara 1937.*[7] pod naslovom *Glavna godišnja skupština »Udruženja liječnika Hrvatskog primorja i Gorskog kotara«. U prostorijama banovinske bolnice održana je 11. o.mj. u 10 i pol sati* (očito da je izvjestitelj pogriješio u datumu, jer je objavljeno da će se skupština održati 22.1. 1937.) *redovna godišnja skupština pod predsjedništvom dr. Blaža, uz prisustvovanje izaslanika policije dr. Šlumpfa. Pošto je iscrpljen dnevni red i dan apsolutorij staroj upravi izabrana je nova uprava koju sačinjavaju slijedeći članovi: predsjednik dr. Blaž, podpredsjednik dr. Bakarčić, tajnik I dr. Kučić, tajnik II dr. Ciulić, blagajnik dr. Petrušić. U odbor su ušli: dr. Emili, dr. Belić, dr. Peteh, dr. Andrić; kao revizori dr. Kosić st. i dr. Feretić. Časni sud: dr. Stipaničić, dr. Komljenović i dr. Sobol st.* Novoizabrani odbor imao je samo jednu promjenu u odnosu na onaj izabran na osnivačkoj skupštini. Usput treba napomenuti da je u tadašnjem razdoblju svakom javnom skupu, a godišnja skupština bila je javni skup, obvezatno prisustvovao predstavnik policije koji je nakon toga Pretstojništvu gradske policije morao podnijeti pisani izvještaj o tijeku i eventualnim događanjima na tom skupu.

»Primorske novine« objavile su *4. februara 1937.*[8] obavijest *U petak 5. II. 1937. u 18 sati a u prostorijama banovinske bolnice, održati će se redoviti mjesečni sastanak sa slijedećim dnevnim redom: 1. Prim. dr. Car: Liječenje »ulcus serpensa« poboljšanom mojom metodom. 2. Prim. dr. Berger: Demonstracije sa ginekološkog odjeljenja. 3. Eventualije.*

»Primorske novine« su *1. aprila 1937*[9] opet objavile poziv *Iz udruženja liječnika Hrvatskog primorja i Gorskog kotara. U petak 2. aprila u 18 sati u prostorijama banovinske bolnice održati će se redovni mjesečni sastanak sa slijedećim dnevnim redom: 1. Demonstracije sa internog odjeljenja: prim. dr. Novak i dr. Kučić, 2. Therapia scrophulosae, prim. dr. Car, 3. Prikaz slučajeva zglobnih resekcija zbog tuberkuloze, prim. dr. Delić, 4. Eventualije.*

Ova dva u novinama objavljena poziva upućuju na to da su se stručni sastanci redovito održavali prvog petka u mjesecu kako je to bilo određeno društvenim pravilima. Posjećenost je sasvim sigurno bila dobra. Je li bilo još ovakvih sastanaka nije poznato, ali zasigurno ih je bilo, no u dostupnom dnevnom tisku nije objavljeno. Nažalost, neka godišta novina nisu dostupna, a članci i obavijesti u novinama za sada su jedini izvor informacija o radu ovog Udruženja. Do-

kumentacije o radu ovog Udruženja nema, iako je sasvim sigurno da je morala postojati u zgradi banovinske bolnice u Sušaku gdje je, vjerojatno, bilo sjedište, no razdoblje rata i tri razne vojske koje su djelovale u toj zgradi dovoljan su razlog da je dokumentacija Udruženja, za te vojske bezvrijedan papir, nestala. Pretpostavljali smo da bi se arhiva Udruženja mogla nalaziti u knjižnici bolnice u Sušaku, ali se i ta knjižnica nekoliko puta selila i na koncu ugasila, pa je i eventualna arhiva vjerojatno zagubljena.

Drugi svjetski rat, talijanska okupacija i aneksija Sušaka i bliže okolice stubokom su izmjenili društveno stanje i, među ostalim, silom prilika ugasili djelovanje ovog Udruženja.

Obnova rada Udruženja nakon 2. svjetskog rata

Novinska vijest koju je pod naslovom *Obnova Liječničkog udruženja* objavio »Primorski vjesnik« br. 314 od 14. lipnja 1946. glasila je:[2]

Dana 8. juna o. g. održana je u prostorijama Okružne bolnice u Sušaku na poziv akcionog odbora konstituirajuća glavna skupština Udruženja liječnika Hrvatskog Primorja i Gorskog Kotara, pa se time nakon stanke od 5 godina nastavlja opet rad na stručnom podizanju liječničkog osoblja ovog okruga. Na toj skupštini izabran je slijedeći upravni odbor: Predsjednik: Kučić Dr. Zdravko; Potpredsjednik I.: Kozulić Dr. Dinko; Potpredsjednik II.: Bakotić Dr. Jakov; Tajnik I.: Gradišnik Dr. Miro; Tajnik II.: Perović Dr. Davor; Blagajnik: Peteh Dr. Josip.

Sasvim je logično da se ova Skupština održala u prostorijama Okružne bolnice u Sušaku, jer je u toj ustanovi bila najveća koncentracija liječnika, a i osnivanje je 1936. godine bilo u toj ustanovi. No, iako je ovo *Udruženje* održalo osnivačku skupštinu u Okružnoj bolnici, sasvim je sigurno da su i liječnici izvanbolničke zdravstvene zaštite prihvatili ideju za obnovu rada ovog udruženja liječnika i pridružili se njegovu radu, jer je ideja o okupljanju i stručnom usavršavanju uvijek bila i ostala prisutna kod liječnika. Na to upućuje i činjenica da su u upravnom odboru bila po tri liječnika iz bolničke i izvanbolničke službe. Osim toga, najveći dio tih liječnika već je i u predratnom razdoblju bio članom tog Udruženja.

U duhu tadašnjega društveno-političkog ozračja članovi ovog Udruženja pokrenuli su nove aktivnosti o čemu je »Primorski vjesnik« *9. listopada 1946.* pod naslovom *Prvi radni izlet sušačkih liječnika u Kastav* objavio sljedeći članak:[10]

U doba kada se uoči izbora za Ustavotvornu Skupštinu N. R. Hrvatske aktivizirao sav naš narod, da bi još jednom dokazao svoju nepokolebivu odanost i vjernost svojoj mladoj Republici Jugoslaviji, liječnici Sušaka okupljeni u liječničkom udruženju za Hrv. Primorje i Gorski Kotar u svom nastojanju da daju još jedan vidni prilog zajedničkim naporima obnove i izgradnje naše zemlje, odlučili su da organiziraju medicinsko-sanitetske ekipe sa zadatkom, da pruže savremenu medicinsku pomoć najpotrebnijim našim oboljelim drugovima radnicima i seljacima u selima i mjestima Primorsko Goranskog okruga.

U tome cilju liječnici specijalisti iz Okružne bolnice i drugih Okružnih zdravstvenih ustanova u Sušaku organiziraju zdravstvenu ekipu, koja je kao svoj prvi cilj odabrala starodrevni Kastav i Kastavštinu.

U nedjelju dne 13. oktobra stići će zdravstvena ekipa u osam sati u jutro u Kastav, gdje će do 12 sati vršiti liječnici specijalisti besplatne preglede za svakog onoga kome su potrebni liječnički savjeti i pomoć. Istoga dana od 1–4 sata poslije podne liječnička ekipa vršiti će besplatne preglede u sv. Mateju. U sastav te ekipe ulaze specijalisti za kirurške bolesti, za unutarnje bolesti i tuberkulozu, za ženske bolesti i porodništvo, za bolesti uha, grla i nosa, za kožne i spolne bolesti, te liječnik higijeničar. Kotarski N. O. Kastav obavijestiti će još posebno uobičajenim načinom narod o mjestu, gdje će ekipa raditi.

Na taj način će liječnici Sušaka uočujući teške zdravstvene prilike našega naroda na selu, najbolje iskoristiti svoje stručne sposobnosti, da pomognu zdravstvenom i kulturnom izdizanju našega naroda.

Koliko god tekst ovoga članka odiše promidžbenim porukama onoga doba, treba naglasiti da su liječnici Sušaka ovu aktivnost istinski prihvatili kao jedan novi oblik približavanja zdravstvene službe narodu. Je li bilo prisile ovoj aktivnosti? Poznavajući osobno najveći dio liječnika specijalista tog doba na Sušaku, skloni smo vjerovati da je ovo bila zaista rado prihvaćena volonterska obveza. Osim toga, praktički svi su ti liječnici bili aktivni sudionici Antifašističke borbe pa je njihovo društveno i političko opredjeljenje bilo u skladu s ovim novim društvenim aktivnostima.

Obnovljeni rad Udruženja nastavio se i održavanjem stručnih sastanaka o čemu svjedoče i sljedeće obavijesti. »Primorski vjesnik« br. 398 od 11. prosinca 1946. godine objavio je poziv za stručni sastanak:

Iz Udruženja liječnika Primorsko-goranskog okruga

U petak 13. o. mj. u 18 sati održati će se redoviti mjesečni sastanak u Okružnoj bolnici u Sušaku. Dnevni red: 1. Dr. Bakotić: Strana tijela oesophagusa; 2. Dr. Perović: Sterilitet žene; 3. Demonstracije: a) kirurških slučajeva, b) internističkih slučajeva; 4. Razno. Tajništvo

»Primorski vjesnik« br. 421 od 16. veljače 1947. godine je također objavio poziv:[12]

Iz liječničkog udruženja Hrvatskog primorja i Gorskog kotara

Redoviti mjesečni sastanak održati će se u subotu 22. II. 1947 u 17.30 u Okružnoj bolnici. Dnevni red: 1. Prim. dr. A. Vukas: Naša iskustva s penicillinom kod gonoreje; 2. Demonstracije interesantnih slučajeva sa odjeljenja; 3. Razno.

Tekstovi ovih dvaju poziva upućuju na to da su se stručni sastanci liječnika održavali redovito svakog mjeseca, pa iako nema pisanih podataka, sasvim je sigurno da su bili dobro posjećeni. Valja pretpostaviti također da su, nakon stanke od pet godina u stručnom uzdizanju, svi liječnici, željni novih znanja i djelovanja u mirnodobskim uvjetima, aktivno sudjelovali u radu ovih stručnih sastanaka. Osim toga, vrlo je vjerojatno daje osim ovih dvaju, bio sazvan još koji *Redoviti mjesečni sastanak,* ali u tisku nismo o tome pronašli obavijesti. Iz tekstova ovih vijesti zaključuje se da su liječnici Hrvatskog primorja i Gorskog kotara i tada, 1946. godine, bili članovi liječničkog udruženja koje nije bilo u sastavu tadašnjeg Zbora liječnika Hrvatske.

Osnivanje Podružnice ZLH-a Rijeka

Netko će se, opravdano, zapitati: zašto je 1946. godine obnovljen rad onog prijeratnog Udruženja liječnika Hrvatskog primorja i Gorskog kotara, a nije odmah osnovana Podružnica Zbora liječnika Hrvatske u Rijeci. Razlog tomu je u pravnome statusu gradova Sušaka i Rijeke tih prvih poratnih godina.

Sušak su 21. travnja 1945., nakon četiri godine talijanske pa njemačke okupacije, oslobodile postrojbe IV. jugoslavenske armije. Fiume (Rijeka) je, nakon 27 godina pod talijanskom upravom, oslobođena 3. svibnja 1945.

Kao prvi poratni akt o granici Jugoslavije prema Italiji potpisan je sa saveznicima *Sporazum o Julijskoj krajini* u

Beogradu 9. lipnja 1945. u kojem je pitanje granica ostavljeno za buduće pregovore. *Devinski sporazum* od 20. lipnja 1945. ostavlja Sušak (i ostala područja koja je Kraljevina Italija anektirala tijekom rata) izvan okupacijskih zona, čime je priznata predratna granica Kraljevine Jugoslavije i Kraljevine Italije, pa je u Sušaku uspostavljena civilna vlast. Područja koja su prije rata bila u sastavu Kraljevine Italije nisu mogla ući u sastav Jugoslavije, nego su dobila status okupiranih područja pod vojnom upravom Jugoslavenske armije (VUJA) i na tom se području nisu primjenjivali jugoslavenski pravni propisi. Ugovor o miru s Italijom zaključen je 10. veljače 1947. godine u Parizu, koji je nakon ratifikacije svih ugovornih strana stupio na snagu 15. rujna 1947. Njime su nekadašnja Fiume (Rijeka) i najveći dio Istre i Slovenskog primorja konačno i međunarodnopravno priznati i državnopravno potvrđeni kao područja matica zemalja Hrvatske i Slovenije u okviru Jugoslavije.[13,14] Iz tog razloga nije tih prvih poratnih godina bilo moguće u Rijeci osnovati Podružnicu HLZ-a, nego je obnovljeno Udruženje liječnika u Sušaku.

Osim toga, gotovo svi talijanski liječnici napustili su Rijeku, bilo zadnjih dana prije oslobođenja ili u razdoblju do 1947. godine do kada su se, kao bivši državljani Kraljevine Italije, morali izjasniti da li žele ostati u Jugoslaviji ili će iskoristiti pravo optiranja za Italiju. Prema tome u Rijeci te prve dvije godine nakon rata nije postojala kritična masa liječnika koja bi mogla (ili željela) osnivati svoje udruženje. Tek popunjavanjem bolnice u Rijeci liječničkim kadrom (poslanim dekretom), uz prije spomenuti stvoreni pravni okvir, sazreli su uvjeti za osnivanje Podružnice Zbora liječnika Hrvatske.

»Riječki list« je *24. septembra 1947.*[15] pod naslovom *Poziv na skupštinu liječnika* objavio ovo: *Podružnica Zbora liječnika Sušak-Rijeka održat će u petak 26. o. mj. u Civilnoj bolnici Rijeka izvanrednu glavnu skupštinu podružnice Zbora liječnika Sušak-Rijeka. Dnevni red: 1. Biranje odbora, 2. Razno.*

U broju od *28. septembra 1947.*[16] objavljena je pod naslovom *Osnovano je Udruženje liječnika Rijeke-Sušaka.* sljedeća vijest koje je nadnevak bio *Rijeka, 27. – Sinoć je održana u biblioteci riječke bolnice skupština udruženja liječnika Hrvatskog Primorja i Gorskog kotara i liječnika grada Rijeke sa zadatkom, da se osnuje sekcija zbora liječnika Hrvatske pod nazivom »Udruženje liječnika Rijeka-Sušak«.*

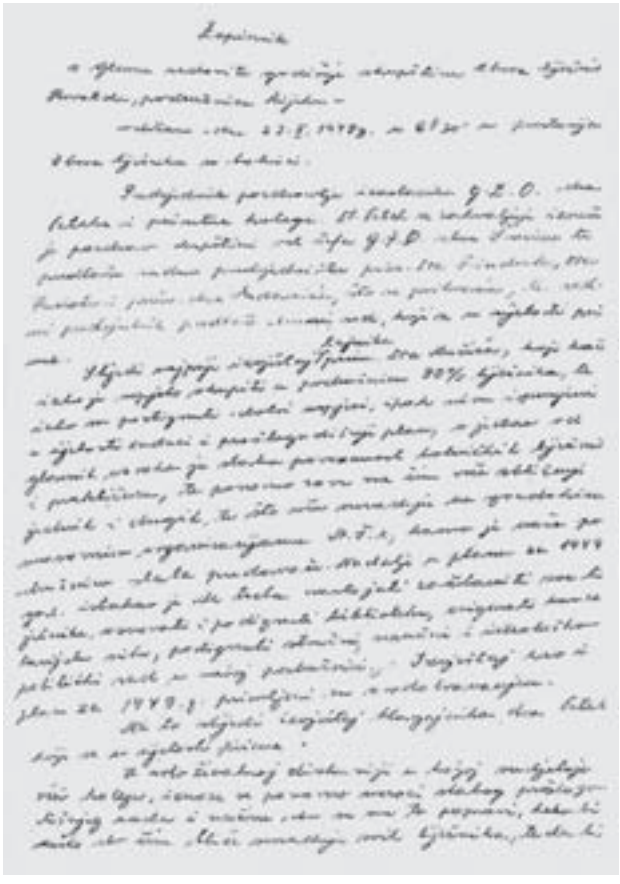
Skupštinu je otvorio predsjednik udruženja liječnika Hrvatskog Primorja i Gorskog kotara i iznio u kratkim crtama glavne principe, koji moraju liječniku, članu novoga društva biti uvijek pred očima: stručna pomoć radnom narodu, jačanje medicinske etike i osjećaja odgovornosti.

Iza prijedloga o izboru radnog predsjedništva i nakon formiranja kandidacionog odbora, izabran je odbor novoga udruženja na čelu s drom Franom Bakarčićem kao predsjednikom. Kao potpredsjednici birani su: dr. Viktor Finderle i dr. Jakov Bakotić. Tajnici su: dr. Kučić, dr. Kozulić i dr. Kalodjera, blagajnici: dr. Peteh i dr. Davor Grgurina, knjižničar: dr. Nada Kovačević, a odbornici: dr. Medanić, dr. Perovič, dr. Švalba, dr. Martini, dr. Padjen, dr. Sučić i dr. Narančić. Nadzorni odbor: dr. Feretić, dr. Jerković i dr. Vukas, dok su u sudu časti dr. Kosić, dr. Ante Grgurina i dr. Markovina.

Na kraju skupštine uzeo je riječ predsjednik dr. Fran Bakarčić, koji se je zahvalio u ime odbora na iskazanom povjerenju, te istakao, da zahvaljujući vrlinama liječnika ovoga kraja, moramo vjerovati u velik uspjeh ovog udruženja. Pozivajući se na visoki naučni nivo i socijalnu svijest liječnika naših zdravstvenih ustanova, uvjeren je, da će udruženje proraditi u pravcu jačanja stručnog nivoa i medicinske etike naših kadrova, te će udruženje nastojati upriličiti niz sastanaka i predavanja sa demonstracijama pojedinih slučajeva što je od svih, a osobito od mladjih liječnika sa zadovoljstvom pozdravljeno. (N.)

Treba također pojasniti zašto je naziv Udruženja bio Rijeka-Sušak, a ne samo Rijeka. Razlog je tomu također pravne naravi. Naime, odluku o sjedinjenju Sušaka i Rijeke je, na prijedlog ovih dvaju gradova, donio Prezidijum Sabora Narodne Republike Hrvatske 27. prosinca 1947. Prema tome u trenutku osnivanja Podružnice još nije bio definiran naziv ovoga grada, koji je tek od datuma te odluke dobio naziv Rijeka.[13]

Nažalost, temeljni dokumenti o osnivanju ove Podružnice, kao ni njezina pravila nisu pronađeni, pa su ovdje citirane novinske vijesti jedini valjani podatak. U dobro sačuvanoj arhivi Podružnice HLZ-a Rijeka[17] prvi pronađeni pisani dokument odnosi se na Glavnu godišnju skupštinu Zbora liječnika Hrvatske – Podružnica Rijeka održanu 23. veljače 1949. na kojoj je tajnik dr. Zdravko Kučić podnio izvješće o radu Podružnice tijekom godine 1948. (slika 3). Na skupštini su bila nazočna 84 člana podružnice što je bilo oko dvije trećine tada svih liječnika na području Rijeke i bivšeg Kotara Sušak. Kada je 13. prosinca 2007. godine održana prosla-



Slika 3. *Zapisnik glavne redovite godišnje skupštine Zbora liječnika Hrvatske – Podružnice Rijeka, koja je održana 23. veljače 1949. (zapisničar dr. Petar Ledić)*

Figure 3. *Minutes from the regular annual assembly of the Croatian Medical Association – Rijeka Subsidiary, which was held on February 23, 1949 (recorder Dr Petar Ledić)*

va šezdesete godišnjice od osnivanja, Podružnica HLZ-a Rijeka imala je 1348 članova.

U povodu ove proslave objavljena je i prigodna monografija pod naslovom *Hrvatski liječnički zbor – Podružnica Rijeka 1947. – 2007.* u kojoj je na 183 stranice opisana povijest Podružnice.[18] Na akademiji je primjerak monografije na svečani način uručen sadašnjem predsjedniku i šestorici živućih ranijih predsjednika Podružnice te najstarijem članu prof. dr. Nikoli Korinu koji je bio nazočan i na osnivačkoj skupštini Podružnice 26. rujna 1947. godine. Tijekom sljedećih mjeseci ovu će monografiju, kao dar, primiti sadašnji članovi Podružnice.

LITERATURA

1. *Bartulović Z.* Propisi o javnozdravstvenoj zaštiti u Nettunskim konvencijama 1925. Acta Fac Med Flum 2000;25(l–2):40–50.
2. *Obnova liječničkog udruženja.* Primorski vjesnik 1946;14:3(col. 4).
3. *Bognolo IT, Violić MF.* Almanah grada Sušaka 1938. Sušak: Turistička biblioteka Jadran, Sušak; 1938, str. 57.
4. *Pravila društava 1845.*–1945. Tematski vodič. Zagreb: Hrvatski državni arhiv; 2000, str. 180.
5. *Hrvatski državni arhiv.* Udruženje liječnika Hrvatskog primorja i Gorskog kotara: SBUO Pov. II 6902 i 8389/1936.
6. *Društvene vijesti.* Iz Udruženja liječnika Hrvatskog primorja i Gor. kotara. Primorske novine 1937 Jan 19;3 (col. 4).
7. *Glavna skupština »Udruženja liječnika Hrvatskog primorja i Gorskog kotara«.* Primorske novine 1937;26:3(col. 1).
8. *Iz Udruženja liječnika Hrvatskog primorja i Gorskog kotara.* Primorske novine 1937;4:3(col. 4).
9. *Društvene vijesti.* Iz Udruženja liječnika Hrvatskog primorja i Gor. kotara. Primorske novine 1937;1:3(col. 4).
10. *Prvi radni izlet sušačkih liječnika u Kastav.* Primorski vjesnik. 1946;9:3 (col. 1–2).
11. *Iz Udruženja liječnika Primorsko-goranskog okruga.* Primorski vjesnik 1946;11:4(col. 4).
12. *Iz liječničkog udruženja Hrvatskog primorja i Gorskog kotara.* Primorski vjesnik 1947;16:5(col. 4).
13. *Bartulović Ž.* Sušak 1919.–1947. Državnopravni položaj grada. Rijeka: Pravni fakultet Sveučilišta u Rijeci, Državni arhiv Rijeka, Adamić Rijeka; 2004. str. 315–343.
14. *Vukas B, ml.* Osimski sporazumi i hrvatsko-talijanski odnosi: pravnopovijesni pogled. Rijeka: Pravni fakultet Sveučilišta u Rijeci – Biblioteka Zavoda za kaznene znanosti Mošćenice; 2007, str. 18–41.
15. *Poziv na skupštinu liječnika.* Riječki list 1947;24:4(col. 1).
16. *Osnovano je Udruženje liječnika Rijeke-Sušaka.* Riječki list 1947;28:6 (col. 1–2).
17. Pismohrana Hrvatskoga liječničkog zbora – Podružnica Rijeka.
18. *Frković A, Bakašun V.* Hrvatski liječnički zbor – Podružnica Rijeka 1947.–2007. Rijeka: Hrvatski liječnički zbor – Podružnica Rijeka; 2007, str.1–183.

* * *

Vijesti
News







Europsko društvo za dječju ortopediju (EPOS) u suradnji sa Hrvatskim društvom za dječju ortopediju (HDDO) Hrvatskoga liječničkog zbora organiziraju 29. godišnji kongres EPOS-a. Kongres će se održati u Zagrebu, u hotelu Westin od 7. do 10. travnja 2010. godine.

Najnovija dostignuća struke biti će prikazana u okviru glavne teme kongresa – gornji ekstremitet. Uz to biti će izloženo približno 80 znanstvenih usmenih priopćenja i stotinjak e-postera o svim područjima dječje ortopedije. Tijekom kongresa će održati poseban tečaj s desetak predavanja najboljih europskih i američkih dječjih ortopeda o Legg-Calvé-Perthesovoj bolesti povodom 100-godišnjice otkrića, kao i dva instrukcijska tečaja o metodama fiksacije kod korektivnih osteotomija i kod osteogenesis imperfecta.

Kako bi što više domaćih zainteresiranih stručnjaka moglo sudjelovati u radu kongresa, HDDO je dogovorio posebne cijene kotizacija:

Za uplatu kotizacije do 14. 2. 2010. godine: 200 eura za studente, stažiste, liječnike koji nisu po specijalizaciji ortopedi i za hrvatske liječnike – ortopede članove EPOS-a, te 300 eura za hrvatske liječnike – ortopede koji nisu članovi EPOS-a. Jednodnevna kotizacija je 100 eura. Sve ostale obavijesti (program sastanka, društveni program i ostale uvjete vezane za registraciju i hotelski smještaj) potražite na www.epos.efort.org/zagreb2010 ili kod tehničkog organizatora www.otours.hr

POSTUPNIK ZDRAVSTVENIH MJERA ZA STARIJE BOLESNIKE S GLAVOBOLJOM

ALGORITHM OF HEALTH CARE MEASURES FOR ELDERLY PATIENTS WITH HEADACHE

NADA TOMASOVIĆ MRČELA*

Nove spoznaje o dijagnostici, liječenju i prevenciji glavobolja u gerijatrijskih osiguranika, bile su glavna tema 157. gerontološke tribine Centra za gerontologiju ZZJZ »Dr. Andrija Štampar« u suradnji s Hrvatskim društvom za gerontologiju i gerijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora (predavačica prof. dr. sc. Vide Demarin i dr. sc. Vlaste Vuković iz Referentnog centra za neurovaskularne poremećaje MZISS RH). S gerontološko-javnozdravstvenog aspekta prikazani su pokazatelji koji upozoravaju na specifične zdravstvene potrebe neurogerijatrijskih bolesnika oboljelih od glavobolja o čemu je vođena rasprava na Gerontološkoj tribini.

Prema gerontološko-javnozdravstvenim pokazateljima za Hrvatsku u 2006. god., koje je prezentirala prim. mr. sc. S. Tomek-Roksandić, voditeljica Referentnog centra MZISS Hrvatske za zaštitu zdravlja starijih osoba, udio bolesnika starijih od 65 godina hospitaliziranih zbog migrene (G43) iznosio je 4,38%, a 11,25% zbog ostalih glavobolja (G44) u ukupnom broju hospitaliziranih bolesnika po pojedinim bolestima epizodnih i paroksizmalnih poremećaja (G40–G47); (G43 N=274; G44 N=729).

Na važnost prepoznavanja i primjerenog zbrinjavanja glavobolja gerijatrijskih osiguranika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti upozorava i udio od 0,26% (N=12) hospitalizacija bolesnika starijih od 65 godina zbog migrena (G43) te 1,79% (N=82) zbog ostalih glavobolja (G44) u skupini ukupno hospitaliziranih bolesnika starijih od 65 godina zbog bolesti živčanog sustava (G00-G99, N=4575) u Hrvatskoj 2006. god.

U raspravi je istaknuta važnost uzimanja detaljne anamneze kod glavobolja starijih osoba i njezine povezanosti s pravilnim dijagnosticiranjem, liječenjem te upućivanjem gerijatrijskih bolesnika na ciljane dijagnostičke pretrage. Nakon zaključka rasprave, radi pravilnog i efikasnog zbrinjavanja glavobolja starijih osoba, ekspertna skupina iz CZG ZZJZ »Dr. Andrija Štampar« u suradnji s prof. dr. sc. Vidom Demarin i dr. sc. Vlastom Vuković, izradila je Postupnik zdravstvenih mjera za starije bolesnike s glavoboljom, koji se sastoji u ovome:

U okviru primjene osnovnih kliničkih vještina, primjerenog uzimanja anamneze i kliničkog pregleda, kod starijih bolesnika s glavoboljama posebna se pažnja posvećuje neurološkom pregledu i razmatranju diferencijalnodijagnostičkih mogućnosti nastanka glavobolja.

Anamneza u gerijatrijskih bolesnika

1. uzeti podatke o sadašnjim glavoboljama,
2. uzeti podatke (karakteristike) o glavoboljama koje su se javljale u mladosti,
3. uzeti podatke o dosadašnjim bolestima,
4. koje sve lijekove gerijatrijski bolesnik uzima,
5. kako su se glavobolje do sada liječile,
6. je li gerijatrijski bolesnik do sada obavljao dijagnostičku obradu i koju u vezi s glavoboljama.

Dijagnostička obrada nije potrebna ako nema promjena u karakteru, intenzitetu i učestalosti glavobolja; pri tom dosadašnju farmakoterapiju nastaviti ili promijeniti u skladu s komorbiditetom u gerijatrijskih bolesnika osobito u odnosu na vodeću dijagnozu.

Dnevnik glavobolja
(ako se radi o primarnim glavoboljama)

Preporučuje se vođenje dnevnika u koji će gerijatrijski bolesnik upisivati:

- datume kada se javlja glavobolja;
- kakvih je karakteristika glavobolja – pulsirajuća, tupa, jakog ili slabog intenziteta;
- smetaju li za vrijeme glavobolje svjetlost, buka i mirisi;
- postoji li mučnina i povraćanje za vrijeme glavobolja;
- je li uzeta terapija i koja te je li djelotvorna.

Ciljana dijagnostička obrada je potrebna

- ako je kod gerijatrijskog bolesnika došlo do promjene u karakteru glavobolje (veća učestalost, jači intenzitet, glavobolja se ne smiruje na analgetike, drugačiji karakter boli, drugačija lokalizacija, duže trajanje i sl.) ili se javljaju akutne, jake glavobolje koje traže hitnu obradu;
- kod svake novonastale glavobolje (koja se javlja prvi put) ili se ponovno javlja nakon dužeg vremena pauze a budi sumnju na sekundarni uzrok.

Dijagnostičke pretrage ako se sumnja na sekundarni uzrok glavobolja gerijatrijskog bolesnika:

1. Laboratorijska obrada (osnovna – KKS, SE, Fe, kreatinin, transaminaze, GUK, lipidogram te ciljana – hormoni štitne žlijezde, reumatološka baterija testova, imunološke pretrage i dr.).
2. Rendgenogram vratne kralježnice – kod okcipitalnih boli ako simptomi nisu tipični za migrensku glavobolju ili glavobolju druge etiologije, npr. zbog oscilacije krvnog tlaka.
3. Pregled ORL – indiciran od nadležnog liječnika ako su simptomi glavobolje atipični za migrenu ili tenzijsku glavobolju, a upućuju na promjene ili bolesti uha, grla i nosa.

* **Centar za gerontologiju, ZZJZ »Dr. Andrija Štampar«** (mr. sc. Nada Tomasović Mrčela, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. N. Tomasović Mrčela, Centar za gerontologiju, ZZJZ »Dr. Andrija Štampar«, Mirogojska c. 16, Zagreb

Primljeno 21. listopada 2008., prihvaćeno 17. siječnja 2009.

4. EEG – ako postoji anamnestički podatak o gubitku svijesti uz glavobolje ili u slučaju kada se klinički jasno radi o nekom obliku epileptičkog napadaja.
5. Pregled okulista (visus, fundus i očni tlak) – kod tenzijskih glavobolja, kod sumnje na glavobolju zbog povišenog intrakranijalnog tlaka (hidrocefalus, idiopatska intrakranijska hipertenzija), zbog glavobolja uzrokovanih ekspanzivnim intrakranijalnim procesima (tumori, metastaze) i dr.
6. Kolorni dopler karotidnih arterija i transkranijalni dopler (TCD) (diferencijalno-dijagnostički razlikovanje TIA-e i aure kod migrene, osobito ako pacijent nikada ranije nije imao auru a sada ima npr. trnce u ruci, licu, poremećaj vida i sl.), kod sumnje na stenozu ili okluziju ekstrakranijalnih i intrakranijalnih krvnih žila.
7. VEP (vidni evocirani potencijali) najčešće indicira specijalist okulist ili neurolog kod različitih poremećaja vida (zamućenja, gubitka vidne oštrine) i sl.
8. CT MOZGA – ako se sumnja na intrakranijalni tumorski proces, kod trauma glave, cerebrovaskularnih poremećaja, diferencijacije kognitivnih smetnja, ekstrapiramidnih poremećaja, kod određenih sumnja na infektivne bolesti SŽS-a.
9. MR MOZGA (ako je CT nalaz nejasan); kod klasterskih glavobolja i trigeminalnih neuralgija.

U dvojbenim ili kompleksnim slučajevima glavobolja kod starijih osoba, odnosno situacija koje nisu obuhvaćene Postupnikom zdravstvenih mjera za starije bolesnike s glavoboljom, liječnik obiteljske medicine prema potrebi će se konzultirati i s drugim specijalistima.

* * *

Prikaz knjige
Book review

Dr. Viljam Bilić: POVIJEST KIRURGIJE

U izdanju Medicinske naklade iz Zagreba i Hrvatske donorske mreže iz Pule izašla je iz tiska knjiga »Povijest kirurgije« pulskog kirurga dr. Viljama Bilića, koji je prije nekoliko godina tragično preminuo.

- *Kirurški odvažno, a opet, tako nekirurški sentimentalno.*
- *Bilićeva je knjiga rukovet duhovitih priča o tome kako je serija ljudi od formata kreirala nove prakse, ponekad suludom hrabrošću i genijalnom iluminacijom.*
- *Ne može se ne skinuti šešir pred slijedom misli koje su odvele medicinu toliko daleko od defetističkog prepuštanja sudbini.*

Iz recenzije prof. dr. sc. Amira Muzura,
Medicinski fakultet u Rijeci



Knjigu je, kao i mnoga dobra djela iz povijesti medicine, pisao liječnik koji se dugi niz godina bavio kirurgijom, intenzivno, predano, sa strašću osobe koja je kirurgiju osjetila, živjela i interpretirala u svim njezinim dimenzijama. Autor je prema njoj imao rijetko viđeni emocionalni i sentimentalni odnos.

Prožeta je humanošću i poštovanjem prema struci, koja tako izravno može pomoći ukloniti bolest i olakšati ljudsku patnju. Dr. Bilić je, vjerujemo, uspio doprijeti do čitatelja na način da mu predoči mukotrpni povijesni put od samih kirurških početaka do današnjih dana.

Lijepim i zanimljivim, dobro odabranim slikama autor je učinio knjigu atraktivnom i cjelovitom. Ovo obogaćuje tekst, predočava razdoblja i ovdje je autor dao svoj istančani osobni doprinos. Indeks imena iz kirurške i medicinske prošlosti upotpunjuje knjigu i osigurava joj cjelovitu vrijednost.

Na osnovi mnogih izvora, ispričao je čarobnu kiruršku priču kroz stoljeća. Ova je knjiga djelo opće vrijednosti i zato će u njoj zanimljivo štivo naći svatko koga zanima kirurgija, medicina, zdravlje i liječenje ljudi, kao opći ljudski i civilizacijski napredak. Knjiga je namijenjena širokom krugu čitatelja, a posebno liječnicima, studentima medicine i učenicima medicinskih škola.

Ponavljajući za života javno svoju odluku da prepusti izdavanje i prava na svoju knjigu Hrvatskoj donorskoj mreži, autor je izražavao potporu nastojanjima koju ova organizacija godinama provodi na području transplantacije, u čemu je i osobno sudjelovao.

Vjerujemo da će ova jedinstvena knjiga postati trajnim dijelom kulturnoga, posebno medicinskoga nacionalnog opusa.

Prim. mr. sc. dr. Igor Povrzanović,
kirurg, stručni urednik

In memoriam
Obituaries

Prof. dr. sc. Nikola Peršić
(6. 12. 1920. – 11. 7. 2009.)



Dana 11. srpnja 2009. g. u Zagrebu je umro prof. dr. Nikola Peršić, veliki čovjek, liječnik i humanist, psihijatar i učitelj, znanstvenik, predsjednik Hrvatskoga liječničkog zbora, osnivač i prvi, a onda i doživotni počasni, predsjednik Akademije medicinskih znanosti Hrvatske. Na vječni počinak ispraćen je 15. srpnja 2009. godine na zagrebačkom groblju Mirogoju, a posljednje riječi zahvale i oproštaja uputili su prof. dr. Vasko Muačević u ime Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, prof. dr. Boško Barac u ime prijatelja i kuratorija Neuropsihijatrijskog kongresa u Puli, prof. dr. Željko Metelko u ime Hrvatskoga liječničkog zbora, prof. dr. Miro Jakovljević u ime Klinike za psihijatriju Medicinskog fakulteta i KBC-a Zagreb i prof. dr. Vlado Jukić u ime Hrvatskoga psihijatrijskog društva i hrvatskih psihijatara. I sam ovaj broj govornika te ustanove i društva u ime kojih su govorili pokazuju veličinu i značenje pokojnog profesora Peršića. O njegovoj veličini i njegovu značenju za hrvatsku medicinu, hrvatsko liječništvo, hrvatsku psihijatriju i hrvatsku medicinsku znanost te njegovo značenje u edukaciji studenata medicine i psihijatara u razdoblju kada psihijatrija postaje znanstvena disciplina govori i činjenica da su još za njegova života, a u povodu njegove osamdesete obljetnice života i 50 godina rada u psihijatriji, njegovi nasljednici i učenici priredili o njemu monografiju pod naslovom »Pola stoljeća NIKOLE PERŠIĆA u hrvatskoj psihijatriji« (Medicinska naklada, Zagreb, 2002. godine).

Prof. dr. sc. Nikola Peršić bio je osebujna ličnost sa širokim spektrom interesa i bogatom biografijom koje nije lako sažeti u okvire uobičajene za rubrike »In memoriam«. Međutim, još je teže, ili je nemoguće, u tim okvirima izložiti i naznake duhovnoga koje je izviralo iz vrlo suptilne duše i slojevite ličnosti pokojnog profesora Peršića.

Profesor Nikola Peršić rođen je 6. prosinca 1920. godine, a umro je 11. srpnja 2009. godine. Djetinjstvo je proveo u Hercegovini, u Trebinju gdje mu je otac službovao. Tu se prvi put, na vrlo osebujan način, susreće i s duševnim bolesnikom. Nakon očeva umirovljenja obitelj se vraća »korijenima«, u Gospić, u Liku (prof. Peršić je uvijek s ponosom isticao svoje ličko podrijetlo). U Gospiću završava gimnaziju. U višim razredima gimnazije razvija poseban interes za psihologiju, filozofiju, povijest, sociologiju, književnost. Nakon gimnazije godine 1940. dolazi u Zagreb i upisuje veterinu, no nakon godinu dana prelazi na medicinu. Godine 1947. završava studij medicine i odmah odlazi na odsluženje vojnog roka. Za to vrijeme zajedno s kasnijim suradnikom i prijateljem u klinici dr. Nenadom Bohačekom volontira na neuropsihijatriji i sluša seminare namijenjene specijalizantima neuropsihijatrije. Već tada je bilo jasno njegovo opredjeljenje za psihijatriju. Ono je u prvom redu proizlazilo iz njegove ličnosti – njegove kozmopolitske, humanističke i socijalne orijentacije. Smatrao je da mu se specijalizacijom iz (neuro)psihijatrije ispunjava težnja da se kao liječnik bavi univerzalnom biti čovjeka i njegovom egzistencijom

Godine 1948. izabran je za asistenta u Neuropsihijatrijskoj klinici Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (danas Psihijatrijskoj klinici KBC-a Zagreb). Specijalizaciju iz neurologije i psihijatrije završio je godine 1952. godine. Odmah nakon dolaska u na kliniku Nikola Peršić pokazuje interes za znanstveni rad. Godine 1960. habilitira se iz predmeta neurologija i psihijatrija radom »O mogućnostima primjene elektrostimulacije u inzulinskoj hipoglikemiji«. Te, 1960. godine Nikola je Peršić izabran za sveučilišnog docenta. Godine 1963. izabran je za izvanrednog, a 1969. za redovitog profesora iz neurologije i psihijatrije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Naslov doktora medicinskih znanosti Nikola Peršić postigao je 1963. doktorskim radom »Hospitalizacija shizofrenih bolesnika«.

Nikola Peršić je od 1952. do 1971. voditelj psihijatrijskog odjela Neurološko-psihijatrijske klinike, a od 1971. do umirovljenja 1986. predstojnik je Psihijatrijske klinike Medicinskog fakulteta i KBC-a (Rebro) Zagreb i pročelnik Katedre za psihijatriju s medicinskom psihologijom i mentalnom higijenom Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Od godine 1970. do 1972. bio je prodekan Medicinskog fakulteta u Zagrebu, a 1981. izabran je za dopisnog člana JAZU.

Nakon umirovljenja 1986. Nikola Peršić i dalje je aktivan u znanstvenome psihijatrijskom i društvenom radu.

Svoj neizbrisivi trag u hrvatskoj psihijatriji ostavio je na nekoliko područja. Prvo se bavio biologijskom psihijatrijom i iz tog područja objavio rezultate vrlo relevantnih istraživanja. Kasnije preuzima lidersku poziciju u području socijalne psihijatrije na kojem daje svoj najveći stručni i znanstveni doprinos. Objavljuje vrijedne radove (objavio je više od 250 stručnih i znanstvenih radova, a uredio je i nekoliko knjiga) iz područja psihijatrijske epidemiologije, rehabilitacije i socioterapije, organizacije psihijatrijske službe, povijesti psihijatrije... Posebna je kvaliteta njegova pristupa u psihijatriji distanciranje od bilo kakve isključivosti te isticanje važnosti i bioloških i psiholoških i socijalnih čimbenika kako u nastanku duševnih poremećaja tako i u njihovu razrješavanju (njegovi mlađi kolege i učenici, govoreći o prof. Peršiću, sa simpatijama su asocirali sintagme kojima se često koristio – »bio-psiho-socijalno«, »multidimenzionalno«, »multifaktorijalno« ...).

Posebnu pozornost posvećivao je odgoju mladih kadrova. Zato će ga mnogi naraštaji studenata medicine, specijalizanata iz (neuro)psihijatrije i postdiplomaca na nizu poslijediplomskih studija zagrebačkog Medicinskog fakulteta ipak najviše pamtiti po njegovu pedagoškom radu. Mnoge je studente koji prije njegovih predavanja nisu bili »predestinirani« za »atraktivne specijalizacije«, »zaveo« svojom retorikom i toplinom iskrena i upućena predavača pa su se opredijelili za psihijatriju, ako ne kao specijalizaciju, a ono barem kao granu medicine kojoj su počeli poklanjati dužnu i veću pozornost. Za svoje učenike – dodiplomce, postdiplomce, specijalizante, magistrante, doktorante – uvijek je imao razumijevanja – bio je prema njima istodobno strog i blag, no uvijek korektan. Njegovi učenici su na takav odnos u pravilu uzvraćali dubokim poštovanjem i iskrenim simpatijama.

Širina pogleda, interesa i djelovanja Nikole Peršića nije se očitovala samo u širini njegova stručnopsihijatrijskog, nastavnog i znanstvenog rada. Jednaku širinu pokazuje i na društvenom planu, posebno onom koji je vezan uz medicinu, psihijatriju i edukaciju. U svojoj 40. godini postaje predsjednik Hrvatskoga liječničkog zbora i na toj je funkciji od 1960. do 1965. godine. U vrijeme njegova vođenja Zbora, 1962. godine, Liječnički vjesnik ponovo izlazi kao mjesečnik, a počinje izlaziti i na engleskom jeziku! U ulozi predsjednika HLZ-a priprema (od 1961. do 1970.) i na kraju (1971.) formira prvo Akademiju ZLH (odnosno HLZ-a), koja kasnije, opet najviše njegovom zaslugom, postaje samostalna medicinska akademija, danas Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. Bio je njezin prvi (od 1971. do 1983.) i do kraja života počasni predsjednik! U Neuropsihijatrijskoj sekciji HLZ-a djeluje od njezina osnivanja (tajnik od 1952. do 1954.), a od godine 1964. do 1968. bio je predsjednik Udruženja neurologa i psihijatara Jugoslavije te predsjednik Komisije za neurološko-psihijatrijsku službu Savjeta za narodno zdravlje SR Hrvatske i komisije Republičkog zavoda za zaštitu zdravlja, kao i predsjednik Zaklade za zaštitu i unapređivanje mentalnog zdravlja SR Hrvatske.

Posebno vrijedan rad Nikole Peršića bio je onaj na organizaciji stručnih skupova, simpozija i kongresa. Sigurno bi bez tog njegova rada hrvatska medicina, posebno psihijatrija bila značajno siromašnija. Ovomu treba dodati njegov urednički rad. Uredio je više knjiga, a bio je glavni urednik dvaju medicinskih časopisa (i član uredništva njih nekoliko). Postavši 1969. glavnim urednikom časopisa »Acta medica Iugoslavica«, redakciju časopisa preseljava iz Beograda u Zagreb (kao sljednik tog časopisa danas izlaze cijenjena i citirana »Acta medica Croatica«). Godine 1973. pokreće časopis »Socijalna psihijatrija« kojemu je glavni urednik do odlaska u mirovinu, a onda, do svoje smrti, jedan je od glavnih urednika.

A pisao je praktički do svoje smrti. Nitko u hrvatskoj psihijatriji nije tako marljivo kao prof. Peršić bilježio tekuća zbivanja. Nitko valjda nije ni shvaćao koliko je važno notiranje »banalnosti« kao što je izvještaj s nekoga stručnog skupa s rasporedom događanja, kakva je organizacijska shema klinike kojom rukovodi, s kim klinika ima ugovor o suradnji ili tko je u danom trenutku redoviti profesor, a tko asistent na Katedri za psihijatriju Medicinskog fakulteta u Zagrebu...

Za svoj bogati i raznoliki rad na stručno-medicinskom, nastavnom, znanstvenom i društvenom planu Nikola Peršić dobio je niz zasluženih nacionalnih i međunarodnih priznanja. Nagrade i odličja dobivao je tako 1961., 1971., 1978., 1985... Godine 1969. dobio je Nagradu grada Zagreba, a Nagradu za životno djelo 1986. godine. Uz to je dobio Nagradu AVNOJ-a (1988.), orden Zlatna medalja s lentom Republike Čehoslovačke (1976.), veliko srebrno odlikovanje Republike Austrije (1980.), laureat Hrvatske akademije medicinskih znanosti (1989.) te tridesetak drugih diploma i povelja. Na Prvome hrvatskom psihijatrijskom kongresu godine 1994. u Splitu proglašen je počasnim članom Hrvatskoga psihijatrijskog društva. Na istom mu je kongresu HPD dodijelio povelju za životno djelo za djelatnost na području psihijatrije. HPD mu je dodijelio i 1997. povelju za velike doprinose u području socijalne psihijatrije. U povodu 125. obljetnice Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 1999. primio je Diplomu u znak priznanja za osobiti doprinos u njegovanju časne tradicije HLZ-a, medicinske znanosti i zdravstva u Republici Hrvatskoj.

No, sav taj rad i svi ti široki interesi ne bi imali takvog značenja da profesor Nikola Peršić nije zračio dobrotom i humanošću. Njegova dobrota očitovala se u svakom njegovu činu, svako njegovo djelovanje bilo je potaknuto potrebom da radi dobro. Njegov visoko humani odnos prema duševnim bolesnicima nije bio vidljiv samo iz njegova neposrednog odnosa prema njima, nego i iz svega što je radio za ovu najzakinutiju društvenu kategoriju. Svojim učenicima, studentima i specijalizantima posebno je, upućujući ih s entuzijazmom, ljubavlju i predanošću u tajne (bolesne) ljudske duše, ulijevao vjeru u pomoć duševnim bolesnicima. Svaka je informacija koju je, npr., davao svojim učenicima bila prožeta emocijama te je tako lako nalazila put do njih. A nemir, sumnje i strepnje koje su ga vodile i kao znanstvenika i kao psihijatra i kao učitelja, vidio je kao ljepotu izazova koja je u njega bila prožeta odgovornošću.

Iako je zadnji njegov nastup u javnosti bio 6. prosinca 2005. g. u Hrvatskome liječničkom domu, kada smo mu mi njegovi učenici i poštovatelji priredili akademiju u povodu 85. rođendana (i 58 godina djelovanja u hrvatskoj psihijatriji), on je praktički sve do pred sam odlazak s ovog svijeta, brinući za budućnost hrvatske psihijatrije, bio u stalnom kontaktu sa svojim kolegama aktivnim hrvatskim psihijatrima. Još je do proljeća 2009. radio na knjizi (prema onome što je govorio čini se da je pisao o svojim opservacijama na prošlost, sadašnjost i budućnost psihijatrije!?) koju nažalost nije završio. Otišavši naglo, ali tiho, ostavio je iza sebe rukopise koje će, vjerujemo, netko urediti i ukoričiti.

Prof. Nikola Peršić bio je velika i nezaobilazna ličnost hrvatske psihijatrije, hrvatskog liječništva i hrvatske medicine. Njegovi učenici, kolege, suradnici i prijatelji, a posebno hrvatski psihijatri sjećat će ga se s poštovanjem, zahvalnošću i ljubavi. Budućim naraštajima hrvatskih psihijatara pričat će o njemu kao velikom čovjeku i psihijatru koji je vodio hrvatsku psihijatriju u vrijeme njezina istinskog prijelaza u pravu znanstvenu disciplinu.

Neka je vječna slava i hvala prof. Nikoli Peršiću.

Prof. dr. sc. Vlado Jukić

Prof. dr. sc. Stojan Knežević
Split, 1923. – Zagreb, 2009.



Rođen je u Splitu 1923. godine. Nakon završene gimnazije u Šibeniku, upisuje se na Medicinski fakultet u Zagrebu 1945. godine. Diplomirao je s odličnim uspjehom i nagradom rektora Sveučilišta, kao najbolji student Medicinskog fakulteta u 1951. godini.

Specijalizaciju interne medicine počeo je 1953. godine u današnjoj bolnici Sv. Duh u Zagrebu te je potom nastavlja u Internoj klinici Rebro. Specijalistički ispit položio je 1957. godine te je iste godine izabran za asistenta Interne klinike Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Doktorat medicinskih znanosti iz područja interne medicine stekao je 1962. godine. 1968. izabran je za sveučilišnog docenta na Medicinskom fakultetu u Zagrebu, 1973. postaje izvanredni, a 1978. redoviti profesor Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Prof. Stojan Knežević objavio je nekoliko medicinskih knjiga, niz znanstvenih i stručnih radova, nastavnih tekstova, suautor je deset udžbenika iz interne medicine, napisao je četiri knjige pjesama i tri knjige eseja.

Za svoj je rad dobio niz priznanja: Orden Republike sa zlatnim vijencem, Orden bratstva i jedinstva za zlatnim vijencem i Orden zasluga za narod sa zlatnim vijencem. Počasni je član Zbora liječnika Hrvatske, dobitnik diplome *Pavao Ćulumović* i *Ladislav Rakovac*, Nagrade grada Zagreba. Također je počasni član Čehoslovačkoga liječničkog društva »*Jan Purkinje*« te član *New York Academy* i dobitnik *Medaglie d'oro* Bolonjskoga liječničkog društva.

Prof. Stojan Knežević član je Zbora liječnika Hrvatske od 1952. godine. U razdoblju od 1955. do 1965. godine bio je član glavnog odbora obavljajući dužnosti knjižničara, blagajnika i tajnika Zbora liječnika Hrvatske.

Godine 1965. izabran je za predsjednika Zbora liječnika Hrvatske te je na toj dužnosti bio do 1974. godine. Jedan je od suosnivača i član Komisije *Glavnog odbora za naučnoistraživački rad Zbora liječnika Hrvatske* od njezina osnivanja 1961. godine. Godine 1971. izabran je za redovitog člana Akademije *Zbora liječnika Hrvatske,* danas Akademije medicinskih znanosti Hrvatske. Godine 1989. u znak priznanja izabran je za laureata Medicinske akademije Hrvatske.

Prof. Stojan Knežević bio je dugogodišnji član uredničkog odbora *Acta Medica Croatica*, od 1991. do 2002. godine bio je glavni urednik časopisa, a od 2002. godine postaje predsjednik uredničkog savjeta časopisa.

Također je bio član glavnog odbora Akademije medicinskih znanosti Hrvatske.

U vrijeme njegova predsjedničkog mandata organizirano je nekoliko važnih kongresa poput II. kongresa liječnika Jugoslavije, IV. kongresa liječnika Hrvatske, V. kongresa liječnika Hrvatske.

Godine 1970. prof. Stojan Knežević objavljuje u *Liječničkom vjesniku* članak pod naslovom: *Zbor liječnika u prošlosti, sadašnjosti i budućnosti*, kojim se još jednom predstavlja kao dobar poznavatelj povijesti i suvremenosti *Zbora*, ali i predsjednik koji ima jasnu predodžbu o budućim zadacima.

Za vrijeme njegova predsjedničkog mandata Zbor liječnika Hrvatske dobiva novi Statut Zbora liječnika.

Umirovljen je 1990. godine.

Hrvoje Pezo, dr. stom.

Prof. dr. sc. Mihovil Vukelić
(1931.–2008.)



Prof. dr. sc. Mihovil Vukelić rođen je 15. studenoga 1931. godine u Senju, gdje je završio osnovnu školu i gimnaziju. Poslije završetka Medicinskog fakulteta u Beogradu 1967. godine, liječnički staž obavio je u bolnici na Sušaku. Nakon toga radio je u Domu zdravlja Senj, a godine 1969. prešao je u tadašnji Zavod za zaštitu zdravlja Rijeka (sada Nastavni zavod za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije), u Djelatnost medicine rada, gdje je proveo niz godina radeći u ambulanti za radnike i članove obitelji Ine rafinerije Rijeka – koja je u tom vremenu najviše upravo zahvaljujući dr. Mihovilu Vukeliću i njegovu visoko stručnom i poduzetnom radu i zalaganju predstavljala izuzetno kvalitetnu i širom poznatu sredinu primarne zdravstvene zaštite u RH, ali i cijeloj ondašnjoj državi. Njegov dugogodišnji stručni rad bio je usmjeren ponajprije na zaštitu radnika na radu, ocjenjivanje radne sposobnosti, profesionalne bolesti te posebno na prevenciju bolesti ovisnosti. Više godina bio je član Međuopćinskog saveza za bolesti ovisnosti, baveći se posebno proučavanjem problema alkoholizma u radnim organizacijama i kod mladeži, o čemu već na počecima liječničke karijere objavljuje niz stručnih radova. Već je tada sudjelovao na brojnim domaćim i međunarodnim skupovima iz socijalne psihijatrije i medicine rada te u edukativnim i preventivnim programima u poduzećima na području bivše Općine Rijeka. Bio je dugogodišnji član Upravnog odbora Društva za medicinu rada HLZ-a te Hrvatskog društva za pomorsku, hiperbaričnu i podvodnu medicinu i predsjednik Komisije za pomorsku medicinu od osnutka Društva, a odranije član Sekcije za alkoholizam SR Hrvatske te član predsjedništva Udruženja za medicinu rada bivše Jugoslavije.

No, njegov predani i zahtjevni posao u medicinskoj praksi pružanja skrbi za velik broj pacijenata radnika i građana nije ga mogao spriječiti u njegovu daljnjem stručnom i znanstvenom usavršavanju i radu pa je tako dr. Mihovil Vukelić svoj poslijediplomski studij i specijalizaciju iz medicine rada, kao i poslijediplomski studij iz socijalne psihijatrije završio na Medicinskom fakultetu u Zagrebu, a magistarski rad pod naslovom »Karakteristike osoba mlađih od 29 godina liječenih od alkoholizma« obranio 1981. godine također na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Doktorsku disertaciju pod naslovom »Sociomedicinske specifičnosti alkoholizma mladih u urbanoj sredini« obranio je 1984. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci.

Postaje izvanredni profesor na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci 1989. godine, a redoviti je profesor na našem Sveučilištu od 1992. godine.

Predsjednik je Upravnog vijeća Sveučilišta u Rijeci od 1994. godine te prodekan za poslovne odnose Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci od 1995. godine. Bio je voditelj više kolegija na nekoliko dodiplomskih i postdiplomskih studija na Medicinskom i na Hotelijerskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, a utemeljio je i dva nova poslijediplomska studija (Medicine rada i Pomorske medicine) te dodiplomski Studij za diplomirane sanitarne inženjere. Duži niz godina bio je predsjednik Povjerenstva za specijalističke ispite iz područja medicine rada.

Uz brojna priznanja koja je tijekom svoje bogate karijere sveučilišnog profesora i zdravstvenog djelatnika dobio, posebno treba istaknuti Odličje Reda hrvatske Danice s likom Ruđera Boškovića za poseban doprinos u razvoju znanosti u Hrvatskoj prema Odluci predsjednika Republike Hrvatske 1996. godine. Između ostalog nagrađen je i Zahvalnicom Hrvatskoga liječničkog zbora te Srebrnom kamelijom – visokom nagradom koju dodjeljuje Grad Opatija.

Tijekom svoje karijere sveučilišnog profesora objavio je više znanstvenih knjiga i udžbenika iz područja medicine rada, bolesti ovisnosti te područja pomorske medicine i zdravstvene ekologije. Također je bio autor niza poglavlja u nastavnim knjigama i drugim nastavnim i stručnim tekstovima te autor i koautor više od 150 znanstvenih i stručnih radova od kojih su mnogi predstavljeni diljem svijeta uz njegovo osobno sudjelovanje na više od 50 znanstvenih i stručnih skupova.

Posebno treba istaknuti njegovo djelovanje u edukaciji mlađih kolega i suradnika, i to mentorstvom 115 diplomskih radova, desetak doktorskih disertacija te isto toliko magistarskih radova. Izuzetnu važnost ima njegovo vođenje i koordinacija znanstvenog projekta Ocjena radne sposobnosti pri oboljenju krvnih žila, iz područja ocjene radne sposobnosti na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, a koja je rezultirala doktorskom disertacijom jednog od njegovih znanstvenih novaka, kao i sudjelovanje u međunarodnom United Nations Development Programu – Regional Programme for Europe, i to na ostvarenju projekta pod naslovom: Regional Centres for Occupational Maritime Health, koji je prihvaćen 1989. u Poljskoj (Gdynia). U okviru samo tog međunarodnog projekta iz područja medicine rada objavljena su tri znanstvena rada prof. dr. sc. Mihovila Vukelića koja su citirana u prestižnim znanstvenim publikacijama te obranjena dva asistentska magistarska rada. Nadalje, bio je suradnik u još dva znanstvena projekta Katedre za socijalnu medicinu i zdravstvenu ekologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci te član Savjeta časopisa Medicina i član Uredničkog odbora časopisa »Arhiv za higijenu rada i toksikologiju«. Bio je predsjednik ili član znanstvenih i programskih odbora više međunarodnih i domaćih

znanstvenih i stručnih skupova od kojih ističem I. hrvatski kongres medicine rada s međunarodnim sudjelovanjem održan u Opatij u listopadu 1996. godine, Međunarodni simpozij pomorskog prometa i medicine rada održan u Lovranu u listopadu 1998. godine, zatim II. hrvatski kongres medicine rada s međunarodnim sudjelovanjem održan u Zadru 1998. godine te na tri međunarodna simpozija »Društvo i tehnologija«, i to 1995., 1996. i 1997. godine.

Svi mi koji smo s prof. dr. sc. Mihovilom Vukelićem neposredno surađivali a posebno mi pripadnici nešto mlađih generacija koji smo imali tu sreću i čast da nam je pokojni profesor bio mentor, suradnik, nastavnik a trebam reći i sve vrijeme životni učitelj, u posebnom ćemo trajnom, lijepom i neizbrisivom sjećanju zadržati sve njegove ljudske i danas toliko potrebne i nikad dovoljno dostatne vrijednosti suradnika – čovjeka. Čovjeka, koji ima sposobnost i moć da može i zna motivirati te pomoći mlađim generacijama da se i one uzdignu do svojih maksimalnih profesionalnih dometa, i to tako da se upali upravo ona iskra i žar koja potiče požrtvovnost, kreativnost, altruizam i djelotvornost svakog pojedinca, kao temeljnih odrednica zahtjevnog zvanja zdravstvenog djelatnika i nastavnika.

Prof. dr. sc. Mihovil Vukelić bio je upravo takav liječnik, nastavnik i suradnik koji je imao takve sposobnosti i znanje da može snažiti vlastitu sredinu i individualne potencijale svojih suradnika sa svrhom da se oni uzdignu i učine prepoznatljivim sa svim svojim stručnim i znanstvenim potencijalima i vrijednostima.

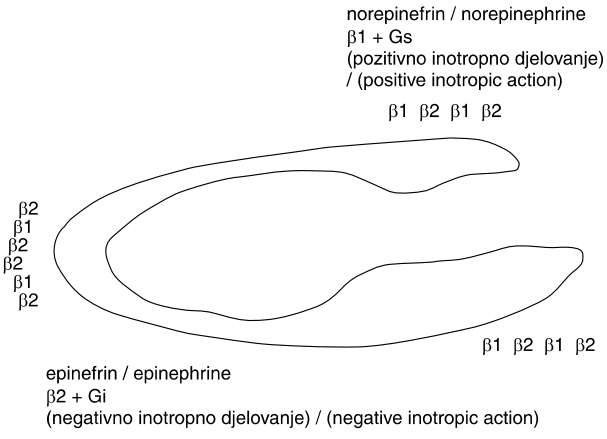
Prof. dr. sc. Mihovil Vukelić ostat će stoga – dokle god traje naš životni i radni put – u trajnom sjećanju svih nas nastavnika, kolega i suradnika, kao i brojnih njegovih pacijenata, svih tzv. velikih i malih ljudi za koje se doslovno do posljednjeg dana svog života, iako umirovljen, podjednako dobro skrbio i brinuo u maniri vrhunskog humanista, filantropa i narodnog liječnika.

Prof. dr. sc. Vladimir Mićović

Ispravci
Corrections

U **LV 2009;131:14–17** objavljen je članak **»Tako-Tsubo kardiomiopatija: reverzibilna disfunkcija lijeve klijetke koja oponaša akutni infarkt miokarda sa ST-elevacijom«** autora Valentine Slivnjak, Nenada Lakušića, Duška Cerovca i Davora Richtera. Tijekom pripreme rukopisa za tisak dogodili su se propusti koje bitno mijenjaju razumljivost teksta i priloženih slika. Zbog ispuštenog dijela teksta u 1. pasusu na stranici 15 (ukupno 4. pasus teksta) i pogreške na slici 1 objavljujemo pasus u cijelosti te ispravan oblik slike. Autorima i čitateljima se ispričavamo zbog nenamjernog propusta.

Uzrok i patofiziologija TTK još su nepoznati. Postoji nekoliko pretpostavljenih patofizioloških mehanizama, no ni jedan nije razjašnjen niti etabliran potpuno. Stres je prema većini izvještaja glavni pokretač složenoga patofiziološkog mehanizma koji dovodi do razvoja TTK.[2,11] Atraktivnu hipotezu o patofiziologiji TTK daju Lyon i sur.[12] u svojoj recentnoj publikaciji. Povišena razina katekolamina u plazmi kao rezultat hiperaktivnosti simpatikusa izazvane stresnim događajem djeluje na miocite lijeve klijetke preko beta-receptora i složenog lanca unutarstaničnih drugih glasnika. Najveća gustoća beta-receptora je u srčanom vršku. U slučaju »normalne« koncentracije epinefrina (adrenalina) u krvi na beta 2-receptor veže se protein koji stimulira gvanin (Gs), kod porasta koncentracije epinefrina u krvi mijenja se Gs u protein koji inhibira gvanin (Gi). Navedeni kompleksi onda putem unutarstaničnih drugih glasnika pojačavaju (Gs) ili smanjuju (Gi) kontraktilnost srčanih miocita u srčanom vršku. Istovremeno na bazi srca predominantno norepinefrin (noradrenalin) stimulira stvaranje kompleksa između beta 1-receptora i Gs-proteina i pojačava kontraktilnost miocita u bazi srca. Na taj se način može objasniti »omamljen« miokard srčanog vrška i hiperkontraktilnost srčane baze kod TTK (slika 1.).[12] Normaliziranjem koncentracije epinefrina u krvi ponovno se kompleks beta 2-receptora s Gi-proteinom mijenja u beta 2-receptor s Gs-proteinom što objašnjava oporavak kontraktilnosti lijeve klijetke unutar nekoliko tjedana.[12] Osim navedenoga kao mogući mehanizmi opisuju se još prolazni poremećaj koronarne mikrocirkulacije, reverzibilni spazam koronarnih arterija, abnormalni metabolizam slobodnih masnih kiselina u srčanom vršku, miokarditis i dr.[2,5,11,13–15]



Slika 1. *Shematski prikaz distribucije receptora u miokardu i djelovanje katekolamina u sklopu Tako-Tsubo kardiomiopatije*
Figure 1. *Schematic of distribution of receptors in myocardium and effect of cathecholamines in Tako-Tsubo cardiomyopathy*

U **LV 1996;118:86–87** objavljen je članak **»Treba li bolesnike s tromboembolijskom bolešću hospitalizirati«** u kojem je neispravno navedeno prezime 3. autora. Ispravan popis autora glasi – Šušković T, Vučičević Ž, Degoricija V, Vukičević-Baudoin D. Autorima i čitateljima se ispričavamo na nenamjernoj pogrešci. Uredništvo ujedno napominje da ubuduće neće objavljivati ispravke koji se odnose na razdoblje starije od 3 godine.

———•———

U **LV 2008;130:5–6** objavljen je članak **»Polimorfizam trombocitnog glikoproteina Ibα kao genski čimbenik rizika od koronarne bolesti«** autorice Marlene Čuljak Aleksić i Jasne Mesarić. Članak je uvršten u rubriku »Pregledi« iako je riječ o članku s izvornim rezultatima. Autoricama i čitateljima se ispričavamo na nenamjernoj pogrešci, no ujedno napominjemo da uvrštavanje članaka u pojedine rubrike u Liječničkom vjesniku ne odražava u potpunosti uobičajenu znanstveno-stručnu klasifikaciju članaka. Konačnu klasifikaciju članaka uobičajeno obavljaju pojedina povjerenstva kojima su članci poslani na procjenu.

———•———

U **LV 2009;131:1–3** objavljen je članak **»Preporuke hrvatskih stručnih društava o liječenju makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija bolesnika s metaboličkim sindromom i šećernom bolesti tipa 2 – liječenje preostalog kardiovaskularnog rizika«**. Budući da objavljeni popis autora nije ispravan, sada objavljujemo ispravan popis. U istom je članku u sažetku zabunom napisano da je i Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju sudjelovalo u izradi preporuka što nije točno. Ispričavamo se čitateljima na nenamjernom propustu.

PREPORUKE HRVATSKIH STRUČNIH DRUŠTAVA O LIJEČENJU MAKROVASKULARNIH I MIKROVASKULARNIH KOMPLIKACIJA U BOLESNIKA S METABOLIČKIM SINDROMOM I ŠEĆERNOM BOLESTI TIPA 2 – LIJEČENJE PREOSTALOG KARDIOVASKULARNO RIZIKA

RECOMMENDATIONS OF CROATIAN SOCIETIES ON TREATMENT OF MACROVASCULAR AND MICROVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND DIABETES TYPE 2 – TREATMENT OF RESIDUAL RISK

ŽELJKO REINER, IZET AGANOVIĆ, VELJKO BOŽIKOV, NIKICA CAR, BOJAN JELAKOVIĆ, ALEKSANDAR KNEŽEVIĆ, SLAVEN KOKIĆ, MIRKO KORŠIĆ, ŽELJKO METELKO, DAVOR MILIČIĆ, STOJAN POLIĆ, LUKA ZAPUTOVIĆ, VANJA ZJAČIĆ-ROTKVIĆ*

* **Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu Kliničkog bolničkog centra Zagreb** (akademik Željko Reiner, dr. med.; prof. dr. sc. Izet Aganović, dr. med.; doc. dr. Bojan Jelaković, dr. med.; prof. dr. sc. Mirko Koršić, dr. med.), **Klinika za unutrašnje bolesti KB Dubrava** (prof. dr. sc. Veljko Božikov, dr. med.), **Sveučilišna klinika Vuk Vrhovac, Zagreb** (prof. dr. sc. Nikica Car, dr. med.; prof. dr. sc. Željko Metelko, dr. med.), **Interni odjel Opće bolnice Zadar** (prim. dr. sc. Aleksandar Knežević, dr. med.), **Klinika za unutrašnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split** (doc. dr. sc. Slaven Kokić, dr. med.; prof. dr. sc. Stojan Polić, dr. med.), **Klinika za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta u Zagrebu Kliničkog bolničkog centra Zagreb** (prof. dr. sc. Davor Miličić, dr. med.), **Klinika za unutrašnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Rijeka** (prof. dr. sc. Luka Zaputović, dr. med.), **Klinika za unutrašnje bolesti Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (prof. dr. sc. Vanja Zjačić-Rotkvić, dr. med.)