Izvorni radovi
Original articles

C-REAKTIVNI PROTEIN I LAKTAT DEHIDROGENAZA KAO SAMOSTALNI PROGNOSTIČKI ČIMBENICI TEŽINE AKUTNOG PANKREATITISA

C-REACTIVE PROTEIN AND LACTATE DEHYDROGENASE AS SINGLE PROGNOSTIC FACTORS OF SEVERITY IN ACUTE PANCREATITIS

IRENA KRZNARIĆ ZRNIĆ, SANDRA MILIĆ, ELIZABETA FIŠIĆ, MLADEN RADIĆ, DAVOR ŠTIMAC*

Deskriptori: C-reaktivni protein – analiza; Laktat dehidrogenaza – u krvi; Pankreatitis – krv, dijagnostika; Indeks težine bolesti; Prognoza; Akutna bolest

Sažetak. Ransonov i Glasgowski bodovni sustavi rutinski se rabe kao prognostički čimbenici težine akutnog pankreatitisa. Cilj našeg rada bio je ispitati ulogu laktat dehidrogenaze (LDH) i C-reaktivnog proteina (CRP) kao potencijalnih samostalnih prognostičkih čimbenika težine akutnog pankreatitisa. U istraživanje smo uključili 100 bolesnika s dijagnozom akutnog pankreatitisa koji su primljeni u našu ustanovu tijekom proteklih dviju godina. Kriteriji za uključivanje ispitanika bili su anamneza, klinička slika, povišene vrijednosti gušteračnih serumskih enzima i nalaz slikovnih metoda (ultrazvuk i kompjutorizirana tomografija abdomena). Težina akutnog pankreatitisa procjenjivana je prema Ransonovu bodovnom sustavu, a zatim je učinjena usporedba s vrijednostima LDH i CRP-a prvog i trećeg dana nakon prijma. Granične vrijednosti koje bi trebale upućivati na razvoj teškog pankreatitisa, odnosno lokalnih i sistemskih komplikacija bile su: ≥3 kriterija za Ransonov bodovni sustav, ≥320 IU za LDH i >5 mg/L za CRP. Najvišu osjetljivost za razvoj lokalnih i sistemskih komplikacija pokazao je Ransonov bodovni sustav. Specifičnost i dijagnostička točnost bile su najviše za LDH prvog dana (67,74%; 57%). Dijagnostička točnost za Ransonov bodovni sustav i CRP trećeg dana bila je oko 50%. Zaključno, LDH i CRP su dostupni, jednostavni i ekonomski prihvatljivi biokemijski parametri koji s približno jednakom dijagnostičkom točnosti, kao i u kliničkoj praksi najčešće upotrebljavan Ransonov bodovni sustav, mogu već u ranoj fazi akutnog pankreatitisa upozoriti na razvoj komplikacija, odnosno teškog pankreatitisa.

Descriptors: C-reactive protein – analysis; L-lactate dehydrogenase – blood; Pancreatitis – blood, diagnosis; Severity of illness index; Prognosis; Acute disease

Summary. Ranson and Glasgow scores are routinely used for prediction of severity in acute pancreatitis. We undertook a prospective study to investigate the role of lactate dehydrogenase (LDH) and C-reactive protein (CRP) as potential single predictors of severity in acute pancreatitis. In our study we included 100 patients with diagnosis of acute pancreatitis admitted to our hospital during last two years. The inclusion criteria consisted of a combination of clinical features, a typical case history, elevation of serum pancreatic enzymes and diagnosis confirmed by imaging studies (ultrasound or computerised tomography). We used Ranson score for assesment of severity and compared it with single parameters as LDH and CRP on the first and the third day after admission. Cut off values for predicting local and systemic complications were ≥3 for Ranson score, 320 IU for LDH and 5 mg/L for CRP. Ranson score showed highest sensitivity in the prediction of local and systemic complication of acute pancreatitis. Specificity and diagnostic accuracy were highest for LDH on the first day (67.74; 57%). Diagnostic accuracy for Ranson score and CRP on the third day after admission was around 50%. We can conclude that LDH and CRP are available, simple and economical biochemical parameters that can help us predict complications of acute pancreatitis in the early phase of the disease. They showed similar diagnostic accuracy as the far more clinically used Ranson score.

Liječ Vjesn 2007;129:1–4

Akutna upala gušterače učestala je bolest s incidencijom 35–80 slučajeva/100 000 stanovnika.[1] Prema Atlantskim kriterijima, akutni pankreatitis je klasificiran kao blagi ili teški, ovisno o prisutnosti lokalnih i sistemskih komplikacija.[2] Novije spoznaje o patogenezi akutnog pankreatitisa pokazuju da je kod razvijene slike teškog pankreatitisa velik dio promjena već ireverzibilan i zbog toga je nužno što prije prepoznati bolesnike u kojih će se razviti teški pankreatitis, prije nego što se pojavi višestruko organsko zatajenje.[3,4]

Temeljni problem u određivanju težine akutnog pankreatitisa je nedostatak jednostavnih i točnih prediktora težine bolesti u ranoj fazi koji bi upućivali na nastanak lokalnih i/ili sistemskih komplikacija te smrtni ishod.[5–9]

Prognostički sustavi najčešće upotrebljavani u procjeni težine akutnog pankreatitisa su Ransonov, Glasgowski i APACHE II bodovni sustav. Njima se nastojao procjeniti rizik od nastanka komplikacija u bolesnika s akutnim pan-

* **Klinika za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka** (Irena Krznarić Zrnić, dr. med.; dr. sc. Sandra Milić, dr. med.; prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.); **Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Rijeka** (mr. sc. Elizabeta Fišić, dipl. ing); **Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka** (Mladen Radić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. I. Krznarić Zrnić, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51 000 Rijeka; e-mail: ikrznariczrnic@yahoo.co.uk

Primljeno 2. listopada 2005.; prihvaćeno 8. rujna 2006.

kreatitisom.[10–12] S obzirom na to da ovi prognostički sustavi uključuju niz kliničkih i laboratorijskih parametara, više je studija nastojalo definirati ulogu LDH i CRP-a kao samostalnih prediktora težine bolesti.[13–19] Stoga je cilj našeg rada bio ustanoviti postoji li i kolika je vrijednost LDH i CRP-a kao samostalnih parametara u prognozi razvoja lokalnih i sistemskih komplikacija u odnosu na, u kliničkoj praksi, najčešće upotrebljavani Ransonov bodovni sustav.

Bolesnici i metode

U istraživanje je uključeno 100 bolesnika s akutnom upalom gušterače u razdoblju od siječnja 2004. do rujna 2005. godine. Dijagnoza akutnog pankreatitisa postavljena je na temelju anamneze, tipične kliničke slike te povišene vrijednosti serumskih i urinskih pankreatičnih enzima. Kriterij za dijagnozu bila je vrijednost serumske i urinske amilaze najmanje tri puta viša od referentne te povišena vrijednost lipaze. Relevantne biokemijske vrijednosti određivane su tijekom dva sata poslije prijma u bolnicu. Kriteriji za isključivanje bili su trajanje simptoma dulje od 72 sata, ponovljeni napadaj akutnog pankreatitisa, bubrežno zatajenje, bolest jetre i kronični pankreatitis. U svih bolesnika dijagnoza je bila potvrđena i slikovnim pretragama (ultrazvuk ili CT abdomena).

Istraživanje je obuhvatilo 48 muškaraca i 52 žene srednje dobi 57,98 (raspon 20–82) godina. Etiologija bolesti i raspodjela prema spolu prikazana je na tablici 1. Težina akutnog pankreatitisa određivana je prema Ransonov bodovnom sustavu, a vrijednosti LDH i CRP-a određivane su prvog i trećeg dana poslije prijma. Promatrane su specifičnost, senzitivnost, pozitivna prediktivna vrijednost (PPV), negativna prediktivna vrijednost (NPV) i dijagnostička točnost u predikciji razvoja teškog pankreatitisa. Teškim pankreatitisom smatra se onaj kod kojeg je došlo do razvoja lokalnih i/ili sistemskih komplikacija definiranih prema Atlantskim kriterijima ili smrtnog ishoda (tablica 2).

Prema podacima u literaturi, Ranson ≥3 sugerira razvoj teškog akutnog pankreatitisa. U našem su radu stoga, uz Ranson ≥3, granične vrijednosti bile: za LDH ≥320 UI/L, a za CRP ≥5 mg/L.

Serumska vrijednost LDH mjerena je prvog i trećeg dana nakon prijma i određivana je kinetičkim UV testom za kvantitativno određivanje laktat dehidrogenaze, EC 1.1.1.27 (LDH) u humanom serumu i plazmi. Serumska vrijednost CRP-a određivana je prvog i trećeg dana nakon prijma imunoturbidimetrijskim testom za kvantitativno određivanje CRP-a u humanom serumu i plazmi. Vrijednosti LDH i CRP-a određivane su na analizatoru Olympus (AU 640, Tokio, Japan).

Bolesnici su upisivani u bazu podataka izrađenu u programskom jeziku Borland Pascal, a statistička obrada rađena je u programskom paketu Statistica SPSS.

Tablica 1. *Etiologija akutnog pankreatitisa i raspodjela prema spolu*
Table 1. *Etiology of acute pancreatitis according to the gender*

Etiologija Etiology	Muškarci Men	Žene Women	Ukupno Total
Bilijarna/Biliar	16	40	56
Alkoholna/Aethylic	30	8	38
Ostalo/Others	2	4	6
Ukupno/Total	48	52	100

Tablica 2. *Komplikacije akutnog pankreatitisa prema kriterijima Atlanta*
Table 2. *Complications of acute pancreatitis according to the Atlanta criteria*

Lokalne komplikacije/Local complications
- Pseudocista pankreasa/Pancreatic pseudocyst
- Pankreasni ascites/Pancreatic ascites
- Pankreasna fistula/Pancreatic fistula
- Nekroza pankreasa/Pancreatic necrosis

Sistemske komplikacije/Systemic complications
a) Infekcija (potvrđena kulturom)/Infection (culture proven)
b) Refraktorna hipotenzija/Refractory hypostension
c) Akutno bubrežno zatajenje (serumski kreatinin >168 μmol/L u odsutnosti kroničnog bubrežnog zatajenja ili povišenje serumskog kreatinina za >88 μmol/L od početne vrijednosti ako je prisutno kronično bubrežno zatajenje) /Acute renal failure (serum creatinine >168 μmol/l without previous chronic renal failure or raise of serum creatine >180 μmol/l in patients with previous renal failure
d) Novonastala respiratorna insuficijencija (saturacija O_2<90% u odsutnosti predležeće kronične plućne bolesti) /New respiratory insuficiency (O_2<90% without concomitant lung disease)
e) Simptomatski pleuralni izljev/Symptomatic pleural effusion
f) Novonastali plućni edem ili infiltrat /New pulmonary edema of infiltrate
g) Sindrom respiratornog distresa u odraslih (ARDS) /Adult respiratory dystress syndrome
h) Novonastalo srčano zatajenje/New heart failure
i) Acidoza (pH<7,25)/Acydosis (ph<7.25)
j) Gastrointestinalno krvarenje (>500 mL/24 sata) Gastrointestinal bleeding (>500 ml/24 h)
k) Novonastala diseminirana intravaskularna koagulacija (broj trombocita <100 000/mm^3, fibrinogen <1g/L ili raspadni produkti fibrina >80 g/L) New disseminated intravascular coagulation (PLT<100 000, fibrinogen <1 g/L, FDP>80 g/l)

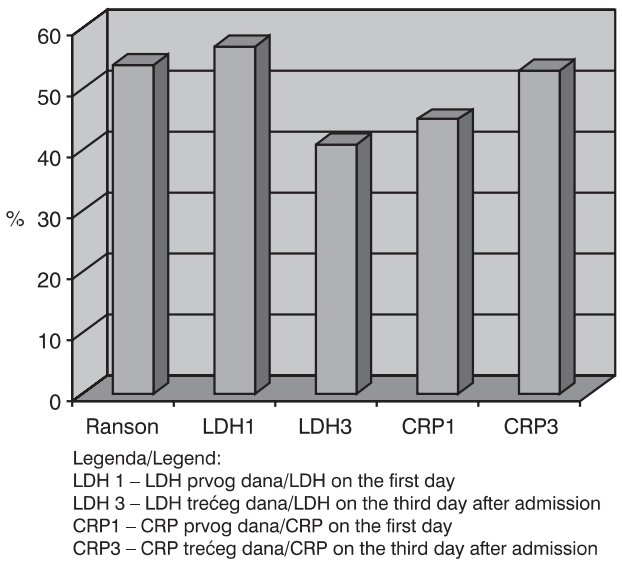
Rezultati

Ransonov bodovni sustav upotrijebljen je za kliničku procjenu težine akutnog pankreatitisa, a zbroj kriterija ≥3 predviđao je razvoj komplikacija. Prema Ransonovom bodovnom sustavu 60 bolesnika je imalo teški pankreatitis, a u 38 njih je došlo do razvoja bar jedne lokalne ili sistemske komplikacije prema Atlantskim kriterijima. Ransonov bodovni sustav je stoga pokazao senzitivnost 68,42%. Najveću specifičnost za razvoj lokalnih i sistemskih komplikacija pokazao je LDH prvog dana (tablica 3). LDH je prvog dana bio povišen u 35, a trećeg dana u 55 bolesnika, dok je CRP prvog dana bio iznad referentne vrijednosti u 44, a trećeg dana u 41 bolesnika. Smrtni ishod zabilježen je u dva bolesnika.

Osjetljivost CRP-a i LDH bila je niža od osjetljivosti Ransonova bodovnog sustava za razvoj lokalnih i/ili sistemskih

Tablica 3. *Osjetljivost, specifičnost, pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) i negativna prediktivna vrijednost (NPV) za razvoj teškog akutnog pankreatitisa prema Atlantskim kriterijima*
Table 3. *Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for development of severe acute pancreatitis according to the Atlanta criteria*

	Osjetljivost Sensitivity (%)	Specifičnost Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Ranson	68,42	45,16	43,33	70,00
LDH1	39,47	67,74	42,85	64,61
LDH3	44,73	38,71	30,91	53,33
CRP1	30,61	56,45	38,63	62,5
CRP3	42,10	54,83	43,33	70



Slika 1. *Dijagnostička točnost LDH, CRP i Ransonova bodovnog sustava u predviđanju komplikacija akutnog pankreatitisa*

Figure 1. *Diagnostic accuracy for LDH, CRP and Ranson score in prediction of complications in acute pancreatitis*

komplikacija. Osjetljivost CRP-a i LDH za razvoj komplikacija bila je viša trećeg nego prvog dana. Dijagnostička točnost u predikciji razvoja komplikacija bila je također najviša za LDH prvog dana (57%), dok su vrijednosti za Ransonov bodovni sustav i CRP trećeg dana pokazale nižu dijagnostičku točnost od LDH prvog dana, ali ne na razini statističke značajnosti ($p>0,05$) (slika 1). Svi ispitivani parametri pokazali su nisku pozitivnu prediktivnu vrijednost. Negativna prediktivna vrijednost bila je najviša za Ransonov bodovni sustav i CRP trećeg dana (tablica 3).

Rasprava

Klinička slika akutnog pankreatitisa varira od blagog, edematoznog do teškog nekrotizirajućeg oblika koji je povezan s protrahiranim kliničkim tijekom, višeorganskim zatajenjem i visokom stopom mortaliteta. Prema Atlantskim kriterijima teški akutni pankreatitis je definiran razvojem lokalnih komplikacija (pseudocista, nekroza, apsces) i/ili sistemskih komplikacija u smislu zatajenja jednog ili više organskih sustava.[5,12,24,25] Od velikog je značenja stoga razlikovati ta dva oblika akutne upale gušterače već u samom početku bolesti. Blaga upala je najčešće samoograničavajuća bolest koja dobro reagira na konzervativno liječenje, dok teški akutni pankreatitis zahtijeva znatno agresivniji pristup. Teški akutni pankreatitis najčešće se prezentira kratko nakon početka prvih simptoma, dok je odgođena progresija bolesti od blagog do teškog oblika rijetka pojava.[24,26,27] S obzirom na prethodno spomenuto, mnogi su radovi posvećeni utvrđivanju prognostičkih čimbenika tijeka i ishoda te bolesti.[21–23]

Dosadašnje studije su pokazale da široko primjenjivani Ransonov, Glasgowski i APACHE II bodovni sustav u kliničkoj praksi nisu pokazali visoko očekivanu točnost u predikciji težine bolesti. CRP i LDH dugo su poznati reaktanti upale, no malo je studija koje su pobliže razmatrale njihovu vrijednost u predviđanju tijeka i razvoja akutnog pankreatitisa.[13–15,17] Određivanje ovih dvaju reaktanata akutne faze upale vrlo je jednostavno i dostupno u kliničkoj praksi, a relativno niske cijene čine ih i ekonomski opravdanima.

CRP je bjelančevina koja se sintetizira u jetri i reaktant je akutne faze upale. Sintezu CRP-a inducira interleukin 6 (IL-6), a njegova koncentracija u akutnom pankreatitisu neovisan je prognostički parametar. Koncentracija je veća u nekrozi pankreasa negoli u intersticijskom pankreatitisu, a maksimalne vrijednosti dosegne između 36 i 48 sati od početka simptoma. Maksimalna koncentracija veća od 210 mg/L tijekom prva četiri dana ili veća od 120 mg/L krajem prvog tjedna s pouzdanošću od 80% pretkazuje teški pankreatitis.[3] Prema našim rezultatima dijagnostička točnost CRP-a trećeg dana poslije prijma u bolnicu bila je viša od 50%.

Klinička važnost određivanja aktivnosti LDH umanjena je činjenicom da se radi o enzimu prisutnom u svim organima i stanicama, dakle nema organske specifičnosti. Taj je manjak nadoknađen određivanjem izoenzima LDH, no to nije široko prihvaćeno zbog samog trajanja i složenosti analize osim u slučajevima gdje nema prikladnijih parametara. To je razlog što se LDH rabi kao »popratni« enzim u stvaranju enzimske slike plazme, no u nekim slučajevima ima i znatno veću ulogu.[20] U našem radu LDH je kao samostalni prognostički parametar pokazao nisku osjetljivost, ali višu specifičnost i dijagnostičku točnost već prvog dana nego Ransonov bodovni sustav (67,74%; 57% prema 45,16%; 54%).

Prema podacima iz literature razvidno je da je vrijednost LDH prvog dana nakon prijma i u kasnijem tijeku bila statistički značajno viša u bolesnika u kojih se razvio teški pankreatitis nego u onih s intersticijskim pankreatitisom bez komplikacija.[17] Pokazano je da dnevno određivanje vrijednosti LDH tijekom prvih pet dana od početka simptoma akutnog pankreatitisa može imati dijagnostičku točnost i do 82% za detekciju nekroze gušterače.[26]

U nekim radovima CRP i LDH pokazali su senzitivnost, specifičnost i dijagnostičku točnost između 80 i 100% trećeg dana od pojave simptoma u predikciji razvoja komplikacija.[16]

Prema našim rezultatima najveću osjetljivost u predikciji razvoja teškog akutnog pankreatitisa pokazao je Ransonov bodovni sustav (68,42%) s dijagnostičkom točnosti 54%. Osjetljivost LDH i CRP-a prvog i trećeg dana od početka simptoma bila je niska. Dijagnostička točnost za LDH je prvog dana bila viša nego za Ransonov bodovni sustav (57% prema 54%), a za CRP trećeg dana 53%.

Nema biokemijskog pokazatelja niti bodovnog sustava koji bi zadovoljavajuće visokom osjetljivosti, specifičnosti i dijagnostičkom točnosti mogao upozoriti na razvoj teškog oblika bolesti s razvojem lokalnih i sistemskih komplikacija. U današnjoj kliničkoj praksi najviše se rabi Ransonov bodovni sustav za čije je određivanje potrebno jedanaest parametara.

Naše je istraživanje pokazalo da vrijednost LDH prvog dana ima najvišu specifičnost i dijagnostičku točnost u predviđanju razvoja teškog pankreatitisa, odnosno komplikacija prema Atlantskim kriterijima, a CRP trećeg dana. Stoga smatramo da ovi biokemijski parametri mogu biti primjenjivi u svakodnevnoj kliničkoj praksi već prvog dana, ponajprije zbog svoje dostupnosti, jednostavnosti izvođenja te ekonomske opravdanosti.

LITERATURA

1. *Go VLW.* Etiology and epidemiology of pancreatitis in United States. U: Bradley EL III, ur. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Therapy. New York: Raven; 1993, str. 235–9.
2. *Bradley EL III.* A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the international symposium on acute pancreatitis. Arch Surg 1993;128:586–90.

3. *Papa B.* Akutni pankreatitis. U: Vucelić B, ur. Gastroenterologija i hepatologija. Zagreb:Medicinska naklada; 2002, str. 961.
4. *Tenner S.* Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours. Am J Gastroenterol 2004; 99:2489–94.
5. *Lankisch PG, Blum T, Maisonneueve P i sur.* Severe acute pancreatitis: when to be concerned? Pancreatology 2003;3:102–10.
6. *Halonen KI, Lepaniemi AK, Johan EL i sur.* Predicting fatal outcome in the early phase of severe acute pancreatitis by using novel prognostic models. Pancreatology 2003;3:309–15.
7. *Sandberg AA, Borgstrom A.* Early prediction of severity in acute pancreatitis. Is this possible? JOP (Online) 2002;3:116–25.
8. *Rau B, Schilling MK, Berger HG.* Laboratory markers of severe acute pancreatitis. Dig Dis 2004; 22:247–57.
9. *Papachristou GI, Whitcomb DC.* Inflammatory markers of disease severity in acute pancreatitis. Clin Lab Med 2005; 25:17–37.
10. *Lankisch PG, Warnecke B, Burns D i sur.* The Apache II score is unreliable to diagnose necrotising pancreatitis on admission to hospital. Pancreas 2002;24:217–22.
11. *Company L, Saez J, Martinez J.* Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. Pancreatology 2003;3:144–8.
12. *Venkatesan T, Moulton JS, Ulrich CD i sur.* Prevalence and predictors of severity as defined by Atlanta criteria among patients presenting with acute pancreatitis. Pancreas 2003;26:107–10.
13. *Mayerle J, Simon P, Kraft M i sur.* Conservative treatment of acute pancreatitis. Med Klin 2003; 98:744–9.
14. *Schneider A, Singer MV.* Preoperative laboratory diagnosis in pancreatic surgery – what is necessary? Swiss Surg 2000;6:205–10.
15. *Waldemar H, Buchler U, Buchler MW.* Classification and severity staging of acute pancreatitis. Ann Ital Chir 1995; 66:171–9.
16. *Rau B, Cebulla M, Uhl W i sur.* The clinical value of human specific protein procarboxypeptidase B as an indicator of necrosis in acute pancreatitis: comparison to CRP and LDH. Pancreas 1998;17:134–9.
17. *Isogai M, Yamaguchi A, Hori A i sur.* LDH to AST ratio in biliary pancreatitis – a possible indicator of pancreatic necrosis: preliminary results. Am J Gastroenterol 1998; 93:363–7.
18. *Chen CC, Wang SS, Chao Y i sur.* C-reactive protein and lactate dehydrogenase isoenzymes in the assessment of the prognosis of acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 1992;7:363–6.
19. *Uhl W, Buchler M, Malfertheiner P i sur.* PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. Pancreas 1991;6:253–9.
20. *Milin Č, Laginja J.* Enzimi u dijagnostici. Priručnik, 1. izd. Rijeka; Zavod za kemiju Medicinskog fakulteta u Rijeci; 1999, str. 36.
21. *Fernandez-Cruz L, Navarro S, Valderrama R i sur.* Acute necrotising pancreatitis: multicenter study. Hepatogastroenterology 1994;41:185–9.
22. *Isenmann R, Rau B, Berger HG.* Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotising pancreatitis. Br J Surg 1999;86:1020–4.
23. *Raty S, Sand J, Nordback I.* Difference in microbes contaminating pancreatic necrosis in biliary and alcoholyc pancreatitis. Int J Pancreatol 1998;24:187–91.
24. *Dervenis C, Johnson CD, Bassi C i sur.* Diagnosis, objective assessment of severity and management of acute pancreatitis. Int J Pancreatol 1999;25:195–210.
25. *Dugernier TL, Laterre PF, Wittebole X i sur.* Compartmentalization of the inflammatory response during acute pancreatitis: correlation with local and systemic complications. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168:148–57.
26. *Werner J, Hartwig W, Uhl W i sur.* Useful marker for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. Pancreatology 2003; 3:115–27.
27. *Bank S, Singh P, Pooran N i sur.* Evaluation of factors that have reduced mortality from acute pancreatitis over the past 20 years. J Clin Gastroenterol 2002;35:50–60.

REKURENTNE AFTOZNE ULCERACIJE: ANALIZA PREDISPONIRAJUĆIH ČIMBENIKA U 68 BOLESNIKA

RECURRENT APHTHOUS ULCERATIONS: ANALYSIS OF PREDISPOSING FACTORS IN 68 PATIENTS

VLAHO BRAILO, VANJA VUČIĆEVIĆ BORAS, ANA CEKIĆ-ARAMBAŠIN*

Deskriptori: Aftozni stomatitis – etiologija; Recidiv

Sažetak. Rekurentne aftozne ulceracije (RAU) najčešća su oralna ulcerozna bolest, koja se javlja u 10%–20% opće populacije. Iako je uloga genetike, lokalnih, sistemskih, mikrobnih i imunosnih čimbenika u etiologiji RAU poznata, patogeneza i dalje ostaje nejasna. Cilj ove studije bio je istražiti povezanost RAU i anemije, dispeptičnih tegoba, infekcije s *Helicobacter pylori* i poremećaja imunosti u 68 bolesnika dobi 5–73 godine, prosječne dobi 38,8 godina s dijagnosticiranim RAU u Zavodu za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Zagrebu u 2003. godini. Dijagnoza RAU postavljena je na temelju kliničkih kriterija. Anemija je dijagnosticirana rutinskim laboratorijskim metodama, a infekcija s *H. pylori* serološkom metodom (ELISA) ili urejnim izdisajnim testom. Iz rezultata istraživanja možemo zaključiti da se RAU češće javljaju kod žena i da su česte u bolesnika s dispeptičnim tegobama. Treba naglasiti da bi kod pacijenata s RAU nakon isključenja hematoloških deficijencija (željezo, folna kiselina i vitamin B_{12}) trebalo napraviti i gastroenterološki pregled i isključiti infekciju s *H. pylori* zbog visokog postotka remisije RAU nakon eradikacijske terapije.

Descriptors: Stomatitis, aphthous – etiology; Recurrence

Summary. Recurrent aphthous ulcerations (RAU) are the most common oral ulcerative disease, affecting 10% to 20% of the population. Local, systemic, genetic, immunological and microbial factors may play a role in the etiology of RAU, but the

*** Zavod za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (Vlaho Brailo, dr. stom.; Vanja Boras Vučićević, dr. stom.; prof. dr. sc. Ana Cekić Arambašin, dr. stom.)

Adresa za dopisivanje: Dr. V. Brailo, Zavod za oralnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Gundulićeva 5, 10 000 Zagreb, e-mail: vbrailo@yahoo.com

Primljeno 10. ožujka 2005., prihvaćeno 8. lipnja 2006.

pathogenesis of the disease still remains unknown. In this study we have investigated correlation between RAU and anemia, dispeptic difficulties, *Helicobacter pylori* infection and immunological disorders in 68 patients age range 5–73 years, mean age 38.8 years, from the Department of Oral Medicine, School of Dental Medicine, University of Zagreb with diagnosed RAU in the year 2003. The diagnosis of RAU was based on clinical criteria. Anemia was diagnosed using routine laboratory tests and the diagnosis of *H. pylori* infection was made based on serologic or urea breath test. The results of this study show that RAU are more frequent in women and that they often occur in patients with dispeptic difficulties. It should be emphasized that in patients with RAU after the exclusion of hematological deficiencies (iron, folic acid and vitamin B12) gastrointestinal examination and *H. pylori* testing should be performed, due to high percentage of RAU disappearance after *H. pylori* eradication therapy.

Liječ Vjesn 2007;129:4–7

Rekurentne aftozne ulceracije (RAU) najčešća su oralna ulcerozna bolest karakterizirana pojavom bolnih, rekurentnih, solitarnih ili multiplih ulceracija na oralnoj sluznici.[1] Prema Lehneru[2] razlikujemo tri klinička tipa RAU. To su minorne RAU, majorne RAU i herpetiformne RAU.

Minorne RAU (slika 1) najčešći su tip i javljaju se u 80%–90% pacijenata s RAU. Karakterizira ih pojava solitarnih ili multiplih, plitkih, okruglih ili ovalnih ulceracija koje su manje od 10 mm u promjeru. Ulceracije su prekrivene bjelkastosivom fibrinskom pseudomembranom i okružene crvenim upalnim rubom. Prodromalni simptomi, ako ih ima, uključuju peckanje ili svrbež zahvaćenog mjesta. Ulceracije se pojavljuju na oblažnoj sluznici (labijalnoj, bukalnoj, sluznici jezika i dnu usne šupljine) i spontano cijele unutar 7–10 dana.

Majorne RAU (slika 2) javljaju se u 10% pacijenata s RAU. Lezije nalikuju minornim RAU, ali su veće od 10 mm u promjeru, dublje i vrlo bolne. Majorne RAU javljaju se obično na usnama, mekom nepcu i nepčanim lukovima, iako mogu zahvatiti bilo koji dio oralne sluznice. Cijele 6 tjedana i često ostavljaju ožiljak.

Herpetiformne RAU (slika 3) najrjeđi su oblik RAU. Termin »herpetiformne« upotrebljava se zbog sličnosti lezija s lezijama primarnoga herpetičnoga gingivostomatitisa. Karakteriziraju ih multiple malene ulceracije od 2 do 3 mm u promjeru, kojih može biti oko 50 na malom području sluznice obično veličine 3 cm^2 i ekstremno su bolne. Mogu zahvatiti bilo koji dio oralne sluznice i obično cijele unutar 14 dana bez ožiljka.

Dijagnoza RAU postavlja se gotovo isključivo na temelju kliničkog nalaza. Biopsija se preporučuje u slučajevima kada klinički nalaz nije tipičan, posebno kada postoji sumnja na vezikulobuloznu bolest ili oralni karcinom.[3]

Etiologija RAU je unatoč brojnim studijama nepoznata i u literaturi nema dokaza o jednom jedinom etiološkom čimbeniku. Smatra se da je etiologija bolesti multifaktorska, dok su predisponirajući čimbenici za razvoj RAU dobro poznati.[3]

Nasljeđe prema nekim studijama ima utjecaj u 40% bolesnika s RAU.[1,4,5] Prema Ship i sur.[6] vjerojatnost da će se u djeteta razviti RAU ako su oba roditelja sklona pojavi RAU prelazi 90%. U slučajevima gdje roditelji nisu skloni pojavi RAU ta vjerojatnost iznosi 20%.

Čini se da je nastanak RAU povezan s emocionalnim stresom, i to tako što dolazi do imunosnog poremećaja zbog neravnoteže u hipotalamičko-pituitarno-adrenalnoj osi, ali točan mehanizam još nije poznat.[3,7] Prema McCartan i sur.[8] bolesnici s anksioznim poremećajem češće imaju perzistentne afte u odnosu na ostale bolesnike s RAU. Lokalna trauma hranom, četkicom za zube ili prilikom lokalne anestezije može uzrokovati nastanak RAU u bolesnika koji su skloni RAU.[3,9]

Alergija na određene vrste hrane kao što su orašasti plodovi, rajčice, kravlje mlijeko, čokolada i jagode također može utjecati na nastank RAU u nekih bolesnika.[1,10]

Hematološki poremećaji kao što su sideropenična anemija, manjak folne kiseline, manjak vitamina B_{12}[11–13] dobro su poznati kao uzročni čimbenik RAU, s prevalencijom od oko 20% iako rezultati variraju od studije do studije. Dokaz o povezanosti navedenih hematoloških poremećaja i RAU jest studija Portera i sur.[14] koja opisuje poboljšanje u 70% bolesnika nakon supstitucijske terapije željezom, folnom kiselinom ili vitaminom B_{12}, ovisno o deficitu.

Gastrointestinalne bolesti poput celijakije,[1,15] Crohnove bolesti[16] i infekcije s *Helicobacter pylori (H. pylori)*[17] povezane su s pojavom RAU iako su rezultati različitih studija proturječni.

Hormonska neravnoteža[1] navodi se kao uzrok RAU kod malog postotka bolesnica kod kojih su se ulceracije javljale sredinom menstrualnog ciklusa. Međutim, u novijoj studiji McCartana i Sullivana[18] nije nađena statistički značajna povezanost između RAU i menstrualnog ciklusa.

Pretpostavlja se da mikroorganizmi (bakterije i virusi) imaju ulogu u nastanku RAU, i to ne kao direktni uzročnici, nego kao agensi koji mogu uzrokovati križnu reakciju na antigene oralne sluznice.[19] Katz i sur.[20] izvještavaju da je rizik od nastanka RAU nekoliko puta veći kod oboljelih od rekurentnoga labijalnog herpesa.

Imunosni poremećaji koji su posljedica hiperreaktivnosti na mikrobne antigene,[21] poremećena proizvodnja citokina (interleukin 6, IL-6; interleukin 8, IL-8; i faktor tumorske nekroze alfa, TNF-α),[22–24] povećana produkcija salivarnih imunoglobulina A i G,[25,26] i poremećaji nespecifične imunosti[27,28] također mogu sudjelovati u nastanku RAU. RAU mogu biti prvi simptom cikličke neutropenije.[29,30] Češće se javljaju, dulje traju i mnogo su bolnije u oboljelih od AIDS-a nego u imunokompetentnih osoba.[31]

Imunopatogeneza RAU još nije razjašnjena. Zna se da je to autoimuna bolest posredovana T-limfocitima. Nakon stimulacije još nedefiniranim antigenom, T-limfociti izlučuju TNF-α,[22] što dovodi do aktivacije subpopulacije citotoksičnih CD8+ limfocita i lize keratinocita. Uz CD8+ limfocite TNF-α djeluje kemotaksijski i na mononukleare i neutrofile koji aktivnim kisikovim metabolitima oštećuju tkivo.[3,27] Smatra se da je uzrok autoimune reakcije neravnoteža u proizvodnji proupalnih (IL-6, IL-8, TNF-α) i protuupalnih (IL-4, IL-5, IL-10) citokina. Lewkowicz i sur.[24] našli su značajno povećanu produkciju proupalnih citokina u bolesnika s RAU u odnosu na zdrave ispitanike, dok je proizvodnja protuupalnih citokina bila značajno smanjena u odnosu na zdrave ispitanike. U istoj studiji[24] autori su pronašli smanjen broj CD4+CD25+ limfocita u bolesnika s RAU u odnosu na zdrave ispitanike. CD4+CD25+ limfociti sudjeluju u održavanju tolerancije na vlastite antigene supresijom

aktivacije i ekspanzije autoreaktivnih limfocita, što je još jedan dokaz o autoimunoj patogenezi RAU.[32]

Svrha ove studije bila je istražiti povezanost između RAU i anemije, dispeptičnih tegoba, infekcije s *H. pylori* i poremećaja imunosti u 68 bolesnika s dijagnosticiranim RAU u 2003. godini.

Ispitanici i postupci

Za potrebe ove studije upotrijebljeni su podaci iz kartoteke Zavoda za oralnu medicinu o bolesnicima s dijagnosticiranim RAU u 2003. godini. Ukupno je bilo 68 bolesnika (39 žena i 29 muškaraca), dobi 5–73 godine, prosječne dobi 38,8 godina.

Dijagnoza RAU postavljena je prema kliničkim kriterijima koji su podrazumijevali rekurentne (najmanje tri epizode u posljednjih godinu dana), bolne ulceracije okružene crvenim upalnim rubom na oblažnoj sluznici, koje su spontano cijeljele.

U sklopu standardne obrade RAU svaki je bolesnik upućen na hematološke pretrage pri čemu im se napravila kompletna krvna slika, testovi za serumsko željezo, UIBC i TIBC te serološki test za *H. pylori*. Serumsko željezo i TIBC određivani su spektrofotometrijskom metodom, dok se UIBC izračunao iz vrijednosti željeza i TIBC. Vrijednosti eritrocita ispod 3.86×10^{12}/L, kao i vrijednosti hemoglobina ispod 120 g/L smatrane su anemijom. Vrijednosti serumskog željeza niže od 8 μg/L smatrane su sideropenijom. Detekcija IgG i IgA-antitijela na *H. pylori* rađena je upotrebom komercijalnog ELISA-testa i vrijednosti iznad 20 U/mL smatrale su se znakom infekcije. Ispitanici koji su u posljednjih godinu dana imali infekciju s *H. pylori* upućeni su na izdisajni urejni test. Ispitanicima s pozitivnim nalazom ordinirana je trojna terapija od liječnika opće prakse prema napucima Europske radne grupe za infekciju s *H. pylori*.[33] Ispitanici koji su u anamnezi imali dispeptične tegobe (bol u epigastriju, napuhnutost, refluks želučanog sadržaja) upućeni su na gastroenterološki pregled.

Ispitanici koji su imali više od 1 epizode RAU mjesečno a kojima je isključena anemija i infekcija s *H. pylori* upućeni su na dodatne testove celularne imunosti koji su uključivali broj CD 4-limfocita, broj CD 8-limfocita, omjer CD 4:CD8 limfocita, broj CD 16 i CD 56-stanica i njihove funkcije (granulocitna ingestija, granulocitna mikrobicidnost, monocitna ingestija, monocitna digestija). Budući da je samo 20 (29,4%) ispitanika obavilo spomenute testove, dobivene rezultate treba tumačiti sa zadrškom.

Pod poremećajima imunosti razumijevali smo kvantitativne (snižen broj leukocita ispod donje granice referentnih vrijednosti) i kvalitativne defekte leukocita (funkcionalni defekti).

Rezultati

Rezultati istraživanja pokazuju da je 13,2% ispitanika imalo sideropeničnu anemiju (to je ujedno bio i jedini tip anemije koji je nađen), dok je dispeptične tegobe imalo 41,2% ispitanika. Infekcija s *H. pylori* dokazana je u 11,7%, a poremećaj imunosti pronađen je u 10,3% ispitanika (tablica 1).

Rasprava

U populaciji ispitanika ove studije primijećen je nešto veći udio žena u odnosu na muškarce (Ž:M=57,4%:42,6%) što je u suglasnosti s rezultatima Shashy i sur.[4] i Rodu i sur.[34]

Hematološke deficijencije (sideropenija, manjak folne kiseline, manjak vitamina B_{12}) čest su nalaz u oboljelih od RAU. Barnadas i sur.[11] opisali su navedene deficijencije u 26,2% bolesnika s RAU, dok su Thongprasom i sur.[13] opisali manjak folne kiseline u čak 47,83% pacijenata s RAU. Weusten i van de Viel[12] opisali su tri slučaja refrakternih RAU koje su potpuno regredirale nakon supstitucijske terapije vitaminom B_{12}. U ovoj studiji sideropenična anemija je nađena u 9 (13,2%) ispitanika. Nakon supstitucijske terapije željezom RAU su regredirale u 4 (44,4%) ispitanika.

H. pylori je patogen koji ima važnu ulogu u nastanku gastričnih ulceracija, ali je njegova uloga u razvoju aftoznih ulceracija još nejasna. Zbog histološke sličnosti gastričnih i oralnih ulceracija provedene su brojne studije čija je svrha bila istražiti ulogu tog mikroorganizma u nastanku RAU. Prema Riggio i sur.[35] *H. pylori* se može izolirati iz lezija u 11% bolesnika s RAU, dok se prema Birek i sur.[17] može izolirati iz lezija u čak 71,8% bolesnika. S druge strane, Iamaron i sur.[36] opisali su infekciju s *H. pylori* u samo 4,5% bolesnika s RAU. U ovoj studiji 28 (41,2%) ispitanika imalo je dispeptične tegobe, dok je infekcija s *H. pylori* dokazana u 8 (11,7%) ispitanika. Ipak, zanimljivo je da 5 (62,5%) ispitanika nakon eradikacijske terapije za *H. pylori* više nikada nije potražilo pomoć u našem Zavodu. Naši su rezultati u suglasju s rezultatima Farmaki-Albanidou i sur.[37] koji su opisali potpuno izlječenje RAU u 29,5% pacijenata te značajno produljenje perioda remisije i intenziteta simptoma kod 33,3% pacijenata nakon izlječenja infekcije s *H. pylori* u periodu od jedne godine. Iz svega navedenoga moguće je zaključiti da infekcija s *H. pylori* može biti predisponirajući faktor u određenom broju slučajeva RAU.

Iako je poznato da su glutenska enteropatija i Crohnova bolest predisponirajući čimbenici za razvoj RAU,[1,3,15,16] ni jedan od naših ispitanika nije imao navedene bolesti. Razlog tomu može biti činjenica da se RAU javljaju u relativno malom postotku u bolesnika s navedenim bolestima (oko 4% kod glutenske enteropatije i 9% kod Crohnove bolesti).[3] Drugi razlog može biti da se Crohnova bolest još nije razvila jer je poznato da RAU prethode razvoju intestinalnih lezija kod 60% pacijenata.[38]

Od poremećaja imunosti 5 ispitanika imalo je neutropeniju (vrijednosti neutrofila ispod $3,4\times10^9$/L). Neutropenija je kao uzrok RAU opisana u brojnim studijama[3,29,30] i u oko 20% bolesnika, RAU su jedini simptom neutropenije. Funkcionalne defekte celularne imunosti pronašli smo kod 2 ispitanika (smanjenu NK-aktivnost i povišenu granulocitnu mi-

Tablica 1. *Prisutnost sideropenije, dispeptičnih tegoba, infekcije s Helicobacter pylori te poremećaja imunosti u oboljelih od RAU*
Table 1. *Sideropenia, dyspepsia, H. pylori infection and immunologic abnormality in patients with RAU*

Ispitanici Patients	Broj Number	Srednja dob Average age	Sideropenija Sideropenia (%)	Dispeptične tegobe Dyspepsia (%)	H. pylori (%)	Poremećaji imunosti Immunologic abnormality (%)
Žene/Women	39	38,6	12,8	41,4	10,3	12,8
Muškarci/Men	29	39,2	13,8	41	13,8	6,9
Ukupno/Total	68	38,8	13,2	41,2	11,7	10,3

krobicidnost te povišenu granulocitnu ingestiju i sniženu monocitnu mikrobicidnost). Smanjena NK-aktivnost i povišena granulocitna ingestija kod bolesnika s RAU u odnosu na zdrave ispitanike opisana je i u studiji Sistig i sur.,[28] što potvrđuje postojanje abnormalnog imunosnog odgovora opisanog u uvodnom dijelu.

Rezultati ove studije pokazuju visoku povezanost RAU i dispeptičnih tegoba, nalaz koji prema našim saznanjima dosada nije bio objavljen. Treba naglasiti kako je nakon isključenja hematoloških deficijencija (željezo, folna kiselina i vitmin B_{12}) bolesnika s RAU potrebno uputiti na gastroenterološki pregled i isključiti infekciju s *H. pylori*. Razlozi za to su rezultati koje smo dobili u ovoj studiji i koji upućuju na učestalost infekcije s *H. pylori* u 11,7% ispitanika te remisije RAU nakon eradikacijske terapije u 62,5% ispitanika.

LITERATURA

1. *Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammanki N, Sharkey KA, Häyrinen-Imminen R.* Reccurent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. Int J Oral Maxillofac Surg 2004;33:221–34.
2. *Lehner T.* Autoimmunity in oral diseases, with special reference to recurrent oral ulceration. Proc R Soc Med 1968;61(5):515–24.
3. *Scully C, Gorski M, Lozada-Nur F.* Aphthous ulcerations. Dermatologic Therapy 2002;15:185–205.
4. *Shashy RG, Ridley MB.* Aphthous ulcers: A difficult clinical entity. Am J Otolaryngol 2000;21(6):389–93.
5. *Greenberg MS, Pinto A.* Etiology and management of recurrent aphthous stomatitis. Curr Infect Dis Rep 2003;5(3):194–198.
6. *Ship II.* Epidemiological aspects of recurrent aphthous ulcerations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1972;33:400–6.
7. *Chiappelli F, Cajulis OS.* Psychobiologic views on stress-related oral ulcers. Quintessence Int 2004;35(3):223–7.
8. *McCartan BE, Lamey PJ, Wallace AM.* Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med 1996;25(7):357–9.
9. *Rogers RS 3rd.* Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. Semin Cutan Med Surg 1997;16(4): 287–83.
10. *Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A.* Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. J Oral Pathol Med 1991;20(10):473–5.
11. *Barnadas MA, Remacha A, Condomines J, de Morganas JM.* Hematologic deficiencies in patients with recurrent oral aphthae. Med Clin (Barc) 1997;109(3):85–7.
12. *Weusten BLAM, van de Wiel A.* Aphthous ulcers and vitamin B_{12} deficiency. Neth J Med 1998;53:172–75.
13. *Thongprasom K, Youngnak P, Aneksuk V.* Hematologic abnormalities in recurrent oral ulceration. Southeast Asian J Trop Med Pub Health 2002;33(4):872–7.
14. *Porter S, Flint S, Scully C, Keith O.* Recurrent aphthous stomatitis: the efficacy of replacement therapy in patients with underlying hemactinic deficiencies. Ann Dent 1992;51(2):14–6.
15. *Sedghizadeh PP, Schuler CF, Allen CM, Beck FM, Kalmar JR.* Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 94(4):474–8.
16. *Gold Y, Reif S.* Aphthous stomatitis as a first manifestation of Crohns disease in a 5 year-old boy. Harefuah 1998;135(9):364–6,407.
17. *Birek C, Grandhi R, McNeill K, Singer D, Ficarra D,Bowden G.* Detection of Helicobacter pylori in oral aphthous ulcerations. J Oral Pathol Med 1999;28(5):197–203.
18. *McCartan BE, Sullivan A.* The association of menstrual cycle, pregnancy, and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis: a review and critique. Obstetr Gynecol 1992;80(3 Pt 1):455–8.
19. *Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F.* The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. J Am Dent Assoc 2003;134(2):200–7.
20. *Katz J, Chaushu G, Peretz B.* Recurrent oral ulcerations associated with recurrent herpes labialis – two distinct entities? Commun Dent Oral Epidemiol 2001;29(4):260–3.
21. *Sun A, Chia JS, Chiang CP.* Increased proliferative response of peripheral blood mononuclear cells and T cells to Streptococcus mutans and glucosyltransferase D antigens in the exacerbation stage of recurrent aphthous ulcerations. J Formos Med Assoc 2002;101(8):560–6.
22. *Taylor LF, Bagg J, Warker DM.* Increased production of tumor necrosis factor by peripherial blood leukocytes in patients with recurrent oral aphthous ulceration. J Oral Pathol Med 1992;21:21–25.
23. *Sun A, Chang YF, Chia JS, Chiang CP.* Serum interleukin-8 level is a more sensitive marker than serum interleukin-6 level in monitoring the disease activity of recurrent aphthous ulcerations. J Oral Pathol Med 2004;33(3):133–9.
24. *Lewkowicz N, Lewkowicz P, Banasik M, Kurnatowska A, Tchorzewski H.* Predominance of type 1 cytokines and decreased number of CD4+ $CD25+^{high}$ T regulatory cells in patients with recurrent aphthous ulcerations. Immunology Lett 2005;99:57–62.
25. *Brozović S, Vučićević-Boras V, Buković D.* Serum IgA, IgG, IgM and salivary IgA in recurrent aphthous ulceration. Coll Antropol 2001; 25(2):633–7.
26. *Sistig S, Vučićević-Boras V, Lukač J, Kusić Z.* Salivary IgA and IgG subclasses in oral mucosal diseases. Oral Dis 2002;8(6):282–6.
27. *Lewkowicz N, Lewkowicz P, Kurnatowska A i sur.* Innate immune system is implicated in recurrent aphthous ulcerations. J Oral Pathol Med 2003;32(8):475–81.
28. *Sistig S, Cekić-Arambašin A, Rabatić S, Vučićević-Boras V, Kleinheiz J, Piffko J.* Natural immunity in recurrent aphthous ulceration. J Oral Pathol Med 2001;30(5):275–80.
29. *Rodenas JM, Ortego N, Herranz MT, Tercedor J, Pinar A, Quero JH.* Cyclic neutropenia: a cause of recurrent aphthous stomatitis not to be missed. Dermatology 1992;184(3):205–7.
30. *Porter SR, Scully C, Standen GR.* Autoimmune neutropenia manifesting as recurrent oral ulceration. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994; 78:178–80.
31. *Kerr AR, Ship JA.* Management strategies for HIV-associated aphthous stomatitis. Am J Clin Dermatol 2003;4(10):669–80.
32. *Baecher-Allan C, Brown JA, Freeman GJ, Hafler DA.* CD4+CD25 high regulatory cells in human peripheral blood. J Immunol 2001;167:1245–53.
33. *The European Helicobacter pylori study group.* Current European concepts in management of Helicobacter pylori infection. Gut 1997;41: 8–13.
34. *Rodu B, Matingly G.* Oral mucosal ulcers: Diagnosis and management. J Am Dent Assoc 1992;123(10):83–6.
35. *Riggio MP, Lennon A, Wray D.* Detection of Helicobacter pylori DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue by PCR. J Oral Pathol Med 2000;29(10):507–13.
36. *Iamaron A, Chamiano S, Linpisarn S, Pongsiriwet S, Phornphutkul K.* Detection of Helicobacter pylori in recurrent aphthous ulceration by nested PCR. J Oral Sci 2003;45(2):107–10.
37. *Albanidou-Farmaki E, Giannoulis L, Markopoulos A i sur.* Outcome following treatment for Helicobacter pylori in patients with recurrent aphthous stomatitis. Oral Dis 2005;11:22–6.
38. *Rehberger A, Puspok A, Stallmeister T, Jurecka W, Wolf K.* Crohn's disease masquerading as aphthous ulcers. Eur J Dermatol 1998;8:274–6.

ETAPNO LIJEČENJE U ZBRINJAVANJU STRIJELNIH OZLJEDA

STAGEWISE TREATMENT IN TAKING CARE OF FIREARM WOUNDS

IVAN LOVRIĆ, IGOR LEKŠAN*

Deskriptori: Strijelne rane – kirurgija; Prijelomi humerusa – kirurgija; Otvoreni prijelomi – kirurgija; Fiksacija prijeloma – metode

Sažetak. Prikazan je slučaj etapnoga liječenja otvorenoga prijeloma nastaloga zbog strijelne ozljede nadlaktice u 69-godišnjeg muškarca. Nesretan slučaj rezultirao je opsežnom sklopetarnom ranom u srednjoj trećini lijeve nadlaktice s posljedično otvorenim prijelomom trećega stupnja. Funkcionalni i neurocirkulatorni status šake bio je potpuno očuvan. Nakon dolaska je na lijevu nadlakticu postavljen vanjski fiksator. Postoperativni je tijek prošao bez komplikacija te su postavljeni sekundarni šavovi. Nakon sanacije rana prijelom je definitivno zbrinut DC pločom s 9 kortikalnih vijaka uz autolognu kortikospongioplastiku. Poslije sanacije prijeloma i provedenoga fizikalnog tretmana postignut je zadovoljavajući opseg pokreta u ramenu i laktu.

Descriptors: Wounds, gunshot – surgery; Humeral fractures – surgery; Fractures, open – surgery; Fracture fixation – methods

Summary. A case of stagewise treatment of open fracture caused by firearm wound of the upper arm in a 69-year-old male is presented. The accident resulted with extensive firearm wound in the middle third of the left upper arm with third degree open fracture. The hand's functional and neurocirculatory status was completely preserved. On arrival, external fixator was positioned on the left upper arm. Postoperative course was without complications, and secondary stitches were placed. After sanation of the wounds, the fracture was definitely managed by DC plate with 9 cortical screws and corticospongioplasty. After fracture sanation and completed physical treatment, a satisfying magnitude of movement in elbow and shoulder area was achieved.

Liječ Vjesn 2007;129:8–10

Strijelne ozljede ekstremiteta u današnje su vrijeme još uvijek važan problem u liječenju te sa sobom nose velik rizik od mogućih komplikacija. Radi se o ozljedama koje obično karakterizira velik defekt mekih tkiva te znatna kominucija kosti, što je uz uvijek prisutnu primarnu kontaminaciju rane znatan problem u liječenju. Problemi se, u prvom redu, odnose na znatno povećan rizik od infekcije, produženog koštanog cijeljenja te pseudartroze. Radi se o ozljedama relativno malene incidencije u mirnodopskim uvjetima i u skladu s time problemima u liječenju i klasifikaciji, ali pri tome znatno pomažu iskustva stečena tijekom Domovinskog rata.[1–3] U današnje vrijeme jedna od najšire prihvaćenih klasifikacija otvorenih prijeloma, kojom smo se i mi služili, jest klasifikacija po Gustilu i Andersonu.[4–7] Ona podrazumijeva tri stupnja otvorenih prijeloma, ovisno o defektu mekih tkiva, stupnju koštane kominucije i kontaminacije rane. U skladu s time, današnji standardi podrazumijevaju ranu obradu rane unutar 6 sati od ozljede. Prilikom obrade nuždan je opsežan debridement uz naknadno zatvaranje rane, obično nakon sedam dana.[8,9] Preduvjet za cijeljenje je čvrsta stabilizacija prijeloma. Obično se primjenjuju dva načina koštane stabilizacije, vanjska fiksacija ili intramedularna osteosinteza. Uz to, nužne su i visoke doze antibiotika širokoga spektra, obično do tri dana nakon zatvaranja rane.[10] Međutim, unatoč adekvatno provedenomu liječenju, česte su komplikacije, u ovisnosti o općem stanju pacijenta, s obzirom na to da strijelne ozljede često nisu izolirane, te da se radi o ozljedama neurovaskularnih struktura (Gustilo IIIC).

Prikaz bolesnika

Tretirali smo strijelnu ozljedu lijeve nadlaktice u 69-godišnjeg muškarca liječenoga u Klinici za kirurgiju KB Osijek 2003. i 2004. godine. Radilo se o akcidentalnoj ozljedi lovačkom puškom koja je za posljedicu imala opsežan defekt mekih tkiva i kontaminaciju rane uz posljedično jaku koštanu kominuciju i defekt na prijelazu proksimalne u srednju trećinu lijeve nadlaktice. Neurocirkulatorni status ekstremiteta bio je potpuno uredan. Radilo se o otvorenom prijelomu tipa IIIB po Gustilu i Andersu (slika 1). Uz tip ozljede, dodatni čimbenici rizika bili su visoka životna dob pacijenta te dugogodišnji diabetes mellitus, hipertenzija i splenektomija učinjena prije osamnaest godina.

Pacijent je obrađen unutar šest sati od ozljede. Obrada je podrazumijevala toaletu i opsežan debridement te stabilizaciju prijeloma vanjskim fiksatorom u jednoj ravnini Zagreb II koji je prema AO-ASIF standardima[11] sasvim dovoljan za stabilizaciju prijeloma nadlaktice (slika 2).

Rani postoperativni tijek prošao je bez komplikacija. Započeta je fizikalna terapija, primijenjena je antibiotska terapija penicilinom 4×2 milijuna, metronidazolom 3×500 mg te garamicinom 2×120 mg tijekom 10 dana. U ranom postoperativnom tijeku provođena je tromboprofilaktička terapija s 1750 i. j. niskomolekularnog heparina, a sedmi postoperativni dan u terapiju su uvedeni kumarinski preparati. Pratili smo opće stanje metabolizma, ponajprije u smislu regulacije glikemije i arterijskog tlaka. Kako nije došlo do infekcije, sedam dana nakon ozljede pristupilo se postavljanju sekundarnih šavova.

Zbog opsežnoga defekta kosti postojao je velik rizik od produženoga cijeljenja ili pseudartroze te smo odlučili da vanjska fiksacija neće biti definitivna metoda osteosinteze. Stoga se, nakon sanacije ozljede mekih tkiva, pristupilo definitivnoj osteosintezi. Na taj je način, trideset dana nakon

* **Klinička bolnica Osijek, Klinika za kirurgiju** (mr. sc. Ivan Lovrić, dr. med.; Igor Lekšan, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. I. Lovrić, Klinička bolnica Osijek, Klinika za kirurgiju, J. Huttlera 4, 31 000 Osijek

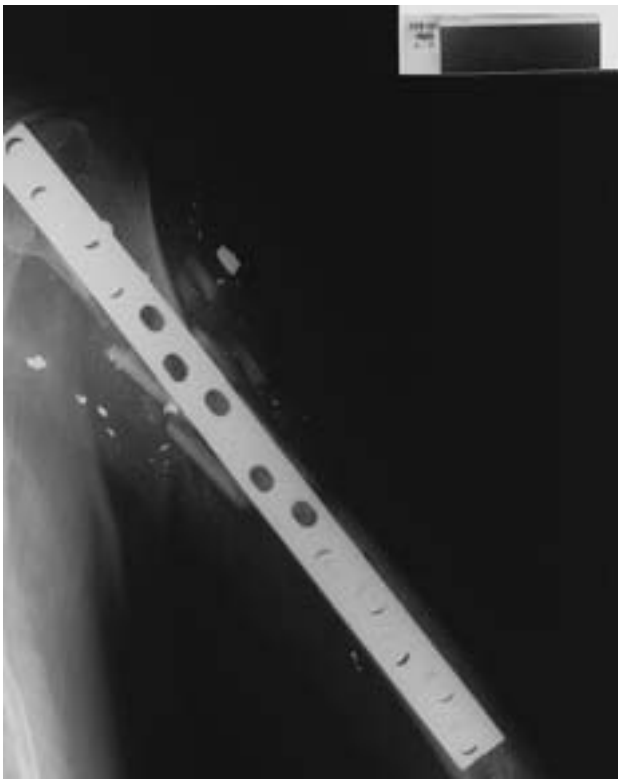
Primljeno 23. siječnja 2006., prihvaćeno 8. lipnja 2006.



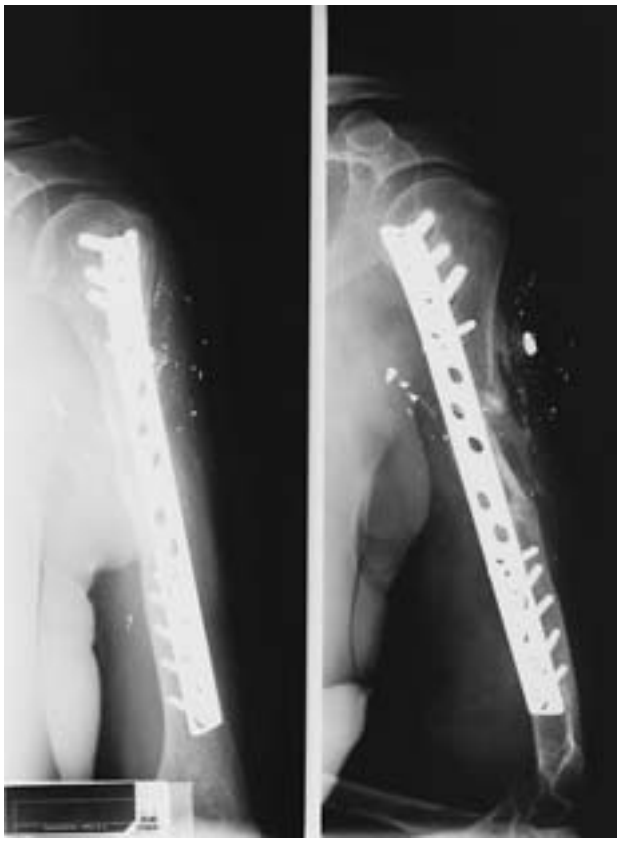
Slika 1. Strijelna ozljeda nadlaktice (Gustilo IIIB)
Figure 1. Firearm wound of the upper arm (Gustilo IIIB)



Slika 2. Vanjska fiksacija kao metoda osteosinteze strijelnoga prijeloma
Figure 2. External fixation as osteosynthesis method of firearm fracture



Slika 3. Definitivna osteosinteza strijelnoga prijeloma
Figure 3. Definitive osteosynthesis of firearm fracture



Slika 4. Prijelom saniran mosnim kalusom
Figure 4. Fracture recovery by bridge callus

ozljede, postavljena DC ploča koja je uz dijafizu fiksirana s devet kortikalnih vijaka, a koštani je defekt popunjen primjenom autologne kortikospongioplastike (slika 3).

Nakon definitivne osteosinteze, pristupilo se ranoj fizikalnoj terapiji. Zbog komorbiditeta, izostanka kućne njege, niskog socijalno-imovinskog statusa i dislociranosti zdravstvene ustanove bilo je nužno u dva navrata provesti stacionarno fizijatrijsko liječenje. Prvi stacionarni tretman proveden je u svibnju, a drugi u Daruvarskim toplicama u rujnu 2004. godine, oba u trajanju od po tri tjedna. Osam mjeseci nakon učinjene definitivne osteosinteze završen je fizijatrijski tretman, prijelom je saniran mosnim kalusom (slika 4) te je propisan slobodni režim.

Nakon završenog liječenja pokreti u laktu mogući su u potpunom opsegu, dok su pokreti u ramenu mogući u 80%-tnom opsegu.

Rasprava

Smatramo da smo prikazom slučaja pokazali općenite stavove u liječenju strijelnih ozljeda. Pristup liječenju bio je u skladu s postojećim standardima u liječenju strijelnih ozljeda.

Na taj smo način ozljedu klasificirali prema, u današnje vrijeme najšire prihvaćenoj, klasifikaciju po Gustilu i Andersu.[4–7] Liječenje je započeto unutar šest sati od ozljede primjenom opsežnoga debridementa i vanjske fiksacije, što je u skladu sa stavovima liječenja strijelnih ozljeda.[8–13] Izabrana metoda pokazala se ispravnom s obzirom na to da je postoperativni tijek prošao bez komplikacija, iako se radilo o kroničnom bolesniku visoke životne dobi. U konačnici liječenje je završeno zadovoljavajućim funkcionalnim statusom ekstremiteta unatoč opsežnomu defektu kosti i muskulature.

Smatramo da su uspješno saniran prijelom i zadovoljavajući funkcionalni status nakon završenog liječenja pokazatelj da je izabrana najbolja metoda liječenja koja bi se trebala primjenjivati u svih strijelnih ozljeda gornjih ekstremiteta.

LITERATURA

1. *Has B, Jovanović S, Wertheimer B, Mikolašević I, Grdić P.* Naše iskustvo u zbrinjavanju otvorenih prijeloma metodom vanjske fiksacije u periodu agresije na Osijek i okolinu. Liječ Vjesn 1993;115:148–52.
2. *Matejčić A, Smiljanić B, Marinić S, Georgijević A.* Prednosti i nedostaci komparacije minimalne osteosinteze i vanjske fiksacije u zbrinjavanju strijelnih prijeloma ekstremiteta. Prvi hrvatski kirurški kongres, zbornik radova. Split: Hrvatsko kirurško društvo; 1994.
3. *Has B, Jovanović S, Wertheimer B i sur.* External fixation as a primary and definitive treatment of open limb fractures. Injury 1995;26:245.
4. *Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN.* Problems in the management of type III (severe) open fractures: A new classification of type III open fractures. J Trauma 1984;24:742.
5. *Smith DK, Cooney WP.* External fixation of high-energy upper extremity injuries. J Orthopaed Trauma 1990;4(1):7–18.
6. *Prues-Latour V, Papaloizos M.* Absence of the radial artery: case report and review of the literature. Rev Chir Orthopaed Repar App Mot 2000; 86(7):741–5.
7. *Heier KA, Infante AF, Wailling AK, Sanders RW.* Open fractures of the calcaneus: soft-tissue injury determines outcome 2003. J Bone Joint Surg 85-A(12):2276–82.
8. *Gupta A, Kleinert HE.* Evaluating the injured hand. Hand Clin 1993; 9:195–212.
9. *Gupta A, Wolff TW.* Management of the mangled hand and forearm. J Am Acad Orthop Surgeons 1995;3:226–36.
10. *Fischer M, Varecka T, Gustilo R.* The timing of flap coverage, bone-grafting, and intramedullary nailing in patients who have a fracture of the tibial shaft with extensive soft-tissue injury. J Bone Joint Surg 1991;73A:1316–22.
11. *Rüedi T, Murphy WM.* AO Principles of Fracture Management. Stuttgart-New York: Thieme; 2000, str. 300.
12. *Davila S, Mikulić D, Davila NJ, Zupančić B.* Treatment of war injuries of the shoulder with external fixators. Milit Med 2005;170(5):414–7.
13. *Blum J, Gercek E, Hansen M, Rommens RM.* Operative strategies in the treatment of upper limb fractures in polytraumatized patients. Unfallchirurg 2005;108(10):843.

* * *

Vijesti
News



HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR, HRVATSKO PEDIJATRIJSKO DRUŠTVO,
HRVATSKO DRUŠTVO ZA ŠKOLSKU I SVEUČILIŠNU MEDICINU,
HRVATSKA UDRUGA MEDICINSKIH SESTARA – PEDIJATRIJSKO DRUŠTVO,
MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U SPLITU, KLINIČKA BOLNICA SPLIT

organiziraju

24. seminar za liječnike i medicinske sestre
HRVATSKA PROLJETNA PEDIJATRIJSKA ŠKOLA

Split, 16. do 20. travnja 2007.

Na programu ovogodišnjeg seminara su sljedeće teme:

1. PULMOLOGIJA
2. RAZVOJNA NEUROLOGIJA
3. NESREĆE U DJECE

Informacije: Prof. dr. sc. Vjekoslav Krželj,
Klinika za dječje bolesti, Klinička bolnica Split, Spinčićeva 1, 21000 Split
Tel. 021/556-303; faks: 021/556-590
E-mail: krzelj@kbsplit.hr, www.kbsplit.hr/hpps.htm

Kotizacija: 600 kuna

ANOREXIA NERVOSA: STANJE ŽIVOTNE UGROŽENOSTI

ANOREXIA NERVOSA: A LIFE THREATENING CONDITION

TAMARA BATES, OZRENKA ZLOPAŠA, VLADIMIR GAŠPAROVIĆ*

Deskriptori: Anoreksija nervoza – komplikacije

Sažetak. Anorexia nervosa je poremećaj jedenja koji je povremeno, zbog vitalne ugroženosti pacijenta, razlog hospitalizaciji u Jedinici intenzivne njege. Naše iskustvo pokazuje da ugroženost tih pacijenata ne prestaje uvijek dolaskom u intenzivnu jedinicu. Prikazana su četiri mlada vitalno ugrožena bolesnika s anoreksijom od kojih su tri imala teški akutni upalni proces (2 pneumonije i peritonitis) te značajne elektrolitske promjene koje su u jednom slučaju bile uzrok kardiorespiratornog aresta i potrebe za reanimacijom. Jedna od bolesnica je unatoč svim postupcima umrla u slici multiorganskog zatajenja u sepsi. Prolongirani elektrolitski poremećaji u anoreksiji, katabolizam i smanjena obrambena sposobnost organizma ključni su čimbenici za razvoj akutne upale, a moguće su i druge komplikacije, od kardiorespiratornog aresta do nozokomijalne infekcije i sepse s multiorganskom disfunkcijom. Oslabljen i potpuno iscrpljeni organizam nije u stanju adaptirati se multiorganskoj disfunkciji u sepsi tako da preporučujemo što brži smještaj u hospitalnu ustanovu prije nego bude prekasno.

Descriptors: Anorexia nervosa – complications

Summary. Anorexia nervosa is an eating disorder which, in case of life threating complications, requires admission to the intensive care unit. Our experience shows that danger for these patients does not always stop upon the admission to the intensive care unit. Four young, vitally endangered patients with anorexia nervosa were described. Three of them had severe acute inflammation (2 pneumonias and peritonitis) and severe electrolyte imbalance which in one case resulted in cardiorespiratory arrest and the need for resuscitation. One of them died despite all measures taken in sepsis with multiple organ dysfunction syndrome. Prolonged electrolyte disturbances in anorexia nervosa, catabolism and insufficient immunity are main factors for developing an acute inflammation, as well as some other complications such as cardiorespiratory failure, nosocomial infection, and sepsis with multiple organ failure. Weak and totally exhausted body can not adapt in MODS and sepsis, so our recommendation is urgent admission to the hospital before it is too late.

Liječ Vjesn 2007;129:11–16

Poremećaji jedenja važan su uzrok fizičkog i psihosocijalnog morbiditeta i povremeno razlog hospitalizacije u Jedinici intenzivne njege zbog vitalne ugroženosti. Prisutni su kod adolescentnih djevojaka i mladih žena, ali i kod muškaraca. Mogu se kategorizirati u tri dijagnostičke kategorije: kao *bulimia nervosa, anorexia nervosa* i ostali nespecificirani poremećaji.[1] Bulimiju, koja je češća od anoreksije (prevalencija 1–2%), karakteriziraju ciklusi pretjeranog uzimanja i namjernog izbacivanja hrane. Prevalencija anoreksije nervoze je 0,7% a po DSM-IV kriterijima definira se kao odbijanje pacijenta da zadrži tjelesnu težinu koja je normalna za njegovu visinu i dob (pacijent s tjelesnom težinom za 15% nižom od idealne tjelesne težine), intenzivan strah od dobitka na težini, iskrivljena predodžba o vlastitom tijelu koja smanjuje samopouzdanje, poricanje ozbiljnosti bolesti te kod žena amenoreja (duža od 3 ciklusa). Postoje dva podtipa anoreksije nervoze: restriktivni tip (koji ograničenim unosom kalorija smanjuju tjelesnu masu) i bulimički tip kompulzivnog prejedanja/namjernog pražnjenja (koji tjelesnu masu kontroliraju povraćanjem, laksativima i diureticima).[2] U atipičnim prezentacijama anoreksije potrebno je isključiti ostale moguće uzroke gubitka na težini kao što su: upalna bolest crijeva, gastrointestinalna opstrukcija, diabetes mellitus, tumori mozga i druge neoplazme. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze o značajnom gubitku na težini uz strogu dijetu i pretjerano vježbanje uz strah od dobitka na težini. Pacijenti često opovrgavaju činjenicu da imaju problem i često ih liječnicima dovode roditelji ili prijatelji.

Anorexia nervosa je bolest s mnogo medicinskih komplikcija od kojih je većina reverzibilna ako se na vrijeme vrati tjelesna težina, što je osnova liječenja. Može imati životno opasne posljedice a multidisciplinarni pristup je osnova uspješnog ishoda.[3] Pristup i briga za te pacijente izuzetno su zahtjevni. Blago do srednje teški pacijenti mogu se liječiti ambulantno. Tjelesna težina mora im se mjeriti u kraćim intervalima uz eksplicitno postavljen dogovor o ciljnoj težini. Hospitalizacija je potrebna u slučajevima teške malnutricije (težina manja od 70% težine prosječne za dob, spol i visinu), dehidracije, elektrolitnog poremećaja (hipokalemija <2,5 mmol/L, hiponatremija, hipofosfatemija), srčane aritmije, hemodinamske nestabilnosti (teška bradikardija frekvencije manje od 50/min, hipotenzija s tlakom nižim od 80/50, hipotermija, ortostatske promjene pulsa za

* **Poliklinika »Dr. Bates«, Zagreb** (Tamara Bates, dr. med.); **Zavod za hitnu i intenzivnu medicinu, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet i KBC Zagreb** (Ozrenka Zlopaša, dr. med.; prof. dr. sc.Vladimir Gašparović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. V. Gašparović, Zavod za hitnu i intenzivnu medicinu, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 15. prosinca 2005., prihvaćeno 7. kolovoza 2006.

više od 20/min i tlaka za više od 10 mmHg), usporenog rasta i razvoja, neuspjeha ambulantne terapije, akutnog odbijanja hrane, nekontroliranog povraćanja, akutnih medicinskih komplikacija malnutricije (npr. sinkope, napadaji, srčano zatajenje, pankreatitis itd.) te akutnih psihijatrijskih bolesti npr. ideje suicida, akutna psihoza.[4] Nutricijska nadoknada uglavnom se može postići oralnom primjenom hrane, parenteralna prehrana je potrebna u rjeđim slučajevima. Kod mlađih pacijenata potrebno je u terapiju uključiti i roditelje. U liječenju je važno i psihijatrijsko liječenje (kognitivna bihevioralna terapija) kao emocionalna potpora te kao pomoć pacijentima da shvate kako samopouzdanje ne treba graditi na temelju gubitka nekoliko kilograma nego na temeljima postizanja zadovoljavajućih ljudskih odnosa i postavljanja životnih akademskih i ciljeva. Kod mlađih pacijenata potrebno je involvirati i roditelje.

Prema istraživanju Hall i sur. hospitalizaciju u jednicama intenzivne njege zahtjeva oko 10 posto pacijenata s anoreksijom nervosom.[5]

Naš je cilj prikazati četiri bolesnika s osnovnom dijagnozom anoreksije nervoze i dodatnim komplikacijama hospitaliziranih u Jedinici intenzivne njege i osvrnuti se na patološke laboratorijske i fizikalne nalaze te opisati i objasniti komplikacije same bolesti i liječenja s posebnim osvrtom na *refeeding* sindrom i hipofosfatemiju.

Pacijenti i metode

Prikazali smo pacijente s osnovnom dijagnozom *anorexia nervosa* koji su hospitalizirani u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL). Svi su primljeni preko Hitne službe zbog komplikacija malnutricije. Troje je nakon završetka liječenja u JIL-u premješteno u Zavod za endokrinologiju u poboljšanom stanju, a jedna je pacijentica unatoč svim postupcima preminula. Za vrijeme boravka svi su pacijenti trajno monitorirani.

Kod pacijenata smo određivali laboratorijske i hemodinamske parametre ovisno o procjeni kliničkog nalaza a prikazani su nalazi na dan prijma, treći dan, sedmi dan te na dan otpusta odnosno smrti. Kod pacijentice koja je boravila u JIL-u samo 4 dana uspoređeni su parametri samo na dan prijma i otpusta. Od laboratorijskih parametara prikazali smo vrijednosti eritrocita, hemoglobina, leukocita, trombocita, glukoze, ukupnog bilirubina, ureje, kreatinina, amilaze u serumu, alkalne fosfataze, AST, ALT, K, Na, Ca, Mg, anorganskih fosfata, kolesterola, triglicerida, PV-a, fibrinogena, ukupnih proteina, albumina i acido-baznog statusa. Krv je uzimana ujutro u 8 h natašte. Također smo prikazali krvni tlak, puls i BMI nakon dolaska (osim kod bolesnice sa smrtnim ishodom kod koje nije bio poznat točan BMI).

Rezultati

Prikazali smo 4 pacijenta, 1 muškog i 3 ženskog spola, u dobi od 18, 19, 22 i 24 godine.

Sva četiri pacijenta su nakon dolaska bila ekstremno pothranjena sa BMI nižim od 14 kg/m^2. Od ukupno četiri pacijenta troje ih je nakon dolaska bilo hipotenzivno (RR niži od 95/60 mmHg), a dvoje tahikardno (cp> 100/min). Boravak u JIL-u trajao je 4, 6, 7 i 40 dana.

Dvoje je uz anoreksiju imalo i lijevostranu pneumoniju od kojih se u jednoga razvila i respiratorna insuficijencija te je bila potrebna mehanička ventilacija. Pacijentica koja je umrla prezentirala se sepsom (iz hemokultura i ascitesa bila je izolirana *Klebsiella pneumoniae*) i multiplim organskim zatajenjem (teškim oštećenjem jetre, koagulopatijom, trombocitopenijom, zatajenjem srca) te je umrla u slici kardiorespiratornog aresta zbog asistolije unatoč reanimaciji (tablica

Tablica 1. *Prikaz osnovnih karakteristika, komplikacija i otpusnih dijagnoza četvero pacijenta s anoreksijom nervozom hospitaliziranih u jedinici intenzivnog liječenja*

Table 1. *Basic charasterictics and diagnoses of patients with AN hospitalized in the intensive care unit*

Redni broj pacijenta Patient number	Spol Sex	Dob Age	Dani u JIL-u Days in ICU	TT nakon dolaska (kg) BW at admission	BMI kg/m^2	RR/BP (mmHg)	cp/HR (Hz)	Dijagnoze Diagnoses	Ishod Outcome	Komplikacije Complications	Izolirani uzročnici – koji Isolated causative agents	Izolirani uzročnici – odakle Source of isolated agents
1.	ž	19.	4	37	13,7	90/60	74	AN-bulimia nervosa, amenorrhea	poboljšana, premještaj na otvoreni odjel improvement, transferred to ward	0	0	0
2.	ž	24.	6	33	12,2	95/50	98	AN, pneumonia lat. sin.	poboljšan, premještaj na otvoreni odjel improvement, transferred to ward	uroinfekt urinary infection	saprofiti saprophytes	sputum
3.	m	18.	40	35	12	110/60	110	AN, pneumonia. lat. sin., Kardioresp. arest. Cardioresp. arrest.	poboljšana, premještaj na otvoreni odjel improvement, transferred to ward	pneumonija, kardioresp. arest, respiratorna insuficijencija cardioresp. arrest., respiratory insufficency	MRSA i/and Pseudom. aerug.	sputum
4.	ž	22.	7	38	×	80/60	130	AN, amenorrhoa, Sepsis, MODS,	smrt death	paralitički ileus, sepsa, MODS paralytic ileus, sepsis	Klebsiella pn.	ascites, hemokultura blood culture

JIL/ICU – jedinica intenzivnog liječenja/intensive care unit; TT/BMI – tjelesna težina/body mass index; AN – anorexia nervosa, MODS – sindrom multiorganske disfunkcije/multiple organ dysfunction syndrome

Tablica 2. *Prikaz hematoloških parametara i acidobaznog statusa pacijenata s AN*
Table 2. *Hematology values and ABG in patients with AN*

Redni broj pacijenta Patient number	Dan boravka Day of stay	E (3,86–5,08×10e12/L)*	Hgb (119–157g/L)*	Leu (3,4–9,7×10e9/L)*	Trc (158–424×10e9/L)*	PV/PT 0,70–1,30*	Fibrinogen (1,8–3,6g/L)*	ABS
1.	0.	3,74	116	4,2	142	1,03	2,3	0
	otpust discharge	3,74	116	4,9	137	1,08	3,4	0
2.	0.	3,91	119	20,6	447	0,79	9,33	metabolička alkaloza metabolic alkalosis
	3.	3,34	98	16,3				
	7.							
	otpust discharge			11,4				
3.	0.	2,88	88	3,5	62	0,43	4,1	respiratorna acidoza respiratory acidosis
	3.	3,51	107	7,2	88	0,47	1,4	
	7.	4,64	145	8	127	0,87	6,1	
	otpust discharge	3,71	107	2,4	377	0,76		
4.	0.	4,7	123	11,0	188	0,05	1,1	respiratorna acidoza respiratory acidosis
	3.	3,14	82	5,4	103	0,34	1,53	
	7.	2,61	71		54			
	otpust discharge	2,21	57		24			

* Referentna vrijednost. Svi su pacijenti bili anemični, dvoje je imalo poremećaj koagulacije a troje poremećaj ABS pri dolasku / Reference value. All the patients had anemia, 2 had impaired coagulation and 3 had impaired ABG upon arrival; AN – anorexia nervosa; ABS – acidobazni status / acidbase status

Tablica 3. *Prikaz biokemijskih parametara pacijenata s anoreksijom nervozom u JIL*
Table 3. *Biochemical values of the AN patients in the ICU*

Pacijent Patient	Dan boravka Day of stay	GUK Blood glucose (4,2– 6,4 mmol/L) *	Bilirubin (3–20 µmol/L)*	Urea (2,8–8,3 mmol/L)*	Kreatinin Creatinine (63–125 µmol/L)*	Amilaza – serum Amylase – serum <93 U/L*	AF/AP (<142 U/L)*	AST (<38 U/L)*	ALT (<48 U/L)*	Koleste-rol/Chole-sterol (<5,2 mmol/L)*	Tgc (<1,5 mmol/L)*	Ukupni proteini Total patients (60–78 g/L)*	Alb (40,6–51,4 g/L)*
1.	0.	3,9	12	4,7	86	176	56	32	26			66	
	otpust discharge	12,2	8	2,5	99	77	50	36	45	5,2	1,73	68	44,4
2.	0.	8,5	11	2,1	59		108	9	3			63	
	3.						111	34	19			50	23,3
	7.												
	otpust discharge						108						
3.	0.	2,7	62	8,2	50	74	91	160	371			78	50
	3.	15,1	24	20,7	92		196	424	413			64	48,2
	7.	5,7		14,1	52		126	408	672			43	24,3
	otpust discharge	5,5		3,6				48	132			79	52
4.	0.	5,6	176	5,3	137	32	301	113	141	2,8	0,92	30	12,2
	3.	14,7	164	4,7	113	35	160	55	76				
	7.	22,9	204	5,4			155	78	87				
	otpust discharge		347				137	42	70				

* Referentna vrijednost/Reference value; JIL/ICU – jedinica intenzivnog liječenja / intensive care unit

1). Svi pacijenti bili su anemični, a dvoje ih je imalo i snižen PV (tablica 2). Dva pacijenta su nakon dolaska bili u respiratornoj acidozi, a jedan u metaboličkoj alkalozi, što se kompenziralo nakon primjene kalijeva klorida te suportivnih

Tablica 4. *Prikaz parametara elektrolita pacijenata s anoreksijom nervozom u JIL-u*
Table 4. *Electrolyte values of AN patients in the ICU*

Pacijent Patients	Dan boravka Day of stay	K (3,8–5,5 mmol/L)*	Na (135–151 mmol/L)*	Ca (2,14–2,53 mmol/L)*	Fosfat/Phosphate (0,79–1,42 mmol/L)*	Mg (0,65–1,05 mmol/L)*
1.	0.	4	143	2,68	0,86	
	otpust/discharge	4	149	2,26		
2.	0.	2,3	129	2,19	0,26	0,52
	3.	3,7	133	2,08	0,10	0,52
	7.	4,3	134	2,01	0,17	0,68
	otpust/discharge	4,5	139	2,05	1,29	
3.	0.	2,1	134	2,21	0,42	0,61
	3.	3,4	145	1,8	0,04	0,73
	7.	4,7	133	1,89	0,09	0,57
	otpust/discharge	3,8	140	1,92	0,79	0,65
4.	0.	2,3	120	1,29	0,27	0,56
	3.	2,6	139	1,86	0,36	0,95
	7.	3,1	130	1,83		
	otpust/discharge	3,5	125			

* referentna vrijednost. Kod tri pacijenta zabilježena je hipokalemija i teška hipofosfatemija, a kod dvoje hipomagnezemija / Laboratory values of patients with AN in ICU. Three patients had hypokaliemia and severe hypophosphatemia and two had hypomagnesemia.

mjera do kompenzacije. Troje pacijenata imalo je hipoalbuminemiju. Dvoje pacijenata je nakon dolaska bilo u hipoglikemiji, a povremene povišene vrijednosti glukoze vjerojatno su posljedica infuzije otopina glukoze (tablica 3). Troje od četvero pacijenata imalo je tešku hipokalemiju i hipofosfatemiju a dvoje ih je imalo hipomagnezemiju (tablica 4). Rezultati praćenja prikazani su na tablicama 1–4. Klinički tijek pacijenata s detaljima hospitalizacije prikazan je na tablici 1.

Rasprava

U ovom radu prikazali smo četiri pacijenta s teškim oblikom anoreksije nervoze, hospitalizirana u jedinici intenzivnog liječenja, primljena u hitnoj službi. Radi se o mladim ljudima koji su u uznapredovaloj kliničkoj slici primljeni u intenzivnu jedinicu, potpuno iscrpljeni, s pridruženim upalnim komplikacijama. Kod prijma u intenzivnu jedinicu registrirali smo hipotenziju, anemiju, hipokalemiju, hipokalcemiju, hipofosfatemiju, hipomagnezemiju i trombocitopeniju.

Hipoalbuminemija koju smo primijetili kod tri pacijenta nije karakteristična za anoreksiju nervozu. Unatoč velikim kalorijskim restrikcijama većina pacijenata s AN održava normalnu razinu albumina u serumu.[10] Albumin je najčešća laboratorijska mjera proteinskog statusa. Unatoč uvriježenu mišljenju, hipoalbuminemija je rijetko prisutna u slučajevima izolirane kalorijske malnutricije.[11] Hipoalbuminemija je biljeg sistemnog upalnog odgovora i kao takva ima svoju prognostičku vrijednost. Povezana je s povećanim morbiditetom i mortalitetom hospitaliziranih pacijenata.[12] Dnevna sinteza albumina u jetri iznosi 120–170 mg/kg tjelesne težine.[13] Albumin je distribuiran između intravaskularnog i ekstravaskularnog prostora. Tijekom upale jetra povećava produkciju proteina akutne faze i smanjuje sintezu albumina. Smanjena sinteza s ekstravazacijom i pojačanim katabolizmom (oboje potaknuto citokinima) kulminira u hipoalbuminemiji.[14,15] Zbog toga serumska koncentracija albumina nije dobar pokazatelj nutricijskog statusa, ali je dobar pokazatelj metaboličkog stresa tijekom upalnog odgovora, što odgovara našim opservacijama. Bolesnici s hipoalbuminemijom imaju i lažnu hipokalcemiju, jer dovodi do smanjenja razine vezanog kalcija.

Unatoč pothranjenosti imunosna obrana je kod pacijenata s poremećajem jedenja začudo očuvana te pacijenti nemaju uobičajene viroze bar do perioda najteže iscrpljenosti.[16] Tri od četiri naša pacijenta imala su akutni upalni proces (2 pneumonije i peritonitis). Jedan od bolesnika, u kojeg se za vrijeme boravka razvio kardiorespiratorni arest te je bio reanimiran, obolio je od MRSA pneumonije. Sklonost infekciji može biti pogubna, a čak i ciljana antibiotska terapija prema dokazanom uzročniku nije garancija povoljnog ishoda kako se pokazalo kod naše četvrte bolesnice s peritonitisom. Ovo dodatno naglašava potrebu pravodobnog upućivanja u hospitalnu ustanovu, kako bi odgovarajuća terapija imala veće izglede za uspjeh.

Pacijenti s pridruženim upalnim procesom su nakon dolaska često tahikardni, što je atipično za AN jer se kod anoreksije uglavnom javlja bradikardija. Opisani su slučajevi s bradikardijom i do 25/min, a srčani monitoring je potreban uglavnom kod pacijenata s frekvencijom nižom od 35/min.[16] Bradikardija odražava stanje povećane aktivnosti vagusa kao adaptivni odgovor na gubitak težine i negativnu bilancu energije.[18] Tahikardija koja je kod teško pothranjenog pacijenta povezana s povećanom aktivnosti simpatičkoga živčanog sustava je patološka i uvijek treba posumnjati na akutnu infekciju u podlozi (kao što je i bio slučaj s troje gore spomenutih naših pacijenata) a može značiti rizik od aritmije i nagle smrti.[19] Kod tri preživjela pacijenta, u kasnijem tijeku, denzitometrijom je bila verificirana osteopenija, jedna od komplikacija AN koju je najteže popraviti.[20–23]

Važno je spomenuti hipofosfatemiju koja je nakon dolaska bila prisutna kod tri pacijenta a kod dvoje se nakon započete kalorijske nadohrane, unatoč nadoknadi fosfata, pogoršala. Hipofosfatemija je vrlo ozbiljan rizik i u našeg je pacijenta rezultirala kardiorespiratornim arestom te potrebom za dugotrajnom mehaničkom ventilacijom. U literaturi se opisuje pogoršanje hipofosfatemije u sklopu *refeeding* sindroma, odnosno sindroma dohrane. To je sindrom koji se najčešće javlja u prvim danima kalorijske nadohrane bilo enteralne ili parenteralne, a može se javiti i u prva 24 sata od početka nadohrane. Javlja se kod pacijenata s teškom anoreksijom i kod onih koji su izgubili mnogo kilograma tjelesne težine u kratkom vremenu.[24,25] Pod najvećim su rizikom pacijenti s velikim gubitkom tjelesne mase kod kojih je na-

glo počela ponovna prehrana nakon dugog razdoblja gladovanja. Iako se sindrom definira uglavnom manifestacijom teške hipofosfatemije (uključujući kardiovaskularni kolaps, rabdomiolizu, epileptičke napadaje i delirij), mnoštvo je drugih abnormalnosti koje se pojavljuju s tim sindromom, kao na primjer hipokalemija, hipomagnezemija i Wernickeova encefalopatija. Uz dohranu i prebačaj s metabolizma masti na metabolizam ugljikohidrata, hipofosfatemija se može pojaviti zbog glikolize i stvaranja fosforiliranih ugljikohidrata u jetri i skeletnim mišićima. Hipofosfatemija može dovesti do poremećene rezerve energije zbog deplecije intracelularnog adenozin trifosfata (ATP) i tkivne hipoksije zbog smanjene razine eritrocitnog 2,3-difosfoglicerata (2,3-DPG).[27] Hipofosfatemija utječe na mnoge sustave. U kardiovaskularnom sustavu hipofosfatemija može biti uzrok teškom oštećenju kontraktilnosti miokarda zbog deplecije ATP-a i respiratornog zatajenja koje nastaje zbog slabosti dijafragme. Redukcija udarnog volumena srca može postati klinički signifikantna i dovesti do kongestivnoga srčanog zatajenja ako koncentracija fosfata u plazmi padne na 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L).[27–29] Kod mišićnog sustava opisuju se proksimalna mišićna disfunkcija (poprečnoprugasti mišići) te disfagija i ileus (utjecaj na glatke mišiće) kao što je primijećeno kod pacijentice broj 4.[30,31]

Tijekom dugotrajnoga gladovanja ili perzistentnoga namjernog pražnjenja probavnog trakta kod pacijenata s anoreksijom nervozom, pojavljuju se i druge mnoge komplikacije i poremećaji. Kardiovaskularni su bradikardija, hipotenzija, prolaps mitralne valvule, QT-prolongacija i srčano zatajenje. Gastrointestinalni poremećaji su usporena peristaltika, mučnina, napuhnutost, konstipacija, povišeni jetreni enzimi s opasnošću od teške progresivne jetrene lezije kako smo i mi opazili u svoje posljednje pacijentice. Endokrini poremećaji su hipoglikemija, niski estrogeni ili testosteron, niski LH i FSH s posljedičnom amenorejom, niski/normalni T4, normalni TSH, visoke vrijednosti kortizola i hormona rasta, osteopenija te hipertrofija parotida. Poremećaji hematopoeze su umjerena normokromna, normocitna anemija, blaga leukopenija, trombocitopenija. Elektrolitski poremećaji su hipokalemija i metabolička alkaloza kod pacijenata koji povraćaju, hipokalemija, hiponatremija i metabolička acidoza kod pacijenata s abuzusom laksativa ili diuretika. Moguće su i ostale metaboličke abnormalnosti kao hiperkolesterolemija, hipofosfatemija koja je jača tijekom kalorijske nadohrane i dehidracija.[1,6–9]

Kod hematopoetskog sustava, smanjenje intracelularnog ATP-a povećava rigidnost eritrocita što je predispozicija za hemolizu koja nastaje kada koncentracija fosfata u plazmi padne ispod 0,5 g/L (0,16 mmol/L). Unatoč tomu, klinički uočljiva hemoliza rijetko je posljedica samo hipofosfatemije. Hipofosfatemija reducira fagocitozu i kemotaksiju granulocita te poremećeno stvaranje ugruška i trombocitopeniju.[32–34] Trombocitopenija je bila prisutna kod pacijenata broj 3 i 4 koji su također bili i hipofosfatemični.

Hipokalemija i hipomagnezemija, koje su također karakteristične za *refeeding* sindrom, mogu dovesti do srčanih aritmija. Povećanjem kalorijskog unosa kod dohrane dolazi do sekrecije inzulina koji dovodi do ulaska kalija u stanice te nastaje hipokalemija. Etiologija hipomagnezemije u ovim uvjetima za sada nije poznata. Uz *refeeding* sindrom može se pojaviti i Wernickeova encefalopatija zbog deficita tiamina i prezentirati se kao delirij.

Dakle, tijekom uvođenja hiperkalorijske prehrane, osim praćenja vitalnih znakova potrebno je pomno pratiti elektrolite (kalij i fosfate svakodnevno) te paziti na znakove edema, kongestivnoga srčanog zatajenja i promjene mentalnog statusa. Uznapredovali slučajevi AN u pravilu su praćeni hipofosfatemijom pa nadoknada fosfata treba biti promptna i trajno monitorirana da bi se smanjile incidentne situacije. Kod pacijenata kod kojih se razvije hipofosfatemija, fosfati se trebaju nadoknaditi odmah a preporučuje se i profilaktička primjena fosfata.[26] Kod pacijenata koji imaju visoki rizik od razvoja *refeeding* sindroma (oni s manje od 75% idealne tjelesne težine) preporučuje se polako uvoditi kalorijsku prehranu (npr. 20 kcal/kg) i povećavati za 100 do 200 kcal/dan.[35] Zbog rizika od Wernickeove encefalopatije preporučuje se uvesti dnevni multivitamin s tiaminom tijekom dohrane, a zbog prolongiranog prolaska hrane kroz gastrointestinalni sustav mogu se pojaviti napuhnutost i konstipacija koji se mogu suzbiti metoklopramidom.[36]

Što se tiče liječenja pacijenata s AN preporučuje se interdisciplinarni pristup tima koji se sastoji od internista, dijetetičara i psihijatra. Svi naši pacijenti osim preminule su nakon stabilizacije stanja u JIL-u bili premješteni na otvoreni odjel gdje je nastavljena dohrana do optimalne težine uz redovitu i kontinuiranu psihijatrijsku terapiju. Tijekom boravka u JIL-u praćeni su vitalni znakovi, elektrolitske abnormalnosti i status. Svi pacijenti bili su tretirani po potrebi antibioticima, infuzijama kalorijskih otopina, nadoknadom elektrolita te ostalom suportivnom terapijom. Fosfati su nadoknađivani u dozi od 4 mL KPO_4 u infuziji, a kalcij i magnezij s 2 ampule Ca Sandoza i 4 mL $MgSO_4$ u infuziji na dan uz vitamine B_1, B_6 i C te uz KCl. Smjernice Američke udruge psihijatara (APA) za liječenje pacijenata s poremećajem hranjenja navode da je za sve pacijente s AN koji su preniske tjelesne težine potreban program nutricijske rehabilitacije.[37] Očekivani dobitak na tjelesnoj težini je 0,9 do 1,4 kg (2 do 3 lb) na tjedan za većinu vanjskih pacijenata. Kod teško pothranjenih pacijenata početne kalorijske vrijednosti unosa su 1500–1800 kcal/dan u podijeljenim obrocima hrane ili tekućeg nadomjeska da bi se održala tjelesna težina i stabilizirao omjer elektrolita i tekućine u tijelu. Zatim se kalorije mogu postepeno povećavati tako da se postigne porast težine od 1 do 2 kg na tjedan, što zahtijeva dnevni unos od 3000 do 4000 kcal/dan. U početku dohrane pacijenti mogu dobivati na težini ubrzano zbog retencije tekućine i usporenog metabolizma.[38,39]

Ishod pacijenata s AN je u 50% slučajeva dobar (dobiju na težini i ponovo dobiju menstruaciju), u 25% srednje dobar (dobiju malo na težini), a u 25% ishod je loš.[40] S AN je povezan i signifikantni mortalitet. Ukupni broj pacijenata s AN u našoj intenzivnoj jedinici je još premalen da bismo govorili o mortalitetu u postocima, ali nedvojbeno pokazuje da je smrtni ishod u tih bolesnika i kod nas realna opasnost unatoč optimalnim mjerama zbrinjavanja te nadoknadi nedostatnih tvari i ciljanom antibiotskom liječenju. Po jednoj 10-godišnjoj studiji, sveukupni mortalitet je bio 6,6%.[41] Slični su i rezultati jedne metaanalize kojom su obuhvaćene 42 studije između 1920. i 1980. godine po kojoj je mortalitet 0,56% po godini.[42] Mlade žene s AN imale su 10 puta veći mortalitet u usporedbi sa zdravim ženama. Uzroci smrti u metaanalizi uključivali su komplikacije poremećaja prehrane (54%), suicid (27%) i nepoznate ili druge uzroke (19%).

Zaključak

Kod vitalno ugroženih pacijenata s anoreksijom nervozom u jedinicama intenzivnog liječenja, a pogotovo u onih s akutnom infekcijom i sepsom, potrebno je stalno praćenje vitalnih funkcija i laboratorijskih parametara, posebno elek-

trolita. Zbog opasnosti od *refeeding* sindroma, kod pacijenata s teškom anoreksijom nervozom potrebno je polako uvoditi kalorijsku prehranu uz dnevno praćenje i nadoknadu kalija i fosfata radi sprečavanja životno opasnih komplikacija. Prolongirani elektrolitski poremećaji u anoreksiji, katabolizam i smanjena obrambena sposobnost organizma ključni su čimbenici za razvoj upalnih i drugih komplikacija. Naše iskustvo pokazuje da ugroženost tih pacijenata ne prestaje dolaskom u intenzivnu jedinicu. Moguće su i druge komplikacije, od kardiorespiratornog aresta, nozokomijalne infekcije bolničkim sojevima u sepsi s multiorganskom disfunkcijom, do niza drugih ishoda, unatoč prepoznatom i liječenom uzročniku. Oslabljen i potpuno iscrpljeni organizam nije u stanju adaptirati se multiorganskoj disfunkciji u sepsi tako da preporučujemo što brži smještaj u hospitalnu ustanovu prije nego što bude prekasno.

LITERATURA

1. *Fairburn CG, Harrison PJ.* Eating disorders. Lancet 2003;361:407–16.
2. *American Psychiatric Association.* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. izd. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
3. *Weiner KL.* Multidisciplinary teen treatment: working together. U: Mehler P, ur. Eating Disorders A Guide to Medical Care and Complications. Baltimore: Johns Hopkins Press; 1999, str. 27–43.
4. *Golden NH, Katzman DK, Kreipe RE i sur.* Eating disorders in adolescents: position paper of the Society for Adolescent Medicine. J Adolesc Health 2003;33:496.
5. *Hall RC, Hoffman RS, Beresford TP, Wooley B, Hall AK, Kubasak L.* Physical illness encountered in patients with eating disorders. Psychosomatics 1989;30:174–191.
6. *Fisher M, Golden NH, Katzman DK i sur.* Eating disorders in adolescents: A background paper. J Adolesc Health 1995;16:420.
7. *Miller KK, Grinspoon SK, Ciampa J i sur.* Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. Arch Intern Med 2005;165:561.
8. *Misra M, Miller KK, Almazan C i sur.* Alterations in cortisol secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4972.
9. *Katz MG, Vollenhoven B.* The reproductive endocrine consequences of anorexia nervosa. Br J Obstetr Gynaecol 2000;107:707.
10. *Smith G, Robinson PH, Fleck A.* Serum albumin distribution in early treated anorexia nervosa. Nutrition 1996,12:677–84.
11. *Mira M, Stewart PM, Vizzard J i sur.* Biochemical abnormalities in anorexia nervosa and bulimia. Ann Clin Biochem 1987;24,29–35.
12. *Reinhardt GF, Mycofski JW, Wilkens DB i sur.* Incidence and mortality of hypoalbuminemic patients in hospitalized veterans. J Parenter Enteral Nutr 1980;4,357–359.
13. *Gersovitz M, Munro HN, Udall J i sur.* Albumin synthesis in young and elderly subjects using a new stable isotope methodology: response to level of protein intake. Metabolism 1980;29,1075–1086.
14. *Doweiko JP, Nompleggi DJ.* Role of albuminin human physiology and pathophysiology. J Parenter Enteral Nutr 1991;15,207–211.
15. *Samuel C, McCowen KC, Blackburn MB, Blackburn GL.* Nutrition management in the ICU. Chest 1999;115:145S–148SD.
16. *Nova E, Samartin S, Gomez S, Morande G, Marcos A.* The adaptive response of the immune system to the particular malnutrition of eating disorders. Europ J Clin Nutr 2002;56Suppl 3:S34–S37.
17. *Cooke RA, Chambers JB.* Anorexia nervosa and the heart. Br J Hosp Med 1995,54:313–317.
18. *Krantz MJ, Mehler PS.* Resting tachycardia, a warning sign in anorexia nervosa: case report. BMC Cardiovasc Disord 2004,4:10.
19. *Rechlin T, Weis M, Ott C, Bleichner F, Joraschky P.* Alterations of autonomic cardiac control in anorexia nervosa. Biol Psychiatry 1998,43: 358–63.
20. *Bachrach LK, Guido D, Katzman DK i sur.* Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. Pediatrics 1990;86:440.
21. *Soyka LA, Grinspoon S, Levitsky LL i sur.* The effects of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescents. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:4489.
22. *Lucas AR, Melton LJ, Crowson CS, O'Fallon WM.* Long-term fracture risk among women with anorexia nervosa: a population-based cohort study. Mayo Clin Proc 1999;74:972.
23. *Bruni V, Dei M, Vicini I i sur.* Estrogen replacement therapy in the management of osteopenia related to eating disorders. Ann N Y Acad Sci 2000;900:416.
24. *Korbonits M, Blaine D, Elia M, Powell-Tuck J.* Refeeeding David Blaine – studies after a 44-day fast. N Engl J Med 2005;353(21): 2306–7.
25. *Ornstein RM, Golden NH, Jacobson MS, Shenker IR.* Hypophosphatemia during nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: implications for refeeding and monitoring. J Adolesc Health 2003;32:83–88.
26. *Haglin L.* Hypophosphataemia in anorexia nervosa. Postgrad Med J 2001;77:305–311.
27. *O'Connor LR, Klein KL, Bethune JE.* Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. N Engl J Med 1977;297:901.
28. *Planas RF, McBrayer RH, Koen PA.* Effects of hypophosphatemia on pulmonary muscle performance. Adv Exp Biol 1982;151:283.
29. *Newman JH, Neff TA, Ziporen P.* Acute respiratory failure associated with hypophosphatemia. N Engl J Med 1977;296:1101.
30. *Ravid M, Robson M.* Proximal myopathy caused by iatrogenic phosphate depletion. JAMA 1976;236:1380.
31. *Knochel JP.* Hypophosphatemia and rhabdomyolysis. Am J Med 1992; 92:455.
32. *Jacob HS, Amsden P.* Acute hemolytic anemia and somatic cell disfunction in severe hypophosphatemia. Arch Intern Med 1974;134:360.
33. *Klock JC, Williams HE, Mentzer WK.* Hemolytic anemia and somatic cell dysfunction in severe hypophosphatemia. Arch Intern Med 1974; 134:360.
34. *Craddock PR, Yawata Y, Van Santen L i sur.* Acquired phagocyte dysfunction: A complication of the hypophosphatemia of parenteral hyperalimentation. N Engl J Med 1974;290:1403.
35. http://www.utdol.com/ Treatment and outcome of eating disorders, page 3. Stranici pristupljeno 24.09.2005.
36. *Mehler PS.* Diagnosis and Care of Patients with Anorexia Nervosa in Primary Care Settings. Ann Intern Med 2001;134:1048.
37. *American Psychiatric Association.* Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders. Am J Psychiatry 2000;157 Suppl 1:1.
38. *Platte P, Pirke KM, Trimborn P i sur.* Resting metabolic rate and total energy expenditure in acute and weight recovered patients with anorexia nervosa and in healthy young women. Int J Eat Disord 1994; 16:45.
39. *Mehler PS.* Diagnosis and care of patients with anorexia nervosa in primary care settings. Ann Intern Med 2001;134:1048.
40. *Steinhausen HC.* The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. Am J Psychiatry 2002;159:1284.
41. *Eckert ED, Halmi KA, Marchi P i sur.* Ten-year follow-up of anorexia nervosa: Clinical course and outcome. Psychol Med 1995;25:143.
42. Sullivan PF. Mortality in anorexia nervosa. Am J Psychiatry 1995; 152:1073.

PSEUDOCISTOGASTROSTOMIJA VOĐENA ENDOSKOPSKIM ULTRAZVUKOM – NOVI PRISTUP STAROM TERAPIJSKOM PROBLEMU

PSEUDOCYSTO-GASTROSTOMY GUIDED BY ENDOSCOPIC ULTRASOUND – NEW APPROACH TO OLD THERAPEUTIC PROBLEM

MILORAD OPAČIĆ, NADAN RUSTEMOVIĆ, ELEONORA GOLUŽA, ROLAND PULANIĆ, BORIS VUCELIĆ*

Deskriptori: Pseudocista pankreasa – kirurgija, ultrasonografija; Gastrostomija – metode; Endosonografija – metode; Drenaža – metode

Sažetak. Godinama je kirurška drenaža bila terapija izbora u liječenju bolesnika sa pseudocistama gušterače. Drenaža vođena endoskopski alternativni je terapijski postupak moguć samo ako se pseudocista utiskuje u lumen želuca, uz značajan rizik od krvarenja iz krvnih žila pri punkciji želučane stijenke i stijenke pseudociste. Drenaža pseudociste vođena endoskopskim ultrazvukom elegantna je metoda kojom se u jednom aktu povezuje lumen pseudociste s lumenom želuca, uz značajno manji rizik od pojave krvarenja zbog primjene doplera u izboru mjesta za inciziju stijenke. U radu se opisuje prvi terapijski postupak te vrste uspješno izveden u Hrvatskoj.

Descriptors: Pancreatic pseudocyst – surgery, ultrasonography; Gastrostomy – methods; Endosonography – methods; Drainage – methods

Summary. It has been appreciated for a long time that surgery is the treatment of choice for pancreatic pseudocysts. Endoscopic internal drainage is an alternative to surgical intervention, but requires bulging of pseudocyst in gastric lumen and carries the risk of bleeding from gastric vessels. Endosonographically guided pseudocyst drainage, an elegant one-step method to connect gastric lumen with pseudocyst avoiding the risk of bleeding using EUS guidance and Doppler is described with review of literature. The procedure was for the first time successfully performed in Croatia.

Liječ Vjesn 2007;129:17–19

Liječenje pseudocista gušterače, relativno česte komplikacije akutnog i kroničnog pankreatitisa godinama je bilo kirurško. Visoka učestalost komplikacija i smrtnosti u kirurški liječenih bolesnika razlogom je potrage za alternativnim terapijskim postupcima.[1,2] Ponavljana aspiracijska punkcija vođena ultrazvukom napuštena je zbog slabog uspjeha i visokog postotka recidiva, a perkutana drenaža vođena ultrazvukom rizična je zbog visoke učestalosti komplikacija u obliku krvarenja, infekcije i stvaranja pseudocistokutane fistule.[3,4] Drenaža vođena endoskopski sužava terapijski postupak samo na one bolesnike kod kojih se pseudocista utiskuje u lumen želuca ili dvanaesnika i time postaje »vidljiva«. Dodatni je rizik krvarenje iz stijenke šupljeg organa pri inciziji zbog izrazito brojnih krvnih žila.[5] Endoskopski ultrazvuk (EUZ) rabio se u početku samo za odabir mjesta najpogodnijeg za postavljanje endoproteze, a terapijski je postupak izvođen endoskopski. U konačnici, cijeli terapijski postupak izveden je samo uz pomoć endoskopskog ultrazvuka.[6–8] U nastavku prikazujemo bolesnika u kojeg je taj postupak prvi put uspješno izveden u Hrvatskoj.

Prikaz bolesnika

Pedesetdevetogodišnji bolesnik primljen je prvi put u bolnicu u kolovozu 2004. godine, sa simptomima akutnoga bilijarnog pankreatitisa. Tijekom boravka bolest se komplicirala razvojem veće pseudociste u trupu gušterače. Nakon smirenja simptoma i kliničkih znakova upale bolesnik je ambulantno kontroliran. Subjektivno je bio dobro, a pseudocista je prema nalazu transabdominalnog ultrazvuka mjerila oko 12 cm u promjeru, bez detritusa u lumenu. U veljači 2005. savjetovano mu je kirurško liječenje: kolecistektomija zbog kolelitijaze i pseudocistoenterostomija, jer u međuvremenu nije bilo znakova regresije pseudociste. Aspiracijskom punkcijom dobivena je visoka vrijednost amilaza u punktatu što je upućivalo na trajnu komunikaciju pseudociste s glavnim pankreatičnim vodom.

Planirani je kirurški zahvat učinjen u svibnju 2005. Učinjena je kolecistektomija i cistoenterostomija. Već se na prvoj ultrazvučnoj kontroli nakon otpusta iz bolnice vidjelo da je pseudocista prisutna na istome mjestu, nepromijenjene veličine, što je govorilo u prilog potpunoj okluziji novoučinjene kirurške cistoenterostome. Pacijent je bio bez važnih kliničkih simptoma, no veličina pseudociste zahtijevala je

* **Zavod za gastroenterologiju, Centar za intervencijsku gastroenterologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Rebro, KBC Zagreb** (prim. dr. sc. Milorad Opačić, dr. med.; dr. sc. Nadan Rustemović, dr. med.; prof. dr. sc. Roland Pulanić, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Vucelić, dr. med.); **Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Rebro, KBC Zagreb** (Eleonora Goluža, dr med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. M. Opačić, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb. E-mail: m_opacic@net.hr

Primljeno 3. prosinca 2005., prihvaćeno 20. srpnja 2006.

novi drenažni terapijski postupak zbog mogućih komplikacija, primarno infekcije.

Terapijski postupak

Cistogastrostomija vođena endosonografski učinjena je s pomoću terapijskog ehoendoskopa tvrtke Pentax, opremljenog longitudinalnom ultrazvučnom sondom promjenjive frekvencije (5 i 7,5 MHz), s doplerom i »power« doplerom. Radni kanal ehoendoskopa je promjera 3,2 mm, dovoljan za prolaz drenažnog katetera promjera do 8,5 Fr. Za drenažu je upotrijebljen drenažni set Giovaninni Oasis tvrtke »Cook«, koji uključuje žicu vodilicu priključenu na termokauter (s čvrstom jezgrom i promjenjivom tvrdoćom vrha), drenažni kateter (promjer 8,5 Fr, dužina 5 cm) i gurač drenažnog katetera.

Terapijski postupak izvršen je u općoj intravenskoj anesteziji propofolom, uz praćenje vitalnih funkcija i trajnu prisutnost anesteziologa. Prethodno su provjereni laboratorijski koagulacijski parametri.

Nakon uvođenja instrumenta u želudac i prikaza pseudociste endoskopskim ultrazvukom, smještene uza stražnju stijenku želuca, kroz radni je kanal uveden drenažni kateter na žici vodilici. Nakon analize stijenke želuca i zida pseudociste doplerom na mjestu pretpostavljane punkcije, vodilicom je kroz radni kanal punktirana stijenka želuca uz uključen termokauter. U toj fazi žica vodilica služi kao dijatermijska igla kojom se probija stijenka želuca i stijenka pseudociste (slika 1). Nakon ulaska žice u lumen pseudociste isključena je elektrokoagulacija i retrakcijom čelične jezgre omekšan je vrh žice vodilice, koja je gurnuta dublje u šupljinu pseudociste (slika 2). Zatim je guračem preko žice vodilice, pod kontrolom oka (kroz optički dio ehoendoskopa) postavljen drenažni kateter, dijelom u lumen pseudociste a dijelom u lumen želuca (slika 3). Preko novouspostavljene komunikacije sadržaj pseudociste, ubrzo je istekao u želudac i nekoliko sati kasnije pseudocista više nije bila vidljiva transabdominalnim ultrazvukom (slika 4). Pacijent je otpušten iz bolnice sljedeći dan. Na kontrolnim pregledima



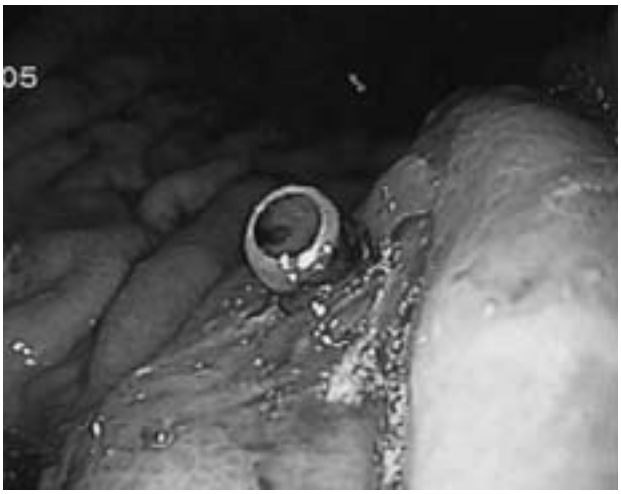
Slika 1. *Endosonografski prikaz pseudociste kroz stijenku želuca u trenutku punkcije dijatermijskom žicom vodilicom. Vidljivi artefakti uzrokovani električnom strujom*

Figure 1. *EUS appearance of pseudocyst through the gastric wall at the moment when puncture with diatermic guide wire was made. Artifacts are caused by current*



Slika 2. *Žica vodilica u lumenu pseudociste (strelica)*

Figure 2. *Guide-wire in the lumen of the pseudocyst (arrow)*



Slika 3. *Endoskopski prikaz jednog kraja drenažnog katetera u lumenu želuca*

Figure 3. *Endoscopic wiew of one end of drainage catether in gastric lumen*



Slika 4. *Kontrolni pregled nakon drenaže transabdominalnim ultrazvukom. Na mjestu pseudociste vidljiv je samo sitan hiperehogeni fokus – drenažni kateter*

Figure 4. *US control after drainage. In position of former pseudocyst small hyperehoic focus is visible – drainage catether (arrow)*

transabdominalnim ultrazvukom u sljedećih 8 tjedana nije bilo znakova recidiva pseudociste, pa je drenažni kateter izvađen endoskopskim putem.

Rasprava i zaključak

Prvu cistogastrostomiju vođenu endoskopskim ultrazvukom učinilo je gotovo istodobno nekoliko eminentnih stručnjaka.[6–8]

Kasniji radovi upućuju na malen broj bolesnika liječenih tom metodom u pojedinim poznatim svjetskim centrima, a sveukupan broj za sada je prema literaturnim podacima objavljenim do kraja 2005. godine oko sedamdeset.[6–15] Razlozi nisu, kao što bi se moglo pretpostaviti, u broju komplikacija koje su vrlo rijetke (recidiv ciste, pneumoperitoneum, krvarenje bez smrtnog ishoda), već u malom broju endosonografičara koji mogu izvesti ovaj zahvat.

Pojedini autori primjenjuju vrlo slične tehnike koje se razlikuju samo u prvom dijelu, inicijalnoj punkciji pseudociste. U prvoj se varijanti rabi igla za tankoiglenu biopsiju promjera 22 G kojom se punktira pseudocista pod kontrolom EUZ. Kroz iglu se postavi žica vodilica, ukloni igla, preko žice se uvede balon i učini balonska dilatacija stijenke želuca i stijenke pseudociste. Nakon balonske dilatacije preko žice se guračem postavi drenažni kateter. U drugoj se varijanti kojom smo se i mi koristili punkcija stijenke želuca i stijenke pseudociste učini krutom žicom vodilicom priključenom na termokauter, žica za punkciju služi kao vodilica za postavljanje katetera, a prethodna dilatacija balonom nije potrebna. Treća varijanta kombinira prethodne dvije: inicijalna se punkcija učini iglom, preko nje se postavi žica vodilica, igla se odstrani, a preko vodilice se postavi dvoluminalni »needle knife« koji je također priključen na termo kauter. »Needle knife« se rabi za proširenje kanala za postavljanje katetera s većom preciznošću, jer je vođen žicom vodilicom.

Metoda se pokazala vrlo sigurnom i u bolesnika s portalnom hipertenzijom,[15] a nalazi svoje mjesto i u liječenju inficiranih pseudocista,[16] te pankreatične nekroze i apscesa gušterače[17] u kombinaciji s endoskopskim tehnikama.

Ove je godine objavljen rad Krugera i suradnika u kojem je 35 bolesnika liječeno ovom metodom zbog pseudocista ili apscesa gušterače.[18] U 94% pacijenata uspješno je postavljen drenažni kateter, no u 30% slučajeva bilo je nužno učiniti dodatnu irigaciju, najčešće nazobilijarnim kateterom postavljenim u lumen apscesa ili inficirane pseudociste. Potpuna rezolucija postignuta je u 88% bolesnika. Od komplikacija su registrirane okluzija stenta, sekundarna infekcija i nedjelotvorna drenaža koje su uspješno riješene endoskopski. U dvoje bolesnika prolaz kroz stijenku pseudociste bioptičkom iglom nije bio moguć zbog njezine debljine (više od 7 mm).

Ovi rezultati upućuju na potrebu istodobnog postavljanja katetera za cistogastrostomiju i dodatnog katetera za irigaciju u bolesnika s inficiranom pseudocistom ili apscesom gušterače, uz spremnost da se po potrebi dodatno endoskopski intervenira. Problem prolaska igle kroz debelu stijenku pseudociste može se riješiti primjenom Nd:YAG lasera,[19] ili prije spomenutom tehnikom pri kojoj se za punkciju koristi žica vodilica priključena na termokauter.

Literaturni podaci i prvo osobno iskustvo u primjeni cistogastrostomije vođene endoskopskim ultrazvukom upućuju nas na njezinu češću primjenu u budućnosti, ponajprije zbog minimalne invazivnosti i malog broja komplikacija.

Zapreka širem uvođenju ove metode je sofisticirana oprema i dugotrajna edukacija liječnika koja podrazumijeva odlično poznavanje linearne endoultrazvučne anatomije i intervencijskih endoskopskih zahvata.

Zahvala

Zahvaljujemo Jadranki Brljak, vms u Centru za intervencijsku gastroenterologiju na odličnoj asistenciji u izvođenju terapijskog postupka.

LITERATURA

1. *Testi W, Coratti A, Genovese A i sur.* The surgical treatment of pancreatic pseudocysts. Personal experience. Minerva Chir 2001;56:351–6.
2. *Yin WY.* The role of surgery in pancreatic pseudocyst. Hepatogastroenterology 2005;52:1266–73.
3. *Adams DB, Anderson MC.* Percutaneous catheter drainage compared with internal drainage in the management of pancreatic pseudocysts. Ann Surg 1992;215:571–4.
4. *Palmeri R, Gorgone S, Lorenzini C i sur.* US or CT-guided percutaneous drainage of pancreatic pseudocyst. Chir Ital 1997;49:11–16.
5. Baron TH. Endoscopic drainage of pancreatic fluid collections and pancreatic necrosis. Gastrointest Endosc Clin N Am 2003;13:743–64.
6. *Giovaninni M, Bernardini D, Seitz JF.* Cystogastrotomy entirely performed under endosonography guidance for pancreatic pseudocyst: results in six patients. Gastrointest Endosc 1998;48:200–3.
7. *Vilmann P, Hancke S, Pless T, Schell-Hincke JD, Henriksen FW.* One-step endosonography-guided drainage of a pancreatic pseudocyst: a new technique of stent delivery through the echo endoscope. Endoscopy 1998;30:730–3.
8. *Pfaffenbach B, Langer M, Stabenow-Lochbauer U, Lux G.* Endosonography controlled transgastric drainage of pancreatic pseudocysts. Dtsch Med Wochenschr 1998;123:1439–42.
9. *Wiersema MJ, Baron TH, Chari ST.* Endosonography-guided pseudocyst drainage with a new large-channel linear scanning echoendoscope. Gastrointest Endosc 2001;53:811–3.
10. *Seifert H, Dietrich C, Schmitt T, Caspary W, Wehrmann T.* Endoscopic ultrasound-guided one-step transmural drainage of cystic abdominal lesions with a large-channel echo endoscope. Endoscopy 2000;32(3): 255–9.
11. *Baron TH, Wiersema MJ.* EUS-guided transesophageal pancreatic pseudocyst drainage. Gastrointest Endosc 2000;52:545–9.
12. *Inui K, Joshino J, Okushima K i sur.* EUS-guided one-step drainage of pancreatic pseudocysts: experience in 3 patients. Gastrointest Endosc 200l;54:87–9.
13. *Giovaninni M, Pesenti C, Rolland AL, Mourtadier V, Delpero JR.* Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic pseudocysts or pancreatic abscesses using a therapeutic echo endoscope. Endoscopy 2001; 33:473–7.
14. *Vosoghi M, Sial S, Garret B i sur.* EUS-guided pancreatic pseudocyst drainage: review and experience at Harbor-UCLA Medical Center. Med Gen Med 2002;4:2.
15. *Sriram PV, Kaffes AJ, Rao GV, Reddy DN.* Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic pseudocysts complicated by portal hypertension or by intervening vessels. Endoscopy 2005;37:231–5.
16. *Fuchs M, Reimann FM, Gaebel C, Ludwig D, Stange EF.* Treatment of infected pancreatic pseudocysts by endoscopic ultrasonography-guided cystogastrostomy. Endoscopy 2000;32:654–7.
17. *Seewald S, Groth S, Omar S i sur.* Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: a new safe and effective treatment algorithm Gastrointest Endosc 2005;62:92–100.
18. *Kruger M, Schneider AS, Manns MP, Meier PN.* Endoscopic management of pancreatic pseudocysts or abscesses after an EUS-guided 1-step procedure for initial access. Gastrointest Endosc 2006;63:409–16.
19. *Shinchi H, Takao S, Maemura K i sur.* Endoscopic transgastric drainage of pancreatic pseudocyst with the use of Nd:YAG laser. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2005;15:351–4.

Pregledi
Reviews

VERTEBROGENA BOL U PRSIMA – »PSEUDOANGINA PEKTORIS«: ETIOPATOGENEZA, KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOZA, DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA I TERAPIJA

VERTEBROGENIC CHEST PAIN – »PSEUDOANGINA PECTORIS«: ETIOPATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND THERAPY

VJEKOSLAV GRGIĆ*

Deskriptori: Bol u prsima – etiologija, dijagnoza, liječenje; Bolesti kralježnice – komplikacije

Sažetak. Vertebrogena bol lokalizirana u prednjem dijelu prsnog koša može oponašati anginoznu bol (»pseudoangina pektoris«). Najčešći uzroci vertebrogene boli u prsima su segmentalna disfunkcija i degenerativne promjene u razini donje vratne i srednje-gornje prsne kralježnice. Segmentna disfunkcija izvorište je pseudoradikularne boli, a degenerativne promjene, prije svega hernija diska i stražnji osteofiti koji pritišću odgovarajuće živčane korjenove, izvorište su radikularne boli koja zrači u prsa. Zbog sličnosti s anginom pektoris, jaka bol u prsima uzrokovana cervikalnom radikulopatijom, koja je često praćena smetnjama srčanog ritma i nespecifičnim promjenama ST-T-segmenta u EKG-u, nazvana je »cervikogena angina«. Napadaji vertebrogene boli u prsima nisu rijetki ni u bolesnika s anginom pektoris. Zbog superponiranja vertebrogene boli, manifestacija boli u bolesnika s anginom pektoris može biti znatno izmijenjena, što se može pogrešno interpretirati kao nestabilna angina. S terapijskog aspekta vrlo je važno razlikovati vertebrogenu od anginozne boli. Naime, promjena kardiološke terapije neće ukloniti eventualne napadaje vertebrogene boli u bolesnika s anginom pektoris. U članku su s aspekta najnovijih spoznaja opisane etiopatogeneza, karakteristike, dijagnoza, diferencijalna dijagnoza i terapija vertebrogene boli u prsima te razlike između vertebrogene i anginozne boli.

Descriptors: Chest pain – etiology, diagnosis, therapy; Spinal diseases – complications

Summary. Vertebrogenic pain localised in the anterior thorax can imitate anginal pain (»pseudoangina pectoris«). The most common causes of vertebrogenic chest pain are segmental dysfunction and degenerative changes at the level of the lower cervical and upper middle thoracic spine. Segmental dysfunction is a source of pseudoradicular pain, and degenerative changes, before all disc hernia and dorsal osteophytes which are compressing corresponding nerve roots, are the sources of radicular pain which irradiates in the chest. Because of its similarity with angina pectoris, the intense chest pain caused by the cervical radiculopathy which is often followed by heart rhythm disorders and nonspecific changes of the ST-T- segment in ECG, is called »cervicogenic angina«. The attacks of vertebrogenic chest pain are not rare even in patients with angina pectoris. Because of superimposed vertebrogenic pain, the manifestation of pain in patients with angina pectoris can be considerably changed which can be misinterpreted as unstable angina. From therapeutic aspect it is very important to distinguish vertebrogenic from anginal pain. That is, the change of cardiological therapy will not eliminate possible attacks of vertebrogenic pain in patients with angina pectoris. From the aspect of most recent understandings, the article describes etiopathogenesis, characteristics, diagnosis and therapy of vertebrogenic chest pain, and also the differences between vertebrogenic and anginal pain.

Liječ Vjesn 2007;129:20–25

Vertebrogena bol lokalizirana u prednjem dijelu prsnog koša može oponašati anginoznu bol (»pseudoangina pektoris«).[1–14] U diferencijalnoj dijagnozi boli u prsima na prvome mjestu treba razmotriti visceralne uzroke boli,[3,15–18] ponajprije kardijalne bolesti i druge unutarnje bolesti koje mogu ugroziti život bolesnika, što treba prepoznati u najkraćem roku i te bolesnike adekvatno zbrinuti.[19] Kada su isključeni visceralni uzroci boli, pozornost treba usmjeriti na kralježnicu i muskuloskeletne strukture prsnog koša koje su često, ali nedostatno prepoznato izvorište boli.[20–24] Najčešći uzroci vertebrogene boli u prsima su segmentalna disfunkcija (segmentalna disfunkcija = reverzibilna blokada pokreta intervertebralnog zgloba)[14,25] i degenerativne promjene u razini donje vratne i srednje-gornje prsne kralježnice.[4,19] Segmentalna disfunkcija izvorište je pseudoradikularne boli,[25,26] a degenerativne promjene, prije svega hernija diska i stražnji osteofiti koji pritišću odgovarajuće živčane korjenove, izvorište su radikularne boli koja zrači u prsa.[6,7,25] Prema recentnim istraživanjima, u kojima je korištena metoda anestetičke blokade intervertebralnog (i.v.) zgloba pod fluoroskopskim nadzorom postupka, i.v. zglobovi vratne i prsne kralježnice često su izvorište boli koja se, ovisno o razini poremećaja, može prenijeti u stražnji dio glave, prednji dio vrata, ramena, ruke, područje lopatica te u prednji dio prsnog koša.[11,27–30] Zbog sličnosti s anginom pektoris, jaka bol u prsima uzrokovana cervikalnom radikulopatijom, koja je često praćena smetnjama srčanog ritma i

* **Privatna liječnička ordinacija** (Vjekoslav Grgić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. V. Grgić, Privatna liječnička ordinacija, Bosanska 10, 10 000 Zagreb

Primljeno 30. siječnja 2006., prihvaćeno 5. lipnja 2006.

nespecifičnim promjenama ST-T-segmenta u EKG-u, nazvana je »cervikogena angina«.[10,31–33] Istovjetne simptome može uzrokovati hernija diska u području srednje-gornje prsne kralježnice.[6,34] Dobro poznavanje vertebralnih uzroka boli u prsima i razlika između vertebrogene i anginozne boli sigurno može smanjiti incidenciju nepotrebnih i skupih invazivnih kardioloških pretraga u bolesnika s bolima vertebralnog podrijetla.[17] Cilj je ovoga rada opisati etiopatogenezu, karakteristike, dijagnozu, diferencijalnu dijagnozu i terapiju vertebrogene boli u prsima te upozoriti na razlike između vertebrogene i anginozne boli.

Etiopatogeneza vertebrogene boli

Vertebrogena bol može biti nocicepcijskog ili neurogenog podrijetla.[35,36] Nocicepcijska bol nastaje podraživanjem nociceptora kojima su osigurane strukture kralježnice, a neurogena podraživanjem ili oštećenjem živčanih struktura (radikulopatska ili neuropatska bol).[35,36] Uzroci nocicepcijskog podražaja prije svega su segmentalna disfunkcija i degenerativne promjene, potom druge bolesti kralježnice i ozljede.[37–39] Čak u 54–60% ispitanika s vratnim sindromom i.v. zglobovi identificirani su kao izvorište boli.[40,41] Lokalna i/ili prenesena bol iz i.v. zgloba najčešće je posljedica disfunkcije tj. reverzibilne blokade pokreta.[13,14, 25,26] Zbog blokiranog položaja zglobnih tijela, čahura i.v. zgloba stalno je napeta, što rezultira podražajem nociceptora kojima su čahure osigurane.[14,25,26] Bol iz i.v.zgloba prenosi se u inervacijsko područje senzibilnog korijena koji oživčava zglob.[25,26] Shema kutane distribucije boli iz i.v. zglobova vratne i prsne kralježnice utvrđena je metodom aplikacije kontrastne otopine u i.v. zglobove pod fluoroskopskim nadzorom postupka.[29,30] Distenzija čahure i.v. zgloba nakon aplikacije kontrastne otopine pobuđuje nociceptore što rezultira prenesenim bolima. Distribucija prenesene boli iz i.v. zglobova[29,30] značajno se preklapa s dermatomima.[42] Prenesenu neradikularnu bol Brügger je nazvao pseudoradikularna bol.[14,25,26] Pseudoradikularna bol u prsima najčešće je posljedica disfunkcije u segmentima C4-Th6.[4,13,14,25] Osim aktivacije nocicepcijskog sustava, što rezultira svjesnom percepcijom boli,[25,35] bolni podražaji iz i.v. zglobova uzrokuju motoričku i vegetativnu reakciju u strukturama aficiranog segmenta.[25] Naime, u razini ulaza bolnih impulsa u stražnje rogove kralježnične moždine dio se bolnih impulsa prenosi na motoričke neurone prednjih rogova i simpatičke neurone bočnih rogova,[25,35] što rezultira refleksnim promjenama i vegetativnom reakcijom u somatskim strukturama segmenta (hiperalgijska kožna područja, refleksni mišićni spazam, bolne točke, pojačana prokrvljenost u bolnim područjima) te motoričkom reakcijom u visceralnom dijelu segmenta (somatovisceralni refleksi: efektor su krvne žile, žlijezde i glatko mišićje). Somatovisceralni i viscerosomatski refleksi odvijaju se preko rami communicantes koji povezuju somatske i visceralne živce.[13,14,25] Budući da su kardijalni simpatički centri smješteni u bočnim rogovima kralježnične moždine od prvoga do četvrtoga prsnog segmenta,[43] vertebralni poremećaji u istim i/ili susjednim razinama, uključujući i segmentalnu disfunkciju, mogu uzrokovati smetnje srčanog ritma i nespecifične promjene ST-T-segmenta u EKG-u.[13,14,25] Neurogena bol može biti radikulopatska (hernija diska, osteofiti, tumori) i/ili neuropatska (toksična oštećenja, metaboličke bolesti, infekcije i dr.).[36] Neurogena bol u prsima najčešće je posljedica radikulopatije korijena C7.[10,33,44]

Karakteristike vertebrogene boli u prsima

Iako vertebrogena bol može jako nalikovati anginoznoj boli, postoje i određene razlike. Bol vertebralnog podrijetla ne reagira na nitroglicerol i traje znatno dulje.[13,14,25] Vertebrogena bol često ovisi o položaju tijela i statičko-dinamičkom opterećenju kralježnice (nefiziološki položaji tijekom obavljanja posla, dulje sjedenje, rad za računalom, dizanje tereta, opetovane rotacije toraksa).[8, 13,14,25] Incidencija vertebrogene boli u prsima povećana je u bolesnika s kroničnim cervikalnim i/ili torakalnim sindromom.[25] Bol vertebralnog podrijetla može se pojaviti tijekom ležanja i odmaranja u određenom položaju što nije karakteristično za anginoznu bol koju provocira tjelesna aktivnost.[13–15,25] U diferencijalnoj dijagnozi treba isključiti nestabilnu anginu kada se anginozna bol može pojaviti i tijekom mirovanja.[15] Promjena položaja tijela ne utječe na intenzitet anginozne boli, dok se vertebrogena bol često smanjuje ili pojačava promjenom položaja tijela.[15,25] Bol vertebralnog podrijetla općenito je blažeg intenziteta u odnosu na anginoznu bol. Dijagnostičke teškoće može stvarati jaka radikularna ili pseudoradikularna bol u prsima, osobito ako je bol praćena smetnjama srčanog ritma i nespecifičnim promjenama ST-T-segmenta u EKG-u. U bolesnika s »cervikogenom anginom« antefleksija glave inducira promjene u EKG-u koje nestaju nakon vraćanja glave u neutralni položaj.[7] Za razliku od »cervikogene angine«, pokreti glave ne utječu na promjene u EKG-u u bolesnika s anginom pektoris. Zbog lokalizacije boli, psihička je reakcija česta u bolesnika s vertebrogenom boli u prsima (strah od infarkta, depresivna reakcija, anksioznost, panični poremećaj).[25,45,46]

Etiopatogeneza i karakteristike anginozne boli

Angina pektoris, bol u prsima kardijalnog podrijetla, najčešće se javlja tijekom fizičkog napora ili kod emocionalnog stresa.[13–15,25] Ishemija miokarda u bolesnika s koronarnom bolesti rezultira stvaranjem neoksigeniranih metaboličkih produkata[15,16] koji podražuju slobodne završetke aferentnih/senzibilnih simpatičkih živaca odgovornih za prihvaćanje i prijenos bolnih podražaja iz visceralnih organa.[16,35] Bolni se podražaji iz srčanog mišića prenose preko aferentnih simpatičkih živaca, spinalnih ganglija i stražnjih korjenova u stražnje rogove kralježnične moždine.[35,43] 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.[35] Zbog toga dolazi do izrazite konvergencije bolnih podražaja iz visceralnih i somatskih struktura na iste transmisijske neurone.[35] Time se jednim dijelom može objasniti mehanizam nastanka prenesene boli kod visceralnih bolesti.[35] Naime, zbog konvergencije podražaja na iste transmisijske neurone bolnog puta, visceralna se bol osjeća na površini tijela (Headova bolna područja), tj. u inervacijskom području somatskih senzibilnih živaca (dermatomi) koji u istim razinama s aficiranim simpatičkim senzibilnim živcima ulaze u kralježničnu moždinu.[35] Razmještaj Headovih bolnih područja približno je sukladan razmještaju dermatoma.[43] Zbog plurisegmentalne senzibilne inervacije visceralnih organa i preklapanja senzibilne inervacije,[35,43] visceralna bol slabo je lokalizirana, a prenesena bol iz visceralnog organa obično zahvaća područje više dermatoma.[35] Iako se anginozna bol najčešće osjeća iza prsne kosti, zbog preklapanja senzibilne inervacije prsnih i subdijafragmalnih organa, ona se može osjetiti bilo gdje u prsima te u gornjem di-

jelu abdomena, a prenesena bol iz srčanog mišića može zahvatiti vrat, donju čeljust, zube, lijevo rame i ruku, desnu ruku te područje srednje-gornje torakalne kralježnice.[13,15,35] Područja prenesene boli oživčavaju donji cervikalni i gornji torakalni senzibilni korjenovi (C7-Th4) kojima su priključeni kardijalni simpatički senzibilni živci.[43] Tipično je da se anginozna bol javlja pri tjelesnom opterećenju kada su povećane potrebe srčanog mišića za kisikom što ne mogu zadovoljiti sužene koronarne žile.[15] Anginozna se bol ne mijenja pomicanjem prsnog koša, disanjem ni promjenom položaja tijela. Kardijalna bol obično traje 1–5 minuta i promptno reagira na nitroglicerol.[15] Osim fizičkog naprezanja, povod za napadaj angine pektoris može biti i uzrujavanje, izlaganje hladnoći, obilniji obrok slabo probavljive hrane, pretjerano pušenje ili uživanje alkoholnih pića. Najčešće patološke promjene u EKG-u tijekom napadaja angine pektoris su nespecifične ili specifične promjene ST-T-segmenta.[15] Mogu biti izražene smetnje provođenja, kao i različiti oblici aritmija.[15]

Dijagnoza vertebrogene boli u prsima

Dijagnoza vertebrogene boli u prsima temelji se na anamnezi, kliničkoj slici, kliničkom pregledu (opći pregled, ortopedsko-fizijatrijski pregled, neurološki pregled, manualni funkcionalni pregled), radiološkom pregledu vratne i prsne kralježnice te internističkom pregledu kojim su isključeni kardijalni uzroci i drugi visceralni uzroci boli.[13,14,25] U bolesnika s kroničnim cervikalnim i/ili torakalnim sindromom povećana je vjerojatnost vertebralnog podrijetla boli.[25] Ovisnost boli o položaju tijela, pokretima i statičko-dinamičkom opterećenju kralježnice, ponajprije upućuje na vertebralni uzrok.[8,14,25] Bol nastala nakon pada, iznenadnog trzaja, duljeg sjedenja, duljeg zadržavanja u nefiziološkom položaju, opetovanih rotacijskih pokreta toraksa ili ozljede kralježnice najčešće je vertebralnog podrijetla.[8,25] Inspekcijom je važno uočiti statičke poremećaje koji pridonose nastanku segmentalne disfunkcije.[25] Uobičajenim ispitivanjem aktivne i pasivne pokretljivosti može se ispitati amplituda pokreta vratne i prsne kralježnice.[25] Ograničena pokretljivost može biti posljedica disfunkcije ili organskih bolesti.[25] Neurološkim pregledom mogu se dijagnosticirati neurološki ispadi i razina lezije.[25] Oštećenja živaca mogu se objektivizirati EMNG-om. Dijagnoza segmentalne disfunkcije postavlja se na temelju manualnoga funkcionalnog pregleda.[25] Riječ je o egzaktnom i standardiziranom pregledu kojim se ispituje zglobna igra (»joint play«) u malim zglobovima kralježnice. Nedostatna zglobna igra klinički je dokaz disfunkcije.[14,25,47] Pokazalo se da je manualni funkcionalni pregled vrlo pouzdan u detekciji ograničene segmentalne pokretljivosti u cervikalnoj regiji.[48] Na standardnom rendgenogramu vratne/prsne kralježnice mogu se dijagnosticirati promjene fiziološke zakrivljenosti i morfološke promjene koje su podloga za nastanak vertebralne i/ili vertebrogene boli.[25,49] Odnosi u i.v. prostorima vratne kralježnice mogu se bolje analizirati na kosim, a funkcija na funkcionalnim snimkama.[25,49] Za detaljniju analizu rabe se scintigra-

Tablica – Table 1. *Diferencijalna dijagnoza boli u prsima / Differential diagnosis of chest pain*

kardiovaskularne bolesti / *cardiovascular diseases*	angina pektoris, miokardijalni infarkt, perikarditis, prolaps mitralnog zaliska, stenoza aorte, disekcija aortne aneurizme, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija, hipertenzija, anemija / *angina pectoris, myocardial infarction, pericarditis, mitral valve prolapse, aortic stenosis, dissecting aortic aneurysm, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, hypertension, anemia*
gastrointestinalne bolesti / *gastrointestinal diseases*	bolesti ezofagusa (refluksni ezofagitis, spazmi jednjaka, tumori), bolesti želuca (peptički ulkus, hijatalna hernija, tumori), bolesti žučnog mjehura (upala, kamenci, tumori) / *oesophageal diseases (reflux oesophagitis, oesophageal spasm, tumors), gastric diseases (hiatus hernia, peptic ulcer, tumors), gallbladder diseases (inflammation, gallstones, tumors)*
bolesti respiratornog sustava / *respiratory system diseases*	akutna plućna embolija, pneumotoraks, pleuritis, pneumonija, tumori, metastaze / *embolia pulmonum acutum, pneumothorax, pleuritis, pneumonia, tumors, metastases*
bolesti dojke / *breast diseases*	upala, tumori / *inflammation, tumors*
kožne bolesti / *skin diseases*	upalne promjene, herpes zoster / *inflammatory changes, herpes zoster*
upalne reumatske bolesti (afekcija kože, mišićno-vezivnih struktura, kralježnice, zglobova i unutarnjih organa) / *inflammatory rheumatic diseases (affection of the skin, musculofibrous structures, spine, joints and internal organs)*	sistemni lupus eritematozus, sistemna skleroza, dermatomiozitis, polimiozitis, reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis / *systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, dermatomyositis, polymyositis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis*
muskuloskeletni poremećaji prsnog koša / *musculoskeletal disorders of chest wall*	disfunkcija i/ili organske bolesti kostovertebralnih i kostotransverzalnih zglobova (upala, artroza), afekcija sternoklavikularnog zgloba, thoracic outlet syndrome (mm. scaleni, vratno rebro), kostohondritis ili sindrom prednje stijenke prsnog koša, Tietzeov sindrom, mijalgija, fibrozitis, entezopatija, ksifodinija, upalne reumatske bolesti s afekcijom kože, mišićno-vezivnih struktura, kralješnice i zglobova (sklerodermija, dermatomiozitis, polimiozitis, reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis), bolesti rebara (osteomijelitis, periostitis, tuberkuloza, tumori, metastaze), ozljede (prijelom rebara ili prsne kosti, stresne frakture) / *dysfunction and/or organic diseases of costovertebral and costotransversal joints (inflammation, arthrosis), affection of the sternoclavicular joint, thoracic outlet syndrome, (mm. scaleni, cervical rib), costochondritis or anterior chest wall syndrome, Tietze's syndrome, myalgia, fibrositis, entesopathy, xyphodynia, inflammatory rheumatic diseases with affection of the skin, musculofibrous structures, spine and joints (sclerodermia, dermatomyositis, polymyositis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis), ribs diseases (osteomyelitis, periostitis, tuberculosis, tumors, metastases), injuries (ribs or sternum fractures, stress fractures)*
bolesti vratne i prsne kralježnice / *cervical and thoracic spine diseases*	segmentalna disfunkcija, degenerativne bolesti (osteohondroza, spondilartroza, stražnji osteofiti, hernija diska), ozljede (trzajna ozljeda), upalne reumatske bolesti s afekcijom kralješnice (reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis), metaboličke i endokrine bolesti (osteoporoza), infekcije (bakterijski i tuberkulozni spondilitis), tumori, metastaze / *segmental dysfunction, degenerative changes (osteochondrosis, spondylarthrosis, dorsal osteophytes, disc hernia), injuries (whiplash injury), inflammatory rheumatic diseases with affection of the spine (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis), metabolic and endocrine diseases (osteoporosis), infection (bacterial spondylitis, spondylitis tuberculosa)*
psihički poremećaji / *psychical disorders*	emocionalni stres, depresija, anksioznost, panične atake, hipohondrija / *emotional stress, depression, anxiety, panic attacs, hypochondria*

fija, kompjutorizirana tomografija ili magnetska rezonancija.[49]

Diferencijalna dijagnoza boli u prsima

Bol u prsima može biti simptom kardiovaskularnih bolesti, bolesti gastrointestinalnog i respiratornog sustava, bolesti kože i dojke, upalnih reumatskih bolesti, bolesti kralježnice, muskuloskeletnih poremećaja prsnog koša i psihičkih bolesti (tablica 1).[11,15–17,22,38,50,51] Angina pektoris mora se prepoznati po karakterističnim simptomima, a EKG u mirovanju, kao izolirani nalaz, ne mora biti znak potvrde niti pak isključuje ishemijsku bolest srca. I neke nekoronarne kardijalne bolesti mogu uzrokovati anginoznu bol (prolaps mitralnog zaliska, stenoza aorte, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija).[15] U bolesnika s bolima uzrokovanim miokardijalnim infarktom, dijagnozu potvrđuju karakteristične promjene u EKG-u.[15] Refluksni ezofagitis, spazmi jednjaka, peptički ulkus i žučne kolike mogu oponašati anginoznu bol.[15]

Bol u prsima može biti simptom akutne plućne embolije, pleuritisa, pneumonije, pneumotoraksa ili tumora respiratornog sustava.[15] Upalne i maligne bolesti dojke mogu uzrokovati bol u prsima. Kod upalnih reumatskih bolesti, bol u prsima može biti simptom afekcije prsnih organa, kralježnice ili muskuloskeletnih struktura prsnog koša.[38] Kod ankilozantnog spondilitisa, bol može biti simptom afekcije kralježnice, zglobova prsnog koša ili entezitisa.[38] Brojni muskuloskeletni poremećaji prsnog koša mogu biti izvorište boli.[5,20–24] U bolesnika s kostohondritisom, postoji difuzna bolna osjetljivost hrskavica nepromijenjenih gornjih rebara.[22] U bolesnika s Tietzeovim sindromom karakteristično je vretenasto zadebljanje hrskavično-koštane granice gornjih rebara.[22] Ksifodinija je rijedak entitet nepoznate etiologije koji se očituje bolima u području ksifoidnog nastavka.[22,52] Disfunkcija kostovertebralnih i/ili kostotransverzalnih zglobova može se očitovati interkostalnim neuralgijama. [25,53,54] Mišićna bol može biti vrlo intenzivna, traje dulje od anginozne boli, pojačava se tijekom disanja, kašlja, pokreta i tjelesnog naprezanja. Bol u prsima mogu uzrokovati i bolesti rebara.[5,22] Uzroci vertebrogene boli u prsima su: segmentalna disfunkcija, degenerativne promjene (osteohondroza, hernija diska, stražnji osteofiti), upalne reumatske bolesti (reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis), infekcije, tuberkulozni spondilitis, metaboličke i endokrine bolesti (osteoporoza), tumori, metastaze i ozljede.[1–14,25,37–39] U bolesnika u kojih se ne mogu dokazati organski uzroci boli, bol može biti posljedica psihičkih poremećaja.[25,38,46]

Terapija vertebrogene boli u prsima

Terapija može biti konzervativna ili operativna.[25,55–57] U bolesnika sa simptomima kompresivne mijelopatije, izraženim neurološkim deficitom i progresijom neurološkog deficita, indicirana je operacija.[57] Konzervativna terapija obuhvaća medikamentnu terapiju, mirovanje, imobilizaciju, fizikalnu terapiju, neuralnu terapiju, akupunkturu, trakciju, kineziterapiju, masažu, manualnu terapiju i edukaciju bolesnika.[25,55,56] Fizikalna terapija i kineziterapija odgovaraju terapiji cervikalnog/cervikobrahijalnog i torakalnog sindroma.[25,55,56] U bolesnika sa segmentalnom disfunkcijom indicirana je manualna terapija.[13,14,25,26,58] Ona obuhvaća tehnike mekih tkiva, tehnike mišićne relaksacije, mobilizacijske tehnike i manipulaciju.[13,14,57]

Kontraindikacije za primjenu manipulacije u cervikalnoj i torakalnoj regiji su: akutni radikularni sindrom, akutne artropatije, akutne frakture i dislokacije, rupture ligamenata, tumori, metastaze, instabilitet, teška osteoporoza, infekcije kostiju i zglobova, akutne ozljede mekih tkiva, mijelopatija, vertebrobazilarna insuficijencija, antikoagulantna terapija i prirođene malformacije.[14,25,58]

Rasprava

Prevalencija nekardijalne boli u prsima, koja je česta u općoj populaciji,[22,59,60] iznosi oko 25%.[2] Prema prospektivnoj studiji u koju je bilo uvršteno 250 bolesnika s akutnom boli u prsima hospitaliziranih na odjelima hitne medicinske pomoći zbog sumnje na ishemijsku bolest srca ili miokardijalni infarkt, u 108 bolesnika bol je bila nekardijalnog podrijetla, na prvome mjestu uzrokovana muskuloskeletnim poremećajima, potom bolestima gastrointestinalnog i respiratornog sustava.[2] Prema drugoj prospektivnoj studiji u koju je bilo uvršteno 578 bolesnika s akutnom boli u prsima koji su također bili hospitalizirani na odjelima hitne medicinske pomoći zbog sumnje na ishemijsku bolest srca ili miokardijalni infarkt, u 19,1% ispitanika bol je bila muskuloskeletnog podrijetla.[3] Aktivacijom nocicepcijskog i simpatičkog sustava, vertebralni poremećaji mogu uzrokovati refleksne smetnje u unutarnjim organima.[13,14,25,47] Ovisno o razini vertebralnih poremećaja i segmentalnoj pripadnosti organa, mogu nastati različite »pseudovisceralne« kliničke slike koje mogu oponašati visceralne bolesti i time stvarati dijagnostičke i terapijske teškoće.[13,14,25] Kao što se bolni podražaji iz somatskih struktura mogu odraziti na unutarnje organe (somatovisceralni refleksi), bolni podražaji iz unutarnjih organa mogu se odraziti na somatske strukture (viscerosomatski refleksi). Bolni podražaji iz srčanog mišića primjerice, na istovjetan način kao i bolni podražaji iz somatskih struktura, uzrokuju motoričku i vegetativnu reakciju u razini ulaza bolnih impulsa u kralježničnu moždinu koja se očituje, ne samo refleksnom reakcijom u visceralnom dijelu segmenta nego i refleksnom reakcijom u somatskim strukturama segmenta (visceralna bol, hiperalgijska kožna područja, refleksni mišićni spazam i bolne točke). Prenesena bol iz unutarnjih organa, koja se projicira na površini tijela u području kralješnice, može zavarati da je posrijedi primarni vertebralni poremećaj.[13,14,25,26] Primjerice, u bolesnika s bolima u vratnoj kralježnici u kojih se ne može dokazati vertebralni supstrat boli, bol može biti posljedica neprepoznate ishemijske bolesti srca.[61] Refleksni spazam vertebralnih mišića u bolesnika s anginom pektoris, tj. mišića koji pripadaju inervacijskom području korjenova C7-Th4 iz kojih potječe senzibilna inervacija srca, tijekom vremena vodi mišićnoj fiksaciji jednog ili više pokretnih segmenata što naposljetku rezultira segmentalnom disfunkcijom.[25] Refleksna disfunkcija postaje izvorište pseudoradikularne boli koja se može prenijeti u prednji dio prsnog koša (»feedback« efekt u segmentu: ishemijska bolest srca ⇨ angina pektoris ⇨ refleksna segmentna disfunkcija ⇨ nocicepcijski podražaj ⇨ pseudoanginozna bol). Vertebrogena bol u prsima često uzrokuje uznemirenost i panični strah u bolesnika s anginom pektoris budući da traje znatno dulje od anginozne boli i ne reagira na nitroglicerol.[13,14,25,46] Zbog straha da je posrijedi produljeni anginozni napadaj, što može rezultirati infarktom miokarda,[15] ti bolesnici nerijetko traže liječničku pomoć.[2,3] Pokazalo se da je panični poremećaj signifikantno češći u bolesnika s ishemijskom bolesti srca nego u bolesnika s bolima u prsima nekardijalnog podrijetla.[45] Napadaji vertebrogene boli u prsima nisu rijetki u bolesnika s anginom pektoris. Naime, degenerativne prom-

jene kralježnice, koje su često izvorište lokalne i/ili prenesene boli, kao i ishemijska bolest srca najčešće su u srednjoj i starijoj životnoj dobi.[13–15,25] Zbog superponiranja vertebrogene boli manifestacija boli u bolesnika s anginom pektoris može biti znatno izmijenjena, što se može pogrešno interpretirati kao nestabilna angina.[15, 62] S terapijskog aspekta vrlo je važno razlikovati vertebrogenu od anginozne boli. Naime, promjena kardiološke terapije neće ukloniti eventualne napadaje vertebrogene boli u bolesnika s anginom pektoris. Manualna terapija indicirana je i učinkovita u bolesnika s bolima u prsima uzrokovanim cervikalnom ili torakalnom disfunkcijom.[12,25,54,63,64] Ozbiljne komplikacije manualne terapije o kojima se raspravlja u literaturi poglavito su vezane za vratnu kralježnicu (disekcija vertebralne arterije, moždani udar, kompresija medule).[25,65] Pokazalo se da su osnovni uzroci komplikacija neprepoznate kontraindikacije za manipulaciju, neadekvatan odabir tehnike i nestručna izvedba zahvata.[25,65] Incidenciju komplikacija, koja je zapravo niska,[65] treba promatrati s aspekta različite izobrazbe i stručnosti izvršitelja manualne terapije.[25,58] Naime, manipulacije na kralježnici osim liječnika prakticiraju kiropraktičari, osteopati, fizioterapeuti i brojni laički terapeuti.[25,58] Europski stručnjaci za manualnu medicinu smatraju da su manipulacije na kralježnici isključivo u domeni liječnika budući da samo liječnici mogu postaviti korektnu dijagnozu i isključiti kontraindikacije za manualnu terapiju.[58]

LITERATURA

1. *Soalding L, Reay E, Kelly C.* Cause and outcome of atypical chest pain in patients admitted to hospital. J R Soc Med 2003;96(3):122–5.
2. *Eslick GD.* Noncardiac chest pain epidemiology, natural history, health care seeking and quality of life. Gastroenterol Clin North Am 2004; 33(1):1–23;
3. *Knockaert DC, Buntinx F, Stones N, Bruyninckx R, Delooz H.* Chest pain in the emergency department: the broad spectrum of causes. Eur J Emerg Med 2002;9(1):25–30.
4. *Frobert O, Fossgreen J, Sondergaard-Peterson J, Hhede J, Bagger JP.* Musculoskeletal pathology in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. J Intern Med 1999;245(3):237–46.
5. *Fam AG, Smythe HA.* Musculoskeletal chest wall pain. Can Med Assoc J 1985; 133(5):379–89.
6. *Eleraky MA, Apostolides PJ, Dickman CA, Sonntag VK.* Herniated thoracic discs mimic cardiac disease; three case reports. Acta Neurochir 1998;140(7):643–6.
7. *Guler N, Bilge M, Eryonucu B, Cirak B.* Acute ECG changes and chest pain induced by neck motion in patients with cervical hernia – a case report. Angiology 2000;51(10):861–5.
8. *Hamberg J, Lindahl O.* Angina pectoris symptoms caused by thoracic spine disorders. Clinical examination and treatment. Acta Med Scand Suppl 1981;644:84–6.
9. *Bechgaard P, Fossgreen J.* The thoracic segmental pain syndrome with special regard to pseudo-cardiac dosorders. Munch Med Wochenschr 1980;122(20):759–60.
10. *Wells P.* Cervical angina. Am Fam Physician 1997;55(6):2262–4.
11. *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.
12. *Wax CM, Abend DS, Pearson PH.* Chest pain and the role of somatic dysfunction. J Am Osteopath Assoc 1997;97(6):347–52,355.
13. *Grgić V.* Kralježnica i unutarnje bolesti. Fiz Med Rehab 1998;15(1–2): 31–42.
14. *Grgić V.* Manualna medicina. U: Bobinac-Georgievski A, ur. Fizikalna medicina i rehabilitacija u Hrvatskoj, Zagreb: Naklada Fran; 2000, str. 235–276.
15. *Hadžić N i sur.* Priručnik interne medicine, 3.izd. Zagreb: Školska knjiga;1989, str. 226–242.
16. *Wilke A, Noll B, Maisch B.* Angina pectoris in extracoronary diseases. Herz 1999;24(2):132–9.
17. *Levine PR, Mascette AM.* Musculoskeletal chest pain in patients with »angina«: a prospective study. South Med J 1989;82(5):580–91.
18. *Howarth D, Oldfield G, Booker J, Tan P.* Esophageal dysfunction in patients with atypical chest pain investigated with esophageal scintigraphy and myocardial perfusion imaging: an outcome study. J Nucl Cardiol 2003;10(5):490–7.
19. *Murtagh J.* Acute chest pain. Aust Fam Physician 1992;21(2):151–6.
20. *Wise CM.* Chest wall syndromes. Curr Opin Rheumatol 1994;6(2): 197–202.
21. *Jansen S.* Musculoskeletal causes of chest pain. Aust Fam Physician 2001;30(9):834–9.
22. *Grehory PL, Biswas AC, Batt ME.* Musculoskeletal problems of the chest wall in athletes. Sport Med 2002;32(4):235–50.
23. *Habib PA, Huang GS, Mendiola JA, YU JS.* Anterior chest pain: musculoskeletal considerations. Emerg Radiol 2004;11(1):37–45.
24. *Fam AG.* Approach to musculoskeletal chest wall pain. Prim Care 1988;15(4):767–82.
25. *Lewit K.* Manuelle Medizin, 7. izd. Heidelberg-Leipzig: Johann Ambrosius Barth;1997, str.23–56.
26. *Grgić V.* Pseudoradikularni sindromi. Fiz Med Rehabil 1998;15(3–4): 3–10.
27. *Bogduk N, Marsland A.*The cervical zygapophysial joints as a source of neck pain. Spine 1988;13(6):610–7.
28. *Speldewindle GC, Bashford GM, Davidson IR.* Diagnostic cervical zygapophyseal joint blocks for chronic cervical pain. Med J Aust 2001;174(4):174–6.
29. *Fukui S, Ohseto K, Shiotani M.* Patterns of pain induced by distending the thoracic zygapophyseal joints. Reg Anesth 1997;22(4):332–6.
30. *Fukui S, Ohseto K, Shiotani M i sur.* Referred pain distribution of the cervical zygapophyseal joints and cervical dorsal rami. Pain 1996;68 (1):79–83.
31. *Mitchell LC, Schafermeyer RW.* Herniated cervical disk presenting as ischemic chest pain. Am J Emerg Med 1991;9(5):457–60.
32. *Jacobs B.* Cervical angina. NY State J Med 1990;90(1):8–11.
33. *Mork AA, Haufe SM, Yancey WB.* Sometimes (what seems to be) a heart attack is (really) a pain in the neck. J Am Board Fam Pract 2004; 17(1):74–7.
34. *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.
35. *Zurak N.* Nastanak bolnih osjeta. Medicus 1999;8(1):7–21.
36. *Zurak N.* Neurogena bol. Medicus 1999;8(1):23–7.
37. *Ćurković B.* Bol u reumatskim bolestima. Medicus 1999;8(1):79–83.
38. *Jajić I, Jajić Z.* Reumatologija u praksi. Zagreb: KB Sestre milosrdnice;1999, str.19–55.
39. *Lord SM, Barnsley L, Wallis BJ, Bogduk N.* Chronic cervical zygapophysial joint pain after whiplash. A placebo-controlled prevalence study. Spine 1996;21(15):1737–44.
40. *Manchikanti L.* Facet joint pain and the role of neural blockade in its management. Curr Rev Pain 1999;3(5):348–58.
41. *Barnsley L, Lord SM, Wallis BJ, Bogduk N.* The prevalence of chronic cervical zygapophysial joint pain after whiplash. Spine 1995;20(1): 20–5.
42. *Slipman CW, Plastaras CT, Palmitier RA, Huston CW, Sterenfeld EB.* Symptom provocation of fluoroscopically guided cervical nerve root stimulation. Are dynatomal maps identical to dermatomal maps? Spine 1988;23(20):2235–42.
43. *Kahle W.* Živčani sustav i osjetila. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 1996, str.270–281.
44. *Yeung MC, Hagen NA.* Cervical disc herniation presenting with chest wall pain. Can J Neurol Sci 1993;20(1):59–61.
45. *Dammen T, Arnesen H, Ekeberg O, Friis S.* Psychological factors, pain attribution and medical morbidity in chest-pain patients with and without coronary artery disease. Gen Hosp Psychiatry 2004;26(6):463–9.
46. *Huffman JC,Stern TA.* The use of benzodiazepines in the treatment of chest pain:a review of the literature. J Emerg Med 2003;25(4):459–61.
47. *Dvorak J, Dvorak V.* Manuelle Medizin, Diagnostik. 4. izd. Stuttgart--New York: Thieme; 1994, str. 34–69.
48. *Humphreys BK, Delahaye M, Peterson CK.* An investigation into the validity of cervical spine motion palpation using subjects with congenital block vertebrae as a »gold standard«. BMC Musculoskelet Disord 2004;5(1):19.
49. *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.
50. *Aprill C, Bogduk N.* The prevalence of cervical zygapophyseal joint pain. A first approximation. Spine 1992;17(7):744–7.
51. *Bonomo L, Di Fabio F, Rita Larici A, Merlino B, Luigia Storto M.* Non-traumatic emergencies: acute chest pain: diagnostic strategies. Eur Radiol 2002;12(8):1872–85.
52. *Howell JM.* Xiphodynia: a report of three cases. J Emerg Med 1992; 10(4):435–8.
53. *Arroyo JF, Jolliet P, Junod AF.* Coctovertebral joint dysfunction: another misdiagnosed cause of atypical chest pain. Postgrad Med J 1992; 68(802):655–9.

54. *Polkinghorn BS, Colloca CJ.* Chiropractic management of chronic chest pain using mechanical force, manually assisted short-lever adjusting procedures. J Manipul Physiol Ther 2003;26(2):108–15.
55. *Nikolić T.* Konzervativno liječenje degenerativnih bolesti vratne kralješnice. Šesti tečaj trajnog usavršavanja liječnika iz spinalne kirurgije: Degenerativne bolesti vratne i slabinske kralješnice – mogućnosti liječenja. Zagreb: 2005; str. 25–27.
56. *Dubravica M.* Načela fizikalne terapije u liječenju cervikobrahijalnog sindroma. Medix 2002;8(41/42):201–2.
57. *Čerina V, Radić I.* Minimalna invazivna kirurgija vratne kralješnice. Šesti tečaj trajnog usavršavanja liječnika iz spinalne kirurgije: Degenerativne bolesti vratne i slabinske kralješnice – mogućnosti liječenja. Zagreb: 2005; str. 28–33.
58. *Dvorak J, Dvorak V, Schneider W, Spring H, Tritschler T.* Manuelle Medizin, Therapie. 3. izd. Stuttgart New York: Thieme; 1997, str. 224–247.
59. *Pantell RH, Goodman BW.* Adolescent chest pain: a prospective study. Pediatrics 1983;71(6):881–7.
60. *Shahid M, Hameed K, Rehmani R.* Characteristics an outcome of chest pain in yong adults. J Coll Phys Surg Pak 2005;15(2):64–7.
61. *Lipetz JS, Ledon J, Silber J.* Severe coronary artery disease presenting with a chief complaint of cervical pain. Am J Phys Med Rehabil 2003;82(9):716–20.
62. *Iwasa M.* Clinical analysis of angina pectoris and angina-like pain with special reference to ECG during attack »cervical spondylosis« and selective coronary arteriography. Jpn Circ J 1976;40(10):1191–203.
63. *Schiller L.* Effectiveness of spinal manipulative therapy in the treatment of mechanical thoracic spine pain: a pilot randomized clinical trial. J Manipul Physiol Ther 2001;24(6):394–401.
64. *Paul FA, Buser BR.* Osteopathic manipulative treatment applications for the emergency department patient. J Am Osteopath Assoc 1996; 96(7):403–9.
65. *Assendelft WJJ, Bouter LM, Knopschild PG.* Complications of spinal manipulation: a comprehensive review of the literature. J Fam Pract 1996;42:475–80.

UZROCI I KLINIČKA PREZENTACIJA FIZIČKE BOLI U DJEČJOJ DOBI

CAUSES AND CLINICAL PRESENTATION OF PHYSICAL PAIN IN CHILDHOOD

ZORA ZAKANJ*

Deskriptori: Bol – etiologija, patofiziologija, dijagnoza; Dijete

Sažetak. Bol je najčešći simptom patološkog zbivanja u dječjoj dobi, a prezentira se različitim kliničkim simptomima. Povezana je s fizičkom i psihičkom patnjom djeteta, a uklanjanju boli danas se pridaje premalo pažnje u pedijatrijskoj populaciji. Cilj ovog rada je prikazati patofiziološki mehanizam nastanka akutne i kronične boli u dječjoj dobi te predočiti kliničke simptome, uzroke boli i diferencijalnu dijagnozu prema organskim sustavima: glavobolje, bol u prsnom košu, bol u abdomenu, bol u leđima.

Descriptors: Pain – etiology, physiopathology, diagnosis; Child

Summary. Pain is the most common symptom of pathological process in childhood, presenting with different clinical symptoms. Pain can produce physical and psychical distress in the child, and its management is rarely practiced in pediatric population. The aim of this review is to present patophysiological mechanism of acute and chronic pain in childhood, its clinical signs, the causes of pain, and also differential diagnosis regarding organ systems: headache, chest pain, abdominal pain, and neck pain.

Liječ Vjesn 2007;129:25–31

Bol u djece i adolescenata važan je javnozdravstveni problem. U razmatranju kliničke simptomatologije fizičke boli u djece treba prije svega uzeti u obzir dobnu skupinu djece u kojoj se procjenjuje bol s obzirom na ograničenu i nespecifičnu mogućnost iskazivanja bolnih senzacija. Medicinsko osoblje često minimalizira osjećaj boli u novorođenčadi i dojenčadi, smatrajući da je bol u njih prolazna, bez trajnog efekta i da je se djeca kasnije ne sjećaju. Međutim, dokazano je da fetus već 20–24 tjedna nakon koncepcije pokazuje anatomske i funkcionalne sposobnosti odgovora na bolne stimuluse. Funkcionalne talamokortikalne veze, potrebne za osjećaj doživljaja boli, počinju se razvijati između 23. i 30. tjedna gestacije. Istodobno se razvijaju i silazni neuronski putovi koji inhibiraju prijenos bolnih stimulusa. Što je dijete mlađe, to je razvijenost silaznih neuronskih putova manja, pa je veća osjetljivost za bol.[1]

Novorođenčad također ima sposobnost pamćenja boli, pa su ona koja su bila izložena bolnim zahvatima, npr. cirkumciziji, kasnije u životu pokazivala intenzivniji odgovor na bolni stimulus. Sjećanje na samu bol možda nije očuvano, ali kasnije u životu razne vrste stresa mogu potaknuti bolni odgovor. Kasnija bolna iskustva ovisna su o donošenosti djeteta i kumulativnom doživljaju boli u novorođenačkoj dobi.[2]

Novorođenčad i dojenčad ne može verbalizirati bolne senzacije koje osjeća i stoga je u svemu ovisna o osobi koja je njeguje, pa tako i u procjeni boli i njezinoj evaluaciji.

* **Opća bolnica Karlovac** (dr. sc. Zora Zakanj, dr. med.)
Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Z. Zakanj, Opća bolnica Karlovac, Andrije Štampara 3, 47 000 Karlovac, e-mail: zorazakanj@hotmail.com
Primljeno 27. siječnja 2006.; prihvaćeno 28. lipnja 2006.

Iako fiziološki pokazatelji (frekvencija srca, disanje, krvni tlak, znojenje, intrakranijalni tlak, razina kortizola, saturacija kisikom, vagalni tonus) pružaju precizne objektivne informacije o odgovoru novorođenčeta na bolni podražaj, bolji su pokazatelj stresa nego same boli.[3] Uočava se nedostatak povezanosti između fizioloških i ekspresivnih odgovora na bol. Novorođenče pokazuje bol izrazom lica, plačem i pokretima tijela, na čemu se temelje pokušaji razvoja skala za procjenu boli u novorođenčadi.

Sistem za kodiranje izraza lica novorođenčadi dominantno je istraživačka metoda, ali je vrlo senzitivna za intenzitet boli i evaluaciju liječenja boli.[4]

Najočitiji pokazatelj boli u ranoj dobi djeteta je plač, ali je njegova interpretacija zahtjevna i traži veliko iskustvo, s obzirom na to da je plač i svojevrsni oblik komunikacije djeteta s majkom i okolinom.[5] U istraživačke svrhe može se iskoristiti spektralna analiza plača,[6,7] ali se vrlo često postavlja pitanje o intenzitetu boli u djece koja iz različitih razloga ne mogu plačem izraziti svoju bol (nedonošćad, utjecaj lijekova, mehanička ventilacija...).

U manje djece metode za procjenu boli mogu biti pod utjecajem ograničenih kognitivnih i lingvističkih sposobnosti te pozitivnih ili negativnih posljedica koje izaziva bolni podražaj.

Djeca mlađa od 3 godine teško mogu lokalizirati bolni podražaj i verbalizirati svoj osjećaj boli, pa upotreba skala za procjenu boli u toj dobi nije adekvatna. Ramelet i suradnici su 2004. godine objavili rezultate pretraživanja elektroničke baze podataka o procjeni boli u djece mlađe od 3 godine i našli da postoji dvadeset i osam različitih skala za procjenu boli u djece do 3 godine. Od toga se 11 odnosi samo na novorođenčad, 11 ih je za djecu od rođenja do 3. godine života, a 6 za djecu stariju od godine dana.[8] Veliki broj različitih skala za procjenu boli u praksi daje lepezu različitih odgovora na bol u istog djeteta, pa autori zaključuju da je procjena boli ovisna o karakteristikama djeteta, ali i o validnosti mjernih instrumenata kojima se bol procjenjuje. Time pitanje procjene boli u ovoj dobnoj skupini ostaje polje na kojem treba proširiti znanja i spoznaje.

Veća djeca, međutim, mogu stupnjevati bol, pa postoje različite skale za procjenu boli u veće djece. U takvim skalama bol se može prikazati različitim intenzitetima boje ili brojevnim stupnjevanjem, a u praksi se najčešće rabe različiti izrazi lica i uz njih vezani brojevi koji govore o intenzitetu boli (slika 1). Ovisno o pojedinoj skali, bol je stupnjevana brojevima od 0 do 5 ili od 0 do 10, gdje 0 označava da nema boli, a najveći broj je najjača bol koju je moguće zamisliti.

Ekspresija boli u djeteta ne ovisi samo o njegovoj kronološkoj dobi i kognitivnom razvoju, nego postoje i individualne razlike u poimanju boli, na što znatno utječe obiteljsko okružje i kulturna sredina u kojoj dijete raste i razvija se.

Za pravilnu procjenu intenziteta i karaktera boli važan je pristup liječnika djetetu i njegovim roditeljima. Djetetu koje verbalizira bolan osjećaj treba vjerovati, a onda promatrati objektivne pokazatelje njegove boli. S roditeljima treba uspostaviti komunikaciju i upitati ih kako dijete inače podnosi bol i da li se često tuži na bol. Što se dijete bolje upozna, to je moguće bolje prosuditi i jačinu njegove boli.

Potrebno je razlučiti pojmove akutne i kronične boli u djeteta, s obzirom na njihovu često različitu kliničku manifestaciju, a posebno utjecaj na psihu djeteta.

Bez obzira na vrstu boli, uvijek je prisutan tzv. *dulizam boli*, što znači da osim tjelesne komponente boli postoje i neurosenzorne promjene na razini tjelesnih tekućina, stanica i tkiva.[9] Takva patofiziološka zbivanja reflektiraju se u različitoj mjeri i na psihičke manifestacije organizma koji trpi bol. Stoga su terapijski protokoli u liječenju boli koji nastoje ukloniti samo fizičke manifestacije boli često nedostatni, jer se ne poznaje i ne sagledava dovoljno ova druga – neurosenzorna komponenta svake boli.[10]

Prema tipu, treba razlikovati visceralnu, somatsku i neuropatsku bol, kao i posebnu, ali ne manje važnu psihogenu bol. Ovakva podjela boli u skladu je sa suvremenim poimanjem boli koje je sve više usredotočeno prema koncepciji »totalne boli« koja uključuje fizičku, emocionalnu, duhovnu i društvenu sastavnicu u nastanku simptoma.

Visceralna bol potječe od podražaja periosta, zglobova, mišića ili ovojnica organa, uglavnom je generalizirana, bolesnik je opisuje kao tupu i oštru, a prenosi se putem nemijeliniziranih C-vlakana za bol. Klinički primjeri su kolike, apendicitis, mišićni spazmi, bubrežni kamenci.[11]

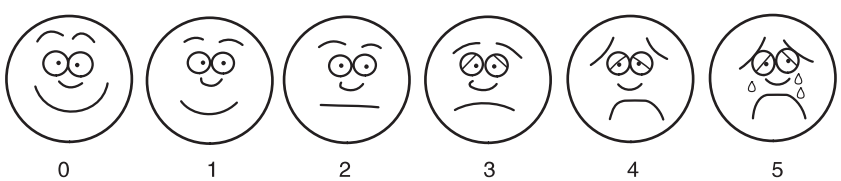
Somatska bol uglavnom je lokalizirana, prenosi se putem mijeliniziranih A-delta-vlakana za bol. Prema karakteru je oštra, a pacijenti je opisuju kao probadanje. Nastaje zbog površinskih ozljeda, opeklina, venepunkcija, različitih upalnih promjena u organima (npr. otitis media).[12]

Neuropatska bol manifestira se kao pečenje, trnjenje, mravinjanje. Prema mehanizmu nastanka može biti dermatomska (periferna) i nedermatomska (centralna). Klinički su primjeri sindrom karpalnog kanala, hernija intervertebralnog diska, neuralgija živca, upalna ili metabolička neuropatija. Neuropatsku bol mogu uzrokovati različite hiperkeratoze i slična dermatološka stanja.

Akutna bol nastaje zbog akutnog oštećenja stanica i tkiva te je često, ali ne i uvijek, udružena s objektivnim fizičkim pokazateljima koji su rezultat podražaja autonomnoga živčanog sustava.[13]

Kronična bol je odraz specifičnih nociceptivnih zbivanja, često je samolimitirajuća (*self-limited*), a rijetko je udružena sa znakovima autonomnoga živčanog sustava. Nociceptivni podražaj dovodi do neuroanatomskih, neurokemijskih i neurofizioloških promjena, što je važno u procjeni i terapiji kronične boli. Kronična bol obično počinje kao akutna, ali u daljnjem tijeku poprima karakteristike koje ju razlikuju od akutne boli.[14] Takva je bol rezultat dinamičke integracije bioloških procesa, psiholoških čimbenika, ali i sociokulturalnog okružja.[15] U kategoriju kronične boli ubraja se perzistentna (trajna) i rekurentna (epizodna) bol, a stupnjevane su prema težini, kvaliteti i regularnosti boli. Kroničnom boli može biti zahvaćen jedan ili više organa ili organskih sustava.[16]

Kronična je bol važan problem u pedijatrijskoj populaciji, s obzirom na činjenicu da u različitim oblicima zahvaća



Slika 1. *Skala za procjenu boli prema izrazu lica (prema Cleveland Clinic Health System 2004.)*

Figure 1. *Facial pain scale (by Cleveland Clinic Health System 2004.)*

15–20% djece. Prije se kronična bol definirala kao bol koja traje dulje od 6 mjeseci, a suvremena klasifikacija Međunarodne udruge za bol (*International Association for the Study of Pain*) diferencira kroničnu bol koja traje manje od 1 mjesec, 1 do 6 mjeseci te onu koja traje dulje od 6 mjeseci.[17]

Precizna klasifikacija važna je u terapiji, a još više u ranom prepoznavanju kronične boli, ali je i unatoč ranom prepoznavanju kronične boli, još uvijek terapijski pristup nedostatan jer se terapijski zbrinjava tek jedan od pedeset slučajeva kronične boli.[18]

Ovakva vrsta boli posebno je važna u populaciji školske djece i adolescenata, jer ograničava njihovu svakodnevnu intenzivnu tjelesnu aktivnost, a dovodi i do učestalijih izostanaka iz škole. Roth-Isigkeit i suradnici objavili su istraživanje na 749-ero školske djece o epidemiologiji i karakteristikama boli u njemačke djece.[19] Čak je 83% djece u posljednja 3 mjeseca pokazivalo različite bolne senzacije.

U skupini djece koja su imala bolne senzacije najviše se djece žalilo na glavobolju (60,5%), abdominalnu bol imalo je 43,3% djece, nakon čega slijede bol u ekstremitetima (33,6%) i bol u leđima (30,2%). Posljedice koje je bol ostavljala na njihove navike i aktivnosti ovise samo o intenzitetu boli, a prezentirane su sljedećom učestalosti: problemi sa spavanjem (53,6%), ograničavanje u slobodnim aktivnostima (53,3%), problemi s hranjenjem (51,1%), izostanak iz škole (48,8%), nemogućnost druženja s prijateljima (46,7%).

Prevalencija popratnih čimbenika uz bol češća je u djevojčica u svim dobnim skupinama, osim između četvrte i devete godine. Liječnika najčešće posjećuju djeca s bolima u leđima (56,7%), s bolima u ekstremitetima (55%) i bolima u abdomenu (53,3%), dok samo 32,5% djece s glavoboljom zatraži pomoć liječnika i sklono je automedikaciji. Potreba za stručnom pomoći raste s dobi djece, intenzitetom i trajanjem boli, ali ne i s frekvencijom boli.

Akutna bol ima svoju karakterističnu simptomatologiju s obzirom na organ ili organski sustav koji je zahvaćen, a u pedijatrijskoj populaciji akutna bol najčešće je vezana uz glavu, prsnu šupljinu i trbuh, leđa i udove, pa će u daljem tekstu biti razmatrane karakteristike boli prema navedenim organskim sustavima.

S porastom broja malignih bolesti u dječjoj dobi sve je aktualniji problem maligne boli, a to je bol koja je uvjetovana karakterom ili komplikacijama maligne bolesti i/ili njezina liječenja.[20]

Potrebne su daljnje studije fiziologije i epidemiologije boli u djece s ciljem da roditeljima, učiteljima i zdravstvenim djelatnicima omoguće pružanje što kvalitetnije pomoći djeci u liječenju boli.[21]

Glavobolja u dječjoj dobi

Glavobolja je vrlo čest problem u dječjoj dobi, posebno u školske djece i adolescenata. Između 4 i 10% djece ima glavobolje, a u čak 20% odraslih koji boluju od glavobolje, ona se javila prije desete godine života.[22] Većina glavobolja u dječjoj dobi benigne je naravi i iznimno rijetko je simptom neke teže bolesti ili stanja. S obzirom na to da počinje u školskoj dobi, često dovodi do izostanaka iz škole i ograničava tjelesnu aktivnost djeteta.

Postoje dvije kategorije glavobolja: primarne i sekundarne. Bez obzira na to o kojoj se vrsti glavobolje radi, jedan od sljedećih mehanizama ili njihovo udruženo djelovanje dovodi do pojave boli. Promjene u cerebralnoj cirkulaciji, aktivacija određenih areala mozga ili živčanih putova, kao i kemijske promjene u serotoninskom sustavu najčešći su pokretači bolnih senzacija u području glave.

Primarne glavobolje uključuju migrenu, migrenu s aurom, tenzijsku glavobolju i tzv. »cluster« glavobolju. U tom slučaju glavobolja je jedini simptom, bez popratnih znakova koji bi upućivali na bolest nekog organskog sustava.[23]

Sekundarne glavobolje proizlaze iz drugih bolesti i stanja, primjerice traume glave ili komocije mozga, infekcije središnjega živčanog ili nekog udaljenog organskog sustava, bolesti sinusa, poremećaja vida, vaskularnih bolesti i tumora.[24]

U razmatranju kliničke simptomatologije glavobolja valja voditi računa o pridruženim simptomima i stanjima koja je potrebno isključiti.[25] Treba procijeniti intenzitet glavobolje, budi li se dijete zbog boli iz sna, postoji li mučnina i povraćanje, učestalost javljanja, popratne psihičke promjene, promjena kliničke slike u odnosu na dotadašnju, febrilitet, ukočenost vrata.

Primarne glavobolje imaju tipičnu kliničku simptomatologiju, koja se unatoč tomu vrlo često može jasno klasificirati.

Ataka *tenzijske glavobolje* može trajati od pola sata do nekoliko dana, obično je obostrana, uporna, trajna i nepulsirajuća, vrlo rijetko udružena s mučninom i povraćanjem, katkad se može javiti pojačana osjetljivost na buku ili svjetlost. Najčešće ne utječe na uobičajenu tjelesnu aktivnost, iako je prati napetost mišića glave i vrata, blagog je do srednjeg intenziteta boli. Umor, gladovanje i psihički stres najčešći su joj okidači (trigeri).

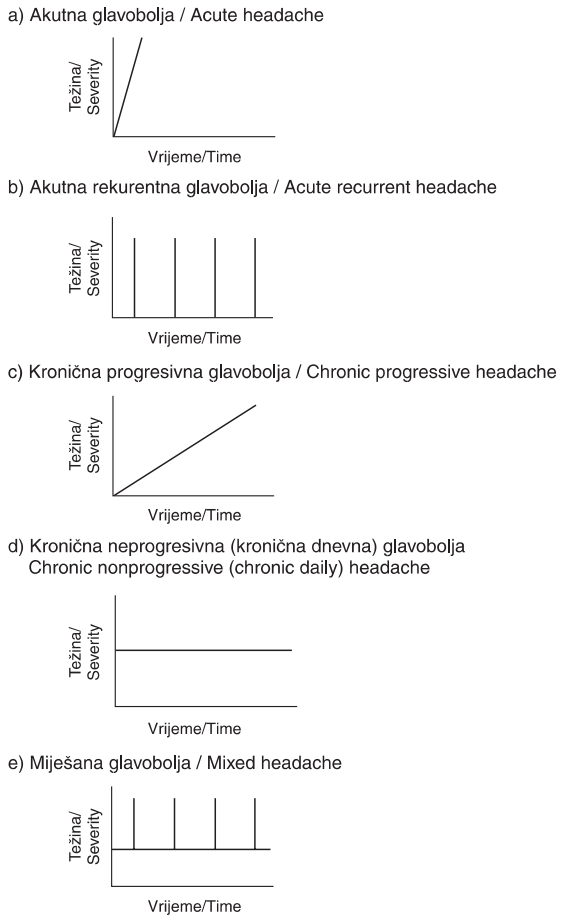
Migrenozne glavobolje javljaju se u intervalima od nekoliko dana, tjedana ili mjeseci, a obično počinju u jednom dijelu glave, pulsirajućeg su tipa, srednjeg do vrlo jakog intenziteta boli, pojačavaju se kretanjem pa znatno utječu na tjelesnu aktivnost i san. Obično su praćene mučninom, povraćanjem i bolima u trbuhu, uz čestu fotosenzitivnost i/ili osjetljivost na buku.[26] Obiteljska anamneza je najčešće pozitivna. Do sat vremena prije nastupa migrenozne glavobolje može se javiti tzv. aura u obliku nejasnog vida, bljeskanja pred očima, okusnih i osjetnih senzacija.

Kronična dnevna glavobolja prisutna je najmanje 15 dana u mjesecu tijekom posljednja tri mjeseca. Ova definicija vrijedi za odraslu dob, dok u dječjoj dobi još nema jasne definicije.[27] Kronična dnevna glavobolja počinje kao migrenozna, da bi u daljnjem tijeku svojom frekvencijom postala dnevna, pa se iz navedenog razloga katkad naziva transformirana glavobolja. S druge strane, tenzijska glavobolja koja povećava svoju dnevnu učestalost, naziva se kronična tenzijska glavobolja.

Kronična glavobolja može biti uzrokovana svakodnevnim uzimanjem lijekova, primjerice acetaminofena ili ibuprofena, pa se tada govori o kroničnoj glavobolji induciranoj lijekom.[28]

Prema Rothneru,[29] slikovito je grafički prikazan karakter pojedinih vrsta glavobolja (slika 2). Kod akutnih glavobolja javljaju se pojedinačne epizode boli u glavi, bez popratne simptomatologije. Akutna rekurentna glavobolja povremena je glavobolja s intervalima bez simptoma. Kod kronične progresivne glavobolje bilježi se postepeni porast učestalosti i težine boli. Kronična neprogresivna glavobolja česta je i konstantna, dok se kod miješane glavobolje na dnevnu glavobolju superponiraju akutne rekurentne glavobolje.

Ispravna evaluacija glavobolje počinje pažljivom i detaljnom anamnezom, nakon čega slijedi klinički pregled u kojem treba obratiti posebnu pozornost na neurološki pregled (motorika, asimetrija, vid i bulbomotorika, koordinacija, re-



Slika 2. *Vrste glavobolja*
Figure 2. *Types of headaches*

fleksi, ispitivanje osjeta, mentalni status), s obzirom na činjenicu da čak 98% djece s tumorima središnjega živčanog sustava ima neka neurološka odstupanja.[30]

Bol u prsnom košu u djece

Ova je bol nešto rjeđa u dječjoj dobi nego abdominalna bol ili glavobolja. Prema studiji Jonesa i suradnika, prevalencija boli u prsima vodeći je simptom u jednog djeteta na 1.000 djece pregledane u hitnim službama u urbanim sredinama.[31] Bol u prsištu spada među deset najčešćih kroničnih simptoma, koja u petine djece s kroničnim simptomima traje i dulje od šest mjeseci i uzrokuje česte posjete hitnoj službi. Javlja se u svim dobnim skupinama djece, s prosječnom dobi pojavljivanja od 11,9 godina tako da je više od 50% djece s boli u prsištu mlađe od 12 godina.[32] Do te dobi bol u prsištu treba tražiti među kardiorespiratornim uzrocima, u astmi ili pneumoniji, dok je u adolescenata bol u prsištu najčešće psihogenog podrijetla.

Bol se javlja nešto češće u djevojčica nego u dječaka, iako se ne može govoriti o predilekciji s obzirom na spol, a neki autori spominju češću pojavu kostohondritisa u djevojaka. Psihogeni uzroci kao mogući predilekcijski čimbenik jednako su prisutni u oba spola.

U obitelji djece s boli u prsima vrlo često ima kardijalnih bolesnika, tako da roditelji koji dijete dovode k liječniku već dolaze sa sumnjom i strahom da je bol kardijalnog uzroka, što je u pedijatrijskoj praksi rijetko.[33] Bol u prsištu je rijetko odraz teže organske patologije, a posebno je treba pažljivo evaluirati u djece koja se zbog boli bude iz sna ili izostaju iz škole, što se u oba slučaja događa u oko trećine sve djece s boli u prsištu.

Ishodište boli može biti stijenka prsnog koša, ili organ smješten unutar prsišta, najčešće srce, pluća i jednjak. Ne treba zanemariti ni tzv. idiopatsku bol u prsima, na koju otpada 21%.[34,35] Muskuloskeletna bol najčešće se viđa kod prekomjerne tjelesne aktivnosti ili minimalnih trauma tijekom bavljenja sportom.

Kostohondritis je karakteriziran blagom do intenzivnom boli s prednje strane prsnog koša oko rebara; može se širiti u leđa ili abdomen, pojačava se kod disanja, tjelesne aktivnosti i akutnih respiratornih infekcija, a može trajati i nekoliko mjeseci. Obično je unilateralna, iznimno i bilateralna.

Spontani pneumotoraks ili pneumomedijastinum su teži, ali ipak rijetki uzroci boli u prsnom košu djece, a posebno su ugrožena djeca s astmom, cističnom fibrozom, dijabetičkom ketoacidozom, Marfanovim sindromom ili rupturom subpleuralne ciste u do tada zdravog djeteta.

Udisanje kokaina može provocirati pneumomedijastinum ili pneumotoraks, s postupnim razvojem supkutanog emfizema.[36] Kokain dovodi do tahikardije, povećava potrebu miokarda za kisikom, dovodi do vazokonstrikcije i hipertenzije.

Pušenje duhana među adolescentima, pa čak i pasivno pušenje u okolini djeteta može dovesti do boli u torakalnoj šupljini,[37] pa je podatak o aktivnom ili pasivnom izlaganju duhanskom dimu vrlo važan među anamnestičkim podacima.

Zanimljivo je spomenuti bol u prsnom košu zbog sistemskih bolesti, posebno sistemskog lupusa koji dovodi do pleuralne efuzije. Plućna embolija iznimno je rijedak uzrok boli u prsima u osoba do 30 godina života, a može se naći u adolescentica koje rabe oralne kontraceptive, a opisana je i u muških adolescenata s traumom donjih ekstremiteta. U ranijoj dječjoj dobi može se javiti nakon postavljanja shuntova zbog hidrocefalusa.[38]

Bol u prsima psihogenog podrijetla najčešće se viđa u stresnim obiteljskim situacijama vezanim uz smrt ili tešku bolest u obitelji, zbog straha od separacije, teških bolesti ili adaptacijskih problema.[39] U većine djece sa psihogenom etiologijom boli prisutna je hiperventilacija koja može dovesti do alkaloze i vazokonstrikcije koronarnih arterija.

Najčešći gastrointestinalni uzrok boli u prsima je ezofagitis za koji je karakteristična žareća supsternalna bol koja se pojačava pri saginjanju, pritisku na trbuh i nakon obroka. Jones i suradnici izvijestili su da je bol u prsištu češća u djece koja imaju i druge pridružene tjelesne simptome, najčešće bol u trbuhu i glavobolju.[40]

Infarkt miokarda ili ishemija u dječjoj su dobi također rijetki, ali diferencijalnodijagnostički dolaze u obzir. Djeca s ranijom anamnezom Kawasakijeve bolesti su pod povećanim rizikom s obzirom na moguće promjene koronarnih arterija, što se posebno prilikom napornog vježbanja može odraziti na koronarni protok i rezultirati anginoznom boli ili sinkopom. Pod sličnim su rizikom djeca s dugotrajnom šećernom bolesti i djeca koja boluju od srpaste anemije.[41]

Veća je učestalost boli u prsima u djece s prirođenim i stečenim strukturnim anomalijama srca, posebno hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom. Stenoza aortne valvule može se manifestirati bolnim senzacijama koje se šire u glavu, vrat, trbuh i ramena. Aritmije često dovode do boli u prsima, gotovo redovito praćene i palpitacijama. Kod prolapsa mitralne valvule, gotovo 18% djece ima povre-

mene boli u prsištu zbog ishemije u području papilarnih mišića i/ili lijevog srca. Novije studije, međutim, pokazuju da prolaps mitralne valvule nije češći u djece s povremenom boli u prsima u odnosu na opću populaciju.[42]

Nije tako rijetko da uzrok boli u prsima bude pleurodinija (bornholmska bolest), uzrokovana Coxsackie virusom grupe B, karakterizirana paroksizmalnim i vrlo oštrim bolima u prsištu, katkad i abdomenu. Infekcija herpes zoster virusom, uz pojavu vezikularnog osipa na prsištu, također je uzrok oštre i jake boli u prsištu, a često upravo bol prethodi pojavi osipa.[43]

U adolescentnoj dobi i u dječaka i u djevojčica uzrok boli u prsištu mogu biti novotvorine u području dojke. U postpubertalnom periodu u djevojčica se može raditi o cističnim promjenama dojke, a promjene u obliku napetosti i boli dojke dio su normalnoga pubertetskog razvoja u oba spola.

Tumori u torakalnoj šupljini (Hodgkinov limfom, ne-Hodgkinov limfom, akutna limfatička leukemija, neuroblastom, timomi, hamartomi) uz ostale specifične simptome, mogu pokazivati bol u prsima i smetnje disanja.[44]

Za liječnika koji se susreće s akutnom boli u prsištu, a primarno ne hospitalizira dijete, važno je daljnje praćenje, jer će u neke djece bol perzistirati i nekoliko mjeseci. Neki su autori pokazali da se u djece s nastupom akutne torakalne boli kasnije iznimno rijetko razvije teža organska bolest ako ona već nije bila prezentirana kod prvog dolaska. Daljnjim redovitim praćenjem obično se u takve djece razvije neki psihogeni poremećaj, koji se uspješnije tretira ako je na vrijeme dijagnosticiran.

Abdominalna bol u djece

Bol u abdomenu čest je vodeći simptom u dječjoj dobi i kao takav je česta dijagnostička dilema. Postoji niz bolesti koje su vezane uz bol u trbuhu. Najčešći je uzrok akutni gastroenteritis, a najčešće kirurško stanje vezano uz bol u trbuhu je akutni apendicitis.[45] U evaluaciji abdominalne boli jedan od najvažnijih čimbenika je dob djeteta, a važno je obratiti i pozornost na pridružene simptome (poremećaji probave, febrilitet, povraćanje, distenzija abdomena).

Prema patofiziologiji, abdominalna bol može biti: visceralna (splanhnička), parijetalna (somatska) i refleksna abdominalna bol.[46]

Pritisak, istezanje ili ishemija u području abdomena stimuliraju *visceralna* vlakna za bol. Ta su vlakna smještena bilateralno, nemijelinizirana su i ulaze u leđnu moždinu na raznim mjestima. Iz tih je razloga visceralna bol većinom tupa, neoštro lokalizirana i većinom u srednjoj liniji. Bol koja potječe iz područja jednjaka ili želuca (gornji dio abdomena) većinom se prezentira bolima u epigastriju. Podražaji i procesi koji su lokalizirani u srednjem dijelu trbuha (tanko crijevo), dovode najčešće do periumbilikalne boli, dok procesi u području debelog crijeva većinom uzrokuju bol u donjem dijelu trbuha.

Parijetalna bol ima svoje ishodište u stimulaciji parijetalnog peritoneuma, a proizlazi iz ishemije, upale, istezanja crijeva ili parijetalnog peritoneuma. Bol se prenosi mijeliniziranim aferentnim vlaknima do specifičnih dorzalnih rogova i pripadajućih ganglija iste strane tijela na kojoj se registrira bol. Parijetalna bol najčešće je jaka, intenzivna i dobro lokalizirana te se pojačava prilikom kašlja i pokreta.

Refleksna (odražena) bol ima mnoge karakteristike parijetalne boli, ali se ne manifestira u istom dermatomu i na istoj zahvaćenoj strani. Bol je uzrokovana podražajem aferentnih neurona koji odašilju impulse s različitih mjesta. Klasičan primjer ovakve boli je pacijent sa pneumonijom koji se prezentira bolima u trbuhu zbog zahvaćanja dermatoma T9 koji distribuira svoja aferentna vlakna i u pluća i u abdomen.

Uzroci abdominalne boli su različiti:[47]

1. Gastrointestinalni uzroci: gastroenteritis, apendicitis, mezenterijalni limfadenitis, opstipacija, dolihosigma, abdominalna trauma, intestinalna opstrukcija, peritonitis, trovanje hranom, ulkusna bolest, Meckelov divertikul, upalna bolest crijeva, intolerancija laktoze...
2. Bolesti jetre, slezene i hepatobilijarnog sustava: hepatitis, kolecistitis, kolelitijaza, ruptura slezene, pankreatitis...
3. Genitourinarni uzroci: infekcija, kamenci, dismenoreja, bol u starijih djevojčica prilikom prsnuća folikula u jajnicima, upalna bolest zdjelice, ektopična trudnoća, torzija testisa ili ovarija, endometrioza...
4. Metaboličke bolesti: dijabetička ketoacidoza, hipoglikemija, porfirija, akutna adrenalna insuficijencija...
5. Hematološke bolesti: anemija srpastih stanica, purpura Henoch-Schönlein, limfomi
6. Otrovanja: salicilati, eritromicin, trovanje olovom...
7. Bolest prsnog koša: pneumonija, podražaj dijafragme...
8. Ostali uzroci: infantilne kolike, funkcionalna abdominalna bol, faringitis, angioneurotski edem, obiteljska mediteranska groznica...

U kliničkoj evaluaciji abdominalne boli neizbježna je dobra anamneza kojom se otkriva glavnina uzroka. Dijete vrlo često ne može verbalizirati tipičnu prezentaciju bolesti, a do tinejdžerske dobi rijetko može precizno lokalizirati bol. Stoga su osobito važni podaci o početku, trajanju, težini, širenju boli, kao i pridruženim simptomima koje navode sami roditelji.

Za praktičnu upotrebu korisno je Reylovih deset pitanja o procjeni abdominalne boli: karakter, intenzitet, stanje, lokalizacija, put širenja, trajanje, frekvencija, vrijeme javljanja, otegotni čimbenici i olakotni čimbenici.

Inicijalna evaluacija nakon anamneze zahtijeva klinički pregled i ponovnu procjenu s obzirom na nalaz. U kliničkom pregledu važno je procijeniti opće stanje, hidraciju i febrilitet te vitalne parametre, a nakon toga pažljivo pregledati abdomen. Nikako se ne smije propustiti digitorektalni pregled, a u djevojaka ginekološki pregled i pregled zdjelice.

Pridruženi znakovi kod abdominalne boli važan su pokazatelj prema ispravnoj dijagnozi. Žutica može upućivati na hemolizu i na bolest hepatobilijarnog sustava. Izrazito bljedilo uz ikteričnu boju kože može biti znak hemolitičke krize.

Prije započinjanja kliničkog pregleda treba voditi računa o dobi djeteta, jer o tome u znatnoj mjeri ovisi diferencijalna dijagnoza abdominalne boli.

Ako je bol u abdomenu prisutna dulje od dva tjedna, govori se o kroničnoj abdominalnoj boli koja može biti perzistentna i rekurentna. Diferencijalna dijagnoza ovisi o dobi djeteta, spolu, genskoj predispoziciji, prehrambenim navikama djeteta i okolišnim čimbenicima.

Za definiranje rekurentne abdominalne boli prije 40-ak godina najčešće su se rabili Apleyevi kriteriji[48] prema kojima je rekurentna bol u abdomenu ona koja se javlja u djeteta iznad 3 godine; ako su postojale tri i više epizoda boli; ako se bol javlja u intervalu duljem od tri mjeseca te bol koja utječe na aktivnost djeteta. Navedeni kriteriji doživjeli su niz kritika, ali su poslužili za kvalitetne komparativne analize rekurentne abdominalne boli u različitim populacijama. Danas se sve više autora priklanja rimskim kriterijima reku-

rentne abdominalne boli,[49] koji se redovito revidiraju i nadopunjavaju.

Prema istraživanjima Chitkare i suradnika,[50] prevalencija rekurentne abdominalne boli u djece je 0,3 do 19%, najčešće u dobi između četvrte i šeste godine života. I dalje su podvojeni stavovi oko etiologije rekurentne abdominalne boli. Jedna grupa autora smatra dominantnom psihogene, a druga organske uzroke.[51] Klinički se ova vrsta boli prezentira epigastričnom lokalizacijom boli, zatim periumbilikalnom, a nešto rjeđe bolima u donjem dijelu abdomena.

U diferencijalnoj dijagnozi rekurentne abdominalne boli, ovisno o dobi djeteta i pridruženim simptomima, treba misliti i na gastroezofagealni refluks, gastritis, ulkusnu bolest, bolesti žučnih vodova i gušterače. Bolesti izvan probavnog sustava, kao što su glavobolja, enureza, opstipacija, neurovegetativna distonija i drugi psihogeni poremećaji, mogu također biti uzrokom rekurentne abdominalne boli.

Recidivirajuća bol najčešće u donjem dijelu trbuha praćena krvavim stolicama, gubitkom na težini, anemijom, ekstraintestinalnim simptomima, perianalnim promjenama i drugim pridruženim simptomima, najčešće je povezana s kroničnim upalnim bolestima crijeva, što također treba isključiti, posebno u adolescentnoj dobi.

Bol u leđima kod djece

U djece se rijetko javlja kronična bol u leđima, a akutna je najčešće posljedica traume. Djeca s akutnom boli u leđima koja nemaju podataka o traumi ili u kojih bol perzistira više dana, zahtijevaju veliku pažnju, posebno ako postoje popratni simptomi: povišena tjelesna temperatura, gubitak težine, otežan hod ili stajanje, ukočenost i slabost mišića, mogući znakovi urinarne infekcije ili bolesti crijeva, ograničena aktivnost djeteta.

Prema etiologiji postoje četiri skupine uzroka koji dovode do boli u leđima:

- mehanički uzroci (muskuloskeletne promjene, traume, ruptura diska),
- razvojne abnormalnosti (spondiloliza, spondilolisteza),
- upalne i infektivne bolesti (discitis, osteomijelitis, juvenilni reumatoidni artritis),
- neoplazme.

Najčešći uzrok boli u leđima je ozljeda u sportskim aktivnostima zbog istezanja mišića i ligamenata, pa anamnezu treba pažljivo usmjeriti prema tom uzroku. Spondiloliza i spondilolisteza se viđaju najčešće u gimnastičara, dizača utega, hokejaša i nogometaša, a mogu se pojaviti i u općoj populaciji djece nakon naglih i iznenadnih trzaja tijela, pri čemu može doći i do frakture.[52] Hernijacija diska je rijetka u djece, a češće se javlja upala diska (discitis) koji se prezentira bolima u leđima, povišenom temperaturom, iritabilnošću djeteta, mišićnim spazmom i teškoćama u hodu.

Posebnu kategoriju među muskuloskeletnim bolima zauzimaju boli rasta, koje se manifestiraju bolnošću u leđima i ekstremitetima. Etiologija je nepoznata, ali je primijećena veća učestalost glavobolje u obiteljima koje imaju djecu s bolima rasta. Iznenadne epizode i intenzitet boli rasta mogli bi se pripisati vaskularnim poremećajima nalik onima u glavobolja, ali su to za sada teoretske postavke.[53]

Važno mjesto u diferencijalnoj dijagnozi boli u leđima zauzimaju tumori. Od malignih tumora najčešće se radi o neuroblastomu, limfomu, eozinofilnom granulomu ili infiltraciji leukemoidnim stanicama. U kostima kralježnice i rebrima mogu se naći metastaze neuroblastoma, rabdomiosarkoma, Wilmsova tumora, retinoblastoma i teratoma. Od benignih tumora, najčešći uzroci boli u leđima su osteomi i osteoblastomi.[54]

Kod nejasnih boli u leđima važno je isključiti i sljedeće uzroke: piogeni ili tuberkulozni osteomijelitis, pijelonefritis, retrocekalni apendicitis, pankreatitis, skoliozu, kifozu, juvenilni reumatoidni artritis,[55] ankilozantni spondilitis, kao i psihogene uzroke.

Nezdravi stilovi života, prekomjerna tjelesna težina, loše držanje, stres, dugotrajno sjedenje pred televizorom ili u školi, neprikladna i pretrpana školska torba, nedovoljna tjelesna aktivnost češte su pojave u školske djece, povezane s većom učestalosti boli u leđima.

Zaključak

Bol je simptom povezan s fizičkom i psihičkom patnjom djeteta, vrlo često jedan od prvih znakova bolesti kojemu se za sada u pedijatrijskoj populaciji, posebno u neonatologiji poklanja premalo pažnje. Cilj je ovog prikaza upozoriti na kliničke manifestacije akutne i kronične boli pojedinih regija tijela te diferencijalnu dijagnozu kojoj treba biti usmjerena dijagnostika i liječenje. Akutna je bol prolazna i rijetko ostavlja teže posljedice, ali je poseban terapijski problem kronična i maligna bol gdje još nema jasnih stavova niti oko definiranja kroničnih stanja, a isto tako ni oko terapijskog pristupa.

Više pažnje trebalo bi usmjeriti i prema bolnim dijagnostičkim i terapijskim zahvatima, jer strah djeteta i nesuradljivost vrlo često proistječu i iz prethodnih neugodnih bolnih iskustava. Treba prihvatiti činjenicu da su neki dijagnostički i terapijski postupci objektivno bolni za dijete, te ako je moguće, prije bolnog zahvata upotrijebiti neki od lokalnih anestetika (npr. EMLA kremu), a kod biopsija i punkcija češće pribjegavati kratkotrajnoj općoj anesteziji. U našoj sredini postoje nastojanja oko cjelokupne humanizacije u pristupu bolesnom djetetu, u čemu smanjenje fizičke boli ima važno mjesto. Međutim, u našim uvjetima još smo u počecima, pa je svaki poticaj u pristupu boli u djece doprinos budućim nastojanjima u smanjenju fizičke boli i patnje djeteta.

Zdravstveni djelatnici trebali bi biti svjesniji činjenice da je jednako važno kauzalno liječenje, ali da češće treba misliti i na simptomatsko liječenje boli, odnosno uklanjanje boli, i to što ranije u početku bolesti.

LITERATURA

1. *Lee SJ, Ralston HJ, Drey EA, Partridge JC, Rosen MA.* Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence. JAMA 2005;294 (8):947–54.
2. *Taddio A, Katz J.* The effects of early pain experience in neonates on pain responses in infancy and childhood. Paediatr Drugs 2005;7(4): 245–57.
3. *Bellieni C.* Pain definitions revised: newborns not only feel pain, they also suffer. Ethics Med 2005;21(1):5–9.
4. *Grazzi L, Usai S, Rigamonti A.* Facial pain in children and adolescents. Neurol Sci 2005;101–3.
5. *Grgurić J.* Plač djeteta – između komunikacije i patnje. Paediatr Croat 2004;48(suppl 1):1–6.
6. *Brahnam S, Chuang CF, Shih FY, Slack MR.* Machine recognition and representation of neonatal facial displays of acute pain. Artif Intell Med 2005;114:72–8.
7. *Grünau RE, Oberlander T, Holsti L, Whitfield MF.* Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature neonates. Pain 1998;76(3):277–86.
8. *Ramelet AS, Abu-Saad HH, Rees N, McDonald S.* The challenges of pain measurement in critically ill young children: a comprehensive review. Aust Crit Care 2004 ;17(1):33–45.
9. *Williamson OD, Buchanan DA, Quintner JL, Cohen ML.* Pain beyond monism and dualism. Pain 2005;113(1–2):238–9.

10. *Martelli MF, Zasler ND, Bender MC, Nicholson K.* Psychological, neuropsychological, and medical considerations in assessment and management of pain. J Head Trauma Rehabil 2004;19(1):10–28.
11. *Hyman PE, Bursch B, Sood M, Schwankovsky L, Cocjin J, Zeltzer LK.* Visceral pain-associated disability syndrome: a descriptive analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35(5):663–8.
12. *Viner R, Christie D.* Fatigue and somatic symptoms. Br Med J 2005; 330(7498):1012–5.
13. *Renn CL, Dorsey SG.* The physiology and processing of pain: a review. AACN Clin Issues 2005;16(3):277–90.
14. *Grichnik KP, Ferrante FM.* The difference between acute and chronic pain. Mt Sinai J Med 1991;58(3):217–20.
15. *Markenson JA.* Mechanisms of chronic pain. Am J Med 1996;101 (1):6–18.
16. *Logan DE, Scharff L.* Relationships between family and parent characteristics and functional abilities in children with recurrent pain syndromes: An investigation of moderating effects on the pathway from pain to disability. J Pediatr Psychol 2005;17:321–9.
17. *Adeniyi A.* International association for the study of pain – ninth world congress. Drugs 1999;2(11):1127–9.
18. *Dobson R.* Chronic pain is poorly managed. Br Med J 2005;331;476.
19. *Roth-Isigkeit A, Thyen U, Stoven H, Schwarzenberger J, Schmucker P.* Pain among children and adolescents: Restrictions in daily living and triggering factors. Pediatrics 2005;115:152–62.
20. *Bolibar I, Catala E, Cadena R.* Pain in the hospital: from prevalence to quality standards. Rev Esp Anestesiol Reanim 2005;52(3):127–30.
21. *Janse AJ, Sinnema G, Uiterwaal CS, Kimpen JL, Gemke RJ.* Quality of life in chronic illness: perceptions of parents and paediatricians. Arch Dis Child 2005;90(5):486–91.
22. *Annequin D, Tourniaire B.* Migraine and headache in childhood. Arch Pediatr 2005;12(5):624–9.
23. *Lewis DW, Pearlman E.* The migraine variants. Pediatr Ann 2005;34 (6):486–8.
24. *De Grandi C, Aliprandi A, Iurlaro S.* Neuroradiological investigations in secondary headaches. Neurol Sci 2004;253:S154–5.
25. *Abu-Arafeh I, Macleod S.* Serious neurological disorders in children with chronic headache. Arch Dis Child 2005;90(9):937–40.
26. *White KS, Farrell AD.* Anxiety and Psychosocial Stress as Predictors of Headache and Abdominal Pain in Urban Early Adolescents. J Pediatr Psychol 2005;17:340–8.
27. *Wiendels NJ, van der Geest MC, Neven AK, Ferrari MD, Laan LA.* Chronic daily headache in children and adolescents. Headache 2005;45 (6):678–83.
28. *Grazzi L, Andrasik F, D'Amico D, Usai S, Kass S, Bussone G.* Disability in chronic migraine patients with medication overuse: treatment effects at 1-year follow-up. Headache 2004;44(7):678–83.
29. *Rothner AD.* The evaluation of headaches in children and adolescents. Semin Pediatr Neurol 1995;2:109–118.
30. *Powers SW, Andrasik F.* Biobehavioral treatment, disability, and psychological effects of pediatric headache. Pediatr Ann 2005;34(6):461–5.
31. *Jones GT, Macfarlane GJ.* Epidemiology of low back pain in children and adolescents. Arch Dis Child 2005;90(3):312–6.
32. *Cardon G, Balague F.* Low back pain prevention's effects in schoolchildren. What is the evidence? Eur Spine J 2004;13(8):663–79.
33. *Kovacs FM, Gestoso M, Gil del Real MT, Lopez J, Mufraggi N, Mendez JI.* Risk factors for non-specific low back pain in schoolchildren and their parents: a population based study. Pain 2003;103(3):259–68.
34. *Watson KD, Papageorgiou AC, Jones GT i sur.* Low back pain in schoolchildren: the role of mechanical and psychosocial factors. Arch Dis Child 2003;88(1):12–7.
35. *Selbst SM, Ruddy RM, Clark BJ, Henretig FM, Santulli TJr.* Pediatric chest pain: a prospective study. Pediatrics 1988;82:319–23.
36. *Maeder M, Ullmer E.* Pneumomediastinum and bilateral pneumothorax as a complication of cocaine smoking. Respiration 2003;70(4):407.
37. *Fogelholm RR, Alho AV.* Smoking and intervertebral disc degeneration. Med Hypotheses 2001;56(4):537–9.
38. *Clifford SN, Fritz JM.* Children and adolescents with low back pain: a descriptive study of physical examination and outcome measurement. J Orthop Sports Phys Ther 2003;33(9):513–22.
39. *Horng YS, Hwang YH, Wu HC i sur.* Predicting health-related quality of life in patients with low back pain. Spine 2005;30(5):551–5.
40. *Jones GT, Watson KD, Silman AJ, Symmons DP, Macfarlane GJ.* Predictors of low back pain in British schoolchildren: a population-based prospective cohort study. Pediatrics 2003;111(4):822–8.
41. *Konijnenberg AY, Uiterwaal CS, Kimpen JL, van der Hoeven J, Buitelaar JK, de Graeff-Meeder ER.* Children with unexplained chronic pain: substantial impairment in everyday life. Arch Dis Child 2005;90 (7):680–6.
42. *Jensen S.* Back pain-clinical assessment. Aust Fam Physician 2004;33 (6):393–5.
43. *Summerton N.* Evidence in practice – number 5: back pain. Br J Gen Pract 2005;55(510):60.
44. *Loh JK, Lin CK, Hwang YF, Hwang SL, Kwan AL, Howng SL.* Primary spinal tumors in children. Clin Neurosci 2005;12(3):246–8.
45. *Walker LS, Williams SE, Smith CA i sur.* Validation of a symptom provocation test for laboratory studies of abdominal pain and discomfort in children and adolescents. J Pediatr Psychol 2005;52:118–23.
46. *King BR.* Acute abdominal pain. U: Hoekelman RA, ur. Primary pediatric care, 3. izd. St. Louis: Mosby; 1997, str. 181–9.
47. *Ruddy RM. Pain-abdomen.* U: Fleisher GR, Ludwig S, ur. Textbook of pediatric emergency medicine, 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:421–8.
48. *Nygaard EA, Stordal K, Bentsen BS.* Recurrent abdominal pain in children revisited: irritable bowel syndrome and psychosomatic aspects. A prospective study. Scand J Gastroenterol 2004;39(10):938–40.
49. *Schurman JV, Friesen CA, Danda CE i sur.* Diagnosing functional abdominal pain with the rome II criteria: parent, child, and clinician agreement. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:291–295.
50. *Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NJ.* The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: a systematic review. Am J Gastroenterol 2005;100(8):1868–75.
51. *Ramchandani PG, Hotopf M, Sandhu B, Stein A; ALSPAC Study Team.* The epidemiology of recurrent abdominal pain from 2 to 6 years of age: results of a large, population-based study. Pediatrics 2005;116(1):46–50.
52. *Nemeth RL, von Baeyer CL, Rocha EM.* Young gymnasts' understanding of sport-related pain: a contribution to prevention of injury. Child Care Health Dev 2005;31(5):615–25.
53. *Hashkes PJ, Gorenberg M, Oren V, Friedland O, Uziel Y.* »Growing pains« in children are not associated with changes in vascular perfusion patterns in painful regions. Clin Rheumatol 2005;24(4):342–5.
54. *Kocoglu H, Pirbudak L, Pence S, Balat O.* Cancer pain, pathophysiology, characteristics and syndromes. Eur J Gynaecol Oncol 2002; 23(6):527–32.
55. *Margetić B, Aukst-Margetić B, Bilić E, Jelusić M, Tambić Bukovac L.* Depression, anxiety and pain in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Eur Psychiatry 2005;20(3):274–6.

LIPOPROTEIN LIPAZA – FIZIOLOŠKE I PATOFIZIOLOŠKE ULOGE TE GENSKE VARIJANTE U HRVATSKOJ POPULACIJI

LIPOPROTEIN LIPASE – PHYSIOLOGICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ROLES OF THIS GENE VARIANT IN CROATIAN POPULATION

DARIA PAŠALIĆ, ANA STAVLJENIĆ-RUKAVINA*

Deskriptori: Lipoprotein lipaza – fiziologija, metabolizam, genetika; Genski polimorfizam; Mutacija; Populacijska genetika; Hrvatska

Sažetak. Lipoprotein lipaza je enzim koji ima važnu ulogu u hidrolizi triacilglicerola i izmjeni lipida između lipoproteina u cirkulaciji, a može biti neposredno ili posredno povezan s nekoliko patofizioloških stanja. Do danas je u literaturi opisano više od stotinu različitih genskih varijanti lipoprotein lipaze. Gen za lipoprotein lipazu uočen je kao jedan od čimbenika uključenih u patogenezu hipertrigliceridemije, koronarne bolesti srca te pankreatitisa. U hrvatskoj populaciji opisane su genske varijante -93T/G, D9N, V108V, N291S, S447X, Pvu II i Hind III. Vrlo važan doprinos nosi otkriće prve prave mutacije koja je bila uzrokom nasljedne obiteljske hipertrigliceridemije, W86R, što bi moglo usmjeriti u budućnosti molekularnu dijagnostiku hipertrigliceridemije, kao i otkriti potpuno nove mutacije. Literaturni podaci o učestalosti genskih varijanti u genu za lipoprotein lipazu, kao i njihov utjecaj na lipidni profil mogu unaprijediti diferencijalnu dijagnostiku hipertrigliceridemija, kao i medicinsku praksu u prevenciji i liječenju.

Descriptors: Lipoprotein lipase – physiology, metabolism, genetics; Polymorphysm, genetic; Mutation; Genetics, population; Croatia

Summary. Lipoprotein lipase is a key enzyme in hydrolysis of triglyceride and exchange of lipids between lipoproteins in circulation. It has also been found for lipoprotein lipase to play key roles in number of pathophysiological conditions. Over hundred different lipoprotein lipase gene variants have been described in the literature. Lipoprotein lipase gene has been observed as a key factor involved in the pathogenesis of hypertriglyceridemia, coronary heart disease and pancreatitis. In Croatian population the following gene variants have been described: -93T/G, D9N, V108V, N291S, S447X, Pvu II i Hind III. The most important finding was the first mutation W86R which caused familial hypertriglyceridemia. The investigation of mutations and polymorphisms may open the new directions for molecular diagnostics of hypertriglyceridemia and help us recognize the new mutations. Differential diagnosis of hypertriglyceridemia and medical practice involved in their prevention and treatment may be improved by knowing the frequency of lipoprotein lipase gene variants as well as their influence on lipid profile.

Liječ Vjesn 2007;129:32–38

Lipoprotein lipazu (LPL) otkrio je prije 60 godina Hahn[1] kada je primjenom injekcije heparina uočio smanjenje lipemije nakon obroka. Spoznajom takvog učinka pretpostavilo se kako postoji čimbenik-»čistač« koji se oslobađa s pomoću heparina te je stoga nazvan »čimbenik čistač lipaza«.[2] Aktivnost tog čimbenika otkrivena je u različitim ekstrahepatičkim tkivima, uključujući skeletne mišiće, srce, masno tkivo, pluća i mliječne žlijezde u laktaciji.[3] Kada je 1966. godine otkriveno da je apolipoprotein C-II (apo C-II) u sastavu lipoproteina velike (HDL) i lipoproteina vrlo male gustoće (VLDL) važan sučimbenik/aktivator za djelovanje enzima, »čimbenik čistač lipaza« preimenovan je u lipoprotein lipazu,[4] a prema međunarodnoj nomenklaturi Udruge za biokemiju i molekularnu biologiju EC 3.1.1.34; LPL.[5] Enzim ima važnu ulogu u prijenosu i metabolizmu lipida.

Posljednja dva desetljeća istraživanja LPL-a rasvijetlila su strukturu proteina, gensku osnovu, sintetske i regulacijske putove, ali i neke nove uloge tog proteina. Naime, sada je poznato da protein ima mogućnost istodobnog vezanja lipoproteina i staničnih receptora/proteoglikana, a to je zapravo nekatalitička uloga proteina koja mu omogućava nakupljanje i unos lipoproteina u stanicu.[6] Pokazalo se da LPL osim ključne uloge u različitim fiziološkim uvjetima pokazuje važnu ulogu i pri različitim patofizioloških stanjima, uključujući u to smanjen izražaj i funkciju enzima, aterogenezu, pretilost, dijabetes, hilomikronemiju, pankreatitis, Alzheimerovu bolest i kaheksiju.[6]

Glavna mjesta sinteze LPL-a su masno tkivo, srčani i skeletni mišić, ali se sinteza u manjoj mjeri zbiva i u makrofazima, zatim u stanicama koje sintetiziraju hormone u nadbubrežnoj žlijezdi i jajnicima, nekim živčanim stanicama, torakalnoj aorti, slezeni, testisima, plućima i bubrezima.[6] Za vrijeme fetalnog razvoja LPL sintetiziraju i jetrene stanice, međutim ubrzo nakon rođenja ova se sinteza zaustavlja.[7]

Na ljudskome genu za LPL do danas je otkriveno više od 100 različitih mutacija od kojih su neke vrlo rijetke, a neke imaju obilježje polimorfizma i učestale su u populaciji.[8] Sustavnim istraživanjem gena za LPL u Hrvatskoj ispitano je postojanje genskih varijanti u različitim kliničkim skupinama čime je dokazana učestalost poznatih mutacija, ali su se nastojale otkriti i nove.[9–12] Te su mutacije uspoređene s drugim europskim i svjetskim populacijama te je ispitan njihov učinak na razvoj nekih patofizioloških stanja kao što su koronarna bolest srca (KBS),[10,12] hiperlipidemije[9] i pankreatitis.[12] Polimorfizmi gena za lipoprotein lipazu nađeni i ispitivani u hrvatskoj populaciji jesu -93T/G, D9N, 108V,

* **Zavod za kemiju i biokemiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (dr. sc. Daria Pašalić, dr. med.; prof. dr. sc. Ana Stavljenić-Rukavina, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. D. Pašalić, Zavod za kemiju i biokemiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, 10 000 Zagreb, e-mail: daria.pasalic@mef.hr

Primljeno 20. rujna 2005., prihvaćeno 5. srpnja 2006.

N291S, S447X, Pvu II i Hind III. Osim toga nađene su jedna prava mutacija W86R i jedna tiha mutacija V108V.[11]

Fiziološke uloge LPL-a i metabolizam lipoproteina

Temeljne fiziološke uloge LPL-a su egzogeni i endogeni metabolizam lipoproteina te povratni prijenos kolesterola. LPL je enzim koji ima važnu ulogu u hidrolizi triacilglicerola (TG) iz hilomikrona i VLDL-a u cirkulaciji, a također potiče izmjenu lipida između VLDL-a i HDL-a, tj. u prvom redu kolesterola i TG-a.[13] Hilomikroni su dobili naziv po izrazu »chyle« – mliječnoj tekućini sastavljenoj od limfe i masti, koja nastaje u tankom crijevu pri probavi masti. Sami hilomikroni nastaju u limfnom sustavu i odgovorni su samo za apsorpciju i prijenos lipida iz hrane u cirkulaciju. Većina VLDL-a plazme nastaje u jetrima i odgovorni su za transport TG-a iz jetara do perifernih tkiva. Postoje mnoge sličnosti u stvaranju, ali i u razgradnji hilomikrona i VLDL-a.[14]

Sinteza lipoproteina bogatih TG-om započinje sintezom apo B. Apo B (B-48 kod hilomikrona i B-100 kod VLDL-a) sintetizira se na ribosomima endoplazmatske mrežice i ulazi u sastav lipoproteina na glatkoj endoplazmatskoj mrežici, koji je glavno mjesto sinteze TG-a.[13,14] Prolaskom kroz Golgijev aparat lipoproteinima se dodaju šećerni ostaci. Hilomikroni i VLDL se oslobađaju iz crijevnih ili iz jetrenih stanica stapanjem sekrecijskih vakuola i stanične membrane. VLDL izlučuju se u krvnu cirkulaciju, dok hilomikroni zbog svoje veličine najprije ulaze u limfni sustav, a tek zatim u krv. Novosintetizirani hilomikroni i VLDL sadržavaju vrlo malo apo C-II, aktivatora LPL-a i apo E, liganda za jetrene receptore. Ušavši u cirkulaciju ovi lipoproteini primaju od HDL-a dovoljne količine apo C-II i apo E te tako postaju zrele čestice. Zrele čestice hilomikrona i VLDL vrlo brzo se uklanjaju iz cirkulacije, a metaboliziraju se uz pomoć LPL-a koji razgrađuje njihovu najzastupljeniju komponentu, TG. LPL je vezan uz stijenku krvnih kapilara preko negativno nabijenih lanaca proteoglikana heparan-sulfata. Kao sučimbenici za aktivnost lipoprotein lipaze služe fosfolipidi i apo C-II. Hidroliza TG-a zbiva se kada su lipoproteini vezani za enzim na endotelu. Pri tome nastaju 2-monoacilglicerol i slobodne masne kiseline. Slobodne masne kiseline izvor su energije za rad mišića ili se skladište u masnom tkivu i jetrima. Djelovanjem LPL-a gubi se gotovo 90% TG-a iz hilomikrona, dok se apo C-II potpuno vraća na HDL. Slične se promjene događaju na VLDL-česticama pa nastaju ostatni VLDL ili IDL (lipoproteini srednje gustoće). Ostatne čestice hilomikrona uklanjaju se u jetrima, a ostatni VLDL u jetrima ili se preko IDL prevodi u LDL (lipoproteine male gustoće). Ostatni hilomikroni ulaze u jetra endocitozom uz pomoć apo E-receptora gdje se preostali esteri kolesterola i TG-a hidroliziraju uz pomoć jetrene lipaze. Postoje dokazi koji upućuju na to da su i LDL-receptor (koji prepoznaje apo B-100 i apo E) i ostatni receptor specifičan za apo E odgovorni za unos ostatnih čestica.

HDL se sintetizira i luči iz jetara i tankog crijeva. Temeljna uloga HDL-a je prijenos dovoljnih količina apo E i apo C-II na hilomikrone i VLDL kako bi se omogućio njihov metabolizam. Novosintetizirani HDL sastoji se od diskoidalnoga fosfolipidnog dvosloja koji sadržava još apo A-I i slobodni kolesterol. Katalitičkim djelovanjem enzima LCAT (lecitin-kolesterol-acil-transferaza) prevode se površinski fosfolipidi i slobodni kolesterol u estere kolesterola i lizolecitin.[13] Nepolarni esteri kolesterola ulaze u hidrofobnu unutrašnjost lipidnog dvosloja, a lizolecitin se prenosi na albumine u plazmi. Premda još nije dokazano postojanje receptora za HDL- ili apo A-I na jetrima, činjenica je da su konačno mjesto razgradnje HDL-kolesterola upravo jetra. Uklanjanjem HDL-kolesterola u jetrima HDL postaju ponovo siromašnije esterima kolesterola (HDL_3). HDL_3 može ponovo preuzeti kolesterol od drugih čestica i esterificirati se te prijeći u HDL_2 koji uklanja veće količine estera kolesterola iz cirkulacije. Količina HDL-čestica se mijenja obrnuto razmjerno s koncentracijom triacilglicerola i izravno s aktivnošću LPL-a.[15] Tako LPL ima posredan učinak na povratni transport kolesterola jer će manjak LPL-aktivnosti zbog povećanja TG-a smanjiti količinu HDL-čestica.

LPL ima i nekatalitičku ulogu premošćivanja koju pokazuje pri istodobnom vezanju lipoproteina i specifičnih staničnih površinskih proteina kao što su heparan-sulfat proteoglikani, LDL-receptor, proteini slični LDL-receptoru, VLDL-receptor i apo E-receptor.[14,16,17] Ovakva međudjelovanja dovode do nakupljanja lipoproteina i njihova unosa u stanicu. Primjerice, pokazano je da LPL djeluje kao monocitni athezijski protein, stvarajući most između heparan-sulfat proteoglikana na površini monocita i endotelnih stanica arterija.[18] Osim toga, dokazano je da LPL potiče proliferaciju glatkih mišićnih stanica krvnih žila.[19] LPL uz to izravno potiče izražaj gena za tumorski nekrotični čimbenik α,[20] djeluje sinergistički s interferonom γ u potpori izražaja NO-sintaze iz makrofaga,[21] aktivira endotelnu NADPH-oksidazu[22] i reducira lučenje apo E.[23]

Patofiziološka uloga LPL-a

LPL kao središnji enzim u metabolizmu lipoproteina neposredno je ili posredno povezan s nekoliko patofizioloških stanja koja obuhvaćaju izraženu hipertrigliceridemiju, podrazumijevajući i hilomikronemiju, kaheksiju, neosjetljivost prema inzulinu i diabetes mellitus, pretilost te aterosklerozu.[6]

Temeljna osobina sindroma hilomikronemije važna je hipertrigliceridemija u stanju gladovanja (TG≥15 mmol/L).[24] Hilomikroni se pojavljuju u cirkulaciji kao odgovor na unos masti hranom, a uklanjaju se iz cirkulacije najviše 8–10 sati nakon obroka.[25] Prema Fredricksonovoj podjeli[26] poremećaji metabolizma lipoproteina svrstani su u pet skupina, na osnovi koncentracije i elektroforetskih profila lipoproteina plazme te njihova utjecaja na kliničku sliku. Tako je hilomikronemija prisutna kod tipa I i tipa V. Tip I je prema definiciji genski poremećaj koji nastaje kao posljedica manjka aktivnosti LPL-a zbog kojeg su u fazi gladovanja hilomikroni prevladavajuće lipoproteinske čestice (obiteljska hilomikronemija). Ovaj tip nastaje kao posljedica rijetkih nasljednih poremećaja koji dovode do manjka enzimske aktivnosti LPL-a, a uključuju mutacije gena za LPL ili gena za apo C II, aktivatora LPL-a.[24] Kod tipa V povećani su i endogeni i egzogeni TG, tj. i hilomikroni i VLDL kao posljedica genskih poremećaja, ali i brojnih drugih čimbenika (obiteljska kombinirana hipertrigliceridemija).[27] Hilomikronemija postaje složenija i zbog dodatnih simptoma bolesti kao što su abdominalna bol s pankreatitisom ili bez njega, lipemija rožnice i eruptivni ksantomi.[28]

Najčešći uzročnici akutnog pankreatitisa su žučni kamenci i alkoholizam, a znatno rjeđe hiperlipidemija, hiperkalcemija, virusne infekcije i ishemija.[29] Na koji način ti čimbenici aktiviraju enzime u tkivu pankreasa još nije razjašnjeno. Točan uzrok pojave pankreatitisa i ponavljane trbušne boli kod hipertrigliceridemije također je nepoznat, iako je vezan uz povišene vrijednosti TG.[26] Pretpostavlja se

da upala pankreasa može biti posljedica podražaja masnim kiselinama i lizolecitinima oslobođenim u većim količinama djelovanjem pankreasne lipaze na hilomikrone u krvnim kapilarama.[30] Takvu mogućnost potvrđuje činjenica o znatnom povišenju koncentracije lizofosfatidilkolina u plazmi ispitanika s hilomikronemijom.[31] Trudnoća može razotkriti do tada nepoznati nedostatak LPL-a i dovesti takve ispitanice u povećan rizik od pankreatitisa, osobito za vrijeme drugog i trećeg tromjesečja kada je povećan nastanak VLDL-a.[32] Oralni kontraceptivi, osobito estrogenski, kao i unos alkohola mogu također povećati rizik od pankreatitisa.[30,33] Česta pojava akutnog pankreatitisa može dovesti i do kroničnog oblika bolesti uz razvijanje malapsorpcije masti i diabetesa mellitusa.[34] Unatoč svim objašnjenjima teško je predvidjeti je li hipertrigliceridemija uzrok ili posljedica pankreatitisa[35] zato što se procjena hiperlipidemije najčešće provodi nakon akutne faze upale, gladovanja i već započetog liječenja.

Ateroskleroza je glavni uzrok srčanog i moždanog udara te bolesti perifernih krvnih žila i na prvom je mjestu kao uzrok smrtnosti i u većini svjetskih populacija[6] i u Hrvatskoj.[36] Bolest se može u osnovi opisati kao kronični upalni proces koji je potaknut nakupljanjem lipida u cirkulaciji.[37,38] Složene je etiopatogeneze koja uključuje više okolišnih i genskih čimbenika.[39,40] Sam proces ateroskleroze započinje oštećenjem endotelnih stanica arterija, čime se povećava njihovo prianjanje i lučenje čimbenika kemotaksije, a kao posljedica toga dolazi do infiltracije T-limfocita i monocita na mjestu oštećenja.[37,38] Monociti se zatim diferenciraju u makrofage te se prihvaćanjem lipoproteina prevode u tzv. pjenaste stanice koje stvaraju masne pruge uočene u ranim oštećenjima.[38] Vjerojatno je da LPL kao enzim koji ima važnu ulogu pri prijenosu i metabolizmu lipoproteina, može posredno pridonijeti patogenezi ateroskleroze.

Spoznaje o fiziološkim i patofiziološkim učincima LPL-a, u smislu uloge enzima u metabolizmu lipoproteina i aterogenezi, mogu se tumačiti na dva potpuno suprotna načina u smislu proaterogenskog i ateroprotektivnog učinka.[13] Teza proaterogenskog učinka je dosta ograničena, a potvrđuje ju činjenica da su neka klinička ispitivanja pokazala aterogenski učinak malih ostatnih hilomikrona i ostatnih VLDL-a,[41] što je potvrđeno istraživanjima na makrofagnom LPL-u.[42] Ova je teorija dosta složena jer uključuje i nekatalitičko djelovanje enzima na lipoproteine kao što je premošćivanje i probirni unos estera kolesterola. Tako je proaterogenska aktivnost makrofagnog LPL-a temeljena jedino na činjenici da uklanjanje gena za LPL u makrofazima dovodi do smanjenja aterosklerotskih oštećenja. S druge pak strane ateroprotektivna uloga LPL-a dobro je zabilježena i temelji se samo na katalitičkoj aktivnosti LPL-a. Temeljem danas dobro poznate zaštitne uloge HDL-čestica može se objasniti ateroprotektivni učinak LPL-a. Naime, kako LPL smanjuje koncentraciju triacilglicerola u cirkulaciji, ograničava se smanjenje HDL-kolesterola koje dovodi do porasta udjela triacilglicerola u HDL-u.[13] HDL obogaćen triacilglicerolom dobar je supstrat za jetrenu lipazu te se pojačano uklanja iz cirkulacije.[43]

Struktura enzima LPL-a

Protein LPL je glikozilirani dimer, uključen u različita molekularna međudjelovanja. To podrazumijeva međudjelovanje s lipidno-vodenim površinama, njegovim sučimbenikom apo C-II, heparan-sulfat-proteoglikanima, molekulama supstrata u aktivnom centru i specifičnim lipoproteinskim receptorima.[6,44]

Kako bi se procijenila trodimenzionalna struktura LPL-a korištene su koordinate trodimenzionalne strukture lipaze iz gušterače koja je otkrivena kristalografskom metodom.[45,46] To je istraživanje pokazalo da se LPL sastoji od dviju strukturnih domena, tj. veće pri aminokraju (aminokiselinski ostaci 1-312) i manje pri karboksikraju (aminokiselinski ostaci 313-448). Domena na C-kraju veže lipoproteinske supstrate, dok domena na N-kraju ima katalitičku ulogu. Funkcionalna mjesta LPL-a su: aminokiselinski slijed koji ima ulogu međudjelovanja s apo C II, mjesto za vezanje na membranski vezani heparan sulfat, katalitičko mjesto, mjesto koje potiče međudjelovanje s drugim glikoproteinima u svrhu stvaranja aktivnog dimera te površinsko vezno mjesto lipida.[47]

Struktura gena za LPL

LPL je član takozvane lipazne superporodice koju čine jetrena lipaza, lipaza iz gušterače i LPL.[24] Ljudski gen za LPL veličine je ~30 kilobaza, a nalazi se na kraćem kraku kromosoma 8. Sastoji se od 10 eksona. Ekson 1 predstavlja područje na 5'-kraju koje se ne prepisuje u aminokiselinski slijed te signalni peptid, dok ekson 10 predstavlja cjelokupno područje na 3'-kraju koje se ne prepisuje.[48,49] Prevođenjem genske upute nastaje protein od 475 aminokiselina. Prvih 27 aminokiselina čini signalni peptid. Zreli protein sadržava 448 aminokiselina.[48] Prve dvije aminokiseline zrelog proteina ujedno su i zadnje dvije koje kodira prvi ekson, a zaostaju nakon odcjepljivanja signalnog peptida (Ala^1 i Asp^2). Slijede redom: drugi ekson duljine 162 bp, kodira 54 aminokiseline (Gln^3 do Thr^{56}); treći ekson duljine 180 bp, kodira 60 aminokiselina (Val^{57} do Glu^{116}); četvrti ekson duljine 111 bp, kodira 37 aminokiselina (Glu^{117} do Thr^{153}); peti ekson duljine 234 bp, kodira 78 aminokiselina (Gly^{154} do Gly^{231}); šesti ekson duljine 243 bp, kodira 81 aminokiselinu (Asp^{232} do Lys^{312}); sedmi ekson duljine 120 bp, kodira 40 aminokiselina (Val^{313} do Thr^{352}); osmi ekson duljine 183 bp, kodira 61 aminokiselinu (Leu^{353} do Lys^{413}); deveti ekson duljine 105 bp, kodira 35 aminokiselina (Lys^{414} do Gly^{448}). Posljednji 449. je završni kodon (TGA). mRNA za LPL postoji u dva izooblika kod čovjeka (3,75 kb i 3,35 kb) jer postoje dva moguća završna poliadenilacijska mjesta na LPL mRNA. Uz jedno glavno mjesto za početak prepisivanja gena za LPL na 5'-kraju nalaze se dijelovi nukleotidnog slijeda odgovorni za učinak glukokortikoida, cAMP, Ca-iona i specifičnih pojačivačkih motiva masnih stanica.

Genske varijante LPL-a i njihova učestalost

Sve što u nukleotidnom slijedu nekoga gena odstupa od učestaloga nazivamo genskom varijantom. Slično kao i kod drugih gena uključenih u metabolizam lipida čovjeka, brojne su funkcionalne genske varijante LPL-a utvrđene kod pojedinaca s hiperlipidemijama, a povezuju se s prethodno navedenim patofiziološkim stanjima.[8,24,28] Na ljudskom genu za LPL do danas je otkriveno više od 100 različitih mutacija od kojih su neke vrlo rijetke mutacije, a neke imaju obilježje polimorfizma i učestale su u populaciji. Nemaju sve mutacije isti učinak na ulogu LPL-a. Katalitička aktivnost, lučenje ili vezanje heparina, mijenjaju se pojedinačno ili zajedno.[17] To je vjerojatno posljedica multifunkcionalne prirode proteina i raspodjele različitih funkcionalnih domena po različitim strukturnim domenama. Stoga se mutacije i polimorfizmi različito odražavaju na kliničku sliku bolesnika. Prema najnovijim preglednim podatcima[8] do danas je utvrđeno: 61 »missense« mutacija, 12 »nonsence« muta-

cija, 10 mutacija s pomakom okvira čitanja ili malih insercija/delecija, 3 velike mutacije, 8 mutacija povezanih s prekrajanjem mRNA i 4 promotorska polimorfizma. Genske varijante nukleotidnog slijeda koji se ne prepisuje u aminokiselinski slijed također mogu djelovati na kvalitetu mRNA i na kliničku sliku.[24] Stoga genske varijante na intronima mogu djelovati na sazrijevanje mRNA, njezinu veličinu ili mogućnost prevođenja, dok varijante na 5' i 3-kraju nukleotidnog slijeda koji se ne prepisuje u aminokiselinski slijed mogu utjecati na početak prepisivanja, poliadenilacijsko mjesto i druge regulacijske elemente.[24] Analizom cjelokupnoga nukleotidnog slijeda DNA za LPL, duljine 9,7 kb od 3'-kraja trećeg introna do 5'-kraja devetog introna pronađeno je 88 genskih varijanti, većinom u nukleotidnom slijedu koji se ne prepisuje u aminokiseline (njih 81), a od toga je 79 nukleotidnih supstitucija i 9 pomaka okvira čitanja.[50]

Obiteljski nedostatak aktivnosti LPL-a, nastao kao primarni genski poremećaj LPL, vrlo je rijetka bolest, a nasljeđuje se autosomno-recesivno.[51] Učestalost pojave homozigota u populaciji je 1 na milijun i nije spolno ovisna.[51] Pri tome treba naglasiti da postoje populacije u kojima je taj poremećaj, kao npr. kod Kanađana francuskog podrijetla, znatno učestaliji (1 na 40).[52] Međutim samo tri mutacije od svih do danas zabilježenih čine 97% slučajeva u francuskih Kanađana iz pokrajine Quebec, i to G188E (Gly188Glu), P207L (Pro207Leu) i D250N (Asp250Asn).[52] Heterozigotni nositelji LPL-mutacija su u pogledu hilomikronemije i drugih kliničkih simptoma najčešće asimptomatični i uglavnom se otkriju slučajno.[24]

Varijante gena za LPL u hrvatskoj populaciji i njihovo kliničko-biokemijsko značenje (slika 1)

Polimorfizmi ispitani na različitim kliničkim skupinama odabranim iz hrvatske populacije koji uključuju -93T/G, Pvu II i Hind III, nalaze se na nukleotidnom slijedu gena za LPL koji se ne prepisuje u aminokiselinski slijed. Genske varijante nukleotidnog slijeda koji se prepisuje u aminokiselinski slijed mogu se podijeliti na polimorfizme (oni čija je učestalost u općoj populaciji veća od 1%) i prave mutacije (učestalost manja od 1%). U hrvatskoj populaciji ispitani su sljedeći polimorfizmi: D9N, N291S i S447X. Pronađena je također jedna prava mutacija W86R te jedna tiha mutacija V108V.

Polimorfizam -93T/G

-93T/G jedna je od genskih varijanti nukleotidnog slijeda promotorskog područja gena za LPL. Pokazalo se da povećava promotorsku aktivnost.[53] Ispitivanja su pokazala da su u ispitanika s -93G-alelom TG nešto nižih vrijednosti.[54] Učestalost ovoga genskog lokusa u hrvatskoj populaciji iznosi 2%,[10] što je slično kao u većine bjelačkih populacija.[53,54] Nasuprot tomu utvrđeno je da se učestalost značajno razlikuje između različitih rasnih skupina ispitanika, tj. bijelaca, afričkih crnaca i Azijata.[53] Bijelci naime imaju najmanju, dok crnci imaju najveću učestalost ove mutacije. Nositelji -93 G-alela u hrvatskoj populaciji s KBS-om (N=464) imali su snižene koncentracije HDL_2-kolesterola i apolipoproteina A I.

Pvu II polimorfizam

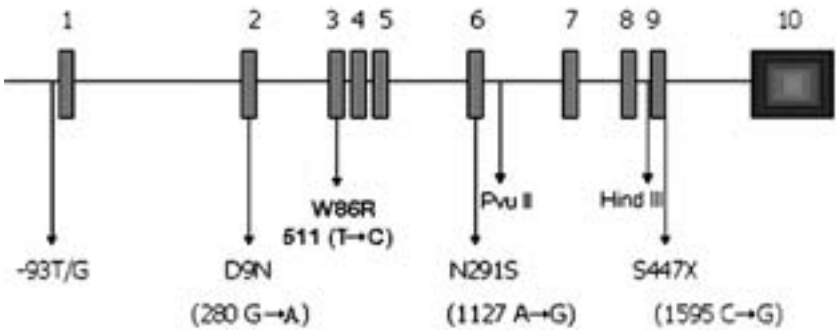
Pvu II također je jedna od genskih varijanti nukleotidnog slijeda u 6. intronu LPL-gena, a udaljena je 1,57 kb od prihvatnog mjesta izrezivanja.[55] Radi se o zamjeni nukleotida C→T. Takvom zamjenom veznog mjesta nastaje slijed koji prepoznaje i cijepa enzim restrikcijska endonukleaza Pvu II. Brojna su ispitivanja u različitim populacijama pokazala povezanost hipertrigliceridemije s Pvu II-polimorfizmom, a katkad i s KBS-om.[9,56] Pokazalo se da nositelji Pvu II-TT-genotipa imaju više vrijednosti koncentracije TG-a u hrvatskih ispitanika s hipertrigliceridemijom (N=116).[9] Učestalost ovog polimorfizma ne razlikuje se između zdravih ispitanika (N=98) i onih s KBS-om (N=132) ili pankreatitisom (N=73) u hrvatskoj populaciji.[12,57]

Hind III-polimorfizam

Hind III je genska varijanta u osmom intronu, udaljena 495 bp od davateljskog mjesta izrezivanja.[58] Zamjena nukleotida C→G omogućava cijepanje s pomoću restrikcijske endonukleaze Hind III te se povezuje s povišenim vrijednostima TG-a, sniženim vrijednostima HDL-kolesterola, povećanim rizikom od infarkta srčanog mišića, ali i populacijskim razlikama u pogledu kliničkih i biokemijskih parametara.[53] Ovaj se polimorfizam pokazao neovisnim čimbenikom rizika za KBS u ispitanika koji su podvrgnuti zahvatu premošćivanja srčanih arterija.[59] Istraživanje utjecaja ovog genotipa u hrvatskoj populaciji nije pokazalo značajne razlike učestalosti genotipova zdravih ispitanika (N=98) u odnosu na ispitanike s KBS (N=132) i pankreatitisom (N=73), kao ni utjecaj na lipidni profil u bilo kojoj od navedenih skupina ispitanika.[12,57]

D9N-polimorfizam (Asp9Asn)

D9N je genska varijanta 2. eksona gena za LPL. Homozigoti s ovom mutacijom nemaju hilomikronemiju jer se pokazalo da ova mutacija samo smanjuje enzimsku aktivnost LPL-a, i to za oko 20%.[60,61] Povezuje se s hipertrigliceridemijom, niskim HDL-kolesterolom te povećanim rizikom od KBS, osobito u kombinaciji s drugim čimbenicima rizika.[62–64] Analizom katalitičke uloge, transfekcijom na COS-stanicama, uočeno je da ova genska varijanta pokazuje značajno smanjenje katalitičke aktivnosti, ali samo kao posljedica smanjenog lučenja enzima, dok je homodimerni



Slika 1. *Shematski prikaz gena za lipoprotein lipazu i genske varijante nađene u hrvatskoj populaciji*
Figure 1. *Schematic presentation of gene for lipoprotein lipase and gene variants found in Croatian population*

oblik enzima stabilan.[60] LPL-D9N-polimorfizam je u gotovo potpunoj neravnotežnoj usporedivosti s -93T/G-polimorfizmom u različitih etničkih skupina,[53] dok se u našem istraživanju pacijenata s KBS-om pokazala potpuna neravnoteža usporedivosti tih dvaju polimorfizama.[10] Neke studije koje uključuju europsku i kanadsku populaciju s hipertrigliceridemijom pokazale su da je N-alel D9N genske varijante učestaliji kod ispitanika s hipertriglicetridemijom.[65] Ispitivanje na velikoj skupini američkih veterana pokazalo je da je N9-alel učestaliji u ispitanika koji boluju od KBS-a te imaju niske koncentracije HDL-kolesterola u odnosu na skupinu s normalnim HDL-kolesterolom i bez KBS-a.[66] U hrvatskih ispitanika s KBS-om (N=464) uočen je značajan utjecaj rjeđeg N9-alela na smanjenje koncentracije HDL_2-kolesterola i apolipoproteina A-I, kao i kod -93T/G polimorfizma zbog njihove neravnotežne usporedivosti.[10]

N291S-polimorfizam (Asn291Ser)

N291S je genska varijanta 6. eksona gena za LPL, koja može, obično u kombinaciji s drugim genskim varijantama, dovesti do hilomikronemije. Analizom katalitičke uloge uočeno je da ova varijanta smanjuje katalitičku aktivnost zbog smanjenog lučenja enzima, ali zadržava stabilnost aktivnog homodimernog oblika enzima.[60] Stoga može dovesti do povećanja TG-a i smanjenja HDL-kolesterola. Ispitivanje učinka N291S genske varijante multivarijantnom analizom na populaciji Nizozemaca s KBS-om (REGRESS studija) pokazalo je neovisan učinak na razinu triacilglicerola u krvi.[67] Premda u općoj populaciji ova mutacija ne utječe na razvoj KBS-a, pokazalo se da ispitanici s kombiniranom obiteljskom hiperlipoproteinemijom imaju povećan rizik od KBS-a više od 3 puta.[68] Iako ispitivanja na hrvatskoj populaciji nisu pokazala utjecaj ovog polimorfizma na promjene lipidnog profila ispitanika, rezultati su pokazali značajno veći rizik od KBS-a u ispitanika s 291S-alelom.[10]

S447X-polimorfizam (Ser447Ter)

S447X genska varijanta pokazuje normalnu katalitičku aktivnost i normalnu stabilnost homodimera.[60] Osim toga ova »kraća« varijanta pokazuje čak i više vrijednosti izlučene mase negoli kontrolni LPL. To se događa zahvaljujući povećanom lučenju monomernog oblika. Stoga su neke studije pokazale smanjenje koncentracije TG-a i povećanje HDL-kolesterola te smanjeni rizik od ishemijske srčane bolesti.[60,69] Ispitivanja na hrvatskoj populaciji dala su slične rezultate. Iako se učestalost genotipova polimorfizma S447X ne razlikuje značajno pri usporedbi ispitanika s KBS-om i onih iz zdrave populacije,[10] pokazalo se da ispitanici s KBS-om i povišenim koncentracijama triacilglicerola (N=132) imaju značajno manju učestalost 447X alela u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika (N=98).[11] Usporedbom učinka različitih genskih varijanti na lipidni profil uočeno je da S447X ima najizraženiji učinak.[70] Kako je niz kliničkih studija pokazao da 447X genska varijanta lipoprotein lipaze ima zaštitnu ulogu od ateroskleroze[71] te da snižava vrijednosti koncentracija triacilglicerola, ispitane su i mogućnosti genske terapije obiteljske hipertrigliceridemije.[72]

Mutacija W86R (Trp86R)

Ova genska varijanta prva je prava mutacija gena za LPL utvrđena u ispitanika iz hrvatske populacije.

U mutacije nukleotidnog slijeda, koji se prepisuje u aminokiselinski slijed, možemo uvrstiti niz mutacija koje značajno smanjuju enzimsku aktivnost i masu izlučenog enzima. Njihova je učestalost u općoj populaciji malena, ali su najčešće specifične i učestalije za neke manje populacije, kao što je slučaj s populacijom Kanađana francuskog podrijetla ili sjevernih Europljana.[24] Uočeno je da najučestalija G188E-mutacija povećava koncentraciju TG-a za 80% i znatno smanjuje HDL.[69] Iako su neka ispitivanja pokazala da ova mutacija povećava relativni rizik od KBS-a i do 5 puta, broj nositelja ove mutacije vrlo je nizak.[24,73] U hrvatskoj populaciji nađena je jedna prava mutacija na 3. eksonu gena za lipoprotein lipazu W86R, koja nastaje zbog promjene u kodonu TGG u CGG.[11] *In vitro* izražaj divljeg tipa i mutiranog LPL-a u COS-stanicama[74] pokazao je potpuni gubitak enzimske aktivnosti. Mutacija je pronađena nakon genske analize krvi obitelji petogodišnjeg dječaka kojemu je već u perinatalnoj dobi ustanovljena hilomikronemija, učestale boli u trbuhu i eruptivni ksantomi – simptomi koji se javljaju kod obiteljske hilomikronemije. Dječak je bio homozigot, a roditelji heterozigoti za W86R-mutaciju u genu za LPL. To je prema našim spoznajama jedini slučaj homozigota za mutaciju W86R do sada prikazan u znanstvenoj literaturi. Prethodno su naime otkrivena i opisana dva slučaja, ali samo u heterozigotnom obliku, na jednom engleskom[74] i jednom američkom ispitaniku.[75]

Tiha mutacija V108V

Ova tiha mutacija otkrivena je slučajno u oca obitelji s W86R-mutacijom prilikom analize nukleotidnog slijeda trećeg eksona gena za lipoprotein lipazu. V108V (GTG→GTA) tiha je mutacija koja je prvi put zabilježena u dvjema od 20 ispitanih obitelji s obiteljskom kombiniranom hiperlipoproteinemijom.[76] Do danas, prema našim spoznajama, postoje jedino podatci o učestalosti ove mutacije za bijelce hispanskog i nehispanskog podrijetla, koji iznose 5,16%, odnosno 9,85%.77 Učestalost ove mutacije nije ispitana na našoj populaciji jer dosadašnji literaturni podaci nisu pokazali povezanost s promjenama lipidnog profila u ispitanika ili značajnu povezanost ove mutacije s nekom od patobiokemijskih uloga lipoprotein lipaze.

Zaključak

Temeljne fiziološke uloge LPL-a su egzogeni i endogeni metabolizam lipoproteina te povratni transport kolesterola. Gen za lipoprotein lipazu uočen je kao jedan od čimbenika koji je uključen u patogenezu hipertrigliceridemije, koronarne bolesti srca te pankreatitisa. Slično kao i kod drugih gena djelatnih u metabolizmu lipida čovjeka, brojne su funkcionalne genske varijante LPL-a utvrđene kod pojedinaca s hiperlipidemijama, a povezuju se s navedenim patofiziološkim stanjima. Na ljudskom genu za LPL do danas je otkriveno više od 100 različitih mutacija od kojih su neke vrlo rijetke, a neke imaju obilježje polimorfizma i učestale su u populaciji. Nemaju sve mutacije isti učinak na ulogu LPL-a. Neke mijenjaju katalitičku aktivnost, lučenje ili vezanje heparina. Do danas je u literaturi opisano više od stotinu različitih genskih varijanti lipoprotein lipaze. Gen za lipoprotein lipazu uočen je kao jedan od čimbenika koji je uključen u patogenezu hipertrigliceridemije, koronarne bolesti srca te pankreatitisa. U hrvatskoj populaciji opisane su genske varijante -93T/G, D9N, V108V, N291S, S447X, Pvu II i Hind III. Vrlo važan doprinos nosi otkriće prve prave mutacija koja je bila uzrokom nasljedne obiteljske hipertrigliceridemije, W86R, što bi moglo usmjeriti u budućnosti molekularnu dijagnostiku hipertrigliceridemije, kao i otkriti pot-

puno nove mutacije. Literaturni podaci o učestalosti genskih varijanti u genu za lipoprotein lipazu, kao i njihov utjecaj na lipidni profil mogu unaprijediti diferencijalnu dijagnostiku hipertrigliceridemija i medicinsku praksu u prevenciji i liječenju.

LITERATURA

1. *Hahn PF.* Abolishment of alimentary lipemia following injection of heparin. Science 1943;98:19–20.
2. *Afinsen CF, Boyle B, Brown RK.* The role of heparin in lipoprotein lipase metabolism. Science 1952;115:583–6.
3. *Borensztajn J.* Lipoprotein lipase. Chicago: Evener Publishers, Inc.; 1987.
4. *Scanu A.* Serum high-density lipoprotein: effect of change in structure on activity of chicken adipose tissue lipase. Science 1966;153:640–1.
5. Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology. London: Enzyme Nomenclature (NC-IUBMB). Dostupno na http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/index.html#class. Pristup 14. veljače 2007.
6. *Mead JR, Irvine SA, Ramji DP.* Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. J Mol Med 2002;80(12):753–69.
7. *Staels B, Auwerx J.* Perturbation of developmental gene expression in rat liver by fibric acid derivatives: lipoprotein lipase and alpha-fetoprotein as models. Development 1992;115(4):1035–43.
8. *Merkel M, Eckel RH, Goldberg IJ.* Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. J Lipid Res 2002;43(12):1997–2006.
9. *Pasalić D, Sertić J, Kunović B i sur.* Lipoprotein lipase gene polymorphism and lipid profile in patients with hypertriglyceridemia. Croat Med J 2001;42(5):517–22.
10. *Ferenčak G, Pasalić D, Grsković B i sur.* Lipoprotein lipase gene polymorphisms in Croatian patients with coronary artery disease. Clin Chem Lab Med 2003;41(4):541–6.
11. *Pasalic D, Jurcic Z, Stipancic i sur.* Missense mutation W86R in exon 3 of the lipoprotein lipase gene in a boy with chylomicronemia. Clin Chim Acta 2004;343(1–2):179–84.
12. *Pašalić D.* Polimorfizmi i mutacije gena za lipoprotein lipazu u diferencijalnoj dijagnostici hipertrigliceridemije (disertacija). Zagreb: Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu; 2004, str 52.
13. *Goldberg IJ.* Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. J Lipid Res 1996;37(4):693–707.
14. *Mayes PA.* Lipid transport and storage. U: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwel VW, ur. Harper's Biochemistry. New York: McGraw Hill; 2000, str. 268–84.
15. *Patsch JR, Prasad S, Gotto AM Jr, Patsch W.* High density lipoprotein2. Relationship of the plasma levels of this lipoprotein species to its composition, to the magnitude of postprandial lipemia, and to the activities of lipoprotein lipase and hepatic lipase. J Clin Invest 1987;80(2):341–7.
16. *Mead JR, Cryer A, Ramji DP.* Lipoprotein lipase, a key role in atherosclerosis? FEBS Lett 1999 26;462(1–2):1–6.
17. *Mead JR, Ramji DP.* The pivotal role of lipoprotein lipase in atherosclerosis. Cardiovasc Res 2002;55(2):261–9.
18. *Mamputu JC, Desfaits AC, Renier G.* Lipoprotein lipase enhances human monocyte adhesion to aortic endothelial cells. J Lipid Res 1997; 38(9):1722–9.
19. *Mamputu JC, Levesque L, Renier G.* Proliferative effect of lipoprotein lipase on human vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:2212–9.
20. *Renier G, Skamene E, DeSanctis JB, Radzioch D.* Induction of tumor necrosis factor alpha gene expression by lipoprotein lipase. J Lipid Res 1994;35(2):271–8.
21. *Renier G, Lambert A.* Lipoprotein lipase synergizes with interferon gamma to induce macrophage nitric oxide synthetase mRNA expression and nitric oxide production. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15(3):392–9.
22. *Esenabhalu VE, Cerimagic M, Malli R i sur.* Tissue-specific expression of human lipoprotein lipase in the vascular system affects vascular reactivity in transgenic mice. Br J Pharmacol 2002;135(1):143–54.
23. *Lucas M, Iverius PH, Strickland DK i sur.* J Lipoprotein lipase reduces secretion of apolipoprotein E from macrophages. Biol Chem 1997;272 (20):13000–5.
24. *Murthy V, Julien P, Gagne C.* Molecular pathobiology of the human lipoprotein lipase gene. Pharmacol Ther 1996;70(2):101–35.
25. *Cohen JC.* Chylomicron triglyceride clearance: comparison of three assessment methods. Am J Clin Nutr 1989;49(2):306–13.
26. *Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS.* Fat transport in lipoproteins – an integrated approach to mechanisms and disorders. N Engl J Med 1967; 276(1):34–42.
27. *Brunzell JD, Hazzard WR, Porte D Jr, Bierman EL.* Evidence for a common, saturable, triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoproteins in man. J Clin Invest 1973;52(7): 1578–85.
28. *Brunzell JD.* Familial lipoprotein lipase deficiency and other causes of the chylomicronemia syndrome. U: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, ValleD, ur. The Metabolic Basis of Inherited Disease. New York: McGraw Hill; 2001, str. 2789–816.
29. *Gamulin S.* Poremećaji egzokrine funkcije gušterače. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, ur. Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2006, str. 981–3.
30. *Chait A, Brunzell JD.* Chylomicronemia syndrome. Adv Intern Med. 1992;37:249–73.
31. *Cantin B, Boudriau S, Bertrand M i sur.* Hemolysis in primary lipoprotein lipase deficiency. Metabolism 1995;44(5):652–8.
32. *Ma Y, Liu MS, Ginzinger D, Frohlich J, Brunzell JD, Hayden MR.* Gene-environment interaction in the conversion of a mild-to-severe phenotype in a patient homozygous for a Ser172—>Cys mutation in the lipoprotein lipase gene. J Clin Invest 1993;91(5):1953–8.
33. *Stuyt PM, Demacker PN, Stalenhoef AF.* Pancreatitis induced by oestrogen in a patient with type I hyperlipoproteinaemia. Br Med J 1986;293 (6549):734.
34. *Kraus RM, Levy RI.* Subclinical chronic pancreatitis in type I hyperlipoproteinemia. Am J Med 1977;62:144–9.
35. *Cameron JL, Capuzzi DM, Zuidema GD, Margolis S.* Acute pancreatitis with hyperlipemia: the incidence of lipid abnormalities in acute pancreatitis. Ann Surg 1973;177(4):483–9.
36. *Barić Lj.* Heart in the elderly (views and considerations at the turn of the centuries). Acta Med Croat 1999;53(4–5):171–8.
37. *Ross R.* Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340(2):115–26.
38. *Glass CK, Witztum JL.* Atherosclerosis: the road ahead. Cell 2001;104 (4):503–16.
39. *Tiret L.* Gene-environment interaction: a central concept in multifactorial diseases. Proc Nutr Soc 2002;61(4):457–63.
40. *Stephens JW, Humphries SE.* The molecular genetics of cardiovascular disease: clinical implications. J Intern Med 2003;253(2):120–7.
41. *Zilversmit DB.* A proposal linking atherogenesis to the interaction of endothelial lipoprotein lipase with triglyceride-rich lipoproteins. Circ Res 1973;33(6):633–8.
42. *Stein Y, Stein O.* Lipoprotein lipase and atherosclerosis. Atherosclerosis 2003;170(1):1–9.
43. *Liang HQ, Rye KA, Barter PJ.* Dissociation of lipid-free apolipoprotein A-I from high density lipoproteins. J Lipid Res 1994;35(7):1187–99.
44. *Braun JE, Severson DL.* Regulation of the synthesis, processing and translocation of lipoprotein lipase. Biochem J 1992;287 (Pt 2):337–47.
45. *van Tilbeurgh H, Roussel A, Lalouel JM, Cambillau C.* Lipoprotein lipase. Molecular model based on the pancreatic lipase x-ray structure: consequences for heparin binding and catalysis. J Biol Chem 1994; 269(6):4626–33.
46. *Winkler K, D'Arcy A, Hunzicker W.* Structure of human pancreatic lipase. Nature 1990;343:771.
47. Monsalve MV, Henderson H, Roederer G i sur. A missense mutation at codon 188 of the human lipoprotein lipase gene is a frequent cause of lipoprotein lipase deficiency in persons of different ancestries. J Clin Invest 1990;86(3):728–34.
48. *Deeb SS, Peng RL.* Structure of the human lipoprotein lipase gene. Biochemistry 1989;28(10):4131–5.
49. *Kirchgessner TG, Chuat JC, Heinzmann C i sur.* Organization of the human lipoprotein lipase gene and evolution of the lipase gene family. Proc Natl Acad Sci USA 1989;86(24):9647–51.
50. *Nickerson DA, Taylor SL, Weiss KM i sur.* DNA sequence diversity in a 9.7-kb region of the human lipoprotein lipase gene. Nat Genet 1998; 19(3):233–40.
51. *Foubert L, Benlian P, Turpin G.* La lipoprotéine lipase: enzyme multifunctionnelle du métabolisme des lipoproteins. Presse Med 1996;25: 207–10.
52. *Foubert L, De Gennes JL, Lagarde JP i sur.* Assessment of French patients with LPL deficiency for French Canadian mutations. J Med Genet 1997;34(8):672–5.
53. *Hall S, Talmud PJ, Cook DG i sur.* Frequency and allelic association of common variants in the lipoprotein lipase gene in different ethnic groups: the Wandsworth Heart and Stroke Study. Genet Epidemiol 2000;18(3):203–16.
54. *Ehrenborg E, Clee SM, Pimstone SN i sur.* Ethnic variation and in vivo effects of the -93t—>g promoter variant in the lipoprotein lipase gene. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17(11):2672–8.
55. *Fisher KL, Fitzgerald GA, Lawn RM.* Two polymorphisms in the human lipoprotein lipase (LPL) gene. Nucleic Acids Res 1987;15(18): 7657.
56. *McDonnell MG, Young IS, Nicholls DP, Archbold GP, Graham CA.* Genetics of the lipoprotein lipase gene and hypertriglyceridaemia. Br J Biomed Sci 2003;60(2):84–8.
57. *Pašalić D, Bilić-Zulle L, Štimac D i sur.* Influence of the different lipoprotein lipase gene polymorphisms on developing pancreatitis of different etiology in Croatian patients. Period Biol 2006, *in press.*
58. *Heinzmann C, Ladias J, Antonarakis S, Kirchgessner T, Schotz M, Lusis AJ.* RFLP for the human lipoprotein lipase (LPL) gene: HindIII. Nucleic Acids Res 1987;15(16):6763.

59. *Taylor KD, Scheuner MT, Yang H i sur.* Lipoprotein lipase locus and progression of atherosclerosis in coronary-artery bypass grafts. Genet Med 2004;6(6):481–6.
60. *Zhang H, Henderson H, Gagne SE i sur.* Common sequence variants of lipoprotein lipase: standardized studies of in vitro expression and catalytic function. Biochim Biophys Acta 1996;1302(2):159–66.
61. *Mailly F, Tugrul Y, Reymer PW i sur.* A common variant in the gene for lipoprotein lipase (Asp9—>Asn). Functional implications and prevalence in normal and hyperlipidemic subjects. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15(4):468–78.
62. *Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R i sur.* Mutations in the lipoprotein lipase gene associated with ischemic heart disease in men. The Copenhagen city heart study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19(6):1535–40.
63. *Hokanson JE, Brunzell JD, Jarvik GP, Wijsman EM, Austin MA.* Linkage of low-density lipoprotein size to the lipoprotein lipase gene in heterozygous lipoprotein lipase deficiency. Am J Hum Genet 1999;64(2): 608–18.
64. *Wittekoek ME, Moll E, Pimstone SN i sur.* A frequent mutation in the lipoprotein lipase gene (D9N) deteriorates the biochemical and clinical phenotype of familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19(11):2708–13.
65. *Fisher RM, Humphries SE, Talmud PJ.* Common variation in the lipoprotein lipase gene: effects on plasma lipids and risk of atherosclerosis. Atherosclerosis 1997;135(2):145–59.
66. *Brousseau ME, Goldkamp AL, Collins D i sur.* Polymorphisms in the gene encoding lipoprotein lipase in men with low HDL-C and coronary heart disease: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial. J Lipid Res 2004;45(10):1885–91.
67. *Souverein OW, Jukema JW, Boekholdt SM, Zwinderman AH, Tanck MW.* Polymorphisms in APOA1 and LPL genes are statistically independently associated with fasting TG in men with CAD. Eur J Hum Genet 2005;13(4):445–51.
68. *Hokanson JE.* Functional variants in the lipoprotein lipase gene and risk cardiovascular disease. Curr Opin Lipidol 1999;10(5):393–9.
69. *Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG.* Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. A meta-analysis. Circulation 1999 8;99(22):2901–7.
70. *Morabia A, Cayanis E, Costanza MC i sur.* Association between lipoprotein lipase (LPL) gene and blood lipids: a common variant for a common trait? Genet Epidemiol 2003;24(4):309–21.
71. *Rip J, Nierman MC, Ross CJ i sur.* Lipoprotein Lipase S447X. A Naturally Occurring Gain-of-Function Mutation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006, *in press*.
72. *Ross CJ, Twisk J, Meulenberg JM i sur.* Long-term correction of murine lipoprotein lipase deficiency with AAV1-mediated gene transfer of the naturally occurring LPL(S447X) beneficial mutation. Hum Gene Ther 2004;15(9):906–19.
73. *Minnich A, Baloukas J, Roederer G, Lussier-Cacan S, Davignon J, Genest J, Jr.* Lipoprotein lipase gene mutations in coronary artery disease. Can J Cardiol 1998;14(5):711–6.
74. *Ishimura-Oka K, Faustinella F, Kihara S, Smith LC, Oka K, Chan L.* A missense mutation (Trp86-Arg) in exon 3 of the lipoprotein lipase gene: a cause of familial chylomicronemia. Am J Hum Genet 1992;50(6): 1275–80.
75. *Reina M, Brunzell JD, Deeb SS.* Molecular basis of familial chylomicronemia: mutations in the lipoprotein lipase and apolipoprotein C-II genes. J Lipid Res 1992;33(12):1823–32.
76. *Nevin DN, Brunzell JD, Deeb SS.* The LPL gene in individuals with familial combined hyperlipidemia and decreased LPL activity. Arterioscler Thromb 1994;14(6):869–73.
77. *Razzaghi H, Aston CE, Hamman RF, Kamboh MI.* Genetic screening of the lipoprotein lipase gene for mutations associated with high triglyceride/low HDL-cholesterol levels. Hum Genet 2000;107(3):257–67.

* * *

Vijesti
News

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA ATEROSKLEROZU

organizira

ŠESTI HRVATSKI KONGRES O ATEROSKLEROZI
s međunarodnim sudjelovanjem

u Rovinju od 9. do 12. svibnja 2007. godine

Glavne teme Kongresa:

• Epidemiologija koronarne i cerebrovaskularne bolesti • Hiperlipidemije i dislipidemije u odraslih i djece i njihovo liječenje • Šećerna bolest, pretilost i metabolički sindrom • Hipertenzija • Infekcija i ateroskleroza • Prehrana i rizik ateroskleroze • Način života i kardiovaskularne bolesti • Estrogeni, menopauza i hormonsko nadomjesno liječenje • Zatajenje srca • Angiografija, ultrazvuk, CT, MR u procjeni ateroskleroze • Nuklearna kardiologija • Perkutana angioplastika, stentovi itd. • Antiagregacijsko i trombolitičko liječenje • Kirurško liječenje ateroskleroze koronarnih arterija • Kirurško liječenje ateroskleroze perifernih žila • Ateroskleroza i cerebrovaskularna bolest

KRAJNJI ROK ZA PRIMITAK SAŽETAKA JE PRODUŽEN DO 28. VELJAČE 2007. GODINE

Sažeci se šalju na adresu: www.atherosclerosis-congress-croatia.org

Prijava i rezervacija hotela: TOPTOURS, 10000 Zagreb, Mesnička 3
tel. 01-4847-604, 01-4847-606, faks: 01-48-47-606
e-mail: top-tours@zg.t-com.hr

Sudjelovanje na Kongresu biti će vrednovano najvećim brojem bodova Hrvatske liječničke komore.

ZDRAVSTVENA ISPRAVNOST PITKE VODE IZ PRIVATNIH ZDENACA U ZAGREBU

DRINKING WATER SAFETY FROM PRIVATE WELLS IN ZAGREB

ANKICA SENTA, MARIJA MARIJANOVIĆ RAJČIĆ*

Deskriptori: Mikrobiologija vode; Vodoopskrba – analiza, standardi

Sažetak. U tri gradske četvrti Zagreba – Pešćenici, Trnju i Trešnjevci ispitana je bakteriološka kvaliteta vode iz privatnih zabijenih zdenaca u četiri navrata 2003. godine. Cilj je bio utvrditi kakvu vodu pije 5% stanovnika Zagreba koji nisu priključeni na vodovod. Ukupne koliformne bakterije, fekalne koliformne bakterije i enterokoki određeni su metodom višestrukih epruveta, a broj aerobnih bakterija brojenjem uzgojenih mikroorganizama na agaru. Najbolju kvalitetu imali su uzorci na Trnju, a najlošiju na Trešnjevci. Od 34 uzorka uzeta iz privatnih zdenaca 21 je bio zdravstveno neispravan (61,8%). Samo jedan zdenac s Trnja imao je zdravstveno ispravne uzorke u sva četiri godišnja doba. U 24 uzorka je dokazana prisutnost ukupnih koliformnih bakterija (od 2 do >240/100 ml), a u 16 iznad maksimalno dopuštene koncentracije (MDK). Fekalne koliformne bakterije dokazane su u 17 uzoraka u rasponu od 2 do >240/100 ml. Enterokoki su dokazani samo u dva uzorka na Trešnjevci (jesen) i u Trnju (proljeće). Aerobne bakterije na agaru nađene su u svim uzorcima u rasponu od 1 do 1920, a u 8 uzoraka iznad MDK.

Descriptors: Water microbiology; Water supply – analysis, standards

Summary. Bacterial quality of water from private wells was examined seasonally during the year 2003 in 3 districts of Zagreb – Pešćenica, Trnje and Trešnjevka. The aim of the study was to estimate the quality of water consumed by 5% of citizens who are not connected to the public water supply system. Total coliforms, fecal coliforms and Enterococcer were determined by the multiple tube (most probable number) method, and the heterotrophic plate count by enumerating culturable microoorganisms. Samples taken from Trnje had the best water quality, and the worst were from Trešnjevka. 21 out of 34 examined samples were sanitarily unsatisfactory (61.8%). Only one private well had no bacterial contamination and was satisfactory in all four seasons. Total coliforms were detected in 24 samples and values were from 2 to >240/100 ml, and 16 samples had values above maximal allowed concentration (MAC). Fecal coliforms were detected in 17 samples and values were from 2 to >240/100 ml. Two samples contaminated by Enterococcus were taken from Trešnjevka (autumn) and Trnje (spring). Heterotrophic plate count (colony count) was present in all samples, values being from 1 to 1920/ml, but were above MAC in 8 samples.

Liječ Vjesn 2007;129:39–43

Poznato je da se patogene bakterije, virusi, paraziti, protozoi mogu naći u vodi i izazvati zarazne bolesti.[1,2] Najčešći put prenošenja bolesti je pijenje vode kontaminirane ljudskom ili životinjskom otpadnom tvari i to su uglavnom klasične crijevne hidrične epidemije. Neke bolesti mogu se prenositi preko kože očiju ili sluznice u kontaktu s onečišćenom vodom. Inhalacijom kapljica vode u kojoj se nalaze uzročnici zaraznih bolesti, preko respiratornog trakta, može se oboljeti od legionarske bolesti, a najčešće se prenosi klimatizacijskim uređajima i vjerojatno i tuširanjem.[3] Uz vodu se vežu i bolesti koje prenose muhe i komarci, koji se zadržavaju uz vode stajaćice i njihove ličinke žive u vodi. Širenje bolesti fekalno-oralnim putem vezano je uz oskudicu vode, slabu osobnu i kućnu higijenu.

Onečišćenje vode fekalnim mikroorganizmima dokazuje se preko mnogobrojnih koliformnih bakterija, a odabrane su jer ih osim u ljudskoj i životinjskoj otpadnoj tvari ima i drugdje – u zemlji, vegetaciji i površinskoj vodi. U fecesu su koliformne bakterije brojne, lako se određuju i ne razmnožavaju se u vodi.[4] Prolaskom vode kroz slojeve zemlje ona bi se trebala osloboditi mikroorganizama, ali se to katkad i ne dogodi, pa se oni mogu naći i u podzemnoj vodi, pogotovo u plićim slojevima.[5] Ako su u vodi prisutni koliformni mikroorganizmi, velika je vjerojatnost da su prisutni i patogeni mikroorganizmi. Potvrda fekalnog onečišćenja vode u rutinskim ispitivanjima je prisutnost Escherichie coli (E. coli) i enterokoka. Prisutnost E. coli u vodi pokazatelj je zdravstvene neispravnosti vode i ona tada nije sigurna za piće. Kvaliteta vode potvrđuje se i preko mezofilnih aerobnih bakterija koje su pokazatelji općenitog bakterijskog onečišćenja vode, a njihova prisutnost u vodi nije povezana sa znatnijim javnozdravstvenim rizikom.[6] Određivanje mezofilnih aerobnih bakterija u rutinskoj kontroli ne provodi se u mnogim zemljama, niti se propisuju maksimalno dopuštene koncentracije (MDK), pa ih ne propisuje ni Svjetska zdravstvena organizacija (SZO).[2]

* **Katedra za zdravstvenu ekologiju i medicinu rada, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar«** (dr. sc. Ankica Senta, dipl. ing. med. biokem.; mr. sc. Marija Marijanović Rajčić, dipl. ing. kem.)

Adresa za dopisivanje: Dr. A. Senta, Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar«, 10 000 Zagreb, Rockefellerova 4, e-mail: asenta@snz.hr

Primljeno 27. prosinca 2004.; prihvaćeno 5. srpnja 2006.

Prijenos zaraznih bolesti putem vode često je dokazan u epidemiološkim studijama, ali nije potvrđen i u eksperimentalnim ispitivanjima vode zbog niza razloga, a jedan je i vjerojatno malen broj mikroorganizama u vodi.[6]

Više od 5% stanovnika Zagreba nije priključeno na javni vodoopskrbni sustav, a još veći broj nije priključen na kanalizacijsku mrežu (82%).[7] Poneke ulice u gradu, npr. na Pešćenici, priključene su na javni vodoopskrbni sustav tek 2003. godine. Najsigurnija je voda u javnim vodoopskrbnim objektima i zato je potrebno priključiti što više stanovnika zbog zdravstvenih i ekonomskih razloga.[8] Propusnost zastarjele vodovodne mreže i vodosprema dovodi u Hrvatskoj, pa tako i u Zagrebu, do gubitka više od 40% vode, što osim ekonomskih gubitaka može prouzročiti i sanitarne probleme.[9] Naime pri sniženju tlaka u cjevovodima može doći do prodora onečišćenja iz okoline. Propusnost kanalizacijske mreže velika je opasnost za stanovništvo koje se koristi vodom iz individualnih vodoopskrbnih objekata jer se tlo natapa tvarima koje izlaze iz kanalizacijske mreže, a među njima se mogu naći i patogeni mikroorganizmi. Hidrične epidemije su u Hrvatskoj od 1990. godine većinom nastale uporabom vode iz regionalnih ili individualnih vodoopskrbnih sustava, i to dvije do četiri na godinu.[8] Najčešće bolesti vezane za vodu od 1997. do 2002. godine su gastroenterokolitis, gastroenteritis, bacilarna dizenterija, leptospiroza, legionela. Broj oboljelih kretao se od 2 (legionela) do 355 (gastroenterokolitis).

Kontrolu vode na svim dijelovima vodoopskrbnog sustava grada Zagreba obavlja interni laboratorij Vodoopskrbe i Odvodnje, a zdravstveni nadzor nad pitkom vodom provodi Sanitarna inspekcija preko ovlaštenih zdravstvenih ustanova. Voda iz individualnih objekata ne kontrolira se osim u slučaju kad se takva voda rabi za ugostiteljske, poslovne, trgovačke ili slične namjene.

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi bakteriološku kvalitetu vode iz privatnih zabijenih zdenaca/pumpi u različitim dijelovima grada Zagreba. Ispitana je voda iz pumpi u tri zagrebačka naselja s ciljem da se utvrdi kakvu vodu piju stanovnici koji se ne koriste vodovodnom vodom. U istraživanju su odabrani mikrobiološki pokazatelji kao mjera onečišćenja vode. Kvaliteta vode ocijenjena je prema Pravilniku o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće.[10,11]

Materijal i metode

Mjesta uzorkovanja i uzorci vode

Po tri uzorka vode iz zabijenih zdenaca/pumpi uzeta su iz tri gradske četvrti na području grada Zagreba – Pešćenici (PŠ-1,2,3), Trnju (TR-1,2,3) i Trešnjevci (TŠ-1,2,3) u četiri navrata tokom 2003. godine (slika 1). Na Pešćenici su pumpe duboke 6–7 metara i vrlo loše izvedbe, blizu kuća i stare 50–60 godina. Na Trnju su pumpe starije od 70 godina, a dubina im je od 12 do 15 metara. Na Trešnjevci pumpe su stare 50–60 godina, a korisnici nisu znali dubinu. Prvo uzorkovanje obavljeno je u travnju i svibnju 2003. god., drugo u srpnju, treće u rujnu i četvrto u prosincu 2003. god., tako da su uzorkovanjem obuhvaćena sva godišnja doba. Prva polovica te godine bila je izrazito sušna. Uzorak vode privatnog zdenca TR-1 nije bilo moguće uzeti u prosincu iz tehničkih razloga, a TŠ-3 u srpnju zbog odsutnosti vlasnika objekta.

Uzorkovanje je obavljeno prema hrvatskoj normi.[12,13]

Analitičke metode

Ukupne koliformne bakterije, fekalne koliformne bakterije i enterokoki određeni su metodom višestrukih epruveta.[14,15]

Broj aerobnih mezofilnih bakterija na agaru (37°C) određen je prema hrvatskoj normi.[16]

Rezultati

Rezultati ispitivanja uzoraka vode uzetih iz privatnih zdenca prikazani su na tablicama od 1. do 3. Od 34 uzorka njih 13 je bilo zdravstveno ispravno (38,2%). Najbolju kvalitetu imali su uzorci na Trnju, a najlošiju na Trešnjevci. Samo je jedna pumpa od njih 9 imala zdravstveno ispravnu vodu u sva četiri godišnja doba (TR-3). Jedino je u dva uzorka od 34 dokazana prisutnost enterokoka, i to na Trešnjevci u vodi zdenca TŠ-1 u jesen i Trnju u proljeće u vodi pumpe TR-2. Fekalne koliformne bakterije dokazane su u 17 uzoraka (50%). Broj mezofilnih bakterija na agaru u 1 ml uzorka kretao se od 1 do 1920, ukupnih koliformnih bakterija od 0 do >240/100 ml, fekalnih koliformnih bakterija od 0 do >240/100 ml.

Iz tablice 1. je vidljivo da su uzorci vode iz ispitivanog privatnog zdenca na Pešćenici (PŠ-3) imali najbolju kvalitetu vode, jer je voda bila zdravstveno ispravna u ljeto i



Slika 1. *Karta grada Zagreba s označenim područjima uzorkovanja vode*
Figure 1. *Map of the city Zagreb with marked sampling area*

Tablica 1. *Rezultati bakteriološke analize vode iz pumpi na području Zagreba-Pešćenica*
Table 1. *Resultes of bacteriological analysis of water taken from private wells from the area of Zagreb-Pešćenica*

Pokazatelji Indicators	Mjerna jedinica	Uzorak / Sample PŠ-1				PŠ-2				PŠ-3				MDK
Vrijeme uzorkovanja Sampling period	Measure unit	proljeće spring	ljeto summer	jesen autumn	zima winter	proljeće spring	ljeto summer	jesen autumn	zima winter	proljeće spring	ljeto summer	jesen autumn	zima winter	
Ukupne koliformne bakterije Total coliforms	NBB 100 ml	2	2	>240	>240	38	>240	240	>240	5	0	5	0	50
Fekalne koliformne bakterije Fecal coliforms	NBB 100/ml	0	0	240	0	0	240	38	0	2	0	2	0	0
Enterokoki Enterococci	NBB 100/ml	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Broj aerobnih mezofilnih bakterija No. of aerobic mesophilic bacteria	br/no/ml 37°C 48 h	5	24	670	97	63	570	72	264	3	15	7	3	300

Tablica 2. *Rezultati bakteriološke analize vode iz pumpi na području Zagreba-Trešnjevka*
Table 2. *Resultes of bacteriological analysis of water taken from private wells from the area of Zagreb-Trešnjevka*

Pokazatelji Indicators	Mjerna jedinica	Uzorak / Sample TŠ-1				TŠ-2				TŠ-3				MDK
Vrijeme uzorkovanja Sampling period	Measure unit	proljeće spring	ljeto summer	jesen autumn	zima winter	proljeće spring	ljeto summer	jesen autumn	zima winter	proljeće spring	ljeto summer	jesen autumn	zima winter	
Ukupne koliformne bakterije Total coliforms	NBB 100 ml	240	>240	>240	0	9	>240	>240	>240	0	–	240	>240	50
Fekalne koliformne bakterije Fecal coliforms	NBB 100/ml	21	38	240	0	0	>240	>240	2	0	–	15	6	0
Enterokoki Enterococci	NBB 100/ml	0	0	2	0	0	0	0	0	0	–	0	0	0
Broj aerobnih mezofilnih bakterija No. of aerobic mesophilic bacteria	br/no/ml 37°C 48 h	156	41	68	3	5	1920	630	57	425	–	386	1260	300

Tablica 3. *Rezultati bakteriološke analize vode iz pumpi na području Zagreba-Trnje*
Table 3. *Resultes of bacteriological analysis of water taken from private wells from the area of Zagreb-Trnje*

Pokazatelji Indicators	Mjerna jedinica	Uzorak / Sample TR-1				TR-2				TR-3				MDK
Vrijeme uzorkovanja Sampling period	Measure unit	proljeće spring	ljeto summer	jesen autumn	zima winter	proljeće spring	ljeto summer	jesen autumn	zima winter	proljeće spring	ljeto summer	jesen autumn	zima winter	
Ukupne koliformne bakterije Total coliforms	NBB 100 ml	0	0	5	–	>240	>240	38	>240	0	0	0	0	50
Fekalne koliformne bakterije Fecal coliforms	NBB 100/ml	0	0	2	–	0	240	38	15	0	0	0	0	0
Enterokoki Enterococci	NBB 100/ml	0	0	0	–	4	0	0	0	0	0	0	0	0
Broj aerobnih mezofilnih bakterija No. of aerobic mesophilic bacteria	br/no/ml 37°C	2	18	1	–	181	578	800	175	2	6	2	5	300

zimu. U proljeće i jesen su u uzorcima određene fekalne koliformne bakterije iznad MDK. Voda zdenca PŠ-2 imala je najlošiju kvalitetu i zadovoljavala je zdravstvenu ispravnost samo u proljeće. U ostala godišnja doba dokazana je prisutnost koliformnih bakterija. Fekalni koliformi dokazani su u ljeto (240/100 ml), kao i broj aerobnih mezofilnih bakterija (570/ml). Voda zdenca PŠ-1 bila je zdravstveno ispravna u proljeće i ljeto, dok je u jesen i zimu dokazana prisutnost koliformnih bakterija. U jesen su u uzorku detektirane fekalne koliformne bakterije (240/100 ml) i povećani broj aerobnih mezofilnih bakterija (670/ml).

Iz tablice 2. proizlazi da su na Trešnjevci vode iz svih zdenaca bile podjednako zdravstveno neispravne. Uzorak vode iz pumpe TŠ-1 jedino je zadovoljavao u zimi, dok je u ostala

godišnja doba dokazana prisutnost koliformnih bakterija (240 u proljeće, a u ljeto i jesen >240), fekalnih koliforma iznad MDK (21–240/100 ml) i u jesen prisutnost enterokoka 2/100 ml. Broj bakterija/ml na agaru u sva četiri uzorka bio je ispod MDK. Uzorak uzet iz pumpe TŠ-2 u proljeće bio je zdravstveno ispravan. Ostali uzorci bili su neispravni zbog previsokog broja ukupnih koliformnih bakterija i fekalnih koliformnih bakterija, a u ljeto i jesen i zbog broja mezofilnih bakterija. Privatni zdenac TŠ-3 u sva je tri uzorka imao prevelik broj bakterija na agaru i u ostala dva uzorka (jesen, zima) preveliku koncentraciju ukupnih koliformnih bakterija i fekalnih koliformnih bakterija.

U tri ispitivane pumpe na području Trnja voda je iz jedne bila potpuno ispravna (TR-3), a druga je u jesen imala jedan uzorak zdravstveno neispravan zbog broja fekalnih koliformnih bakterija (TR-1) (tablica 3). Treća pumpa TR-2 imala je sva četiri uzorka zdravstveno neispravna zbog ukupnih koliformnih bakterija (proljeće, ljeto, zima), fekalnih koliformnih bakterija (ljeto, jesen, zima), enterokoka u proljeće i bakterija na agaru u ljeto i jesen.

Rasprava i zaključci

Vodu istraženih zdenaca rabe domaćinstva u kojima živi uglavnom staračka populacija, samci ili podstanari koji iz ekonomskih razloga nisu priključeni na vodovod. Na Trnju i Trešnjevci već je jako dugo provedena vodovodna mreža, za razliku od ispitivanog dijela Pešćenice gdje su stanovnici dobili vodu tek 2003. godine, ali je nisu svi doveli u kuće te se još koriste starim pumpama.

Privatni zabijeni zdenci/pumpe na području Zagreba iz kojih se opskrbljuju stanovnici na ispitivanim područjima pokazuju kontaminaciju vode određivanim mikroorganizmima. Najlošiji rezultati su dobiveni na Trešnjevci, a najbolji na Trnju. Od 34 uzorka u 16 je nađena prisutnost koliformnih bakterija (47%), u 17 fekalnih koliformnih bakterija i u dva zdenca enterokoki. U 8 uzoraka bio je povećan broj aerobnih mezofilnih bakterija na agaru. Zna se da u tako gusto naseljenim područjima osim provedene kanalizacijske mreže mnogi stanovnici imaju vlastite septičke jame uz kuću ili su im susjedne preblizu. Pumpe nisu održavane i okolina je loše izvedena. Prema ispitivanjima drugih gradskih četvrti (Kozari boka i Španskog), od 12 uzoraka 10 je bilo bakteriološki zdravstveno neispravno.[20]

Prema podacima u Zagrebačkoj županiji s gradom Zagrebom, bakteriološki je u 2002. godini bilo neispravno 1,44% uzoraka iz javnih vodovoda.[18] Od 1991. godine u Zagrebu su registrirane dvije hidrične epidemije putem vode iz kućnih zdenaca (hepatitis A), i to 1991. i 1995. godine (po sedam oboljelih).[19]

Opskrbljenost stanovništva vodom u Hrvatskoj iz javnih vodovodnih sustava je 76,9%, a u sljedećih deset godina planira se povećati na 95%.[7] Najmanji broj stanovnika priključen je na javnu vodoopskrbu u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji (32,3%), a najveći u Primorsko-goranskoj županiji (97,32%). 90% stanovnika Hrvatske dobiva vodovodnu vodu iz podzemnih voda. U svijetu ima zemalja u kojima je veći broj stanovnika priključen na javnu vodoopskrbu kao npr. u Americi 85% stanovnika, Njemačkoj 97,8%, Velikoj Britaniji 99%, Monaku 100%, ali i u Europi su neke zemlje u lošijoj situaciji nego Hrvatska, npr. u Portugalu je priključeno 58% stanovnika.[17]

Od analiziranih uzoraka vode iz javnih vodoopskrbnih sustava u Hrvatskoj je 2002. godine bilo u prosjeku bakteriološki neispravno 8,21%, po pojedinim županijama od 0,4 do 21,6%, a kemijski 8,11% u Hrvatskoj, te po županijama od 0,79 do 44,8%.[8] Razlozi kemijske neispravnosti uzoraka vode najčešće su mutnoća, boja, povećana koncentracija željeza, mangana i dušikovih spojeva (amonij, nitrit i nitrat) te mineralna ulja i organske tvari (permanganatni indeks).[18] U 2003. godini broj mikrobiološki neispravnih uzoraka vode se smanjio na 7,7%, a kemijski neispravnih na 6,1%. Povećani broj aerobnih bakterija i koliformnih bakterija najčešći su razlog mikrobiološke neispravnosti vode u ispitivanim uzorcima, a vrlo rijetko fekalno onečišćenje ili patogene bakterije.

U izvješćima SZO od ispitanih uzoraka iz individualnih vodoopskrbnih objekata u Hrvatskoj je oko 30% sadržavalo fekalne koliformne bakterije iznad MDK (10/100 ml), u Irskoj oko 48%, u Litvi 57% (MDK 3/100 ml).[3] Svaki županijski zavod ispituje određeni broj uzoraka vode iz privatnih zdenaca koje donose građani. Rezultati ispitivanja vode su različiti od županije do županije.[21] Od uzoraka pregledanih u Zavodu za javno zdravstvo u Dubrovniku iz individualnih vodoopskrbnih objekata u 1997. godini bakteriološki je bilo neispravno čak njih 83%.[22] Ispitivanja vode privatnih zdenaca na Virovitičkom području, zbog velikog broja bakteriološki neispravnih uzoraka, rezultirala su preporukom da bi trebalo to stanovništvo što prije priključiti na javnu vodoopskrbu.[23]

U Americi je u mnogim državama opažena velika bakteriološka kontaminacija kućnih zdenaca – više od 30%.[24] Od 44 epidemije od 1999. do 2000. godine 18 ih je vezano za privatne zdence.[25] U studiji napravljenoj u Pensilvaniji od 146 zdenaca samo je 31 bio bakteriološki ispravan. U 101 zdencu je nađena kontaminacija ukupnim koliformnim bakterijama, u 34 zdenca fekalnim koliformnim bakterijama, u 92 enterokoka i u 88 E. coli.[26] U studiji koja je napravljena u Ontariju ispitana je povezanost akutnih gastrointestinalnih bolesti i bakteriološke kontaminacije iz individualnih zdenaca i nije nađena statistički značajna povezanost, ali je dokazana neispravnost 20% uzoraka zbog prisutnosti ukupnih koliformnih bakterija i E. coli.[27] U Kentakiju od 2346 zdenaca 62% je bilo pozitivno na koliformne bakterije.

Rezultati analize vode mogu pokazivati lošu bakteriološku »sliku«, ali je poznato da uvijek ne dolazi do oboljenja. Koliformne bakterije nisu samo jedna vrsta bakterija, a neke su bezopasne, pa čak i mnogi rodovi E. coli. Sreća je što među tim bakterijama nema patogenih koje izazivaju bolesti. Također se zna da ljudi koji dugo rabe vodu loše kvalitete ne osjećaju nikakve zdravstvene teškoće, ali to ne znači da novi konzumenti takve vode neće imati teškoće.[28] Uočeno je da se najčešće bolesti vezane za vodu javljaju ljeti i za kišnih perioda.[29] U ovom istraživanju distribucija neispravnih uzoraka po godišnjim dobima, pokazuje da je u jesen, u kišnom periodu, bilo neispravno 8 uzoraka, u ljeto 5, a u proljeće i zimu po 4 uzorka.

Premda su naši rezultati sukladni s rezultatima drugih autora u zemlji i svijetu i pokazuju velik postotak zdenaca u kojima je nađena prisutnost fekalnih koliformnih bakterija i enterokoka, ne bi nas to trebalo zadovoljiti. Njihova prisutnost upućuje na mogućnost onečišćenja vode i drugim mikroorganizmima, pogotovo patogenim osobito u kišnim periodima. Potreba priključivanja stanovnika na vodovod ima i te kako dobro opravdanje. Ako iz ekonomskih razloga nije moguće priključiti stanovnike na vodovod, moglo bi im se pomoći drugim mjerama. Neke od mjera su informiranje i

educiranje stanovništva kako popraviti kvalitetu vode, njima prihvatljivim postupcima, npr. dezinfekcijom.

Istraživanje je financirao Grad Zagreb, Gradski ured za zdravstvo, rad i socijalnu skrb, Zagreb.

LITERATURA

1. *WHO*. Guidelines for drinking water quality. 3. izd. Recommendations, Volume 1, Geneva, 2004;121.
2. *WHO*. Guidelines for Drinking Water Quality. Health Criteria and Supporting Information. 2. izd. Volume 2, Geneva 1996.
3. *WHO*. Environmental health indicators: development of methodology for WHO European region: Europe health 21 targets 10&19. Geneva, Switzerland 2000;2.40.
4. *Šobot S.* Mikrobiološki aspekti. Kvaliteta i zdravstvena ispravnost vode za piće. U zborniku sažetaka. Stubičke toplice 1995;10.
5. htpp//www.epa.gov/safewater/private wells. Datum pristupa informaciji 1. listopada 2004.
6. *Šobot S.* Značaj heterotrofa u pitkoj vodi. U zborniku radova sa VII. znanstveno-stručnog skupa Voda i javna vodoopskrba. Istarske toplice, 2003;82–87.
7. Studija o gospodarstvenom razvoju Grada Zagreba u razdoblju 2001.–2005. godine. Zagreb, Ekonomski institut, 2001.
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2002. godinu. Zagreb, 2003.
9. *Makvić Z, Mayer Z.* Javna vodoopskrba – stanje i nadzor propisa iz oblasti upravljanja vodama. Zbornik radova VII. znanstveno-stručnog skupa Voda i javna vodoopskrba. Istarske toplice, 2003;12–20.
10. Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće (NN 46/94).
11. Pravilnik o izmjenama i dopunama Pravilnika o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće (NN 49/97).
12. HRN ISO 5667-5:2000. Kakvoća vode – Uzorkovanje – 5. dio: Smjernice za uzorkovanje pitke vode i vode za pripremu hrane i napitaka (ISO 5667-5:1991).
13. HRN ISO 5667-3:1999. Kakvoća vode – Uzorkovanje – 3. dio: Smjernice o čuvanju uzoraka i rukovanju uzorcima (ISO 566-3:1994).
14. Eaton AD, Clesceri LS, Greenberg AE, ur. Standard methods for examination of water and wastewater, 19. izd. Washington, American Public Health Association, 1995.
15. HRN ISO 9308:2000. Kakvoća vode – Detekcija i brojenje koliformnih organizama, termotolerantnih koliformnih organizama i vjerojatne Escherichia coli – 2. dio: metoda višestrukih epruveta (metoda najvjerojatnijeg broja) (ISO 9308-2:1990).
16. HRN ISO 6222 2000. Kakvoća vode – brojenje uzgojenih mikroorganizama – broj kolonija nacijepljenih na hranjivi agar.
17. Water and Health in Europe. Regional Office for Europe, European Environment Agency. Copenhagen: World Health Organization; 2002;78.
18. *Lovrić E, Šobot S, Dadić Ž, Gereš D.* Razvoj i zdravstvena ispravnost vode za piće u Republici Hrvatskoj. Knjiga sažetaka – 1. hrvatski kongres preventivne medicine i unaprjeđenje zdravlja. Zagreb; 2003;83.
19. *Vitale K, Marijanović M, Senta A.* Waters in Croatia: Between practice and needs – Public health challenge. Croat Med J 2003;43:478–485.
20. *Marijanović Rajčić M, Vitale K.* Chlorinated solvents and microbiological quality of family drinking water wells in Zagreb area. Period biol 2003;105:29–36.
21. *Lovrić E, Gereš D.* Javna vodoopskrba u Hrvatskoj – opskrbljenost razvoj i zdravstvena ispravnost (in Croatian). Zbornik radova s II. stručnog skupa Voda i javna vodoopskrba, Primošten, 1998;1–13.
22. *Smoljan Z, Sokol A.* Zdravstvena ispravnost vode za piće u Dubrovačko-neretvanskoj županiji. Zbornik radova II. stručnog skupa Voda i javna vodoopskrba. Primošten 1998;89–91.
23. *Kepec S.* Rezultati ispitivanja kakvoće vode za piće u javnom vodoopskrbnom sustavu Virovitice. Zbornik radova VI. znanstveno-stručnog skupa Voda i javna vodoopskrba. Mlini 2002;113–122.
24. http://www.maine.gov/dhs/eng/WaterFacts.htm.(dostupno 28. 10. 2004).
25. http://www.eqc.ky.gov/special/eng/indicator/march.htm (dostupno 02. 12. 2004).
26. http://www.pah20er.usgs.gov/projects/sus/abs.aqwa-bact.htm (dostupno 28. 10. 2004).
27. *Strauss B, KingW, Ley A, HoeyJR.* A prospective study of rural drinking water quality and acute gastrointestinal illness. BMC Public health 2001.1:8 http://www.biomedcentral.com/1471-2458/1/8 (dostupno 28. 10. 2004).
28. *Janssen CL, Turco RF.* Bacterial contamination of household water. http://www.wca-infonet. Org/cds-static/ces.purdue.edu7extmedia/WQ-15.htm (dostupno 24. 11. 2004).
29. http://www.healthgoods.com/Education7healthy-home/water-quality7 bacterial-household water.htm (dostupno 24. 11. 2004).

* * *

Vijesti
News



18th Ljudevit Jurak International Symposium on Comparative Pathology

(http://www.kbsm.hr/Jurak/symposium.htm)
(e-mail: juraks@kbsm.hr)

June 1—2, 2007 — Multimedia center
Sestre milosrdnice University Hospital, Zagreb, Croatia

The main symposium topics are Gynecologic and Perinatal Pathology and Advances in Pathomorphology Techniques.

Symposium includes following sections: Pathological Morphology of the Human and Animal Diseases, Iatrogenic, Environmental and Experimental Pathology, Herman Jurak Lecture on Rheumatological Pathology, Clinical Forensic Pathology, Slide Seminars *in Histopathology and Cytopathology*. Advances in pathomorphology techniques organized by Croatian Association of Laboratory Medicine (CALM).

The Symposium is evaluated by the Croatian Medical Chamber, Croatian Veterinary Chamber and Croatian Stomatologic Chamber.

Registration fee before April 1st – 100 EUR (800 KN)
Registration fee after April 1st – 150 EUR (1200 KN)

Information: Davor Tomas, M.D. Ljudevit Jurak University Department of Pathology,
Sestre milosrdnice University Hospital, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Croatia
Phone: 385 1 3787 465; Fax: 385 1 3787 244; e-mail: dtomas@kbsm.hr

Pisma uredniku
Letters to the Editor

DIJAGNOSTIČKO ZNAČENJE SRČANIH TROPONINA U KRONIČNOM ZATAJENJU BUBREGA

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CARDIAC TROPONINS IN CHRONIC RENAL FAILURE

Poštovani glavni uredniče,

Akutni srčani infarkt uzrok je smrti u gotovo 50% bolesnika na dijalizi. Unatoč značajnom napretku dijagnostike i liječenja koronarne bolesti petogodišnje preživljenje dijaliziranih bolesnika ne premašuje 40%. Prevalencija koronarne bolesti u populaciji bolesnika na dijalizi zabrinjavajuće je visoka, a 40% do 60% bolesnika ima značajnu stenozu i/ili je bolešću zahvaćeno više žila.[1,2] U bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega (KZB) često je prvi znak ateroskleroze iznenadna srčana smrt[3] ili akutni srčani infarkt, zbog čega je od presudne važnosti rano postavljanje dijagnoze koronarne bolesti.[1,2] Bolesnici koji su kandidati za transplantaciju bubrega moraju se u sklopu pripreme za stavljanje na listu čekanja obvezatno podvrgnuti kardiološkoj obradi radi isključenja srčane, a posebno koronarne bolesti. Koronarna bolest, koja je posebno česta u bolesnika s KZB-om i šećernom bolesti, nije kontraindikacija za transplantaciju bubrega ako je moguće kirurški ili uz pomoć perkutane koronarne dilatacije ili postavljanjem stenta, poboljšati prokrvljenost miokarda.[4]

Za rano otkrivanje nekroze srčanog mišića tradicionalno se rabe srčani enzimi poput kreatinin kinaze i kreatinin kinaze-MB. Međutim, dobro je poznato da u bolesnika s KZB-om koncentracija ovih enzima u plazmi može biti povećana i bez infarkta miokarda, što može dovesti do pogrešnih zaključaka. Uvođenjem srčanih troponina T i I (cTnT i cTnI) povećana je specifičnost, no tumačenje povišenih vrijednosti troponina u bolesnika s KZB-om i dalje ostavlja mjesta za dijagnostičke nedoumice.[5] Utvrđeno je da koncentracije troponina mogu biti povišene u bolesnika sa zatajenjem bubrega, čak i kada ne postoje sumnja i/ili klinički znakovi srčane ishemije.[6]

Freda i sur.[5] utvrdili su da čak u 71% bolesnika s KZB-om postoje povišene vrijednosti cTnT u odsutnosti kliničkih pokazatelja akutne ishemije srca. Prvotno tumačenje ovakvog nalaza bilo je da uremija potiče otpuštanje cTnT iz poprečno-prugastih mišića.[5] Kasnije je ovo objašnjenje odbačeno, jer se utvrdilo da su reagensi koji su rabljeni za određivanje troponina u plazmi nedovoljno specifični budući da dovode do križne reakcije s enzimima iz poprečno-prugastih mišića.[7] Temelj novih generacija reagensa čini rekombinantni ljudski cTnT. Ipak, usprkos značajnomu dijagnostičkom napretku, još se smatra da je u bolesnika s KZB-om cTnT povišen više nego cTnI. Štoviše, čak 53% bolesnika s KZB-om ima povišen cTnT, a 17% bolesnika ima povišen cTnI bez kliničkih i/ili elektrokardiografskih znakova akutne ishemije srca.[8] Pri tome se ne radi o smanjenom klirensu troponina jer su to vrlo velike molekule koje se ne uklanjaju putem bubrega. Molekularna masa cTnT-a je 37 kDa, a cTnI-a 22,5 kDa. cTnT se otpušta iz stanice kao kompleks TnT-I-C (77 kDa), dok se cTnT otpušta kao slobodan TnT ili kao TnT-I-C kompleks.[5] Novija istraživanja pokazuju da se cTnT i cTnI u srčanim stanicama rastavljaju na odsječke i otpuštaju kao male molekule koje reagensi mogu otkriti.[9] Tako su npr. odsječci cTnT veličine 8 do 25 kDa dovoljno maleni da se u normalnim okolnostima mogu ukloniti bubrezima, što nije moguće u bolesnika s KZB-om. Za povišene vrijednosti troponina izmjerene u bolesnika s KZB-om mogli bi biti odgovorni ovi mali dijelovi molekula troponina, budući da ih osjetljivi reagensi mogu izmjeriti. Osim proizvoda proteolitičke razgradnje troponina reagensi koji se temelje na imunosnim reakcijama mogu otkriti i kovalentno vezane troponinske komplekse.[9]

U bolesnika s KZB-om, ali i bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i nestabilnom anginom, moguće je nakon perkutanih koronarnih intervencija naći povišene vrijednosti troponina, ali ne kreatinin kinaze i kreatinin kinaze-MB.[6] U takvim će slučajevima većina liječnika pretpostaviti da se radi o srčanoj nekrozi, budući da su troponin T i I specifični za srce. Moguće je da tijekom reverzibilne ishemije srčanog mišića dođe do otpuštanja troponina,[10] ali ne i kreatinin kinaze odnosno kreatinin kinaze-MB koji se otpuštaju samo kada dođe do nepovratnog oštećenja miokarda.[11] Oko 7% cTnT-a i 3,5% cTnI-a nalazi se slobodno u citoplazmi miocita, dok je većina srčanih troponina vezana za kontraktilne bjelančevine sarkomera.[6] Kada dođe do akutnog oštećenja srčanog mišića, slobodni troponini iz citosola miocita otpuštaju se ranije i zato mogu biti povišeni unatoč normalnim vrijednostima kreatinin kinaze i kreatinin kinaze-MB. Moguće je da uremija povećava plazmatsku koncentraciju i klirens slobodnoga srčanog troponina i njegovih odsječaka.[12] Jedan od mogućih mehanizama odgovornih za povišene vrijednosti troponina u bolesnika s KZB-om mogla bi biti pojava supkliničkog oštećenja srčanih stanica u sklopu mikroinfarkta.[6,12] Povišene koncentracije troponina nađene su i u bolesnika s hipertrofijom lijeve klijetke, ali bez akutne ishemije srca.[8] Hipertrofija lijeve klijetke česta je u bolesnika s KZB-om[1,2,4] Postoji mogućnost da hipertrofični miokard otpušta troponine različitim mehanizmima u usporedbi s normalnim srcem, što može biti posljedica promjena srčanih bjelančevina i/ili poremećene propustljivosti stanične membrane.[6] U približno 25% do 33% bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca mogu se naći povišene koncentracije cTnT-a u plazmi, a da pri tome ne postoje klinički znakovi infarkta miokarda.[6] Missov i Mair[13] pokazali su da je povišena koncentracija troponina povezana s težinom srčanog zatajenja te može služiti kao prognostički biljeg. Povećanje koncentracije troponina u plazmi bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca vjerojatno je posljedica kontinuirane nekroze srčanog mišića i smanjene glomerularne filtracije malih odsječaka enzima.[1,2]

Bez obzira na različite teorije i objašnjenja povišenih vrijednosti troponina u bolesnika s KZB-om, važnost povišene koncentracije ovih enzima u kroničnih bubrežnih bolesnika ne smije se relativizirati niti shvatiti površno. Brojna istra-

živanja pokazuju da povišene vrijednosti troponina u bolesnika s KZB-om imaju veliko prognostičko značenje. Tako je analiza rezultata istraživanja GUSTO-IV ACS pokazala da kombinacija bubrežnog zatajenja i koncentracije cTnT >0,1 ng/ml dodatno povećava rizik od smrti i srčanog infarkta u okviru 30 dana.[14] Povišene plazmatske koncentracije troponina u inače stabilnih bolesnika s KZB-om povezane su s 2 do 5 puta većim kratkoročnim i dugoročnim rizikom od smrti.[15] Zanimljivo je da koncentracija troponina u plazmi raste usporedno s godinama liječenja dijalizom,[8,9] što se može dovesti u vezu s većom učestalosti hipertrofije lijeve klijetke i/ili kongestivnog zatajenja srca u tih bolesnika.[1,2] Izgleda da bolesnici s KZB-om kojima je koncentracija cTnT-a trajno <0,1 ng/ml imaju manji rizik od ishemijske bolesti srca.[9]

Nerijetko se liječnici hitne službe, kardiolozi i nefrolozi, susreću s dijaliziranim bolesnicima koji imaju povišenu koncentraciju troponina u plazmi i u kojih treba utvrditi da li se radi o akutnome koronarnom sindromu. Postavljanje točne dijagnoze od presudne je važnosti zbog toga što se radi o visokorizičnim bolesnicima, ali i različitim mogućnostima liječenja. Obično se moraju osloniti na laboratorijske pretrage, budući da će se u čak četvrtine bolesnika raditi o tihoj ishemiji,[16] a različiti poremećaji prisutni u uremičara poput hipertrofije lijeve klijetke, bloka lijeve grane, uremijskog perikarditisa i poremećaja elektrolita mogu prikriti elektrokardiografske znakove ishemije.[2,3] U slučaju akutnog oštećenja srčanog mišića koncentracija troponina porast će nakon 6 do 8 sati i ostati povišena do 10 dana. Zbog toga je bitno određivati koncentraciju troponina u plazmi u određenim vremenskim razmacima i utvrditi da li dolazi do izrazitog porasta ili pada koncentracije u odnosu na bazalne vrijednosti enzima. Van Lente i sur.[17] preporučuju da se vrijednosti iznad 0,5 μg/l uzmu u obzir kao pokazatelj nekroze srčanog mišića u bolesnika s bubrežnim zatajenjem i akutnim koronarnim sindromom. DeFilippi i sur.[18] nedavno su istakli prognostičku vrijednost kombinacije povišene koncentracije cTnT-a i C-reaktivnog proteina u dijaliziranih bolesnika s koronarnom bolesti srca. Apple i sur.[19] pratili su N-terminalni pro-B-tip natriuretskog peptida (NT-proBNP), visokoosjetljivi C-reaktivni protein, cTnT i cTnI, te pokazali da ovi biomarkeri imaju prediktivno značenje za određivanje rizika od smrti kod kroničnih bubrežnih bolesnika.

U bolesnika s KZB-om vrijednost srčanih troponina je nedvojbena unatoč često povišenim bazalnim vrijednostima. Srčani troponini imaju prognostičko značenje, ulogu u određivanju rizika, a periodički mjerene rastuće vrijednosti upućuju na akutnu nekrozu srčanog mišića. Troponini u plazmi mogu biti povišeni i kod hipertrofije lijeve klijetke, kongestivnog zatajenja srca, plućne embolije, sepse, kao i u trkača maratona.[6] Ulažu se veliki napori u pronalaženje novih bioloških biljega za otkrivanje ishemije i određivanje rizika u akutnome koronarnom sindromu koji bi bili osjetljiviji i specifičniji pokazatelji ishemije miokarda. Kao mogući budući biljezi spominju se topljivi CD40 ligand, mijeloperoksidaza, matriks metaloproteaza 9 i ishemijom modificirani albumin,[20] ali potvrda njihove dijagnostičke i prognostičke vrijednosti iziskuje daljnja istraživanja osobito u skupini bolesnika s KZB-om.

Petar Kes, Nikolina Bašić-Jukić, Ivana Jurić i Bruna Brunetta
Zavod za dijalizu
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

LITERATURA

1. *Kes P, Druško Đ, Šefer S.* The natural history of myocardial disease in end-stage renal failure. Acta Clin Croat 1998;37:41-50.
2. *Kes P, Ljutić D.* Cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. Acta Med Croat 1998;52(Suppl 1):1-10.
3. *Kes P, Dujmović V, Šefer S, Ratković-Gusić I.* Effect of dialysis adequacy on hemodialysis - associated cardiac arrhythmias. Acta Med Croat 1998;52:36-41.
4. *Kes P, Brunetta B, Bašić-Jukić N.* Određivanje srčanožilnog rizika prije transplantacije bubrega. Liječ Vjesn 2005;127:330-2.
5. *Freda BJ, Tang WH, Van Lente F i sur.* Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. J Am Coll Cardiol 2002; 40:2065–71.
6. *Francis GS, Tang WH.* Cardiac troponins in renal insufficiency and other non-ischemic cardiac conditions. Prog Cardiovasc Dis 2004;47: 196–206.
7. *Apple FS, Sharkey SW, Hoeft P i sur.* Prognostic value of serum cardiac troponin I and T in chronic dialysis patients: a 1-year outcomes analysis. Am J Kidney Dis 1997;29:399–403.
8. *Fernandez-Reyes MJ, Mon C, Heras M i sur.* Predictive value of troponin T levels for ischemic heart disease and mortality in patients on hemodialysis. J Nephrol 2004;17:721–7.
9. *Diris JH, Hackeng CM, Kooman JP i sur.* Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. Circulation 2004;109:23–5.
10. *Wu AH, Ford L.* Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? Clin Chim Acta 1999;284:161–74.
11. *Sobel BE, LeWinter MM.* Ingenuous interpretation of elevated blood levels of macromolecular markers of myocardial injury: a recipe for confusion. J Am Coll Cardiol 2000;35:1355–8.
12. *Kanderian AS, Francis GS.* Cardiac troponins and chronic kidney disease. Kidney Int 2006;69:1112–4.
13. *Missov E, Mair J.* A novel biochemical approach to congestive heart failure: cardiac troponin T. Am Heart J 1999;138:95–9.
14. *Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B i sur.* Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. N Engl J Med 2002;346:2047–52.
15. *Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA.* Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. Circulation 2002;106:2941–5.
16. *Schmidt A, Stefenelli T, Schuster E, Mayer G.* Informational contribution of noninvasive screening tests for coronary artery disease in patients on chronic renal replacement therapy. Am J Kidney Dis 2001; 37:56–63.
17. *Van Lente F, McErlean ES, DeLuca SA i sur.* Ability of troponins to predict adverse outcomes in patients with renal insufficiency and suspected acute coronary syndromes: a case-matched study. J Am Coll Cardiol 1999;33:471–8.
18. *deFilippi C, Wasserman S, Rosanio S i sur.* Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. JAMA 2003;290:353–9.
19. *Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA.* Multi-biomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all-cause death. Clin Chem 2004;50:2279–85.
20. *Apple FS, Wu AH, Mair J i sur.* Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. Clin Chem 2005;51:810–24.

U POVODU IZOLACIJE VANKOMICIN-REZISTENTNOG ENTEROKOKA U SLAVONSKOM BRODU

ON THE OCCASION OF THE ISOLATION OF VANCOMYCIN-RESISTENT *ENTEROCOCCUS* IN SLAVONSKI BROD

Poštovani gospodine uredniče,

U prosincu 2005. izoliran je *Enterococcus faecium* visoko rezistentan na vankomicin (VRE) iz uzorka urina dobivena srednjim mlazom, u 66-godišnje bolesnice s dugogodišnjim poliartritisom.

Od 2002. godine bolesnica se liječi zbog poliartritisa te je više puta hospitalizirana na Internom odjelu Opće bolnice Požega, gdje je uz već postojeću dijagnozu krajem 2002. godine postavljena i dijagnoza: Polyarthritis subacuta, Leukopenia laevis i Nephrolitiasis lat. dex.

Iste godine, uz terapiju s NSAR, a zbog pogoršanja simptoma, uvode se kortikosteroid (Medrol) i sulfasalazin te navedenu terapiju prima iduće 3 godine s povremenim višemjesečnim pauzama u kortikosteroidnoj terapiji. Tijekom redovitih kontrola i povremenih hospitalizacija na Internom odjelu OB Požega višekratno prima antimikrobnu terapiju zbog uroinfekcija uzrokovanih s *E. coli* (prema antibiogramu).

Krajem 2005. godine zbog ponovne egzacerbacije osnovne bolesti (Arthritis reactiva) primljena je na Odjel za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Opće bolnice »Dr. Josip Benčević« u Slavonskom Brodu. Zbog patološkog nalaza urina (L++) napravljena je urinokultura na agaru (Chromogenic Urine Agar II-Biolife) te je izolirana uropatogena *E. coli* O1, u signifikantnom broju (10^5 CFU/ml), a isti izolat dobiven je iz cervikalnog obriska te se započela terapija doksiciklinom 2x100 mg per os, da bi se nakon 4 dana, prema preporuci infektologa, terapija zamijenila gentamicinom 240 mg/im./dan/4 dana(!). Iz kontrolnog urina, uz blagu leukocituriju (<5 L p.v.p.), izoliran je *Enterococcus faecium* u signifikantnom broju (>10^6 CFU/ml) rezistentan na vankomicin (minimalna inhibitorna koncentracija – MIK >256 mg/L E-testom), teikoplanin (MIK >32 mg/L E-testom) i ampicilin, a osjetljiv na norfloksacin, ciprofloksacin, nitrofurantoin, tetraciklin i gentamicin (testiran diskom od 120 μg). S obzirom na to da je bolesnica otpuštena s odjela neposredno nakon završenoga mikrobiološkog dijagnostičkog postupka, mjere izolacije i dodatne mikrobiološke pretrage nisu provedene.

Soj enterokoka je u Kliničkom zavodu za kliničku i molekularnu mikrobiologiju KBC-a Zagreb potvrđen kao *Enterococcus faecium (vanA* fenotip), rezistentan na vankomicin (MIK >256 mg/L) i teikoplanin (MIK >32 mg/L). MIK je rađen mikrodilucijom u bujonu prema NCCLS standardu.[1]

Komentar

Enterokoki su manje virulentni patogeni, dio su fiziološke flore crijeva u kralježnjaka te danas razlikujemo 14 vrsta enterokoka unutar roda *Enterococcus.* Infekcije u ljudi, u 95% slučajeva, izazivaju *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium.* Najčešće su to infekcije urinarnog trakta, ali često sudjeluju i u miješanim abdominalnim infekcijama uz formiranje apscesa tijekom peritonitisa.[2] Iako je patogen manjeg značenja, pojedini sojevi, zahvaljujući genskim karakteristikama, lako se prilagođavaju bolničkom okolišu te izazivaju epidemije ili se endemski nasele na pojedinim odjelima, a među bolničkom populacijom se uglavnom šire putem ruku zdravstvenih radnika.[3] Vrlo lako koloniziraju dugo ležeće i/ili teške, na bilo koji način imunokompromitirane bolesnike te uzrokuju infekcije poput teških oblika endokarditisa, bakteriemije, infekcije kostiju i rjeđe meningitis.[2] Oportunističko ponašanje enterokoka upotpunjeno je njihovom ekstremnom sposobnošću prilagodbe nepovoljnim uvjetima u okolišu i preživljavanju pri isušivanju, temperaturama do 65°C, a u određenom stupnju pokazuju toleranciju na dezinficijense.[3]

Prirodno su rezistentni na pojedine antibiotike (klindamicin, Kloksacilin, cefalosporini), umjereno osjetljivi prema aminoglikozidima te posjeduju sposobnost tolerancije prema penicilinu, ampicilinu i glikopeptidima. Ni jedan antibiotik ne djeluje baktericidno na enterokoke zbog njihova prirođenog nedostatka autolizina te se kod teških infekcija obvezatno terapijski kombiniraju β-laktamski antibiotici penicilinskog tipa (ampicilin) s aminoglikozidima radi postizanja baktericidnog djelovanja.[2,4] Enterokoki su prvi red od gram-pozitivnih bakterija stekli rezistenciju na glikopeptidne antibiotike, a prvi klinički izolati enterokoka rezistentnih na vankomicin prikazani su 1988. godine i od tada im je incidencija u stalnom porastu.[3,5,6] VRE nisu općenito virulentniji od osjetljivih sojeva, ali su zbog otpornosti teže dostupni terapiji.

U europskim zemljama infekcije s VRE nisu tako česte kao u SAD-u zbog znatno manje potrošnje vankomicina, a među invazivnim izolatima *Enterococcus faecium,* najveći omjer vankomicin-rezistentnog *Enterococcus faecium* među europskim zemljama imaju Portugal, Italija, Grčka i Irska.[7] Prvi izolat VRE u Hrvatskoj identificiran je 1997. godine u bolesnika Klinike za kirurgiju KBC-a Zagreb.[8] Izvan KBC-a Zagreb, VRE je prvi put otkriven u Županijskoj bolnici u Zadru, 2002. godine (osobno priopćenje) te u Županijskoj bolnici u Šibeniku, 2003. godine.[10]

U Hrvatskoj je 2001. godine udio vankomicin-rezistentnog *Enterococcus faecium* u ukupnom broju invazivnih izolata enterokoka (izolati iz krvi i likvora), iznosio 3%, 2002. godine 4%, a 2003. godine 6%, dok se postotak invazivnih izolata *Enterococcus faecalis* kreće ispod 1%.[7]

Rizik od infekcije i kolonizacije VRE sojevima veći je kod dugotrajno hospitaliziranih bolesnika, bolesnika u JIL-u, imunosuprimiranih (hematološki i onkološki bolesnici), bolesnika na kortikosteroidnoj terapiji, bolesnika koji ponavljano primaju vankomicin, bolesnika na terapiji cefalosporinima treće generacije koji postižu visoke koncentracije u probavnom traktu, a ne djeluju na enterokoke te antibiotika koji djeluju na anaerobne bakterije čija eradikacija ostavlja slobodan prostor za kolonizaciju VRE.[11,12] Mjere kontrole obuhvaćaju utvrđivanje rizičnih činitelja za bolesnike i rizičnih činitelja za ustanovu.

Mjere za sprečavanje širenja VRE s osobe na osobu uključuju praćenje kolonizacije, identifikaciju koloniziranih i inficiranih bolesnika, kontaktnu izolaciju i kohortiranje, striktnu uporabu rukavica i pregača kod svih koji dolaze u kontakt s bolesnikom, masku kod bolesnika s kolonizacijom respiratornog trakta s VRE, završnu dezinfekciju sobe na-

kon otpusta bolesnika i ograničavanje uporabe vankomicina u bolnici.[11,13] Ove mjere mogu uspješno eliminirati VRE iz bolnice ako se radi o jednom ili predominantno klonu VRE.

U sredinama u kojima su prisutni poliklonski izolati VRE efikasnost navedenih mjera ograničena je i sugerira selekcioniranje sojeva uzrokovano raznim antibioticima ili drugim navedenim činiteljima, a ne samo pretjeranom uporabom vankomicina.[12,14]

U bolnicama s endemskom prisutnošću VRE, osim već navedenih mjera, nužno je rabiti jednokratnu opremu kad god je moguće te imati instrumente za svakog pojedinog bolesnika (stetoskop, tlakomjer, rektalni toplomjer).[13]

Preporuke

Europski podaci o kolonizaciji VRE sojevima upućuju na značajnu kolonizaciju zdravih u općoj populaciji,[15] dok u Hrvatskoj ne postoje podaci ni o kolonizaciji bolesnika na rizičnim odjelima, budući da se pretraživanje stolica od 1998. do prosinca 2005. povremeno radi samo u Zavodu za hematologiju Interne klinike KBC-a Zagreb.[9]

Pojave VRE sojeva u južnim, centralnim, a sada i istočnim županijama Hrvatske, upućuju na vjerojatnu veću prisutnost takvih sojeva unutar bolničke populacije (i opće populacije!?) u Hrvatskoj.

Sklonost enterokoka za stjecanje novih obilježja (visoka rezistencija na gentamicin, vankomicin i linezolid), uz već postojeću intrinzičku rezistenciju na mnoge antibiotike omogućuju im preživljavanje u nepovoljnim uvjetima. Njihova sposobnost transfera plazmida, nosioca gena rezistencije, na druge gram-pozitivne vrste (stafilokoki, streptokoki), svrstava enterokoke među najproblematičnije mikroorganizme postantibiotske ere.[5,6,12] Budući da je najčešće mjesto kolonizacije debelo crijevo, uzorak stolice je najkorisniji uzorak za identifikaciju kliconoša, ali se u epidemiji uzimaju obrisci s više mjesta na tijelu (rektalni obrisci, perinealni obrisci, ulkusi i rane, urin kateteriziranih, mjesto kolonostome).[13]

Za detekciju VRE sojeva mogu se rabiti selektivne podloge poput VCNA (Vancomycin-Colistin-Nalidixic acid Agar),[15] a za utvrđivanje rezistencije na glikopeptide kod probranih ili sumnjivih sojeva (zona očitanja u disk-difuziji <17 mm ili porast na vankomicinskom agaru), E-test, čija vrijednost kolerira MIK-u.[1]

Probir rizičnih bolesnika i identifikacija koloniziranih preduvjet su za provođenje mjera za prevenciju širenja VRE čime se smanjuju problemi i troškovi vezani uz produženu hospitalizaciju, dugotrajnije liječenje i povećani mortalitet.[12,13]

Maja Tomić-Paradžik
Zavod za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije
Služba za mikrobiologiju i parazitologiju

Marino Hanih
Opća bolnica »Dr. Josip Benčević«, Slavonski Brod
Odjel za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu
i rehabilitaciju

LITERATURA

1. National committee for clinical laboratory standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. NCCLS approved standard M 100-S 14. Wayne, PA:NCCLS, 2004.
2. *Facklam RR, Sahn DF.* Enterococcus. U: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH, ur. Manual of clinical microbiology, 7. izd. Washington: Amer Soc Microb; 1999, str. 308–14.
3. *Cohen ML.* Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. Science 1992;257:1050–5.
4. *Ross GH, Wright DH, Rotschafer JC, Ibrahim KH.* Glycopeptide pharmacodynamics. U: Nightingale CH, Murakawa T, Ambrose PG, ur. Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice. 1. izd. New York: Marcel Dekker Inc; 2002, str. 177–204.
5. *Centers for disease control and prevention.* Staphylococcus aureus resistant to vancomycin – United States, 2002. Morb Mort Week Rep 2002;51:565–7.
6. Centers for disease control and prevention. Staphylococcus aureus resistant to vancomycin – New York, 2004. Morb Mort Week Rep 2004;53(15):322–3.
7. http://www.earss.rivm.nl
8. *Kalenić S, Plečko V, Tripković V, Jelić J, Dadić D, Boduen Z.* Enterokoki rezistentni na vankomicin. Liječ Vjesn 1997;119:298.
9. *Tripković V, Kalenić S, Plečko V i sur.* Prevalencija vankomicin-rezistentnog enterokoka (VRE) u bolesnika Zavoda za hematologiju Interne klinike, KBC Zagreb. Knjiga sažetaka 6. hrvatskog kongresa kliničke mikrobiologije. Zagreb; 2002, str. 123.
10. *Sušić E, Gverić-Krečak V.* U povodu izolacije vankomicin-rezistentnog enterokoka u Šibeniku. Liječ Vjesn 2004;126:166–7.
11. *Rice LB.* Emergence of vancomycin-resistant Enterococci. Emerg Infect Dis 2001;7(2):183–7.
12. *Muto CA, Jernigam JA, Ostrowsky BE i sur.* SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of Staphylococcus aureus and Enterococcus. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;5:362–86.
13. *Damiani NN.* Sprečavanje infekcija uzrokovanih višestruko otpornim mikroorganizmima. U: Kalenić S, Horvatić J, ur. Priručnik o postupcima kontrole infekcija, 2. izdanje. Zagreb: Merkur A.B.D. i Referalni centar za bolničke infekcije Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske; 2004, str. 126–9.
14. *Murray BE.* Diversity among multidrug-resistant Enterococci. Emerg Infect Dis 1998;4(1):37–47.
15. *Privitera G, Courvalin P, Porretta A i sur.* Prevalence of gastrointestinal carriage of glycopeptide-resistant Enterococci in Europe. Clin Microbiol Infect 2002;8(Suppl 1):172.

HRVATSKO DRUŠTVO ZA LIJEČENJE BOLI HLZ-a

KALENDAR STRUČNOG USAVRŠAVANJA ZA 2007. GODINU

Godišnji sastanak Hrvatskoga društva za liječenje boli HLZ

HRVATSKO DRUŠTVO ZA LIJEČENJE BOLI – HLZ

Karlovac, 3. veljače 2007. g., Opća bolnica Karlovac

Kontakt osoba: Ivanka Kikić, vms, tel. 047-608-311 faks. 047-431-337,
e-mail: hdlb@bolnica-karlovac.hr

Kotizacije nema.

Poslijediplomski tečaj stalnog usavršavanja liječnika I. kategorije:
»Kronična bol – dijagnostika i liječenje – opći dio«

MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U ZAGREBU
KATEDRA ZA ANESTEZIOLOGIJU I REANIMATOLOGIJU
HLZ – HRVATSKO DRUŠTVO ZA LIJEČENJE BOLI

Zagreb, KBC Zagreb, 9.–10. ožujka 2007. g.

Kontakt osoba: gđa. Marija Pavlović,
tel. 01-2385-275, mob. 091-523-8333, faks. 01-2348-345

Kotizacija 1.000,00 kn.

X. Simpozij o liječenju boli

HLZ – HRVATSKO DRUŠTVO ZA LIJEČENJE BOLI
MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U ZAGREBU
KATEDRA ZA ANESTEZIOLOGIJU I REANIMATOLOGIJU

Karlovac, Dom Hrvatske vojske, 21. travnja 2007. g.

Kontakt osoba: Ivanka Kikić, vms. 047-608-311, faks. 047-431-337,
e-mail. hdlb@bolnica-karlovac.hr

Kotizacija 200,00 kn, a članovi HDLB 100,00 kn.

Poslijediplomski tečaj stalnog usavršavanja liječnika I. kategorije:
»Kronična bol – dijagnostika i liječenje – specijalni dio«

HLZ – HRVATSKO DRUŠTVO ZA LIJEČENJE BOLI I SUORGANIZATORI

Osijek, KB Osijek, listopad 2007. g.

Kontakt osoba: gđa. Dobrila Beljakov, tel. 031-511-502, faks. 031-512-205

Kotizacija 1.000,00 kn.

Predsjednica HDLB – HLZ:
prim. dr. Marijana Persoli-Gudelj

5th CENTRAL EUROPEAN ONCOLOGY CONGRESS
CEOC 2007

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

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

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

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

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

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

* * *

Prikaz knjige
Book review

Doc. dr. sc. Sanda Stanec i prof. dr. sc. Zdenko Stanec: MELANOM

Melanom je zloćudni tumor čija se učestalost kontinuirano povećava u cijelome svijetu. Najveća učestalost melanoma u svijetu bilježi se u Australiji i Novom Zelandu, a najmanja u Japanu. Hrvatska spada u grupu zemalja sa srednjom incidencijom, koja se unatrag zadnjih 40 godina povećala za 310%, odnosno povećava se prosječno 7 do 8% na godinu. Prema podacima Hrvatskog registra za rak 2003. godine prijavljeno je 414 novih bolesnika oboljelih od ove bolesti, a najveća se učestalost melanoma bilježi na području Zagreba, Zadra i Dubrovnika. Zabrinjava i podatak da je melanom odgovoran za 80% cjelokupnog mortaliteta od kožnih malignoma. U našoj je zemlji 2004. godine umrlo 186 bolesnika oboljelih od ove bolesti. Melanom je primarno bolest ljudi mlađe i srednje životne dobi s najvećom učestalosti u dobi od 40 do 45 godina.

Iako je poznato da je najvažniji okolišni čimbenik u etiologiji melanoma upravo sunčevo ultraljubičasto zračenje, u našoj se zemlji još ne pridaje dovoljno važnosti pravilnoj zaštiti od sunca te prevenciji i ranom otkrivanju melanoma. Ujedno protokoli dijagnostike i liječenja, a posebno kontrolnih pregleda bolesnika s melanomom značajno se razlikuju u različitim zdravstvenim ustanovama u našoj zemlji, pa je nerijetko bolesnik izložen neadekvatnom kirurškom zahvatu, a još češće brojnim laboratorijskim te radiološkim pretragama koje nemaju znanstvenu, stručnu ni ekonomsku podlogu.

U želji da se naglasi važnost prevencije melanoma te da se omogući da se u svim krajevima naše zemlje bolesnici oboljeli od melanoma tretiraju u skladu sa svjetski priznatim aktualnim protokolom, nastala je knjiga »Melanom«. Urednici knjige su doc. dr. sc. Sanda Stanec i prof. dr. sc. Zdenko Stanec, specijalisti plastične kirurgije u KB »Dubrava« u Zagrebu. To je prva knjiga na hrvatskom jeziku koja pruža slikovit, detaljan i iscrpan prikaz ove bolesti. Nastala je kao zajednički projekt 26-ero autora, specijalista različitih medicinskih područja, stručnjaka u dijagnostici ili liječenju melanoma koji multidisciplinarno sudjeluju u tretiranju ovih bolesnika. U svakom poglavlju u knjizi je uz vlastita iskustva dan i pregled zaključaka najnovijih svjetskih literaturnih navoda vezan uz određenu problematiku liječenja bolesnika s melanomom, tako da je knjiga aktualno štivo i u svjetskim razmjerima. Jednako tako knjiga može biti zanimljiva i bolesnicima ili obiteljima bolesnika oboljelih od ove bolesti. Poboljšanje prevencije melanoma i otkrivanje ove zloćudne bolesti u što ranijem stadiju osnovni je cilj koji se želi ostvariti ovom knjigom.

Knjiga je podijeljena u šest dijelova. U prvom dijelu opisuje se razvoj liječenja melanoma kroz povijest, epidemiologiju melanoma, prevencija melanoma, biologija, patogeneza i genetika melanoma, kao i njegova klasifikacija. Drugi dio knjige posvećen je kliničkim obilježjima i dijagnostičkim postupcima kod melanoma. Kirurško liječenje melanoma po stadijima detaljno je prikazano u trećem dijelu knjige, a u četvrtom dijelu opisani su svi modaliteti onkološkog liječenja. U petom dijelu opisani su postupci s recidivima melanoma, kao i praćenje bolesnika s melanomom i prognoza bolesti. U šestom dijelu knjige opisuju se melanomi ostalih sijela i njihovo liječenje. Knjiga je bogato ilustrirana (138 slika, 28 tablica) te je naveden aktualan protokol liječenja u dodatku knjige.

Dr. Franjo Rudman
Odjel za plastičnu kirurgiju, KB »Dubrava«

UDRUGA ZA OSNIVANJE DOMA ZA STARIJE ZDRAVSTVENE RADNIKE
»DR. ANDRIJA ŠTAMPAR«

PROMEMORIA

Potreba za osnivanje mirovnog doma za umirovljene zdravstvene radnike proizlazi iz svaki dan sve većeg broja umirovljenih zdravstvenih radnika i iskustva o njihovim potrebama u starijoj životnoj dobi te nedostatka slobodnih mjesta u domovima umirovljenika, a temeljena je na »pilot studiji«, koju je proveo Senat Akademije medicinskih znanosti na čelu s prof. dr. sc. Zvonimirom Krajinom još 1997. g.

U toj studiji među pitanjima o socijalno-medicinskim potrebama umirovljenih liječnika na prvom je mjestu bila potreba za osnivanje doma za umirovljene liječnike, koji je sada proširen i na ostale zdravstvene radnike!

Za osnivanje doma izjasnilo se više od 75% anketiranih liječnika. Analizirajući anketne listove, zaključujemo da velik broj umirovljenih liječnika ima ili pretpostavlja da će imati u budućnosti takve životne probleme da im je jedini izlaz smještaj u odgovarajućoj ustanovi u kojoj će imati mogućnosti za zbrinjavanje i skrb.

Prema odgovorima anketiranih dominantni su životni problemi:

- poodmakla treća životna dob (kod većine iznad 70 godina!);
- prisutnost u velikoj mjeri odgovarajućih životnoj dobi zdravstvenih teškoća;
- 25% samaca;
- 35% u dvočlanom domaćinstvu
- problemi 10% ograničeno pokretnih;
- posebni problem dijela potpuno nepokretnih, koji ne mogu dobiti ili moraju 10 godina čekati na prijam u postojeće mirovne domove;
- posebni je problem ograničeni psihički status kod 5–6% osoba te
- 25% osoba kojima je potrebna stalna liječnička pomoć i česti smještaj u bolnicu.

40% umirovljenih liječnika istaklo je probleme starosti i starenja, usamljenosti i ekonomske ovisnosti!

Radi se tu o zdravstvenim radnicima svih profila koji su čitav svoj radni vijek proveli pomažući drugima na radnome mjestu, u dežurstvima, na terenu i u lošim uvjetima radeći težak i odgovoran posao. Posebno se ovo odnosi na zdravstvene radnike koji su radili u pedesetim i šezdesetim godinama 20. stoljeća kada su ti zdravstveni radnici započeli svoj radni vijek; prilike u zdravstvu bile su veoma loše, a rad veoma težak uz mali osobni dohodak.

Ako se navedeni postotci primijene na populaciju od kojih 600 umirovljenih liječnika samo u Zagrebu, od kojih će bar 25% u bližoj budućnosti, kao i ostali zdravstveni radnici imati sve moguće probleme oko smještaja u odgovarajuće ustanove, onda se može sagledati veličina tog problema!

Osnivanjem Doma za starije zdravstvene radnike svih profila mnogi od spomenutih problema bili bi rješivi ili bi se problemi i teškoće umanjili.

U tu svrhu molimo Vas da nam pomognete:
SAVJETIMA, FINANCIJSKIM DONACIJAMA I NOVČANOM PRIPOMOĆI,
DONACIJOM NEKRETNINA I DR.!

POKAŽITE SVOJU SOLIDARNOST
SA SVOJIM BIVŠIM KOLEGICAMA I KOLEGAMA, UČLANITE SE U NAŠU UDRUGU
I POŠALJITE NA NASLOV UDRUGE I NJEZIN ŽIRO-RAČUN KOD ZAGREBAČKE BANKE
2360000-1101895999
MAKAR I SKROMNA SREDSTVA – SVAKA PA I NAJMANJA POMOĆ JE DOBRODOŠLA!

Čast nam je obavijestiti Vas da je Gradsko poglavarstvo grada Zagreba cijeneći naše težnje i ciljeve, odlučilo Udruzi pomoći dodjelom zemljišta i doniranjem komunalnog doprinosa, što iznosi 25% cijele investicije – sada nam treba da zaokružimo tu investiciju ipak velik iznos novca!