Uvodnik
Leading article

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

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

ŽELJKO REINER, VELJKO BOŽIKOV, NIKICA CAR, ALEKSANDAR KNEŽEVIĆ, SLAVEN KOKIĆ, ŽELJKO METELKO, DAVOR MILIČIĆ, STOJAN POLIĆ, LUKA ZAPUTOVIĆ, VANJA ZJAČIĆ-ROTKVIĆ*

Deskriptori: Šećerna bolest, tip 2 – komplikacije, krv; Metabolički sindrom – komplikacije, krv; Dislipidemije – etiologija, krv, farmakoterapija; Antilipemici – terapijska upotreba; Trigliceridi – u krvi; HDL-kolesterol – u krvi; LDL-kolesterol – u krvi; Kardiovaskularne bolesti – etiologija, prevencija; Dijabetičke angiopatije – prevencija

Sažetak. Rezultati više istraživanja pokazali su da usprkos postizanju ciljeva za ukupni i LDL-kolesterol, arterijski tlak i glikemiju sukladno smjernicama, mnogi bolesnici i dalje imaju velik preostali rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti, kako onih makrovaskularnih tako i mikrovaskularnih. To se osobito odnosi na bolesnike koji imaju dokazanu kardiovaskularnu bolest, šećernu bolest tipa 2, pretilost i/ili metabolički sindrom. Naime, oni često imaju aterogenu dislipidemiju koja je obilježena smanjenim koncentracijama HDL-kolesterola i povećanim trigliceridima u krvi. Kako bi se skrenula pozornost na taj problem, skupina stručnjaka napisala je ove preporuke o terapijskim mogućnostima smanjenja preostalog rizika. Preporuke su prihvatila hrvatska stručna i znanstvena društva (Hrvatsko društvo za aterosklerozu, Hrvatsko društvo za arterijsku hipertenziju, Hrvatsko kardiološko društvo, Hrvatsko dijabetološko društvo, Hrvatsko endokrinološko društvo, Hrvatsko društvo za debljinu, Hrvatsko internističko društvo i Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju).

Descriptors: Diabetes mellitus, type 2 – complications, blood; Metabolic syndrome x – complications, blood; Dyslipidemias – etiology, blood, drug therapy; Antilipemic agents – therapeutic use; Triglycerides – blood; Cholesterol, HDL – blood; Cholesterol, LDL – blood; Cardiovascular diseases – etiology, prevention and control; Diabetic angiopathies – prevention and control

Summary. Quite a number of studies have shown that despite achieving targets for total and LDL cholesterol, blood pressure and glycemia according to the guidelines, many patients remain at high residual risk for cardiovascular diseases (CVD), both macrovascular and microvascular. This is particularly true for patients with established CVD, type 2 diabetes, obesity and/or metabolic syndrome who have very often atherogenic dyslipidemia characterized by decreased plasma concentrations of HDL cholesterol and increased triglycerides. To address this issue a working group of experts has been established to produce this document in order to recommend therapeutic interventions for reducing this residual risk. This document has been endorsed by relevant Croatian scientific and professional societies (Croatian atherosclerosis socitey, Croatian hypertension society, Croatian cardiac society, Croatian diabetes society, Croatian endocrinology society, Croatian obesity society, Croatian internal medicine society and Croatian society for clinical pharmacology).

Liječ Vjesn 2009;131:1–3

Definicija preostaloga kardiovaskularnog rizika

Preostali kardiovaskularni rizik je rizik koji preostaje u bolesnika u kojih su standardnim liječenjem postignute zadovoljavajuće vrijednosti glukoze, krvnog tlaka i kolesterola (ukupnog i LDL-kolesterola), a ipak može doći do razvoja ateroskleroze i njezinih posljedica u velikim i malim arterijama.[1]

Prevencija kardiovaskularnih bolesti u osoba sa šećernom bolešću tipa 2 i metaboličkim sindromom

Bolesnici s metaboličkim sindromom i šećernom bolešću tipa 2 posebno su ugroženi od kardiovaskularnih bolesti (KVB).[2] Poznato je da dijabetes postaje pandemija modernog doba od koje će do 2030. godine oboljeti 350 milijuna ljudi.[3] Kad tomu dodamo podatke da dijabetes 2–4 puta povećava rizik od razvitka KVB-a te da su upravo KVB najčešći uzrok smrti osoba sa šećernom bolešću (55% osoba sa šećernom bolešću umire od bolesti srca, a 10% od cerebrovaskularnih bolesti), problem postaje još veći.[4,5]

Već su rezultati ispitivanja EAST-WEST pokazali da su osobe sa šećernom bolešću koje nisu preboljele infarkt mio-

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

Adresa za dopisivanje: Akademik Ž. Reiner, Klinika za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb – Rebro, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 22. listopada 2008., prihvaćeno 22. listopada 2008.

karda (IM) podjednako ugrožene od nastanka koronarnog događaja kao nedijabetičari koji su preboljeli IM.[6] S druge je strane ispitivanje HPS pokazalo da je rizik od nastanka nekoga koronarnog događaja u dijabetičara s koronarnom bolesti u anamnezi tri puta veći nego u dijabetičara koji u anamnezi nemaju koronarne bolesti.[7]

Kontrola glikemije

Dobrom kontrolom glikemije postignuto je da se pri svakom smanjenju Hb1Ac za 1% svi uzroci smrti smanje za 6%, pojava IM za 16%, a razvitak mikroangiopatskih promjena za 25%.[8] Ispitivanje UKPDS provedeno u skupini od 2 693 dijabetičara dokazalo je da je od čimbenika rizika za nastanak KVB najvažniji povišeni LDL-kolesterol, odmah iza njega je preniski HDL-kolesterol, a dobra regulacija glikemije, odnosno Hb1Ac tek je na trećem mjestu po važnosti.[9] Dakle, liječenje dislipidemije ključno je za sprječavanje kardiovaskularnih bolesti i smrti u bolesnika sa šećernom bolešću.

Kontrola LDL-kolesterola

Statini koji su se pojavili prije 25 godina značajno su unaprijedili liječenje povišenog ukupnog i LDL-kolesterola. Brojna dobro kontrolirana klinička ispitivanja pokazala su da liječenje statinima nedvojbeno smanjuje smrtnost od koronarne bolesti za 25–35%.[10,11]

Što je, međutim s preostalih 65–75% rizika i može li se on može smanjiti? Je li sadašnji pristup u liječenju bolesnika s poremećajima lipida u tom smislu dobar?

Dislipidemija u osoba sa šećernom bolešću i bolesnika s metaboličkim sindromom – preostali kardiovaskularni rizik

U osoba sa šećernom bolešću najvažniji i najčešći poremećaj lipida nisu povišeni ukupni i LDL-kolesterol. Naime, poznato je da dijabetičari, kao posebno ugrožena skupina od KVB, često imaju tipičan poremećaj lipida: normalan ili tek umjereno povišen LDL-kolesterol (pri čemu se uglavnom radi o malim, gustim izrazito aterogenim LDL-česticama), povišene trigliceride i snižen zaštitni HDL-kolesterol.[12] Do sada se u liječenju poremećaja lipida uvijek primarno vodilo računa o LDL-kolesterolu odnosno o broju LDL-čestica, ali treba imati na umu da je za razvitak ateroskleroze podjednako važna i kvaliteta LDL-čestica – jesu li one malene i guste pa stoga izrazito aterogene ili veće i manje aterogene.[13]

Slijedom navedenoga, do sada su upravo ukupni i LDL-kolesterol bili glavni cilj liječenja poremećaja lipida i njihovim se smanjenjem rješavalo 25–35% rizika. Preostali dio rizika koji nije odgovarajuće terapijski obuhvaćen povezan je sa sniženim HDL-kolesterolom i povišenim triglyceridima.

HDL-kolesterol

Istraživanja su pokazala da je HDL-kolesterol neovisni čimbenik rizika i onda kada je LDL-kolesterol nizak.[14] Osim toga, valja također naglasiti da u velikog broja bolesnika liječenih statinima HDL-kolesterol i dalje ostaje prenizak usprkos takvoj terapiji.[15] S druge je pak strane dokazano da povišenje HDL-kolesterola za 1% smanjuje rizik od KVB za 3%, dok smanjenje LDL-kolesterola za 1% smanjuje rizik za 1%. Istraživanja su također potvrdila da je niski HDL-kolesterol glavni čimbenik rizika od razvitka ateroskleroze u dijabetesu tipa 2.[16]

Trigliceridi

Nedavna metaanaliza 29 istraživanja s ukupno obuhvaćenih 262.525 bolesnika, uključujući i dva novija istraživanja (The Reykjavik Study i The European Prospective Investigation of Cancer (EPIC) – Norfolk) na 10.158 koronarnih bolesnika, dokazala je praćenjem tijekom 12 godina jasnu povezanost između povišenih triglicerida i KV rizika.[17] Da su trigliceridi neovisni čimbenik rizika, pokazalo je i ispitivanje PROCAM, u kojem je rizik od razvitka KVB bio značajno veći u ispitanika s vrijednostima triglicerida iznad 2,3 mmol/L, bez obzira na koncentraciju LDL-kolesterola.[18]

Mikrovaskularne komplikacije

Iako su makrovaskularne komplikacije glavni uzrok smrti dijabetičara, mikrovaskularne komplikcije također uzrokuju niz ozbiljnih poremećaja. Razvitak mikrovaskularnih komplikacija u bolesnika sa šećernom bolešću je složen i još uvijek nedovoljno spoznat proces bez obzira na sav napredak u liječenju i prevenciji. U ispitivanju STENO 2 dokazano je da intenzivno liječenje (antidijabeticima, antihipertenzivima, statinima i acetilsalicilnom kiselinom) u kombinaciji s preporučenom dijetom i tjelovježbom više usporava razvoj mikrovaskularnih komplikacija od standardnog liječenja.[19] Međutim, postotak nastanka mikrovaskularnih komplikacija tijekom četiri, odnosno osam godina praćenja i dalje je bio visok, posebno kada je riječ o neuropatiji. Nedavna su istraživanja pokazala da postoji jaka povezanost između povišenih triglicerida, sniženog HDL-kolesterola te povišenih malih, gustih LDL-čestica i razvitka makularnog edema u dijabetičara.[20] Osim toga, postoji povezanost između nastanka retinopatije i koronarne bolesti.[21] I te spoznaje upućuju na to da je u prevenciji mikrovaskularnih komplikacija, osim dobre kontrole glikemije i krvnog tlaka, nužno liječiti i sve poremećaje lipida.

Rezultati niza ispitivanja upozoravaju da, bez obzira na dosadašnje standardno liječenje, postoje dodatne mogućnosti prevencije KVB, posebno u dijabetičara.

Terapijske mogućnosti

Poremećaji HDL-kolesterola i triglicerida su česti, obično su međusobno povezani, odnosno udruženi i rijetko su samostalni metabolički poremećaj. Najčešće se radi o sekundarnom poremećaju, uzrokovanom danas čestim stanjima kao što su debljina, smanjena tjelesna aktivnost, pušenje, alkoholizam ili slabo regulirana šećerna bolest. Stoga prve mjere liječenja aterogene dislipidemije trebaju biti nefarmakološke: promjena nezdravog načina života, poglavito prestanak pušenja i prekomjernog unosa alkohola, ispravna prehrana i redovita svakodnevna tjelesna aktivnost te postizanje normalne tjelesne težine. Radi se o dobro poznatim i djelotvornim mjerama, no u stvarnom životu premalo primjenjivanima, koje uvijek moraju biti prvi korak u smanjenju preostalog rizika. U slučaju neuspjeha ili nedovoljne učinkovitosti nefarmakoloških mjera, uz provođenje tih mjera valja započeti liječenje lijekovima.

Fibrati su, a napose fenofibrat, u brojnim ispitivanjima pokazali povoljan utjecaj na čimbenike rizika na koje se do sada nije uspijevalo statinima djelovati u dostatnoj mjeri. Fenofibrat primarno snižava trigliceride, povećava koncentraciju HDL-kolesterola i poboljšava kvalitetu LDL-čestica (snižava koncentraciju malih, aterogenih LDL-čestica i povisuje koncentraciju velikih, manje aterogenih čestica).[22] Osim toga, fenofibrat snižava i ukupni kolesterol te LDL-kolesterol, ali manje uspješno nego statini. U ispitivanju DAIS dokazano je da se liječenjem fenofibratom za 40% poboljšavaju i svi angiografski pokazatelji razvitka koronarne bolesti.[23] Ispitivanje FIELD pokazalo je da fenofibrat primarno prevenira razvitak KVB i značajno smanjuje kar-

diovaskularni rizik. Ovo je ispitivanje također pokazalo iznenađujuće dobre rezultate u usporavanju razvitka mikrovaskularnih komplikacija (31% manje retinopatija i 38% manje netraumatskih amputacija udova). U tom ispitivanju nije bio prijavljen ni jedan slučaj rabdomiolize zbog uzimanja fenofibrata.[24]

Fenofibrat je lijek odlične podnošljivosti koji se može kombinirati sa statinima bez posebnog straha od miopatije a pogotovo rabdomiolize. Istraživanja su primjerice pokazala 15 puta manju učestalost rabdomiolize uz kombinaciju fenofibrata sa statinima, u usporedbi s kombinacijom gemfibrozila i statina.[25]

Gemfibrozil je inače lijek davanjem kojega se u istraživanju Helsinki Heart Study na 4 081 muškarcu s dislipidemijom postiglo 34%-tno smanjenje rizika od IM i smrtnosti od KVB, a korist je bila osobito velika u bolesnika s povišenim trigliceridima i sniženim HDL-kolesterolom.[26] Međutim, upravo zbog povećanog rizika od miopatije i rabdomiolize gemfibrozil se ne preporučuje u kombinaciji sa statinima.

Na temelju dosadašnih spoznaja, budućnost liječenja osoba sa šećernom bolešću vjerojatno je upravo u kombinaciji statina i fibrata, navlastito fenofibrata, kako bi se potpuno poboljšala dislipidemija i prevenirao razvitak kardiovaskularnih komplikacija. Ispitivanje SAFARI je primjerice pokazalo bolje rezultate u poboljšanju dislipidemije kombinacijom simvastatina i fenofibrata nego davanjem samog simvastatina.[27]

U smanjenju preostalog rizika može pomoći i nikotinska kiselina (nijacin) koja povisuje HDL-kolesterol za 20–25%.[28] Na žalost, liječenje nikotinskom kiselinom, iako ona ima i neka druga protuaterosklerotička svojstva, često prate nuspojave koje bitno utječu na podnošljivost i redovitost uzimanja lijeka.[29] Radi se o navalama vrućine i crvenila, poglavito u gornjem dijelu tijela i glavi. Nuspojave vezane uz djelovanje nikotinske kiseline na glikemiju mogu se riješiti prilagodbom antidijabetičke terapije u dijabetičara. Ipak, još nema dovoljno podataka o učincima kombiniranog liječenja nikotinskom kiselinom i statinima na smanjenje preostalog rizika.

Omega-3 masne kiseline u dozi od 2 do 4 grama na dan snizuju trigliceride, a imaju i još neke protuaterosklerotičke učinke.[30] To se posebno odnosi na pripravke koji sadržavaju etil-estere tih kiselina. Mogu se kombinirati sa statinima, no još nema rezultata velikih istraživanja koji bi pokazali do koje mjere te kombinacije smanjuju preostali kardiovaskularni rizik.

Europske smjernice za dijabetes, predijabetes i kardiovaskularne bolesti preporučuju sljedeće ciljne vrijednosti lipida u dijabetičara s koronarnom bolesti srca: ukupni kolesterol <4,5 mmol/L, LDL-kolesterol <1,8 mmol/L, HDL >1,0 u muškaraca i >1,2 mmol/L u žena, trigliceridi <1,7 mmol/L. U bolesnika na statinima kod kojih su postignute ciljne vrijednosti ukupnog i LDL-kolesterola, ali koji uz to imaju preniski HDL-kolesterol i/ili previsoke trigliceride (odnosno preostali rizik vezan uz lipide), preporučuje se povisiti dozu statina i razmotriti kombiniranu terapiju dodavanjem fibrata ili eventualno nikotinske kiseline.[31]

LITERATURA

1. *Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP i sur.* The Residual Risk Reduction Initiative: A call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidemic patients. A position paper by the Residual Risk Reduction Initiative (R3I). Diabetes Vasc Dis Res 2008 (u tisku).
2. *Merkler M, Reiner Ž.* The burden of hyperlipidaemia and diabetes in cardiovascular diseases. Fundament Clin Pharmacol 2007;21(Suppl. 2): 1–3.
3. *Wild S, Roglic G, Green A, Sicree, R, King H.* Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047–53.
4. *http://diabetes.*niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/index.htm#7
5. *Geiss LS, Herman WH, Smith PJ.* Heart disease and stroke. NIH Publication 1995;95-1468:233–257.
6. *Simons LA, Simons J, Engler RL i sur.* Diabetes and coronary heart disease. N Engl J Med 1998;339:1714.
7. *Heart Protection Study Collaborative Group.* Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003;361:2005–16.
8. *Fowler PBS.* The UK Prospective Diabetes Study. Lancet 1998;352: 1933.
9. *Turner RC, Millns H, Neil HAV i sur.* Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). Brit Med J Mar 1998;316:823–8.
10. *Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K i sur.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007;14(Supp 2):S1–S113.
11. *Reiner Ž, Muačević-Katanec D.* Impact of treating dyslipidemia on cardiovascular events. U: Mancini M, Rubba P, ur. Cardiovascular Diseases: Nutritional and metabolic bases, Blackwell Scientific Publishers: 2009; str. 218–24. (u tisku).
12. *Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM.* Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. Circulation 1990;82:495–506.
13. *Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS.* Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation 2004;109:42–6.
14. *Alsheikh-Ali AA, Lin J-L, Abourjaily P, Ahearn D, Kuvin JT, Karas JH.* Prevalence of low high-density lipoprotein cholesterol in patients with documented coronary heart disease or risk equivalent and controlled low-density lipoprotein cholesterol. Am J Cardiol 2007;100:1499–501.
15. *Third Report of the NCEP Expert Panel.* NIH Publication No. 01-3670 2001. http://hin.nhlbi.nih.gov/ncep_slds/menu.htm
16. *Drexel H, Aczel S, Marte T i sur.* Is atherosclerosis in diabetes and impaired fasting glucose driven by elevated LDL cholesterol or by decreased HDL cholesterol? Diabetes Care 2005;28:101–10.
17. *Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G i sur.* Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10 158 incident cases among 262 525 participants in 29 western prospective studies. Circulation 2007;115:450–8.
18. *Cullen P, Schulte H, Assmann G.* Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk: Data from the Münster Heart Study (PROCAM). Eur Heart J 1998;19:1632–41.
19. *Gæde P, Vedel P, Larsen N i sur.* Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348:383–93.
20. *Meleth AD, Agrón E, Chan C-C i sur.* Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005,46:4295–301.
21. *Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D i sur.* Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45:910–18.
22. *Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC i sur.* DAIS Group. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Study (DAIS). Circulation 2003;107:1733–7.
23. *Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators.* Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. Lancet 2001;357:905–10.
24. *The FIELD study investigators* . Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366: 1849–61.
25. *Jones PJ, Davidson MH.* Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. Am J Cardiol 2005; 95:120–2.
26. *Frick MH, Elo O, Haapa K i sur.* Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. N Engl J Med 1987;317:1237–1245.
27. *Grundy SM, Vega GL, Yuan Z i sur.* Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). Am J Cardiol 2005;95:462–8.
28. *McCormack PL, Keating GM.* Prolonged-release nicotinic acid. A review of its use in the treatment of dyslipidaemia. Drugs 2005;65:2719–40.
29. *Brown G.* Expert commentary: niacin safety. Am J Cardiol 2007;99(6A): 32C–34C.
30. *Reiner Ž, Tedeschi-Reiner E, Štajminger G.* Uloga omega-3 masnih kiselina iz riba u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Liječ Vjesn 2007;129:350–5.
31. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. Eur Heart J 2007;28:88–136.

Izvorni radovi
Original articles

BUBREŽNE PROMJENE U VASKULITISU: PRIKAZ BOLESNIKA

RENAL ABNORMALITIES IN VASCULITIS: CASE REPORT

KREŠIMIR GALEŠIĆ, JADRANKA MOROVIĆ-VERGLES, DANICA LJUBANOVIĆ*

Deskriptori: Vaskulitis – dijagnoza, komplikacije, imunologija, liječenje; Glomerulonefritis – etiologija, imunologija, patologija, liječenje; Antineutrofilna citoplazmatska protutijela – imunologija, u krvi

Sažetak. U radu je prikazano petnaestero bolesnika s vaskulitisom i bubrežnim promjenama: u šestero bolesnika dijagnosticiran je mikroskopski poliangitis, u četvero Wegenerova granulomatoza, u dvoje mikroskopski poliangitis ograničen na bubrege, a u troje nodozni poliarteritis. U trinaestero bolesnika učinjena je biopsija bubrega, a nije u dvoje: u jedne bolesnice zbog uznapredovale bubrežne insuficijencije i smanjenih bubrega, a u drugog bolesnika jer je dijagnoza nodoznog poliarteritisa postavljena na osnovi drugih kliničkih i laboratorijskih nalaza. U jedanestero bolesnika biopsijom bubrega utvrđen je pauciimuni tip glomerulonefritisa. Zastupljenost polumjeseca u histološkim nalazima bila je 20–100%. Polumjeseci su bili celularni, odnosno fibrocelularni, rjeđe fibrozni. U četrnaestero bolesnika bubrežna insuficijencija (vrijednosti kreatinina 215–1224 μmol/L) bila je prisutna pri postavljanju dijagnoze, a samo je u jednog bolesnika koncentracija kreatinina u krvi tijekom dijagnostičkog postupka bila granična (115 μmol/L). Bolesnici s glomerulonefritisom liječeni su primjenom glukokortikoida i ciklofosfamida, a petero bolesnika s plućnim manifestacijama bolesti i/ili uznapredovalom bubrežnom insuficijencijom i plazmaferezom. Tijekom liječenja dijalizirano je osmero bolesnika. Godinu dana nakon početka liječenja kompletna ili parcijalna remisija postignuta je u devetero bolesnika, a petero bolesnika nastavilo je liječenje dijalizom zbog kronične bubrežne insuficijencije. Bolesnik s Wegenerovom granulomatozom i ulceroznim kolitisom koji je operiran zbog toksičnog megakolona umro je sedmoga postoperativnog dana zbog sepse.

Descriptors: Vasculitis – diagnosis, complications, immunology, therapy; Glomerulonephritis – etiology, immunology, pathology, therapy; Antibodies, antineutrophil cytoplasmic – immunology, blood

Summary. Fifteen patients with vasculitis and renal manifestations have been analyzed. All patients had renal manifestation of vasculitis. Renal biopsy was performed in 13 patients: 6 patients had microscopic polyangiitis, 4 Wegener's granulomatosis, 2 microscopic polyangiitis limited to the kidneys and 3 polyarteritis nodosa. Renal biopsy was not performed in 2 patients. One patient had renal insufficiency and small kidneys and one patient had polyarteritis nodosa. The diagnosis of the polyarteritis nodosa in this last patient was made because of other clinical and laboratory data. Pauci-immune type of glomerulonephritis was found in 11 patients. The crescents, usually cellular, fibrocellular and rarely fibrotic, were present in 20–100% glomeruli. Renal insufficiency at baseline was present in 14 patients (creatinine 215–1224 μmol/L). Only one patient had borderline renal function when the diagnosis of vasculitis was made (creatinine 115 μmol/L). All patients with glomerulonephritis were treated with glucocorticosteroids and cyclophosphamide. Five patients with pulmonary manifestations of disease or advanced renal failure also were treated with plasmapheresis. Eight patients were treated by hemodyalisis. The complete or partial remission in the first year of the follow-up was reached in 9 patients, and 5 patients were treated by chronic dialysis due to chronic renal failure. One patient with Wegener's granulomatosis died after he developed toxic megacolon and postoperative sepsis.

Liječ Vjesn 2009;131:4–9

Bubrezi su često zahvaćeni tijekom vaskulitisa. Glavna značajka vaskulitisa je upala stijenki krvnih žila. Stoga dijagnosticiranje vaskulitisa zahtijeva prepoznavanje znakova i simptoma upale krvnih žila. Klasifikacija Chapel Hill dijeli vaskulitise u tri skupine: vaskulitis velikih, srednje velikih i malih krvnih žila[1–3] (tablica 1).

Bubrezi su češće zahvaćeni u sindromu vaskulitisa malih krvnih žila udruženih s ANCA-protutijelima nego u vaskulitisima srednje velikih krvnih žila, dok je bolest bubrežnog parenhima izuzetno rijetka u vaskulitisima velikih krvnih žila.[4–7] Najčešća histološka promjena u bubrezima u bolesnika s ANCA-vaskulitisima je pauciimuni nekrotizirajući glomerulonefritis s polumjesecima. Ako se ne liječi, mortalitet je visok.

U ANCA-vaskulitise ubrajamo: Wegenerovu granulomatozu, mikroskopski poliangitis, Churg-Straussov sindrom i mikroskopski poliangitis ograničen na bubrege. Uključujemo ih u istu dijagnostičku kategoriju s vaskulitisom srednje velikih krvnih žila – nodoznim poliarteritisom jer su uz glomerule često zahvaćene i arterije[4] (tablica 2). Pažljiva evaluacija histoloških i kliničkih značajki važna je u prepoznavanju određenog oblika vaskulitisa.

Wegenerova granulomatoza oblik je vaskulitisa malih krvnih žila obilježen granulomima u području gornjeg i donjeg dišnog sustava te bubrega. Klinički se najčešće očituje rino-

* **Odjel za nefrologiju** (prof. dr. sc. Krešimir Galešić, dr. med.), **Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti** (prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles, dr. med.), **Odjel za patologiju, KB »Dubrava«, Zagreb** (doc. dr. sc. Danica Ljubanović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. K. Galešić, KB Dubrava, Interna klinika, 10 000 Zagreb, Av. G. Šuška 6, e-mail: kresog@kbd.hr

Primljeno 21. studenoga 2007., prihvaćeno 29. kolovoza 2008.

Tablica 1. *Klasifikacija vaskulitisa Chapel Hill*
Table 1. *Chapel Hill classification vasculitis*

Vaskulitis velikih krvnih žila/Large blood vessels vasculitis
- Takayasuov arteritis/Takayasu arteritis
- Temporalni arteritis/Temporal arteritis

Vaskulitis srednje velikih krvnih žila/Medium-sized blood vessels vasculitis
- Nodozni poliarteritis/Polyarteritis nodosa
- Kawasakijeva bolest/Kawasaki disease
- Izolirani angitis središnjega živčanog sustava /Central nerve system isolated angiitis

Vaskulitis malih krvnih žila/Small blood vessels vasculitis
- Purpura Henoch-Schönlein/Henoch-Schönlein purpura
- Esencijalna krioglobulinemija/Essential cryglobulinemia
- Hipersenzitivni vaskulitis/Hypersensitivity vasculitis
- Vaskulitis u sklopu autoimunih bolesti vezivnog tkiva /Connective tissue autoimmune disease vasculitis
- Vaskulitis kao posljedica virusnih infekcija/Viral vasculitis
- Vaskulitis udružen s ANCA-protutijelima – ANCA-vaskulitisi (Wegenerova granulomatoza, Churg-Straussov sindrom, mikroskopski poliangitis i mikroskopski poliangitis ograničen na bubrege) /ANCA antibodies associated vasculitis– ANCA associated vasculitides (Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, microscopic polyangiitis limited to kidney)

Tablica 2. *Bubrežne promjene u bolesnika s vaskulitisima*
Table 2. *The renal changes in patients with vasculitis*

Vrsta vaskulitisa Vasculitis	% bolesnika s bubrežnim promjenama Patients with renal changes (%)	Glomerulonefritis Glomerulonephritis	Promjene krvnih žila Renal vessels lesions
Polyarteritis nodosa Polyarteritis nodosa	40–90	rijetko rare	mikroaneurizme microaneurysms
Mikroskopski poliangitis Microscopic polyangiitis	80–90	prisutan present	vaskulitis 15–35% vasculitis 15–35%
Wegenerova granulomatoza Wegener's granulomatosis	75–85	prisutan present	vaskulitis 8% vasculitis 8%
Churg-Straussov sindrom Churg-Strauss syndrome	25–40	prisutan present	vaskulitis rijetko vasculitis rare

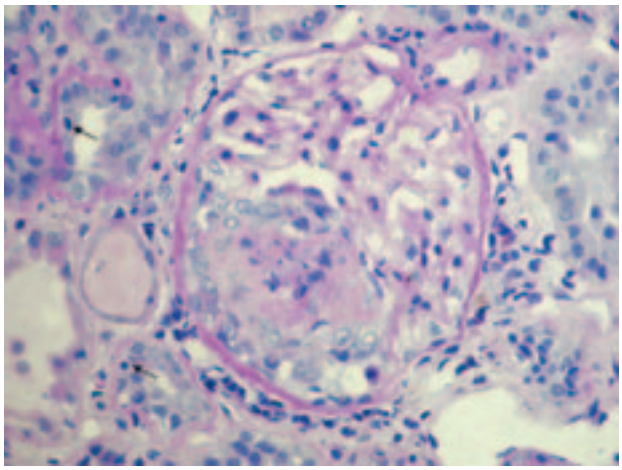
sinusitisima, plućnim krvarenjima, hematurijom i bubrežnom insuficijencijom.[8–11]

Mikroskopski poliangitis oblik je sistemskog vaskulitisa koji se klinički očituje hematurijom, bubrežnom insuficijencijom i plućnim krvarenjima, ali za razliku od Wegenerove granulomatoze, gornji dišni sustav nije zahvaćen.

Churg-Straussov sindrom alergijski je granulomatozni angitis koji se očituje astmom, bubrežnom insuficijencijom i nalazom eozinofilije. Bubrežne promjene su rjeđe nego u ostala dva tipa ANCA-vaskulitisa.

Mikroskopski poliangitis ograničen na bubrege oblik je ANCA-vaskulitisa ograničenog na bubrege, tj. bez zahvaćenosti drugih organa.

Nodozni poliarteritis je nekrotizirajući vaskulitis malih i srednje velikih arterija sa zahvaćanjem više organskih sustava. Bubrežne promjene u ovom tipu vaskulitisa su rijetke i nikad ne zahvaćaju glomerule. Zahvaćenost bubrega najčešće se klinički očituje makrohematurijom ili mikrohematurijom, umjerenom proteinurijom, sporoprogredirajućom bubrežnom insuficijencijom i hipertenzijom. Čest je razvoj aneurizmi bubrežnih arterija.



Slika 1. *Nekrotizirajući ANCA-glomerulonefritis (Wegenerova granulomatoza). Vidljiva je segmentalna nekroza sa sitnim celularnim polumjesecom. Ostatak glomerula je uredne morfologije. U intersticiju je prisutna upalna infiltracija uz tubulitis (strelice, PAS, ×400).*

Figure 1. *Necrotizing ANCA glomerulonephritis (Wegener's granulomatosis). A glomerulus shows segmental necrosis with small cellular crescent formation. The non-necrotic segments are histologically unremarkable. There is interstitial inflammation, including tubulitis (arrows, PAS, ×400).*

U skupini ANCA-vaskulitisa histološke promjene u bubregu ponajprije su po tipu pauciimunoga nekrotizirajućega glomerulonefritisa s polumjesecima (slika 1). Po učestalosti to je najčešći oblik brzo-progresivnog glomerulonefritisa.[12,13] Postotak glomerula zahvaćenih nekrozom i polumjesecima različit je od bolesnika do bolesnika, no u više od 50% bolesnika zahvaćeno je više od 50% glomerula. Često je upalni infiltrat prisutan u intersticiju bubrega, a u Wegenerovoj granulomatozi i Churg-Straussovu sindromu ponekad se nađu i granulomi u intersticiju. Arteriolitis, arteritis ili medularni angitis prisutni su u 10–20% bolesnika. Najčešće su zahvaćene interlobularne arterije.[14,15]

Većina bolesnika s pauciimunim tipom glomerulonefritisa ima prisutna ANCA-protutijela u krvi[16] (tablica 3). ANCA-protutijela su specifična protutijela na antigene u citoplazmatskim granulama neutrofilnih granulocita i lizosomima monocita. S pomoću indirektne imunofluorescentne mikroskopije mogu se razlučiti dva oblika ANCA-protutijela: citoplazmatska ANCA (c-ANCA) i perinuklearna ANCA (p-ANCA). Citoplazmatsko c-ANCA je protutijelo na proteinazu 3, a p-ANCA protutijelo na mijeloperoksidazu.[17] Titar ANCA-protutijela ne korelira uvijek s aktiv-

Tablica 3. *Prevalencija ANCA-protutijela u vaskulitisu malih krvnih žila*
Table 3. *The prevalence of ANCA-antibodies in small vessels vasculitis*

Tip vaskulitisa Vasculitis	c-ANCA %	p-ANCA %
Wegenerova granulomatoza Wegener's granulomatosis	85	10
Mikroskopski poliangitis Microscopic polyangiitis	14–45	45–80
Churg-Straussov sindrom Churg-Strauss syndrome	25	65
Mikroskopski poliangitis ograničen na bubrege Microscopic polyangiitis limited to kidney	10	60
Polyarteritis nodosa Polyarteritis nodosa	5	15

nosti bolesti. Oko 10% bolesnika s mikroskopskim poliangitisom i Wegenerovom granulomatozom nema prisutna ANCA-protutijela u cirkulaciji. Ti bolesnici obično su mlađe životne dobi, češće s nefrotskim sindromom i lošijom prognozom od bolesnika s prisutnim ANCA-protutijelima.[18]

Klinički se bubrežni vaskulitis najčešće očituje mikroskopskom hematurijom i/ili proteinurijom. U ranoj fazi vaskulitisa bubrežna funkcija može biti uredna, ali česta su nagla pogoršanja bubrežne funkcije te je stoga pravodobna dijagnoza vaskulitisa uz započeto liječenje izuzetno važna.

U radu su prikazani bolesnici s vaskulitisima i bubrežnim promjenama koji su liječeni na Odjelu nefrologije KB Dubrava. Prikazani su najvažniji klinički i histološki nalazi kod pojedinih tipova vaskulitisa te utjecaj tih nalaza na uspjeh liječenja i prognoze bolesti.

Bolesnici i metode

Retrospektivno su analizirani podatci petnaestero bolesnika s vaskulitisom i bubrežnom bolešću liječenih na Odjelu za nefrologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava. Prosječna dob bolesnika bila je 56,6 godina. Bolesnici s vaskulitisom klasificirani su prema klasifikaciji vaskulitisa Chapel Hill. Glomerulonefritis s polumjesecima definiran je prisutnošću polumjeseca u više od 50% glomerula u bioptatu bubrežnog tkiva.

Klinička obilježja i laboratorijski nalazi zabilježeni su pri dijagnosticiranju bolesti i tijekom praćenja bolesnika.

O zahvaćenosti gornjeg dijela dišnog sustava radilo se ako je klinički ili radiološki dijagnosticiran sinusitis, otitis media, nazalna kongestija i rinitis, dok se zahvaćenost donjega dišnog sustava očitovala: hemoptizom, plućnim krvarenjem, respiracijskom insuficijencijom i/ili radiološkim promjenama na plućima (infiltratima, nalazom nodusa ili kavitacija bez znakova infekcije). Protokol liječenja bio je ovakav: pulsovi glukokortikoida (maksimalno 1 gram/dan) tijekom tri uzastopna dana, potom metilprednisolonom u dozi 1 mg/kg tjelesne težine/dan peroralno uz postupno sniženje doze. Uz glukokortikoide primjenjivan je i ciklofosfamid u dozi 1,5–2 mg/kg tjelesne težine/dan. Bolesnici su liječeni navedenim imunosupresivima tijekom jedne godine, dok je manji dio pacijenata i nakon prve godine zbog aktivnosti bolesti liječen niskim dozama glukokortikoida. Nakon poboljšanja kliničkog stanja bolesnika i poboljšanja laboratorijskih nalaza postepeno je snižavana doza glukokortikoida. Plazmafereza je primijenjena u bolesnika s težom bubrežnom insuficijencijom, u bolesnika koji su dijalizirani i u bolesnika s plućnim krvarenjima. U dvoje bolesnika s nodoznim poliarteritisom učinjena je angiografija zbog sumnje na aneurizme bubrežnih arterija i visceralnih organa.

Za određivanje ANCA-protutijela u svih bolesnika primijenjena je metoda indirektne imunofluorescencije i ELISA. Aktivnost bolesti ocijenjena je visinom titra ANCA, nije određivana razina specifičnog antigena PR3, MPO-ANCA.

Statistička obrada podataka učinjena je Studentovim t-testom. Rezultati istraživanja izraženi su kao aritmetičke sredine (x) ± standardne devijacije (SD). Razlika među skupinama smatrana je statistički značajnom na razini od 95% ($p<0,05$).

Rezultati

Od petnaestero bolesnika s vaskulitisom, u šestero je dijagnosticiran mikroskopski poliangitis, u četvero Wegenerova granulomatoza, u troje nodozni poliarteritis, a u dvoje mikroskopski poliangitis ograničen na bubrege. Bolesnici, sedam muškaraca i osam žena, bili su u dobi od 36 do 77 godina, prosječne dobi 56,6 godina. Biopsija bubrega učinjena je u trinaestero bolesnika, a nije u dvoje bolesnika: jednog s nodoznim poliarteritisom i u bolesnice s mikroskopskim poliangitisom ograničenim na bubrege zbog kronične renalne insuficijencije i skvrčenih (smanjenih) bubrega (tablica 4).

Simptomi ili patološki nalazi od strane dišnog sustava bili su prisutni u devet od petnaest bolesnika. Zahvaćenost donjeg dijela dišnog sustava očitovala se najčešće hemoptizama. Gastrointestinalni simptomi su, također, bili česti (9 bolesnika), najčešće: abdominalna bol, proljevi, mučnine, a u jednog bolesnika dijagnosticiran je ulcerozni kolitis. Artritis/artralgije nađeni su u sedmero bolesnika. U troje bolesnika zabilježene su vaskulitične promjene na koži. Od ostalih simptoma bili su prisutni vrućica, gubitak tjelesne težine i neuropatija (u svo troje bolesnika s nodoznim poliarteritisom).

Od dvanaest bolesnika s pozitivnim ANCA-protutijelima, u petero su nađena c-ANCA, a u osmero p-ANCA. U jedne bolesnice s mikroskopskim poliangitisom bila su pozitivna i c-ANCA i p-ANCA, ali je titar p-ANCA bio značajno viši. ANCA su bila negativna u troje bolesnika, od kojih je u dvoje dijagnosticiran nodozni poliarteritis a u jednoga Wegenerova granulomatoza. Hematurija (češće mikrohematurija) bila je prisutna u svih bolesnika, a proteinurija u 14 bolesnika (raspon 1–8,8 grama/dan). Bubrežna insuficijencija je kod dijagnosticiranja bolesti bila prisutna u četrnaest bolesnika (vrijednosti kreatinina 215–1224 μmol/L), a samo u jednog bolesnika koncentracija kreatinina u krvi je kod postavljanja dijagnoze vaskulitisa bila granična (kreatinin 115 μmol/L).

U 11 bolesnika biopsijom bubrega dijagnosticiran je pauciimuni tip glomerulonefritisa s 20–100 polumjeseca. Polumjeseci su bili celularni, fibrocelularni a rjeđe fibrozni. U dvije bolesnice s nodoznim poliarteritisom u bioptatu bubrega nisu nađene histološke promjene u glomerulima, ali su u intersticiju nađeni obilni mononuklearni infiltrati i fibrinoidna nekroza stijenke kapilara.

Bolesnici su liječeni inicijalno pulsovima glukokortikoida uz peroralnu primjenu ciklofosfamida. U petero bolesnika učinjena je i plazmafereza, a osmero je u samom početku liječeno i dijalizom. U prosjeku je plazmafereza primjenjivana 5 do 8 puta, samo u jednog bolesnika s teškom kliničkom slikom Wegenerove bolesti, plazmafereza je primijenjena dva puta, budući da je pacijent brzo umro zbog toksičnog megakolona.

Bolesnici su dijalizirani 3–6 puta tijekom akutne faze bolesti, te je sedmero bolesnika nakon tri mjeseca do 3 godine završilo na kroničnom programu hemodijalize. U prvoj godini praćenja kompletna ili parcijalna remisija bolesti postignuta je u devetero bolesnika, a petero bolesnika je na programu dijalize zbog razvoja kronične bubrežne insuficijencije. Jedan bolesnik s Wegenerovom granulomatozom i ulceroznim kolitisom u kojeg se razvio toksični megakolon, zbog čega je bio operiran, umro je od sepse.

Rasprava

U radu su prikazani kliničko-patološki i laboratorijski nalazi petnaestero bolesnika s vaskulitisom i promjenama na bubrezima. Od petnaest bolesnika u jedanaestero je dijagnosticiran ANCA-pozitivan vaskulitis, u troje nodozni poliarteritis i u jednog bolesnika Wegenerova granulomatoza bez pozitivnih ANCA-protutijela.

Tablica 4. *Klinička i laboratorijska obilježja bolesnika s ANCA-vaskulitisom*
Table 4. *The clinical laboratory findings in patients with ANCA-vasculitis*

Pacijent Patient	Dob godine Age	Dijagnoza Diagnosis	c-ANCA-titar c-ANCA-titer	p-ANCA-titar p-ANCA-titer	Dišni sustav Respiratory organs	Zglobovi Joints	Gastroint. sustav Digestive tract	Koža Skin lesions	Kreatinin (μmol/l) bazalno Creatinine baseline level (μmol/l)	Kreatinin (μmol/l) nakon mjesec dana Creatinine level after one month (μmol/l)	Polumjeseci (% glomerula) Crescents (% of affected glomeruli)	Plazmafereza Plasmapheresis	Dijaliza Dialysis
1	66	Mikroskopski poliangitis Microscopic polyangiitis	+	+ 1:160	hemoptize hemoptysis	–	+	–	396	198	30	–	–
2	58	Poliarteritis nodoza Polyarteritis nodosa	–	–	–	+	+	–	215	95	biopsija nije učinjena biopsy was not performed	–	–
3	64	Mikroskopski poliangitis ograničen na bubrege Microscopic polyangiitis limited to kidney	–	+ 1:640	–	–	–	–	790	392	60	+	+
4	42	Mikroskopski poliangitis Microscopic polyangiitis	–	+ 1:640	hemoptize hemoptysis	–	+	–	815	455	80	+	+
5	67	Wegenerova granulomatoza Wegener's granulomatosis	+ 1:512	–	hemoptize hemoptysis	+	+	–	398	250	70	–	–
6	64	Mikroskopski poliangitis ograničen na bubrege Microscopic polyangiitis limited to kidney	–	+ 1:2560	–	–	–	–	377	200	biopsija nije učinjena biopsy was not performed	–	–
7	45	Mikroskopski poliangitis Microscopic polyangiitis	+ 1:160	–	–	–	–	–	115	110	35	–	–
8	64	Poliarteritis nodoza Polyarteritis nodosa	–	+ 1:2048	–	–	–	+	518	302	0	–	–
9	77	Mikroskopski poliangitis Microscopic polyangiitis	–	+ 1:160	hemoptiza hemoptysis	+	+	–	657	387	50	+	+
10	48	Wegenerova granulomatoza Wegener's granulomatosis	+ 1:1280	–	hemoptiza hemoptysis	+	+	+	239	130	50	–	–
11	68	Mikroskopski poliangitis Microscopic polyangiitis	–	+ 1:256	pleuralni izljev pleural effusion	–	–	–	1224	503	100	–	+
12	36	Wegenerova granulomatoza Wegener's granulomatosis	–	–	rinitis rhinitis	+	–	–	600	300	80	–	+
13	51	Poliarteritis nodosa Polyarteritis nodosa	–	–	–	+	+	–	802	374	0	–	+
14	51	Mikroskopski poliangitis Microscopic polyangiitis	–	+ 1:160	infiltrat pluća lung infiltrate	–	+	–	968	400	20	+	+
15	48	Wegenerova granulomatoza Wegener's granulomatosis	+ 1:280	–	plućni granulomi lung granuloma	+	+	+	900	378	100	+	+
									Srednja vrijednost 600,9 Arithmetic mean 600.9 SD 315,5	Srednja vrijednost 298,3 Arithmetic mean 298.3 SD 128,9			
									P<0,001				

Hipertenzija je čest nalaz u vaskulitisu.[4,5,7] U dvanaestero naših bolesnika utvrđena je arterijska hipertenzija, a samo troje bilo je normotenzivno**.** S obzirom na različita klinička očitovanja bolesti, ali s dominantnom zahvaćenosti bubrega koja se klinički očitovala mikrohematurijom i/ili proteinurijom odnosno bubrežnom insuficijencijom u trinaestero bolesnika učinjena je biopsija bubrega a u dvoje renalna angiografija.

Bubrežne promjene su česte i obično teškog stupnja u ANCA-vaskulitisima, a histološki se najčešće radi o pauciimunom tipu brzoprogresivnog glomerulonefritisa.[5–7,12–15]

Nedostatak ili oskudni depoziti na imunofluorescenciji ili u nalazu elektronske mikroskopije govore u prilog pauciimunom tipu glomerulonefritsa. U jedanaestero naših bolesnika s ANCA-pozitivnim vaskulitisom dijagnosticiran je pauciimuni tip glomerulonefritisa. Histološki, bili su u bioptatu bubrega tih jedanaestero bolesnika prisutni polumjeseci (zahvaćenost glomerula polumjesecima bila je 20––100%), pretežito celularni odnosno fibrocelularni a rjeđe fibrozni. Klinički se zahvaćenost bubrega u ovih bolesnika očitovala brzoprogresivnim glomerulonefritisom. Hauer i suradnici su u 173 bolesnika na osnovu bioptata bubrega utvrdili prisutnost celularnih polumjeseca u 45%, a fibroznih u 23% glomerula.[13] Postotak polumjeseca u naših bolesnika uključivši i fibrozne polumjesece iznosio je 85%, što upućuje na veću aktivnost bolesti u naših bolesnika.

U dvoje naših bolesnika u kojih nisu nađeni polumjeseci u glomerulima u histološkom nalazu bubrežnog bioptata dijagnosticiran je nodozni poliarteritis.

U histološkim nalazima bioptata bubrega svih naših bolesnika bile su prisutne promjene u intersticiju: umjerena do obilna infiltracija mononukleara, edem intersticija, umjerena do difuzna fibroza intersticija te tubularna atrofija, a u bolesnika s vrlo aktivnom Wegenerovom bolešću i krvarenje u intersticiju.

Sukladno našim nalazima i Hauer sa suradnicima opisuje slične promjene intersticija u bolesnika s ANCA-vaskulitisom i bubrežnim promjenama. Naime, oni navode infiltrate u intersticiju u 92% svojih bolesnika, pretežito infiltrate mononukleara uz prisutnost fibroze intersticija različitog stupnja u većine bolesnika.[13]

Važno je naglasiti da ne postoji patognomoničan histološki nalaz bubrega za bilo koji tip ANCA-vaskulitisa. U literaturi se nalaze podatci o češćem nalazu glomeruloskleroze, intersticijske fibroze i tubularne atrofije u mikroskopskom poliangitisu i mikroskopskom poliangitisu ograničenom na bubreg u usporedbi s Wegenerovom bolešću.[12] Moguće objašnjenje tomu je u kašnjenju s dijagnozom mikroskopskog poliangitisa budući da bolesnici s Wegenerovom granulomatozom zbog simptoma od strane dišnog sustava ranije zatraže liječničku pomoć.

Vaskulitis malih krvnih žila udruženih s ANCA najčešći je oblik vaskulitisa u odraslih osoba, dok je Henoch-Schönleinova purpura najčešći oblik vaskulitisa malih krvnih žila u djece. Nalaz ANCA-protutijela u vaskulitisima upućuju na moguću ulogu ovih protutijela u patogenezi bolesti.[16,17] ANCA-protutijela su heterogena skupina cirkulirajućih protutijela usmjerenih primarno protiv antigena u granulama neutrofila i lizosoma monocita. c-ANCA-protutijela usmjerena su protiv neutralne serinske proteinaze i javljaju se obično u Wegenerovoj granulomatozi, rjeđe se javljaju u Churg-Straussovoj bolesti i mikroskopskom poliangitisu. P-ANCA-protutijela su usmjerena ponajprije na mijeloperoksidazu (a mogu biti i na druge antigene, primjerice elastazu, lizozime, laktoferin, katepsin G i dr.) i obično su pozitivna u bolesnika s mikroskopskim poliangitisom (tablica 3). I neki lijekovi (propiltiouracil, hidralazin i D-penicilamin) mogu inducirati pojavu p-ANCA.[19]

Patofiziološka uloga ANCA-protutijela u vaskulitisima nije do kraja razjašnjena. Najvjerojatnije, ANCA-protutijela aktiviraju neutrofile, nakon čega slijedi oslobađanje kisikovih radikala, degranulacija i oslobađanje lizosomskih enzima kao što su elastaze, metaloproteinaze uključivši i antigene koji aktiviraju ANCA.[17] Oslobođeni produkti iz neutrofila su toksični za endotel. ANCA također povećavaju stvaranje citokina u neutrofilima, najviše interleukina-1β koji stimulira lokalni upalni proces. Odgovor neutrofila je pojačan i s pomoću TNF-α koji interferira između ANCA-protutijela i neutrofila.

U jedne naše bolesnice koja je godinama liječena propiltiouracilom dijagnosticirana je bubrežna bolest s već razvijenom bubrežnom insuficijencijom i visokim titrom p-ANCA pa smo pretpostavili da je bubrežni vaskulitis uzrokovan vjerojatno uzimanjem tog lijeka. Biopsija bubrega nije učinjena jer su bubrezi bili smanjeni. Klinički se zahvaćenost bubrega očitovala nefrotskim sindromom, mikrohematurijom i azotemijom uz već spomenuti visoki titar p-ANCA. Izostavljen je propiltiouracil i započeto liječenje glukokortikoidima i ciklofosfamidom.

Opisani su bolesnici i s ANCA-negativnim vaskulitisima.[18] Bolesnici s ANCA-negativnim vaskulitisima imaju manje izvanbubrežnih simptoma uključivši plućne, očne, ušne i nazalne simptome, i uglavnom su mlađe životne dobi. U troje naših bolesnika ANCA-protutijela bila su negativna: u dvoje bolesnika s poliarteritis nodosa i jednog bolesnika s Wegenerovom bolešću.

Uvriježeni način liječenja sistemskih vaskulitisa udruženih s ANCA jest primjena pulseva glukokortikoida s nastavkom uzimanja glukokortikoida peroralno i primjena ciklofosfamida najmanje dvije godine, odnosno barem godinu dana nakon postizanja remisije.[16]

Svi naši bolesnici liječeni su glukokortikoidima i ciklofosfamidom, a plazmafereza je primijenjena u petero naših bolesnika. U samom početku bolesti osmero bolesnika liječeno je i dijalizom zbog bubrežne insuficijencije.

Plazmafereza je učinkovita u liječenju bolesnika s pauciimunim tipom glomerulonefritisa (mikroskopski poliangitis, Wegenerova granulomatoza) budući da se tom metodom uklanjaju ANCA-protutijela i upalni medijatori iz plazme bolesnika.[9–11,16] Plazmafereza se prema rezultatima studija pokazala korisnom u liječenju vaskulitisa osobito kada je prisutno plućno krvarenje (hemoptiza) i uznapredovala bubrežna insuficijencija**.**

Nakon prve godine liječenja kompletna ili parcijalna remisija bolesti je postignuta u devetero bolesnika (60% bolesnika), a petero bolesnika nastavilo je liječenje dijalizom zbog razvoja kronične bubrežne insuficijencije. Slične rezultate dobili su Alexopoulos i sur. koji su pratili 34 bolesnika s ANCA-vaskulitisom i bubrežnim promjenama u prosjeku 20 mjeseci, što je nešto kraći period od našeg, a postotak remisija u navedenih autora iznosio je 70%.[6]

Rezistencija na liječenje najčešća je u bolesnika koji su prilikom dijagnoze bolesti imali visok serumski kreatinin, visok stupanj kroniciteta intersticija i glomerulosklerozu.[5–7,14,20] Novi pristupi u liječenju ANCA-vaskulitisa su primjena metotreksata, mikofenolata, etanercepta (anti-TNF-lijek) te rituksimaba (protutijela na CD20). Rituksimab je i adjuvantna terapija u liječenju Wegenerove granulomatoze uz dobre rezultate.[16,21–24]

Od 2007. godine u našoj Klinici, na Odjelu nefrologije i u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju aktivnost vaskulitisa procjenjujemo na osnovi BVAS-bodovanja (skora), što nismo sustavno radili prije pa u ovoj retrospektivnoj studiji nismo naveli ovaj danas općeprihvaćeni sustav bodovanja aktivnosti bolesti.[25]

LITERATURA

1. *Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K i sur.* Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. Arthritis Rheum 1994;37:187–92.
2. *Jennette JC, Falk RJ.* Small-vessel Vasculitis. N Engl J Med 1997; 337:1512–23.
3. *Mansi A, Opran A, Bosner P.* ANCA-associated small-vessels vasculitis. Am J Physician 2002;60:1615–20.
4. *Samarkos M, Loizou S, Vaiopoulos G, Davies KD.* The clinical spectrum of primary vasculitis. Sem Arthr Rheum 2005;35:95–111.
5. *Kaplan-Pavlovčić, Cerk K, Kvered R, Lindič J, Vizjak A.* Clinical prognostic factors of renal outcome in anti-neutrophil cytoplasmatic autoantibody (ANCA)-associated glomerulonephritis in elderly patients. Nephrol Dial Tranplant 2003;18:v5–v7.
6. *Alexopoulos E, Gionanlis L, Papayianni E, Kokolina E, Leontsini M, Memmos D.* Predictos of outcome in idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis (IRPGN). BMC Nephrology 2006;7:16.
7. *Hauer HA, Bajema IM, Hagen CH i sur.* Long-term renal injury in ANCA-associated vasculitis: an analysis of 31 patients with follow-up biopsies. Nephrol Dial Tranplant 2002;17:587–96.
8. *Aasard K, Bostad L, Hammerstrom J, Jorstad S, Iversen BM.* Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. Nephrol Dial Tranplant 2001;16:953–60.
9. *Sugimot T, Deji N, Kume S i sur.* Pulmonary-renal syndrome, diffuse pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis, associated with Wegener's granulomatosis effectively treated with early plasma exchange therapy. (DOI : 10.2169/internalmedicine.46.6070).
10. *Klemmer PJ, Chalemskulrat W, Michael S i sur.* Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. Am J Kidney Dis 2003;42:1149–53.
11. *Nguyen T, Martin MK; Indrikovs J.* Plasmapheresis for diffuse alveolar hemorrhage in a patient with Wegener's granulomatosis: case report and review of the literature. J Clin Apharesis 2005;20:230–4.
12. *Hauer A, Bajema IM, van Houwelingen HC.* Renal histology in ANCA-associated vasculitis: Differences between diagnostic and serologic subgroups. Kidney Int 2002;61:80–89.
13. *Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC i sur.* Long-term renal injury in ANCA-associated vasculitis: an analysis of 31 patients with follow-up biopsies. Nephrol Dial Tranplant 2002;17:587–96.
14. *Bajema IM, Hagen EC, Hermans J.* Kidney biopsy as a predictor for renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis. Kidney Int 1999;56:1751–8.
15. *Bajema IM, Hagen EC, Hansen BE.* The renal histopathology in systemic vasculitis: an international survey study of inter-and intra-observer agreement. Nephrol Dial Transplant 1996;11:1989–95.
16. *Belmont HM.* Treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. Bull NYU Hosp Joint Dis 2006;64:60–6.
17. *Passen P, Tervaert JWC, Hering P.* Mechanisms of vasculitis: How pauci-immune is ANCA-associated renal vasculitis. Nephron Exp Nephron 2007;105:e10–e16.
18. *Chen M, Yu F, Wang SX.* Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies-negative pauci-immune crescentic glomerulonephrits. J Am Soc Nephrol 2007;18:599–605.
19. *Wiik A.* Clinical and laboratory characteristics of drug-induced vasculitic syndromes. Arth Res Ther 2005;7:191–2.
20. *Hogan SL, Falk R, Chin H i sur.* Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmatic antibody-associated small-vessel vasculitis. Ann Intern Med 2005,143:621–31.
21. *Riccierci V, Valesini G.* Terapia della granulomatosi Wegener. Reumatismo 2004;56:69–76.
22. *Joy MS, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ, Nachman PH.* A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. Nephrol Dial Transpl 2005;20:2725–32.
23. *Ferrero AJ, Day CJ, Drayson MT, Savage CO.* Effective therapeutic use of rituximab in refractory Wegener's granulomatosis. Nephrol Dial Transpl 2005;20:622–5.
24. *Puechal X.* Antineutrophil cytoplasmatic antibody-associated vasculitis. Joint Bone Spine 2007;XX:1–9.
25. *Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ i sur.* Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. QJM 1994;87: 671–8.

UČESTALOST PRIJELOMA KUKA U HRVATSKOJ U PACIJENATA U DOBI OD 65 I VIŠE GODINA

HIP FRACTURE INCIDENCE IN CROATIA IN PATIENTS AGED 65 YEARS AND MORE

TANJA POTOČKI KARAČIĆ, BRANKO KOPJAR*

Deskriptori: Prijelomi kuka – epidemiologija; Hrvatska – epidemiologija

Sažetak. Uvod: Učestalost prijeloma kuka u Hrvatskoj nije dovoljno poznata, kao ni varijacije među regijama. Cilj našeg istraživanja bio je 1) procijeniti učestalost prijeloma kuka u Hrvatskoj i 2) analizirati razlike učestalosti između priobalne i kontinentalne Hrvatske. Metode: Slučajevi prijeloma kuka u 2003. godini u dobnoj skupini od 65 godina i više identificirani su iz nacionalne baze podataka bolničkih računa. Podaci o promatranoj populaciji dobiveni su iz popisa stanovništva Republike Hrvatske. Stopa učestalosti između priobalne i kontinentalne Hrvatske uspoređivana je metodom direktne standardizacije za dob i spol. Rezultati: Ustanovljen je 3.261 slučaj prijeloma kuka u 2003. godini, ili 4,70 slučajeva na 1.000 stanovnika (95% CI 4,54–4,87 na 1.000). Dobno i spolno standardizirana stopa učestalosti statistički je značajno veća <0,05) u kontinentalnoj (5,01 na 1.000, 95% CI 4,81–5,21 na 1.000) nego u priobalnoj Hrvatskoj (4,04 na 1.000, 95% CI 3,78–4,31 na 1.000). Zaključak: Učestalost prijeloma kuka u Hrvatskoj slična je onima u drugim europskim zemljama, ali niža nego na Skandinaviji. U priobalnoj Hrvatskoj učestalost je 20% niža u odnosu na kontinentalni dio. Uzroci ovih razlika zahtijevaju daljnje istraživanje.

* **Opća bolnica Sveti Duh, Zagreb** (Tanja Potočki Karačić, dr. med.), **University of Washington, Seattle, SAD** (prof. dr. sc. Branko Kopjar, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. T. Potočki Karačić, Josipa Mokrovića 6, 10 090 Zagreb, e-mail: tanja.potocki-karacic@zg.t-com.hr

Primljeno 3. siječnja 2008., prihvaćeno 3. srpnja 2008.

Descriptors: Hip fractures – epidemiology; Croatia – epidemiology

Summary. Introduction: Incidence of hip fractures in Croatia is unknown as well as regional variations. The aim of this study is to 1) estimate incidence of hip fractures in Croatia and, 2) analyze differences in the incidence between the coastal and the continental region of Croatia. Methods: Incident cases of hip fractures among people aged 65 years and more in 2003 were identified from the national hospital claims database. Population denominator data were obtained from the National Census statistics. Incidence rates between the coastal and the continental region were compared using the direct age and sex standardization method. Results: There were 3,261 incident cases of hip fractures in 2003, or 4.70 cases per 1,000 population (95% CI 4.54–4.87 per 1,000). Age and sex standardized incidence rate is statistically significantly higher (P<0.05) in the continental (5.01 per 1,000 population, 95% CI 4.81–5.21 per 1,000) than in the coastal region (4.04 per 1,000 population, 95% CI 3.78–4.31 per 1,000 population). Conclusion: Incidence of hip fractures in Croatia is similar to those in other European countries, but lower than in Scandinavia. We observed 20% lower incidence in the coastal region compared to the continental region of Croatia. The sources of this difference need further exploration.

Liječ Vjesn 2009;131:9–13

U dosadašnjim istraživanjima uočene su razlike u učestalosti prijeloma kuka u svijetu, kao i među pojedinim europskim zemljama.[1–3] Najviša učestalost u Europi zabilježena je u skandinavskim zemljama, a najniža u južnoj Europi.[1] U mediteranskoj regiji također nalazimo različitu učestalost među pojedinim zemljama, ali i razlike među regijama unutar pojedinih zemalja.[2] Raspoloživi podaci upućuju na to da manje razvijene zemlje, kao što su Poljska, Turska i zemlje bivše Jugoslavije, imaju nižu učestalost prijeloma kuka od visoko razvijenih zemalja.[1] Upitna je valjanost takvih zaključaka, a još manje su poznati uzroci eventualno značajnih varijacija. U Hrvatskoj su istraživanja prijeloma kuka[4] rijetka, kao i procjene učestalosti.

Hrvatsku možemo podijeliti u dva specifična dijela, priobalnu i kontinentalnu Hrvatsku. Naime, populacije tih dvaju dijelova razlikuju se po nekim karakteristikama. Priobalna Hrvatska ima blagu mediteransku klimu, dok kontinentalni dio ima hladniju kontinentalnu klimu. Nije poznato koje karakteristike priobalne i kontinentalne Hrvatske utječu na učestalost prijeloma kuka.

Metode

Koristili smo se podacima iz računa za bolnička liječenja ispostavljenih Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje (HZZO). HZZO je nositelj osnovnoga nacionalnog zdravstvenog osiguranja i gotovo svaki građanin osiguran je putem HZZO-a. Sve akutne bolnice u Hrvatskoj ugovaraju uslugu bolničkog liječenja pacijenata s HZZO-om i svaki otpust pacijenta s bolničkog liječenja rezultira ispostavljanjem računa (kao zahtjeva za refundaciju) HZZO-u.

Radi identificiranja slučajeva prijeloma kuka rabili smo sve račune za hospitalizirane pacijente dobi 65 i više godina, a koji su ispostavljeni između 1. siječnja i 31. prosinca 2003. godine. Među tim računima selektirali smo one koji su kao glavnu otpusnu dijagnozu imali prijelom vrata bedrene kosti, trohanterni ili suprahanterni prijelom kuka (MKB-10; šifra S72). Tom selekcijom dobivena su 5.552 slučaja. Isključili smo 1.990 slučaja iz »neakutnih« rehabilitacijskih bolnica i daljnji 301 slučaj, tj. račun za kratkoročne (do 60 dana) rehospitalizacije, pod pretpostavkom da do njih dolazi zbog komplikacija pri liječenjima prethodnog prijeloma. Preostali 3.261 slučaj bio je uključen u analizu kao slučajevi prijeloma kuka.

Iz podataka dobivenih iz popisa stanovništva 2001. godine[6] dobili smo, za svaku od 20 hrvatskih županija, 5-godišnju procjenu veličine dobno i spolno specifične populacije. Hrvatska je administrativno organizirana u 20 županija. Mi smo populaciju zemlje grupirali u 6 priobalnih i 14 kontinentalnih županija. Priobalne županije (Primorsko-goranska, Zadarska, Šibensko-kninska, Splitsko-dalmatinska, Istarska, Dubrovačko-neretvanska) imale su populaciju od 214.969 osoba životne dobi 65 godina i više. Kontinentalne županije (Zagrebačka s gradom Zagrebom, Krapinsko-zagorska, Sisačko-moslavačka, Karlovačka, Varaždinska, Koprivničko-križevačka, Bjelovarsko-bilogorska, Ličko-senjska, Virovitičko-podravska, Požeško-slavonska, Brodsko-posavska, Osječko-baranjska, Vukovarsko-srijemska, Međimurska) imale su populaciju od 478.571 osoba životne dobi 65 godina i više.

Statistika

Računali smo nacionalnu i regionalnu (obalnu i kontinentalnu) dobno i spolno specifičnu stopu učestalosti prijeloma kuka. Svaki slučaj bio je dodijeljen regiji u skladu s pacijentovim mjestom stanovanja, bez obzira na to u kojoj je bolnici pacijent liječen.

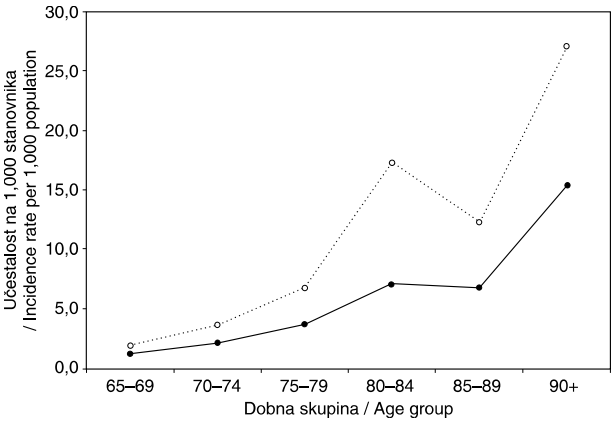
Intervali pouzdanosti procjena bili su računani s 95% preciznosti, i to metodom za računanje pouzdanosti intervala oko populacijskih stopa.[7] Nadalje, računali smo dobno i spolno standardiziranu učestalost prijeloma kuka za obalnu i kontinentalnu Hrvatsku primjenjujući metodu direktne standardizacije i rabeći kao standard ukupnu hrvatsku populaciju iz 2001. godine. Koristili smo software PEPI verziju 4.0 za dobivanje standardiziranih stopa i njihovih 95%-nih intervala pouzdanosti. Uspoređivanjem standardiziranih intervala pouzdanosti za priobalni i kontinentalni dio i utvrđivanjem njihova preklapanja testirana je statistička hipoteza da nema razlike u standardiziranim stopama učestalosti.

Rezultati

U Hrvatskoj je 2003. godine registriran 3.261 slučaj prijeloma kuka među osiguranicima dobi 65 godina i više, ili 4,70 na 1.000 stanovnika (95% CI 4,54–4,87 na 1.000), od toga 2.556 kod žena (6,00 na 1.000 žena, 95% CI 5,47–6,20 na 1.000 žena) i 705 kod muškaraca (2,66 na 1.000 muškaraca, 95% CI 2,47–2,86 na 1.000 muškaraca).

Slika 1. prikazuje dobno i spolno specifičnu učestalost prijeloma kuka. Učestalost kod žena je veća nego kod muškaraca u svim dobnim skupinama, a ukupna stopa pokazuje eksponencijalni rast. Neobičan je pad učestalosti među populacijom dobne skupine od 85 do 89 godina. Opća stopa učestalosti za kontinentalnu Hrvatsku bila je 4,93 na 1.000 stanovnika (95% CI 4,73–5,13 na 1.000 stanovnika), dok je za priobalnu Hrvatsku bila 4,20 na 1.000 stanovnika (95% CI 3,93–4,48 na 1.000 stanovnika).

Tablica 1. prikazuje dobno i spolno specifične stope učestalosti za ta dva dijela Hrvatske. Stope učestalosti među muškarcima bile su veće u kontinentalnoj nego u priobalnoj



Legenda / Legend: Prazni kružići – žene, puni kružići – muškarci / Open circles – women, full circles – men

Slika 1. *Dobno i spolno specifične učestalosti prijeloma kuka u Hrvatskoj 2003. g.*

Figure 1. *Age and sex-specific incidence rates of hip fractures in Croatia, 2003*

Hrvatskoj za sve ispitivane dobne skupine, statistički značajno za skupinu od 65 do 79 godina. Među ženama stope su također bile veće u kontinentalnoj u odnosu na priobalnu Hrvatsku, također za sve dobne skupine, statistički značajno u dobnoj skupini od 70 do 74 godine. Ukupna učestalost kod muškaraca statistički je značajno veća u kontinentalnoj nego u priobalnoj Hrvatskoj, dok se kod žena ukupna učestalost nije statistički značajnije razlikovala između ta dva dijela Hrvatske.

Konačno, ukupna dobno i spolno stadardizirana učestalost za kontinentalnu Hrvatsku bila je 5,01 na 1.000 stanovnika (95% CI 4,81–5,21 na 1.000 stanovnika), a za priobalnu Hrvatsku statistički značajno niža, 4,04 na 1.000 stanovnika (95% CI 3,78–4,31 na 1.000 stanovnika) ($p<0,05$).

Analiza svih slučajeva prijeloma kuka pokazuje prosječno vrijeme trajanja bolničkog liječenja 16,3 dana, a smrtnost u bolnici bila je 5,4%.

Rasprava

Učestalost prijeloma kuka manja je u priobalnoj nego u kontinentalnoj Hrvatskoj (dobno i spolno standardizirana učestalost od 4,04 u odnosu na 5,01 na 1.000 stanovnika). Značajna razlika posljedica je razlika u stopama učestalosti kod muškaraca (dobno i spolno standardizirana učestalost od 1,94 u odnosu na 3,01 na 1.000 stanovnika), posebno onih između 65 i 79 godina života (učestalost u dobnoj skupini od 65 do 69 godina: 0,82 u odnosu na 1,45, od 70 do 74 godine: 0,96 u odnosu na 2,69, a od 75 do 79 godina: 2,38 u odnosu na 4,41 na 1.000 stanovnika). Razlozi za takvu razliku u stopama učestalosti nisu jasni i naše nam istraživanje ne pruža informacije o njima. Čimbenici koji bi mogli pridonijeti tim razlikama jesu razlike u prehrani, izloženosti suncu i uvjetima snijega i leda. Priobalna populacija konzumira više plave ribe koja sadržava vitamin D, a također je izloženija suncu, što poboljšava metabolizam vitamina D koji ima važnu ulogu u metabolizmu kostiju te štiti od razvoja osteoporoze.[8] Poznato je da stopa učestalosti prijeloma kuka pokazuje sezonske varijacije, s većom učestalošću zimi, vezano sa zimskim uvjetima snijega i leda i većom učestalošću padova i ozljeda.[9] Priobalna Hrvatska s mediteranskom klimom ima sunčana i toplija ljeta te blage zime s temperaturom rijetko ispod ledišta, dok kontinentalna Hrvatska ima kontinentalnu klimu s hladnim i snježnim zimama.

Stopa učestalosti prijeloma kuka u našem istraživanju na hrvatskoj populaciji (4,7 na 1.000 stanovnika u dobnoj skupini iznad 65 godina, i to 2,66 za muškarce, a 6,00 za žene) slična je onima u razvijenim zapadnoeuropskim zemljama[1,10–13] (npr. u Engleskoj stopa na 1.000 stanovnika iznad 65 godina je 2,63 za muškarce, a za žene 7,70;[13] usporedive stope na 1.000 stanovnika u Hrvatskoj, Švicarskoj[10] i Belgiji[12] otprilike iznose u dobnoj skupini od 65 do 69 godina za muškarce 1,3, 1,4, 1,4, a za žene 1,9, 2,0, 1,9, u dobnoj skupini od 70 do 74 godine za muškarce 2,1, 1,9, 2,0, za žene 3,7, 4,5, 5,0, u skupini od 75 do 79 godina za muškarce 3,7, 3,5, 3,0, za žene 6,8, 7,6, 7,0, te u skupini od 80 do 84 godine za muškarce 7,2, 6,1 i 7,0, a za žene 17,3, 17,1,

Tablica 1. *Dobno i spolno specifične učestalosti prijeloma kuka na 1.000 stanovnika po regiji: kontinentalna i priobalna Hrvatska, 2003. g.*

Table 1. *Age and sex specific incidence of hip fractures per 1,000 population by region: continental and coastal Croatia, 2003*

Predmet analize Subjects	Kontinentalna Hrvatska/Continental Croatia				Priobalna Hrvatska / Coastal Croatia			
	Stanovništvo Population*	Broj ozljeda Number of injuries	Učestalost Incidence	95% C.I.	Stanovništvo Population	Broj ozljeda Number of injuries	Učestalost Incidence	95% C.I.
Muškarci / Men								
65–69	74.994	109	1,45	(1,19–1,75)	35.465	29	0,82	(0,55–1,17)
70–74	55.729	150	2,69	(2,28–3,16)	26.155	25	0,96	(0,63–1,39)
75–79	29.450	130	4,41	(3,70–5,22)	14.699	35	2,38	(1,68–3,27)
80–84	11.109	84	7,56	(6,07–9,31)	5.931	38	6,41	(4,60–8,69)
85–89	5.200	36	6,92	(4,93–9,47)	3.482	24	6,89	(4,52–10,08)
90+	1.617	27	16,70	(11,26–23,87)	1.277	18	14,10	(8,64–21,76)
Sve dobne skupine All ages	178.099	536	3,01	(2,76–3,28)	87.009	169	1,94	(1,66–2,26)
Žene / Women								
65–69	101.350	198	1,95	(1,69–2,25)	41.138	74	1,80	(1,41–2,26)
70–74	86.927	343	3,95	(3,54–4,39)	35.074	102	2,91	(2,37–3,53)
75–79	65.264	458	7,02	(6,39–7,79)	27.788	177	6,37	(5,48–7,36)
80–84	27.540	497	18,05	(16,52–19,67)	12.374	193	15,60	(13,52–17,90)
85–89	14.115	176	12,47	(10,74–14,40)	8.036	98	12,20	(9,96–14,78)
90+	5.276	150	28,43	(24,20–33,18)	3.550	90	25,35	(20,55–30,92)
Sve dobne skupine All ages	300.472	1.822	6,06	(5,79–6,35)	127.960	734	5,74	(5,33–6,17)

* Podaci prema popisu stanovništva 2001. g.[6] / According to 2001 census[6]

Tablica 2. *Dobno i spolno specifične učestalosti prijeloma kuka na 1.000 stanovnika u odabranim zemljama*[10,12,14,15]

Table 2. *Age and sex specific incidence of hip fractures per 1,000 population in selected countries*[10,12,14,15]

	Učestalost / Incidence				
	Hrvatska Croatia	Švicarska Switzerland	Belgija Belgium	Australija Australia	Norveška Norway
Muškarci / Men					
65–69	1,2	1,4	1,4	0,8	2,6
70–74	2,1	1,9	2,0	2,4	3,8
75–79	3,7	3,5	3,0	3,4	6,5
80–84	7,2	6,1	7,0	10,3	13,7
Žene / Women					
65–69	1,9	2,0	1,9	2,8	3,9
70–74	3,6	4,5	5,0	2,5	7,6
75–79	6,8	7,6	7,0	6,2	14,2
80–84	17,3	17,1	14,0	16,7	24,6

14,0), kao i stopama kod neeuropske bijele populacije (npr. Australija: za muškarce i žene stope na 1.000 stanovnika iznose u dobnoj skupini od 65 do 69 godina: 0,8 i 2,8, u skupini od 70 do 74 godine: 2,4 i 2,5, u skupini od 75 do 79 godina: 3,4 i 6,2, a u skupini od 80 do 84 godine: 10,3 i 16,7).[14] Stope u Hrvatskoj niže su od stopa u skandinavskim zemljama[1,15–17] (npr. Norveška: 13,3 na 1.000 stanovnika iznad 65 godina;[16] u Švedskoj i Hrvatskoj usporedive stope na 1.000 stanovnika u dobnoj skupini od 65 do74 godine su za muškarce 3,2 i 1,6, a za žene 3,2 i 2,7, za skupinu od 75 do 84 godine za muškarce 9,4 i 4,7, za žene 14 i 10, a u skupini iznad 85 godina za muškarce 17,3 i 9,1, za žene 43 i 17).[17] Tablica 2. daje pregledni prikaz nekih poznatih učestalosti.

Dobno i spolno specifične stope učestalosti prijeloma kuka populacije u Hrvatskoj analizirane u našoj studiji za poneke skupine više su nego dvostruko veće od usporedivih stopa zabilježenih u bivšoj Jugoslaviji 1984. godine,[1] kada je Hrvatska bila njezin dio (npr. za populaciju stariju od 80 godina stopa na 1.000 stanovnika za muškarce u Jugoslaviji iznosila je 4,87, a u Hrvatskoj iznosi 7,93; za žene u Jugoslaviji stopa je iznosila 6,71, a u Hrvatskoj je 16,98). Za to odstupanje ima više mogućih objašnjenja. Moguće je da je rizik od prijeloma kuka veći u Hrvatskoj nego u ostatku bivše države, no razloge vjerojatnije treba tražiti u sustavu registracije slučajeva, rutini skupljanja podataka i ograničenjima u tehnologiji obrade podataka pri utvrđivanju stanja u prethodnom istraživanju. S druge strane, učestalost prijeloma kuka u porastu je u nekoliko zemalja[16] i moguće je da je trenutačna učestalost u Hrvatskoj rezultat značajnog općeg trenda.

Stopa učestalosti prijeloma kuka u Hrvatskoj slijedi dobro utvrđene dobne i spolne obrasce karakterizirane eksponencijalnim rastom s dobi kod oba spola.[1,11,14,16] Međutim, nije jasno registrirano odstupanje od toga trenda u dobnoj skupini od 85 do 89 godina.

Svjesni smo i mogućih ograničenja našeg istraživanja. S jedne strane ono je bazirano na podacima iz administrativnih računa, te iako smo razvili i rabili složeni algoritam selektiranja slučajeva kako bismo ih identificirali, još uvijek mogu postojati pogreške zbog suvišnih i krivo klasificiranih podataka. Naš algoritam selektiranja ovisi o točnom kodiranju otpusnih dijagnoza. U vrijeme ovog istraživanja, kodiranje dijagnoza nije utjecalo na visinu bolničke naknade u Hrvatskoj tako da vjerojatno nisu postojali financijski motivi za krivo klasificiranje prvih dijagnoza. Mogući izvor pogrešaka je mogućnost dvostrukog brojenja slučajeva zbog ponovnih prijmova i premještaja u drugu bolnicu. Istraživanja iz drugih zemalja pokazuju da premještaji i ponovni prijmovi mogu predstavljati 10–20% otpusnih zapisa prijeloma kuka.[13,18,19] Do premještaja pacijenata može doći zbog složenosti prijeloma i potrebnog stupnja specijalističkog tretmana koji možda ne pruža pojedina bolnica te kod takvih slučajeva postoje višestruki otpusni zapisi (računi) za isti slučaj prijeloma. Neuspješno liječenje i komplikacije liječenja mogu pak voditi do ponovnog prijma, rezultirajući ponovno višestrukim zapisima za isti slučaj. Naš algoritam selektiranja slučajeva povezuje zapise među bolnicama, isključuje premještaje i pokušava isključiti ponovne prijmove isključujući kratkoročne ponovne hospitalizacije koje su vjerojatno uzrokovane istim osnovnim događajem. Koristeći se takvim algoritmom, mi smo isključili 8,5% zapisa. Unatoč našim nastojanjima, naša selekcija slučajeva vjerojatno sadržava određeni manji stupanj pogrešnog klasificiranja zbog ponovnih prijmova koji se događaju nakon određene granice od 60 dana nakon prvog prijma. Naime, 60-dnevnu granicu za isključenje koristili smo jer u svojim podacima ne možemo razlikovati ponovni prijam zbog istog prijeloma od prijma zbog novog prijeloma. S druge strane nije vjerojatno da bi se pogreške u klasifikaciji i višestrukoj registraciji istovrsnog događaja mogle razlikovati između bolnica koje opslužuju populaciju priobalne i kontinentalne Hrvatske te naše glavne spoznaje vjerojatno nisu ugrožene tim pogreškama. Napokon, zbog ograničene preciznosti kodiranja (samo do druge znamenke), nismo mogli istražiti specifične podvrste prijeloma bedrene kosti (cervikalni, trohanterni i suptrohanterni).

Konačno, učestalost prijeloma kuka u Hrvatskoj (4,7/1.000) slična je učestalosti u zemljama Zapadne Europe (npr. Engleska, Švicarska, Belgija), ali je niža nego u skandinavskim zemljama (npr. Norveška 13,3/1.000). Postoje značajne razlike u učestalosti prijeloma kuka između obalne (4,04/1.000) i kontinentalne regije (5,01/1.000). Te su razlike uglavnom posljedica razlika kod muškaraca u dobi od 65 do 79 godina. Za objašnjenje uzroka tih razlika potrebna su daljnja istraživanja.

LITERATURA

1. *Johnell O, Gullberg B, Allander E, Kanis JA.* The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources. MEDOS Study Group. Osteoporosis Int 1992;2:298–302.
2. *Elffors I, Allander E, Kanis JA i sur.* The variable incidence of hip fracture in southern Europe: the MEDOS Study. Osteoporosis Int 1994; 4:253–63.
3. *Schwartz AV, Kelsey JL, Maggi S i sur.* International variation in the incidence of hip fractures: cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for Research on Aging. Osteoporosis Int 1999;9:242–53.
4. *Pećina M, Smoljanović T, Cicvara-Pećina T, Tomek-Roksandić S.* Osteoporosis fractures in the elderly. Arh Hig Rada Toksikol 2007;58:41–7.
5. *Has B, Has-Schon E, Veber B, Mijatović Z.* Analysis of the incidence of fractures of the upper part of the femur in relation to age, sex, side of the body and type of fracture (in Croatian). Liječ Vjesn 1988;110:147–51.
6. *Central Bureau of Statistics www.*dzs.hr.2001.
7. *Rothman K.* Modern Epidemiology. Toronto: Brown and Company; 1986.
8. *Feskanich D, Willett WC, Colditz GA.* Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. Am J Clin Nutr 2003;77:504–11.
9. *Kopjar B, Nordhagen T.* »The patient slipped on the ice...«. Non-traffic related fractures among pedestrins, occurrence and seasonal variations (in Norwegian). Tidsskr Nor Laegeforen 1994;114:1209–11.
10. *Jequier V, Burnand B, Vader JP, Paccaud F.* Hip fracture incidence in the canton of Vaud, Switzerland, 1986–1991. Osteoporosis Int 1995;5: 191–5.

11. *Nydegger V, Rizzoli R, Rapin CH, Vasey H, Bonjour JP.* Epidemiology of fractures of the proximal femur in Geneva: incidence, clinical and social aspects. Osteoporosis Int 1991;2:42–7.
12. *Reginster JY, Gillet P, Gosset C.* Secular increase in the incidence of hip fractures in Belgium between 1984 and 1996: need for a concerted public health strategy. Bull World Health Org 2001;79:942–6.
13. *McColl A, Roderick P, Cooper C.* Hip fracture incidence and mortality in an English Region: a study using routine National Health Service data. J Pub Health Med 1998;20:196–205.
14. *Chang KP, Center JR, Nguyen TV, Eisman JA.* Incidence of hip and other osteoporotic fractures in elderly men and women: Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. J Bone Miner Res 2004;19:532–6.
15. *Falch JA, Ilebekk A, Slungaard U.* Epidemiology of hip fractures in Norway. Acta Orthop Scand 1985;56:12–6.
17. *Nungu S, Olerud C, Rehnberg L.* The incidence of hip fracture in Uppsala County. Change of time trend in women. Acta Orthop Scand 1993;64:75–8.
18. *Castro da Rocha FA, Ribeiro AR.* Low incidence of hip fractures in an equatorial area. Osteoporosis Int 2003;14:496–9.
19. *Joakimsen RM, Fonnebo V, Sogaard AJ, Tollan A, Stormer J, Magnus JK.* The Tromso study: registration of fractures, how good are self-reports, a computerized radiographic register and a discharge register? Osteoporosis Int 2001;12:1001–5.

* * *

Vijesti
News

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA ATEROSKLEROZU

organizira

SEDMI HRVATSKI KONGRES O ATEROSKLEROZI
s međunarodnim sudjelovanjem

u Malom Lošinju, hotel Aurora od 13. do 16. svibnja 2009. 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
– Zatajivanje srca
– Angiografija, ultrazvuk, CT, MR u procjeni ateroskleroze
– Nuklearna kardiologija
– Perkutana angioplastika, stentovi i td.
– Antiagregacijsko i trombolitičko liječenje
– Kirurško liječenje ateroskleroze koronarnih arterija
– Kirurško liječenje ateroskleroze perifernih žila
– Ateroskleroza i cerebrovaskularna bolest

Krajnji rok za primitak sažetaka je 15. ožujak 2009. 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 fax. 01-48-47-606
e-mail: top-tours@zg.t-com.hr

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

TAKO-TSUBO KARDIOMIOPATIJA; REVERZIBILNA DISFUNKCIJA LIJEVE KLIJETKE KOJA OPONAŠA AKUTNI INFARKT MIOKARDA SA ST-ELEVACIJOM

TAKO-TSUBO CARDIOMYOPATHY; REVERSIBLE LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION MIMICKING ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST-ELEVATION

VALENTINA SLIVNJAK, NENAD LAKUŠIĆ, DUŠKO CEROVEC, DAVOR RICHTER*

Deskriptori: Tako-Tsubo kardiomiopatija – dijagnostika, komplikacije, patofiziologija; Disfunkcija lijeve klijetke – dijagnostika, etiologija, patofiziologija; Infarkt miokarda – etiologija; Elektrokardiografija; Diferencijalna dijagnostika

Sažetak. Tako-Tsubo kardiomiopatija entitet je još uvijek nepoznate etiologije i nepotpuno razjašnjene patofiziologije koji se klinički manifestira naglo nastalom boli u prsima i/ili dispnejom kojoj obično prethodi epizoda emocionalnog ili fizičkog stresa. Češće se javlja kod žena u postmenopauzi. Elektrokardiografske promjene identične su kao kod akutnog infarkta miokarda sa ST-elevacijom, laboratorijski biljezi lezije miokarda obično su blago do umjereno povišeni, a koronarografijom se ne nalaze značajne patomorfološke promjene epikardijalnih koronarnih arterija. Ventrikulografski i ehokardiografski se vidi akinezija i baloniranje apeksa lijeve klijetke uz reduciranu istisnu frakciju što se obično normalizira unutar 2–4 tjedna od početka bolesti. Tako-Tsubo kardiomiopatija većinom ima dobru prognozu s bolničkim mortalitetom oko 1%. U radu su pregledno prikazane dosadašnje spoznaje o navedenom entitetu.

Descriptors: Tako-Tsubo cardiomyopathy – diagnosis, complications, physiopathology; Ventricular dysfunction, left – diagnosis, etiology, physiopathology; Myocardial infarction – diagnosis; Electrocardiography; Diagnosis, differential

Summary. Tako-Tsubo cardiomyopathy is still en entity of unknown etiology and pathophysiology which clinically manifests with sudden, severe chest pain and/or dyspnea. It is generally triggered by emotional or physical stress and most cases are reported in postmenopausal women. Electrocardiographic changes are similar to acute myocardial infarction with ST-elevation, laboratory markers of myocardial lesion are usually mild to moderately high, and coronary angiography shows no significant pathomorphological changes of epicardial coronary arteries. Ventriculography and echocardiography show reversible akinesis and ballooning of the left ventricular apex with reduced ejection fraction which is usually normalized within 2–4 weeks. Generally, Tako-Tsubo cardiomyopathy has a good prognosis, in – hospital mortality rate is about 1%. In this article, we present a review about todays knowledge on Tako-Tsubo cardiomyopathy.

Liječ Vjesn 2009;131:14–17

Tako-Tsubo kardiomiopatija (TTK, kardiomiopatija lijeve klijetke ventrikulografski slične boci za hvatanje hobotnica) entitet je još uvijek nepoznate etiologije i nepotpuno razjašnjene patofiziologije koji se klinički manifestira naglo nastalom boli u prsima i/ili dispnejom kojoj obično prethodi epizoda emocionalnog ili fizičkog stresa. Elektrokardiografske (EKG) promjene oponašaju akutni infarkt miokarda sa ST-elevacijom (STEMI; engl. ST-elevation myocardial infarction), a koronarografijom se ne dokažu značajne patomorfološke promjene epikardijalnih koronarnih arterija.

Entitet se znatno češće javlja u žena nego u muškaraca (7:1), i to u žena u menopauzi prosječne dobi oko 60 godina. Podaci se odnose na japansku populaciju, a gotovo jednaki su dobiveni u kasnije provedenim istraživanjima u Europi i Americi.[1,2] Stvarna prevalencija TTK u ukupnoj populaciji nije poznata. Analize pojavnosti TTK većinom su provedene na populaciji bolesnika koja se klinički i EEG-ski prezentirala kao akutni STEMI te je invazivno obrađena i ona se kreće između 1,7 i 2,2%.[3,4] Rizični čimbenici za pojavu entiteta nisu definirani, no kod većine opisanih slučajeva postoji značajan rizični profil za koronarnu bolest,[5] što još više u dijagnostičkom algoritmu zavodi u smjeru postavljanja dijagnoze STEMI. U gotovo 100% slučajeva pojavi TTK prethodi epizoda emocionalnog, fizičkog ili psihičkog stresa.[6,7] Opisani su slučajevi TTK nakon iznenadne smrti bliske osobe, prometnih nesreća, raznih oblika zlostavljanja u obitelji, poslovnih neuspjeha, astmatskog napadaja, ezofagogastroduodenoskopije, nakon spolnog čina i dr.[1,3,8–10]

TTK je prvi put opisan u Japanu[1] kao sindrom prolazne disfunkcije lijeve klijetke s kliničkom slikom akutno nastale boli u prsima, EKG promjenama i laboratorijskim biljezima lezije miokarda koji su upućivali na STEMI. Budući da je ventrikulografski lijeva klijetka kod bolesnice izgledala kao boca za hvatanje hobotnica u Japanu, autori su sindrom nazvali *»Tako-Tsubo«* kardiomiopatija (»tako« na japanskome znači hobotnica, a »tsubo« boca).[1] Do 2000. godine entitet je opisivan samo u Japanu, a danas se sve više prepoznaje i opisuje u Europi i Americi. Osim naziva TTK, u literaturi se navodi i kao: reverzibilna stresna kardiomiopatija, akutno baloniranje apeksa lijeve klijetke, sindrom »slomljenog« srca (engl. broken heart syndrome), ampulskih kardiomiopatija.

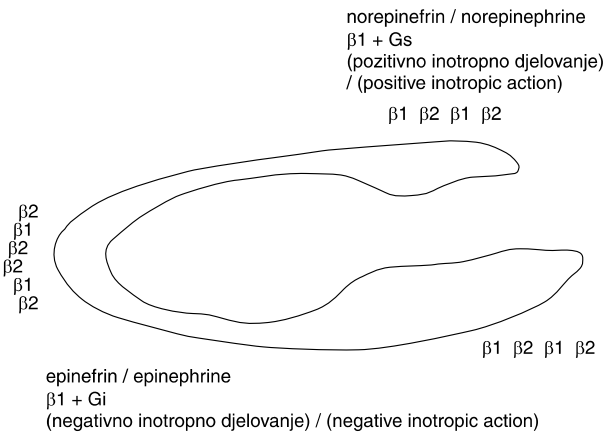
* **Odjel za bolesti srca i krvnih žila, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju, Krapinske Toplice** (Valentina Slivnjak, dr. med.; dr. sc. Nenad Lakušić, dr. med.; dr. sc. Duško Cerovec, dr. med.), **Specijalna bolnica za kardiologiju i kardiovaskularnu kirurgiju Magdalena, Krapinske Toplice** (Davor Richter, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. N. Lakušić, Odjel za bolesti srca i krvnih žila, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju, Gajeva 2, 49 217 Krapinske Toplice, e-mail: nenad.lakusic@post.t-com.hr

Primljeno 18. listopada 2007., prihvaćeno 23. rujna 2008.

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

Vodeći simptom TTK u većini slučajeva je naglo nastala jaka bol u prsima i/ili dispneja, a može se manifestirati i kao sinkopa, kardiogeni šok ili maligna srčana aritmija.[3] U EKG-u se vide promjene kao kod STEMI, odnosno značajna ST-elevacija obično u prekordijalnim odvodima. Elevacija u EKG-u obično perzistira nekoliko sati nakon čega dolazi do njezine regresije uz kasniju pojavu dubokih negativnih T-valova u većini ili svim prekordijalnim odvodima (slika 2.).[16] Negativni T-valovi mogu perzistirati i do nekoliko mjeseci od početka simptoma.[17] Oni se obično produbljuju, prvi vršak produbljivanja prati se nakon otprilike tri dana, a drugi nakon 2–3 tjedna.[18] Uz produbljivanje T-valova postoji i prolongacija QTc-intervala kod TTK značajno veća nego kod STEMI.[18] U manjem broju slučajeva opisuje se i formiranje Q-zubaca u prekordijalnim odvodima.[2,3] Laboratorijski biljezi lezije miokarda (troponin I, izoenzim CK-MB) obično su blago do umjereno povišeni i njihova vršna koncentracija bilježi se unutar 6–12 sati od početka



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


a) elevacija ST-segmenta u prekordijalnim odvodima V3-V6
ST-segment elevation in precordial leads V3-V6


b) regresija elevacije ST-segmenta u prekordijalnim odvodima
regression of ST-segment elevation in precordial leads


c) negativni T-valovi u prekordijalnim odvodima
negative T waves in precordial leads

Slika 2. *Dinamika EKG promjena kod Tako-Tsubo kardiomiopatije*
Figure 2. *Dynamics of ECG changes in Tako-Tsubo cardiomyopathy*

simptoma.[2] Koronarografijom se ne nađu značajne patomorfološke promjene na epikardijalnim koronarnim žilama, ili su nađene promjene neznačajne (stenoza manja od 50%). Ventrikulografski i ehokardiografski vidi se prethodno opisan oblik lijeve klijetke kao rezultat akinezije i baloniranja apeksa te normokinezije do hiperkinezije bazalnih i srednjih segmenata lijeve klijetke. Istisna frakcija je redovito blaže do umjereno snižena. Navedene promjene su reverzibilnog karaktera i obično se unutar 2–4 tjedna potpuno normaliziraju.[2,3] Osim opisane »tipične« kinetike lijeve klijetke u sklopu TTK, u literaturi je opisana varijanta TTK kod koje se prati akinezija bazalnih segmenata lijeve klijetke i hiperkinezija apeksa, a naziva se »obrnuta« TTK.[1,19]

Za dijagnozu »prave« TTK trebaju biti zadovoljeni određeni kriteriji. Danas su prihvaćeni kriteriji Mayo klinike: EKG promjene kao kod STEMI, normalan koronarogram, prolazna akinezija ili diskinezija stijenki lijeve klijetke te isključenje bilo kakve traume glave, intrakranijalnog krvarenja, feokromocitoma i druge kardiomiopatije.[1] Prema tome, u slučaju postojanja bilo kojeg od kriterija isključenja ne radi se o »pravoj« TTK, već o kardiomiopatiji nalik TTK (engl. Tako-Tsubo like cardiomyopathy). U literaturi je najčešće opisana u sklopu subarahnoidalnog krvarenja nakon rupture aneurizme,[20–22] ali i nakon drugih akutnih ozljeda središnjega živčanog sustava.[23–25] Opisana je i u bolesnika s feokromocitomom kod kojih su i češći recidivi,[26] što govori u prilog da katekolamini imaju bitnu ulogu u mehanizmu njezina nastanka. Pojava recidiva »prave« TTK je oko 3,5%.[3] I sami smo nedavno u kliničkom radu imali slučaj

52-godišnje bolesnice s TTK kompliciran sekundarnim intrakranijalnim krvarenjem.[16]

TTK sama po sebi ne zahtijeva nikakvo specifično liječenje. Prema studiji Fazija i sur.[27] nije bilo razlike u kliničkom tijeku, pojavi komplikacija i konačnom ishodu kod bolesnika s TTK koji su tretirani lijekovima (ACE-inhibitori, blokatori beta-adrenergičkih receptora, antagonisti kalcijskih kanala, acetilsalicilna kiselina) i onih koji su dobivali placebo. Prema tome, TTK zahtijeva samo simptomatsko liječenje. Kada se razviju komplikacije kao što su srčano popuštanje, kardiogeni šok, maligne srčane aritmije, dinamička opstrukcija izgonskog trakta lijeve klijetke, formiranje tromba u lijevoj klijetki sve do najtežih komplikacija poput rupture srca, tada se poduzima aktivno intenzivno liječenje. Najčešća komplikacija je srčano popuštanje bez plućnog edema, ostale su komplikacije znatno rjeđe.[2] Prema najnovijim istraživanjima, u terapiji komplikacija koje ugrožavaju hemodinamiku ne preporučuje se primjena pozitivnih inotropnih lijekova, posebice dobutamina, jer će on još više preko kompleksa beta 2-receptora s Gi-proteinom pojačati negativni inotropni učinak na miocite u srčanom vršku. Također se ne preporučuje ni primjena beta-blokatora koji potiču promjenu kompleksa beta 2-receptora s Gs-proteinom u kompleks beta 2-receptora s Gi-proteinom i na taj način također pojačavaju negativni inotropni učinak na miocite u srčanom vršku. Pretpostavlja se da bi se u težim kliničkim slučajevima najizglednija hemodinamska stabilnost mogla postići primjenom intraaortalne balonske pumpe te intravenskom primjenom levosimendana, a u najtežim slučajevima »mehaničkom lijevom klijetkom«.[12]

Generalno gledajući, TTK ima dobru prognozu; radi se o prolaznoj disfunkciji lijeve klijetke, komplikacije kliničkog tijeka bolesti su rijetke, bolnički mortalitet je nizak, prema nekim izvještajima oko 1%,[3] ne zahtijeva nikakvo specifično liječenje, na kliničarima je dakle »samo« da je prepoznaju. Jer ako je ne prepoznaju i tretiraju bolesnike kao STEMI, a nalaze se u ustanovi gdje nije moguće učiniti urgentnu invazivnu kardiološku obradu, tada je takav bolesnik, ako nema kontraindikacija, kandidat za primjenu fibrinolitičke terapije,[28] što svakako može izazvati neželjene nuspojave u obliku krvarenja koja mogu imati i fatalne posljedice. Prema tome, dijagnosticiranje TTK u centrima gdje se rutinski izvodi invazivna kardiološka obrada ne bi trebalo biti veći problem ako koronarografija pokaže uredan nalaz epikardijalnih koronarnih arterija i ventrikulografija tipičan oblik lijeve klijetke. Problem su, kako je već navedeno, bolesnici kojima iz bilo kojeg razloga invazivna kardiološka obrada nije dostupna te se na temelju jasne kliničke slike i EKG promjena liječe kao STEMI, bilo fibrinolitičkom, bilo antikoagulantnom i/ili antiagregacijskom terapijom i na taj se način nepotrebno izlažu riziku od neželjenih nuspojava navedene terapije koje mogu biti i fatalne. Osim toga, neprepoznata TTK može kod bolesnika rezultirati nepotrebnom dugoročnom medikamentnom terapijom koronarne bolesti.

Prema mišljenju brojnih kliničara, TTK nije novi medicinski fenomen, radi se o entitetu koji je postojao i ranije, ali nije bio prepoznat zbog nerazvijenih i nedostupnih dijagnostičkih metoda. Danas, kada je invazivna kardiologija napredovala i kad je znatno dostupnija u rutinskoj praksi, moguće je entitet prepoznati i dijagnosticirati. Zato broj opisanih slučajeva iz dana u dan u svijetu raste.[1]

Zaključno, TTK je entitet koji svakako treba uvrstiti u diferencijalnu dijagnozu STEMI, osobito kod žena u menopauzi s prethodno značajnom epizodom stresa u anamnezi. Radi se o kardiomiopatiji s dobrom prognozom koja ne zahtijeva specifično liječenje, bitno ju je prepoznati i na taj način spriječiti nepotrebnu medikamentnu terapiju. Osim na »pravu« TTK treba misliti i na kardiomiopatiju nalik TTK koja se pojavljuje u sklopu intrakranijalnog krvarenja, raznih oblika trauma glave i feokromocitoma. U skladu s tim, kod bolesnika sa suspektnom TTK treba misliti i na gore navedena klinička stanja te prema tome planirati daljnje dijagnostičke i terapijske postupke.

LITERATURA

1. *Fricker J.* Cardiologists search for the answer to the riddle of the octopus bottle. ESC Science News. www.escardio.org/vpo/News/Scientific/wcc-tako-tsubo-syndrome-feature
2. *Bybee KA, Kara T, Prasad A i sur.* Systematic review: Transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. Ann Intern Med 2004;141:858–65.
3. *Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E.* Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. Eur Heart J 2006;27:1523–9.
4. *Wedekind H, Moller K, Scholz KH.* Tako-tsubo cardiomyopathy. Incidence in patients with acute coronary syndrome. Herz 2006;31:339–46.
5. *Stollberger C, Finsterer J, Schneider B.* Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction: Clinical presentation, instrumental findings, additional cardiac and non-cardiac diseases and potential pathomechanisms. Minerva Cardioangiol 2005;53:139–45.
6. *Iqbal MB, Moon JC, Guttmann OP, Shanahan P, Goadsby PJ, Holdright DR.* Stress, emotion and the heart: tako-tsubo cardiomyopathy. Postgrad Med J 2006;82:e29.
7. *Virani SS, Khan AN, Mendoza CE, Ferreira AC, deMarchena E.* Takotsubo cardiomyopathy, or broken-heart syndrome. Tex Heart Inst J 2007; 34:76–9.
8. *Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T i sur.* Tako-tsubo cardiomyopathy after automobile accident. Int J Cardiol 2007;16:e16–8.
9. *Markwirth T, Hennen B.* Tako-tsubo cardiomyopathy: a differential diagnosis of acute coronary syndrome. Dtsch Med Wochenschr 2006; 131:737–9.
10. *Tomcsanyi K, Marosi A, Arabadzisz K, Zsoldos A, Bozsik B.* Tako-tsubo syndrome associated with sexual intercourse. Int J Cardiol 2007;121: e28–9.
11. *Nef HM, Mollmann H, Kostin S i sur.* Tako-tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. Eur Heart J 2007;28:2456–64.
12. *Lyon AR, Rees PSC, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE.* Stress (Takotsubo) cardiomyopathy – a novel patophysiological hypothesis to explain catecholamine – induced acute myocardial stunning. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008;5:22–9.
13. *Buchholz S, Rudan G.* Tako-tsubo syndrome on the rise: a review of the current literature. Postgrad Med J 2007;83:261–4.
14. *Bahlmann E, Schneider C, Krause K, Pankuweit S, Harle T, Kuck KH.* Tako-tsubo cardiomyopathy (apical ballooning) with parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy. Int J Cardiol 2007;116:e18–21.
15. *Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T i sur.* Myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2003;41:743–8.
16. *Slivnjak V, Lakušić N, Richter D, Cerovec D.* Stress cardiomyopathy with ST-segment elevation of the anterolateral location complicated by a secondary massive intracranial bleeding. Int J Cardiol 2008, u tisku.
17. *Stollberger C, Finsterer J, Schneider B.* Transient left ventricular dysfunction (takotsubo phenomen): findings and potential pathophysiological mechanisms. Can J Cardiol 2006;22:1063–8.
18. *Kirusu S, Inoune I, Kawagoe T i sur.* Time course of electrocardiographic changes in patients with takotsubo syndrome: comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. Circ J 2004;68:77–81.
19. *Kurisu S, Inoune I, Kawagoe T i sur.* Variant form of takotsubo cardiomyopathy. Int J Cardiol 2007;119:e56–8.
20. *Lee VH, Connolly HM, Fulgham JR, Manno EM, Brown RD Jr, Wijdicks EF.* Takotsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an underappreciated ventricular dysfunction. J Neurosurg 2006;105:264–70.
21. *Deininger MH, Radicke D, Buttler J, Scheufler KM, Freiman T, Zentner JF.* Takotsubo cardiomyopathy: reversible heart failure with favourable outcome in patients with intracerebral hemorrhage. Case report. J Neurosurg 2006;105:465–7.
22. *Ono Y, Kawamura T, Ito J, Kanayama S, Miura T, Kikuchi F.* Ampulla (takotsubo) cardiomyopathy associated with subarachnoid hemorrhage worsening in the late phase of vasospasm – case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 2004;44:72–4.

23. *Ako J, Sudhir K, Farouque HM, Honda Y, Fitzgerald PJ.* Transient left ventricular dysfunction under severe stress: brain-heart relationship revisited. Am J Med 2006;119:10–7.
24. *Lee VH, Oh JK, Mulvagh SL, Wijdicks EF.* Mechanisms in neurogenic stress cardiomyopathy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care 2006;5:243–9.
25. *D'Aloia A, Vizzardi E, Faggiano P, Fiorina C, Cas LD.* Intracranial bleeding mimicking an extensive acute myocardial infarction with reversible apical ballooning and systolic left ventricular dysfunction. A case report. Monaldi Arch Chest Dis 2007;68:44–7.
26. *Spes C, Knape A, Mudra H.* Recurrent tako-tsubo-like left ventricular dysfunction (apical ballooning) in a patient with pheochromocytoma – a case report. Clin Res Cardiol 2006;95:307–11.
27. *Fazio G, Pizzuto C, Barbaro G i sur.* Chronic pharmacological treatment in takotsubo cardiomyopathy. Int J Cardiol 2008;127:121–3.
28. *The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology.* Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2003;24:28–66.

* * *

Vijesti
News

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA UROGENITALNE I SPOLNO PRENOSIVE INFEKCIJE

organizira

1. HRVATSKI KONGRES O UROGENITALNIM I SPOLNO PRENOSIVIM INFEKCIJAMA
s međunarodnim sudjelovanjem

Grand hotel 4 opatijska cvijeta, Opatija
5.-7. lipnja 2009.

pokrovitelj
Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske

Teme:

1. Infekcije mokraćnog sustava
2. Infekcije genitalnog sustava žene
3. Prostatitis, epididimitis i orhitis
4. Infekcije uzrokovane humanim papilomavirusima
5. HIV/AIDS
6. Hepatitis kao spolno prenosiva bolest
7. Infekcije uzrokovane klamidijom trahomatis
8. Klasične spolno prenosive bolesti
9. Perinatalne infekcije
10. Sprječavanje spolno prenosivih infekcija
11. Bolničke urogenitalne infekcije
12. Slobodne teme

Opće informacije, registracija, hotelski smještaj, prijevoz:

ULIX putnička agencija, Miramarska 26, 10000 Zagreb
tel.: ++385 1 615-4090; fax: ++385 1 615-4092; e-mail: kongresi@ulixtravel.com

Više o kongresu na adresi: www.hdugi2009.com

VISOKOREZOLUTNI B-MOD I DOPLERSKI ULTRAZVUK U DIJAGNOSTICI CROHNOVE BOLESTI

HIGH RESOLUTION B-MODE AND DOPPLER ULTRASOUND IN DIAGNOSTIC EVALUATION OF CROHN'S DISEASE

IVICA SJEKAVICA, VINKA BARBARIĆ-BABIĆ, MARKO KRALIK, ŽELJKO KRZNARIĆ, RANKA ŠTERN-PADOVAN*

Deskriptori: Crohnova bolest – ultrasonografija; Dopler ultrasonografija – metode

Sažetak. U evaluaciji proširenosti i komplikacija te pri određivanju stupnja aktivnosti Crohnove bolesti rabe se raznovrsne dijagnostičke metode s primjenom ionizirajućeg zračenja. U našem svakodnevnom radu visokorezolutni B-mod i doplerski ultrazvuk s procjenom zadebljanja i hiperemije stijenke crijeva te mjerenjima indeksa otpora u muralnim arterijama, kao i prikazom ekstramuralnih promjena, pokazao se vrijednim dijagnostičkim oruđem u otkrivanju, procjeni aktivnosti i praćenju bolesnika s Crohnovom bolesti. Time se smanjuje izlaganje bolesnika ionizirajućem zračenju, što je od izuzetne važnosti jer bolest zahvaća pretežno mlađu populaciju.

Descriptors: Crohn disease – ultrasonography; Ultrasonography, doppler – methods

Summary. Evaluation of extension and complications as well as assessment of Crohn's disease activity, include different diagnostic methods, of which many utilize ionizing radiation. In our routine work, high resolution B-mode and Doppler ultrasound with measurements of bowel wall thickness and hyperemia, as well as calculation of resistance index of mural arteries and visualisation of extramural changes, represent valuable diagnostic tools in screening, assessment of disease activity, and follow up of the patients with Crohn's disease. Therefore, we reduce the use of ionization radiation in diagnostic workup, which is particulary important considering the fact that Crohn's disease predominantly affects young patients.

Liječ Vjesn 2009;131:18–21

Crohnova bolest (CB) karakterizirana je nepredvidljivim kliničkim tijekom s čestim egzacerbacijama i remisijama kao i evaluacijama statusa bolesti te time predstavlja složen dijagnostički problem.[1,2] Procjena aktivnosti, proširenosti i komplikacija CB-a nuždan je preduvjet za odabir terapije i prognozu daljnjeg tijeka bolesti.[3,4] Dijagnostički postupci u evaluaciji CB-a, uključujući procjenu aktivnosti, obuhvaćaju raznovrsne radiološke i neradiološke metode.

U neradiološke dijagnostičke postupke ubrajaju se klinički indeksi aktivnosti (Crohn's Disease Activity Index – CDAI), laboratorijski parametri, endoskopske pretrage (gastroskopija, enteroskopija, kolonoskopija, do najnovije vizualizacije probavne cijevi pomoću kapsule), te scintigrafske metode.[5–8] Radiološki dijagnostički postupci uključuju konvencionalne radiološke metode (pasaža gastroduodenuma i tankog crijeva, irigografija) te novije tehnike slojevnog snimanja poput visokorezolutnog ultrazvuka s uporabom doplera, kompjutorizirane tomografije (computed tomography – CT) i magnetske rezonancije.[9–13]

Dosadašnji algoritam obrade ovih pretežno mladih bolesnika, zbog učestalih procjena proširenosti, komplikacija te određivanja stupnja aktivnosti bolesti, obuhvaćao je čitav niz navedenih dijagnostičkih metoda s primjenom ionizirajućeg zračenja.

Tehnološki napredak, te sve veće iskustvo radiologa, čini visokorezolutni ultrazvuk sve zastupljenijom metodom u dijagnostici upalnih bolesti crijeva, čime se znatno pridonosi smanjenju izlaganja bolesnika ionizirajućem zračenju.[14]

Prikaz metode

Prvobitna primjena doplera u procjeni aktivnosti Crohnove bolesti obuhvaćala je mjerenja različitih doplerskih parametara u arteriji mezenterici superior (AMS).[15–17] Pažnja istraživača usmjerava se također na direktnu ultrazvučnu morfološku i doplersku analizu crijevne stijenke zahvaćene bolešću.[9,14,18] Ovu smo metodu evaluirali kod bolesnika s različitom aktivnosti CB-a pa donosimo pojedinosti o tehnici izvođenja pregleda crijevnih vijuga visokofrekventnim B-mod i doplerskim ultrazvukom, kao i o značenju i tumačenju pri pregledu dobivenih informacija.

Zadebljane crijevne vijuge mogu se naći abdominalnom polukonveksnom sondom nižih frekvencija (2–5 MHz), no tek uporabom visokorezolutnih linearnih sonda (6–10 MHz) i obojenog te power-doplera mogu se analizirati detalji morfologije i hemodinamike unutar stijenke crijeva i okolnih struktura mezenterija, naravno, uz pravilan odabir udaljenosti žarišta i udešavanje dinamičkog raspona za prikaz što više detalja uz zadržavanje kontrastne rezolucije.

* **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (dr. sc. Ivica Sjekavica, dr. med.; Vinka Barbarić-Babić, dr. med.; Marko Kralik, dr. med.; prof. dr. sc. Ranka Štern-Padovan, dr. med.), **Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. I. Sjekavica, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 20. ožujka 2008., prihvaćeno 23. rujna 2008.

Kod pregleda crijevnih vijuga visokorezolutnim ultrazvukom u B-modu, analizira se debljina i stratifikacija stijenke, kompresibilnost i peristaltika, a uporabom obojenog i power-doplera prokrvljenost stijenke. Spektralnom frekvencijskom analizom kvantificiraju se parametri krvnog protoka.

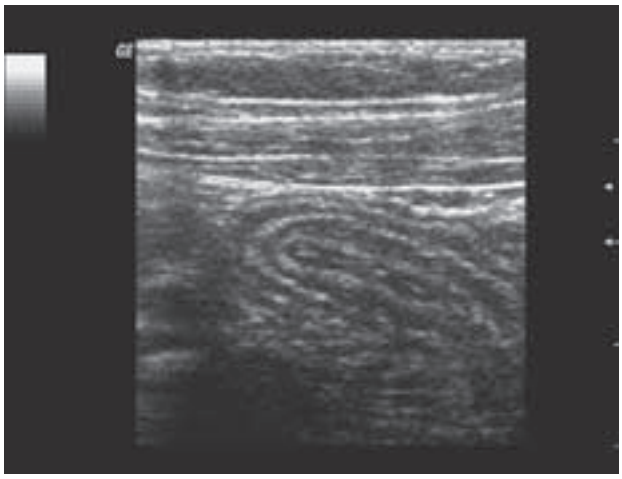
Debljina stijenke mjeri se od vanjskoga hipoehogenog muskularnog sloja do unutarnjega hiperehogenog prijelaznog područja sluznice prema lumenu (kriteriji stratifikacije stijenke crijeva po Kimmeyu).[19] Sonografske linije stijenke odgovaraju ponajprije prijelaznim područjima (engl. interfaces), a ne pravim histološkim slojevima stijenke. No jasno je dokazano da središnji, izrazito zadebljani hiperehogeni sloj, kod patološki zadebljane stijenke crijeva odgovara submukozi, a vanjski i unutarnji hipoehogeni sloj mukozi odnosno mišićnom sloju (muscularis propria). Stijenka se smatra normalno stratificiranom ako su mukoza, submukoza i muskularis proprija vidljive kao zasebni slojevi. Gubitak stratifikacije onemogućuje razlikovanje svih navedenih slojeva, ili barem razlikovanje mukoze od submukoze uz vidljiv mišićni sloj.

Uz analizu stijenke pažnju treba posvetiti i postojanju ekstramuralnih promjena kao što su suženje lumena s prestenotičkom dilatacijom, promjene okolnoga masnog tkiva poput izrazito hiperehogene (edematozne) mezenterijalne masti (engl. dirty fat), povećanih limfnih čvorova (promjera većeg od 5 mm), slobodne ili lokulirane tekućine, fistula (hipoehogeni tračci koji se protežu izvan stijenke crijeva, a mogu sadržavati mjehuriće plina) te postojanje mezenterijalnih ekstraintestinalnih masa u smislu konglomerata crijevnih vijuga, flegmone ili apscesa.

Uredan morfološki nalaz ultrazvučnog pregleda crijeva je debljina stijenke ispod 2,5 do 3 mm, održane peristaltike i kompresibilnosti, s akcidentalnim signalom obojenog doplera u stijenci. Kod CB-a zadebljana crijevna vijuga nalazi se uobičajeno iznad ilijakalnih krvnih žila s desne strane i u najvećem broju slučajeva odgovara terminalnom ileumu (slika 1), dok se kod ulceroznog kolitisa, ali i Crohnova kolitisa (slika 2) zadebljana vijuga nalazi uglavnom u lijevom hemiabdomenu. Insonacija terminalnog ileuma je olakšana činjenicom da se završni ileum nalazi površnije od ostalih dijelova crijeva, a točke markacije su desna zajednička ilijakalna arterija i vena, kao i mišić iliopsoas. Na njega se idući kranijalnije, nadovezuje cekoascendentni kolon, a i ostatak se debelog crijeva u slučaju njegove zahvaćenosti lako prati po obodu abdomena. Na kraju se pažljivo insonira čitava regija središnjeg abdomena i zdjelice, koji sadrže vijuge tankog crijeva, tehnikom dozirane kompresije. Ultrazvuku nedostupni dijelovi crijeva transabdominalnim pristupom su rektum, rektosigmoidni prijelaz te perirektalno područje, gdje su endoskopija i endoskopski ultrazvuk metode izbora, a teže su dostupne i dublje položene vijuge jejunuma te jejunoilealnog prijelaza.

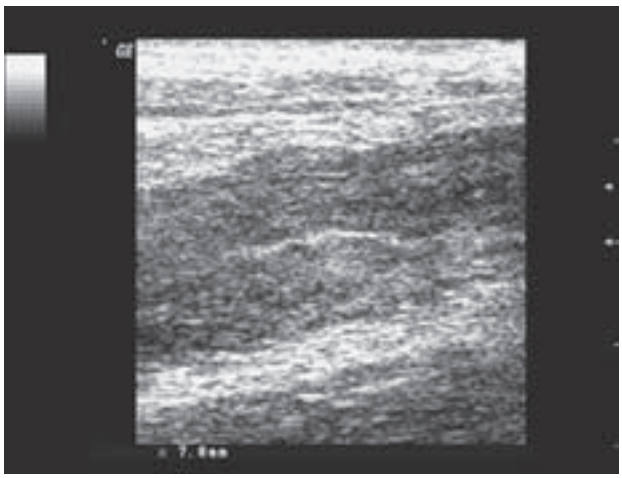
Nakon prikaza zadebljane crijevne vijuge B-modom, uporabom obojenog ili power-doplera identificira se vaskularni protok u crijevnoj stijenci. Vaskularizacija vijuge se obojenim doplerom procjenjuje subjektivno, ordinalnom skalom, na sljedeći način: nepostojanje obojenog signala (stupanj 0); prigušeni ili slabo obojeni signal (stupanj 1); dobro obojeni signal (stupanj 2); izrazito obojeni signal (stupanj 3).

Za dobivanje adekvatnog obojenog signala potrebno je udesiti frekvenciju ponavljanja pulsa (engl. pulse repetition frequency, PRF) za detekciju niskih brzina protoka. Izbor visokopropusnog filtra treba biti takav da se najmanje brzine protoka prikazuju uz bazalnu liniju, uz maksimalnu snagu i osjetljivost pojačala koji još ne ometaju prikaz šumom. Skala brzine treba biti udešena u rasponu od 5 do 25 cm/s. Da bi se umanjili artefakti gibanja te optimizirala rezolucija i frekvencija osvježenja slike (engl. refresh rate), obojeni prozor (engl. color box) mora biti što manji, uz zadržavanje disanja ispitanika. Kod ispitanika koji ne mogu zadržati dah te kod struktura blizu ošita, pojačani su artefakti gibanja. Prisutnost peristaltike zahtijeva veliku strpljivost pri ultrazvučnoj evaluaciji gastrointestinalnog trakta. Da bi se razlikovao muralni protok od artefakata zbog peristaltike, signal je signifikantan ako je kontinuirano lociran na istome mjestu crijevne vijuge.[20]



Slika 1. *Visokorezolutni ultrazvuk. Zadebljana vijuga terminalnog ileuma kod Crohnove bolesti održane stratifikacije.*

Figure 1. *High resolution ultrasound. Bowel wall thickening of terminal ileum in Crohn's disease, with preserved mural stratification.*



Slika 2. *Visokorezolutni ultrazvuk. Zadebljana vijuga debelog crijeva kod Crohnove bolesti s gubitkom stratifikacije.*

Figure 2. *High resolution ultrasound. Large bowel wall thickening in Crohn's disease, with loss of mural stratification.*

Za prikaz vaskularnih struktura stijenke crijeva s niskim brzinama protoka poželjno je da je ultrazvučni uređaj opremljen power-doplerom, ili izrazito senzibilnim kolornim mapama. Nedostaci power-doplera su pojačana osjetljivost na artefakte gibanja te nemogućnost određivanja smjera protoka (što je ipak od manje važnosti u stijenci crijeva). Pri mjerenjima niskih brzina protoka u stijenci crijevne vijuge od velike je pomoći tzv. tripleks prikaz koji omogućuje

trenutačno repozicioniranje osjetljivog volumena kod njegova izlaska iz lumena žile zbog respiratornih kretnji ili nehotičnog pomaka sonde, bez prekidanja spektralne analize. Točno pozicioniranje i repozicioniranje osjetljivog volumena kod krvnih žila, koje su podložne respiratornim i peristaltičnim gibanjima olakšano je postojanjem žive slike u tripleks prikazu, što bi tehnikom dupleks doplera dodatno otežalo analizu prokrvljenosti crijevne stijenke.[21]

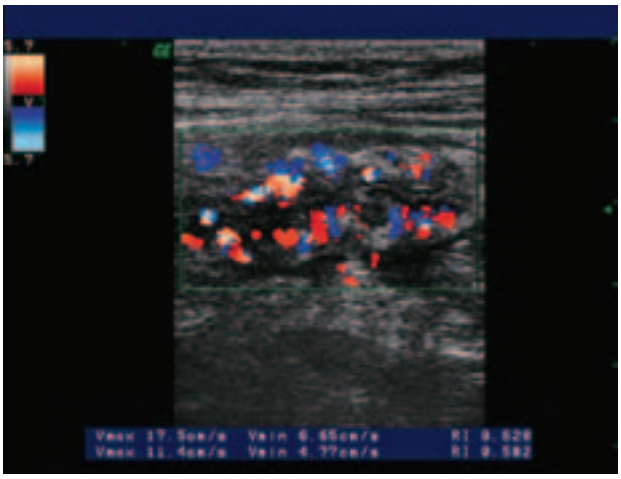
Nakon što se identificira zadebljana, hiperemična crijevna vijuga ili više njih, spektralnom frekvencijskom analizom lako se razlikuje arterijski od venskog protoka. Kod svakog se bolesnika nastoji dobiti spektralni signal arterijskog protoka na 5–10 mjesta, po mogućnosti što dublje u stijenci crijeva, odnosno što dalje od seroze. Pri analizi dobivenog spektra, uz izmjerenu maksimalnu sistoličku (engl. Peak systolic velocity – PSV) i enddijastoličku brzinu protoka (engl. End diastolic velocity – EDV) u cm/s, izračunava se indeks otpora (engl. Resistance index – RI). U konačnici se određuje jedinstvena vrijednost navedenih parametara računanjem prosjeka više izvršenih mjerenja. Posebna vrijednost RI leži u činjenici da je ovaj doplerski parametar neovisan o kutu insonacije. Tek kombinacija podataka dobivenih obojenim doplerom (kvalitativni, odnosno semikvantitativni podatak) i spektralnom analizom signala (kvantitativni podatak) daje potpuni uvid u arterijsku hemodinamiku stijenke crijeva.[21]

Rasprava i zaključak

Tijekom posljednjih desetak godina usporedno s razvojem doplerskog ultrazvuka kao neinvazivne, neionizirajuće i pristupačne dijagnostičke metode pokušavaju se iskoristiti njegove mogućnosti u dijagnostici upalnih bolesti crijeva.[9,10,14,18] Pri tome su se referentni radovi fokusirali uglavnom na spektralnu frekvencijsku analizu protoka krvi u AMS.[17,22,23] Kao važni parametri razmatrali su se volumni protok (Flow volume – FVO), srednja brzina protoka i površina arterije, PSV, EDV te RI.

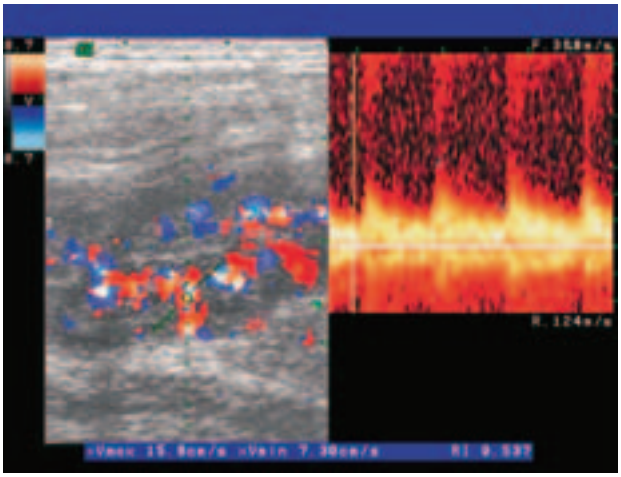
Prvobitni rezultati više nezavisnih skupina autora[15,24] u istraživanjima hemodinamike AMS kod CB-a naglašavali su RI kao indikator kojim se može razlučiti aktivna od inaktivne faze bolesti. Kao pokazatelj aktivne bolesti, uz snižene vrijednosti RI, isticale su se i povišene vrijednosti EDV, što je u skladu s pretpostavljenim obrascem hiperdinamičkog protoka. Druga skupina autora[16,25] u nešto kasnijim radovima ističe povećan FVO u AMS kao referentni parametar aktivne faze bolesti. Prigovor zaključcima donesenim temeljem mjerenja volumnog protoka općenito, pa tako i u AMS, jest velika mogućnost pogreške u mjerenju.[26] Ova pojava ima svoje objašnjenje u načinu određivanja volumnog protoka, izraženog u ml/min, množenjem prosječne srednje brzine protoka, izražene u cm/s i površine arterije izražene u cm^2. Pri tome male razlike vrijednosti pri mjerenju površine žile, daju velike razlike u konačnoj vrijednosti volumnog protoka.

Novija istraživanja[27,28] pak umanjuju vrijednost prvobitnih zaključkaka temeljenih na protoku analiziranom doplerom u AMS kod bolesnika s CB-om. Opažena su značajna preklapanja doplerskih parametara između zdravih ispitanika, bolesnika s inaktivnom i onih sa slabijom aktivnosti bolesti. Također, potencijalne promjene lijevog hemikolona ostajale su neregistrirane. Stoga je doplerski ultrazvuk AMS u CB-u, zbog tehničke zahtjevnosti i neslaganja rezultata, kao i na temelju njih donesenih zaključaka, te zbog znatnih pogrešaka pri mjerenju, nepogodan za svakodnevni klinički rad.



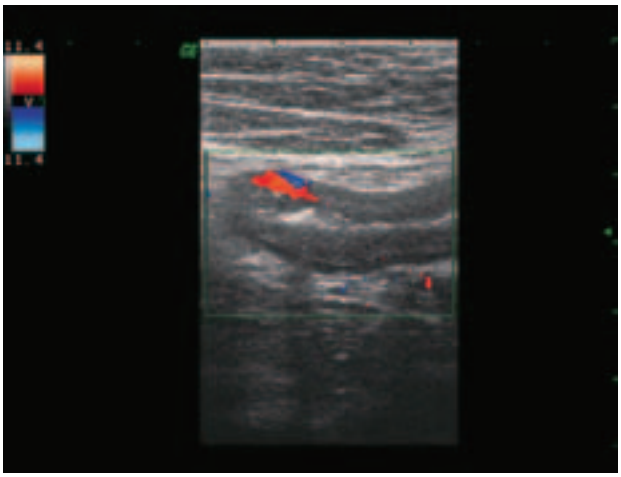
Slika 3. *Obojeni dopler. Prikaz hipervaskularizacije stijenke terminalnog ileuma u aktivnoj fazi Crohnove bolesti.*

Figure 3. *Color Doppler. Bowel wall hypervascularisation of terminal ileum in active Crohn's disease.*



Slika 4. *Obojeni i pulsirajući dopler. Aktivni oblik Crohnove bolesti u trudnoći.*

Figure 4. *Color and pulsed Doppler. Active Crohn's disease in pregnancy.*



Slika 5. *Obojeni dopler. Slabiji signal kod inaktivne faze Crohnove bolesti.*

Figure 5. *Color Doppler. Scattered color signal in inactive Crohn's disease.*

U svakodnevnoj kliničkoj praksi nerijetko je teško razlikovati bolesnike s akutnim abdominalnim tegobama uzrokovanim aktivnim upalnim oblikom CB-a od onih čije su smetnje uzrokovane stenozama kod inaktivnog oblika bolesti. Patomorfološki, kod inaktivnog stadija bolesti prevladava zadebljanje crijevne vijuge uzrokovano ponajprije fibrozom sa slabim vaskularnim protokom, dok se kod aktivne faze bolesti nalazi zadebljanje crijevne vijuge s hiperemičnim protokom zbog upale, uz moguće postojanje komplikacija poput apscesa. Neupalne stenoze dovode do kliničke slike opstrukcije i zahtijevaju kirurški zahvat, dok se aktivni upalni oblik bolesti ponajprije liječi medikamentima.

Naše istraživanje,[27] kao i radovi drugih autora,[29,30] dokazuju da je zbog hiperemije u aktivnoj fazi bolesti povećan broj krvnih žila u stijenci crijeva detektibilnih doplerom (stupanj 2 ili 3; slika 3). Nalaz obojenog doplera je vrlo uočljiv, a izrazita hiperemija u aktivnoj fazi bolesti gotovo se ne može komparirati ni s jednim upalnim procesom u abdomenu.[13] U trudnoći doplerski ultrazvuk se pokazao metodom izbora u dijagnosticiranju i procjeni stupnja aktivnosti CB-a (slika 4). Hipervaskularizacija se, osim u crijevnoj stijenci, uočava i u mezenteriju, limfnim čvorovima te solidnim dijelovima apscesa. Spektralna frekvencijska analiza arterijskog protoka pokazuje povećanje dijastoličkog protoka, odnosno smanjenje indeksa otpora, proporcionalno stupnju hiperemije odnosno jačini upale. Također se može uočiti povećanje brzina i volumena venskog protoka, ali taj nalaz nije od tolikog značenja kao što su promjene u arterijskom protoku koje se mogu lakše i pouzdanije kvantificirati. U inaktivnoj fazi bolesti prevladava više ili manje izraženo zadebljanje crijevne stijenke zbog fibroze bez značajnije vaskularizacije (stupanj 0 ili 1; slika 5), a izmjereni RI upućuje na nešto više vrijednosti nego u aktivnoj fazi bolesti. U našem istraživanju[27] izmjerene vrijednosti RI u stijenci crijeva kod 64 bolesnika s inaktivnom CB-om iznosile su 0,71±0,04, a kod 74 bolesnika s aktivnom bolesti 0,60±0,04, što je bila statistički značajna razlika ($P<0,001$). U novijim istraživanjima[31,32] poboljšan je uporabom ultrazvučnih kontrastnih sredstava prikaz vaskularizacije crijevnih vijuga, osobito kod bolesnika s inaktivnom CB-om. To je napredak u slikovnom prikazu vaskularizacije zahvaćene stijenke crijeva, no procjena upalne aktivnosti i dalje je semikvantitativna.

Visokorezolutni doplerski ultrazvuk, s procjenom zadebljanja i hiperemije stijenke crijeva te mjerenjem RI u muralnim arterijama, kao i prikazom ekstramuralnih promjena, u našem se svakodnevnom radu pokazao vrijednim dijagnostičkim oruđem u otkrivanju, procjeni aktivnosti i praćenju bolesnika s Crohnovom bolesti.

LITERATURA

1. *Rotter JI.* Inflammatory bowel disease. Lancet 1994;343:1360.
2. *Podolsky DK.* Inflammatory bowel disease. Curr Opin Gastroenterol 1995;11:289–91.
3. *Vucelić B.* Upalne bolesti crijeva. U: Vucelić B, ur. Gastroenterologija i hepatologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2002, str. 723–60.
4. *Herlinger H, Caroline DF.* Crohn's disease. U: Gore RM, Levine MS, Laufer I, ur. Textbook of gastroenterology. Philadelphia: Saunders; 1994, str. 824–44.
5. *Harvey RF, Bradshaw JM.* A simple index of Crohn's disease activity. Lancet 1980:514.
6. *Kjeldsen J, Schaffalitzky de Muckadell OB.* Assessment of disease severity and activity in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 1993;28:1–9.
7. *Tromm A, Tromm CD, Huppe D, Schwegler U, Krieg M, May B.* Evaluation of different laboratory tests and activity indices reflecting the inflammatory activity of Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 1992; 27:774–8.
8. *Gyorke T, Duffek L, Bartfai K i sur.* The role of nuclear medicine in inflammatory bowel disease. Eur J Radiol 2000;35:183–92.
9. *Valette PJ, Rioux M, Pilleul F, Saurin JC, Fouque P, Henry L.* Ultrasonography of chronic inflammatory bowel diseases. Eur Radiol 2001; 11(10):1859–66.
10. *Tarjan Z, Toth G, Gyorke T, Mester A, Karlinger K, Mako EK.* Ultrasound in Crohn's disease of the small bowel. Eur J Radiol 2000; 35(3):176–82.
11. *Mako EK, Mester AR, Tarjan Z, Karlinger K, Toth G.* Enteroclysis and spiral CT examination in diagnosis and evaluation of small bowel Crohn's disease. Eur J Radiol 2000;35:168–75.
12. *Maccioni F, Viscidi A, Broglia L i sur.* Evaluation of Crohn disease activity with MRI. Abdom Imaging 2000;25:219–28.
13. *Brkljačić B.* Dopler pri upalama u abdomenu. U: Brkljačić B. Dopler krvnih žila. Zagreb: Medicinska naklada; 2000, str. 171–81.
14. *Rioux M, Gagnon J.* Imaging modalities in the puzzling world of inflammatory bowel disease. Abdom Imaging 1997;22:173–4.
15. *Bolondi L, Gaiani S, Brignola C i sur.* Changes in splanchnic hemodynamics in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 1992; 27:501–7.
16. *Van Oostayen JA, Wasser MN, van Hogezand RA, Griffioen G, de Roos A.* Activity of Crohn disease assessed by measurement of superior mesenteric artery flow with Doppler US. Radiology 1994;193:551–4.
17. *Erden A, Cumhur T, Olcer T.* Superior mesenteric aretery blood flow in patients with small bowel diseases: evaluation with duplex Doppler sonography. J Clin Ultrasound 1998;26:37–41.
18. *Erdozain JC, Herrera A, Molina E i sur.* Usefulness of abdominal echography in the diagnosis of active Crohn's disease. Gastroenterol Hepatol 1998;21(6):272–6.
19. *Kimmey MB, Martin RW, Haggitt RC, Wang KY, Franklin DW, Silverstein FE.* Histologic correlates of gastrointestinal ultrasound images. Gastroenterol 1989;96:433–41.
20. *Nilsson A.* Artefacts in sonography and Doppler. Eur Radiol 2001;11: 1308–15.
21. *Grenier N, Basseau F, Rey MC, LaGoarde-Segot L.* Interpretation of Doppler signals. Eur Radiol 2001;11:1295–307.
22. *Ludwig D, Wiener S, Bruning A, Schwarting K, Jantschek G, Stange EF.* Mesenteric blood flow is related to disease activity and risk of relapse in Crohn's disease: a prospective follow-up study. Am J Gastroenterol 1999;94(10):2942–50.
23. *Maconi G, Imbesi V, Bianchi Porro G.* Doppler ultrasound measurement of intestinal blood flow inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 1996;31(6):590–3.
24. *Giovagnorio F, Diacinti D, Vernia P.* Doppler sonography of the superior mesenteric artery in Crohn's disease. Am J Radiol 1998;170(1): 123–6.
25. *Van Oostayen JA, Wasser MN, van Hogezand RA, Griffioen G, Lamers CB, de Roos A.* Diagnosis of Crohn's ileitis and monitoring of disease activity: Value of Doppler ultrasound of superior mesenteric artery flow. Am J Gastroenterol 1998;93(1):88–91.
26. *Zoli M, Merkel C, Sabba C i sur.* Interobserver and inter-equipmental variability of echo-Doppler sonographic evaluation of the superior mesenteric artery. J Ultrasound Med 1996;15(2):99–106.
27. *Sjekavica I, Barbarić-Babić V, Krznarić Ž, Molnar M, Čuković-Čavka S, Štern-Padovan R.* Assessment of Crohn's Disease activity by Doppler ultrasound of the superior mesenteric artery and mural arteries in thickened bowel wall: a cross-sectional study. Croat Med J 2007;48:822–30.
28. *Byrne MF, Farrell MA, Abass S i sur.* Assessment of Crohn's diseaese activity by doppler sonography of the superior mesenteric artery, clinical evaluation and the Crohn's disease activity index: a prospective study. Clin Radiol 2001;56(12):973–8.
29. *Spalinger J, Patriquin H, Miron MC i sur.* Doppler US in patients with Crohn disease: vessel density in the diseased bowel reflects disease activity. Radiology 2000;217:787–91.
30. *Esteban JM, Maldonado L, Sanchiz V, Minguez M, Benages A.* Activity of Crohn's disease assessed by Colour Doppler ultrasound analysis of the affected loops. Eur Radiol 2001;11:1423–8.
31. *Kratzer W, von Tirpitz C, Mason R i sur.* Contrast-enhanced power Doppler sonography of the intestinal wall in differentiation of hypervascularized and hypovascularized intestinal obstructions in patients with Crohn's disease. J Ultrasound Med 2002;21:149–57.
32. *Di Sabatino A, Fulle I, Ciccocioppo R i sur.* Doppler enhancement after intravenous Levovist injection in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2002;8:251–7.

DEBLJINA: ČIMBENIK RIZIKA I PREDIKTOR RAZVOJA OSTEOARTRITISA

OBESITY: RISK FACTOR AND PREDICTOR OF OSTEOARTHRITIS

SIMEON GRAZIO, DIANA BALEN*

Deskriptori: Osteoartritis kuka – etiologija; Osteoartritis koljena – etiologija; Debljina – komplikacije; Indeks tjelesne mase; Rizični čimbenici

Sažetak. Osteoartritis (OA) najčešća je zglobna bolest razvijenog svijeta i glavni je uzrok kronične onesposobljenosti, većinom kao posljedica OA koljena i/ili kuka. Unatoč neprepoznavanju točnog uzroka više je studija pokazalo da je prekomjerna tjelesna težina jedan od najvažnijih čimbenika rizika, a i prediktor je progresije OA ponajprije koljenskog zgloba, u manjoj mjeri zgloba kuka. Odnos indeksa tjelesne mase (BMI) i OA koljena uglavnom je linearan, a značajni su trajanje povećanog opterećenja i dobivanje na tjelesnoj težini. Studije povezanost debljine i OA šaka su kontradiktorne, dok se čini da je gradijent rizika između tjelesne težine i OA kuka negdje između onog za koljena i šake. Onesposobljenost se može značajno ublažiti ako se tjelesna težina smanji za više od 5,1%. Dvadeset sedam posto slučajeva ugradnje endoproteze kuka i 69% endoproteze koljena može se pripisati debljini. Nefarmakološko liječenje OA uključuje i liječenje debljine.

Descriptors: Osteoarthritis, hip – etiology; Osteoarthritis, knee – etiology; Obesitiy – complications; Body mass index; Risk factors

Summary. Osteoarthritis (OA) is the most common articular disease of the developed world and a leading cause of chronic disability, mostly as a consequence of the knee OA and/or hip OA. In spite of misrecognition of the exact cause, a number of studies have shown that obesity represents one of the most important risk factors and it is also a predictor for progression of OA, especially of a knee joint and less of the hip joint. Relationship between body mass index (BMI) and OA of the knee is mainly linear, and duration of increased joint loading or gaining weight is also significant. Studies about obesity and hand OA are contradictory. Risk gradient for BMI and the hip OA is somewhere between the knee and the hand gradient. Disability may be significantly relieved if a body weight is decreased for more than 5.1%. Twenty seven percent of cases of hip arthroplasty and 69% knee arthroplasty may be attributed to obesity. Nonpharmacologic treatment of OA includes treatment of obesity.

Liječ Vjesn 2009;130:22–26

Definicija osteoartritisa

Ne postoji općeprihvaćena definicija osteoartritisa (OA). Ona se u 20. stoljeću mijenjala od »hipertrofičnog artritisa« do nedavno konsenzusom predložene definicije koja glasi: »OA je skupina bolesti koje su rezultat mehaničkih i bioloških zbivanja koja destabiliziraju sintezu i degradaciju hondrocita i međustanične tvari, te suphondralne kosti. Može biti potaknuta nizom čimbenika, uključujući nasljedne, razvojne, metaboličke i traumatske, a zahvaća sve strukture diartrodijalnog zgloba.«[1] U OA nastaju morfološke, biokemijske, molekularne i biomehaničke promjene stanica i međustanične tvari koje dovode do stanjenja, fibrilacije, ulceracije i gubitka zglobne hrskavice, skleroze i eburnizacije suphondralne kosti, stvaranja osteofita i suphondralnih cista. Klinički, OA se, ovisno o fazi bolesti, očituje zglobnom boli, zakočenošću, ograničenjem opsega pokreta, krepitacijama, izljevom u zglob, deformacijama i različitim stupnjem upale, ali bez sistemskih promjena.

Epidemiologija i važnost osteoartritisa

OA je najčešća zglobna bolest razvijenog svijeta, jedan od najčešćih uzročnika boli,[2,3] te je uzrok onesposobljenosti u najmanje 10% osoba starijih od 60 godina.[4] Samo OA koljena uzrokuje onesposobljenost kao kronične srčane i plućne bolesti zajedno.[5] OA znači velik trošak za društvo u cjelini,[6] i to kako za pružatelje zdravstvene skrbi,[7,8] tako i za same bolesnike.[9]

Prevalencija OA, u istraživačkoj praksi, ovisi o tome postavlja li se dijagnoza klinički ili radiološki. Procjenjuje se da u razvijenim zemljama 27–44% populacije ima radiografske promjene u smislu OA, dok njih 7–11% ima simptomatski OA.[10–12] Prevalencija radiografskih promjena ovisi o odabiru ciljane populacije glede postojanja simptoma, a istraživanja se najčešće odnose na jedan ili dva zgloba.[2]

Na osnovi rezultata 50-ak godina epidemiologije OA može se zaključiti da od 100 osoba starijih od 65 godina, njih 60 ima patohistološke promjene (prema nalazima autopsije), 30 osoba ima radiološke promjene, 15 ima simptome, a njih 5–8 će zatražiti liječničku pomoć.[13] Kako je teško ustanoviti točan početak OA, velika se većina epidemioloških istraživanja odnosi na razvijeni (potvrđeni) OA.[2]

Glede broja i distribucije zahvaćenih zglobova u OA pojedini su zglobovi češće zahvaćeni nego ostali, kao što su distalni interfalangealni zglobovi (DIP), trapezo-metakarpalni zglob (prvi karpo-metakarpalni zglob), koljena, kuko-

* **Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (doc. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.), **Ustanova za zdravstvenu njegu i rehabilitaciju u kući »Domnius«** (Diana Balen, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. S. Grazio, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Referentni centar za spondiloartropatije Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, Vinogradska c. 29, 10000 Zagreb, e-mail: simeon.grazio@zg.t-com.hr

Primljeno 27. kolovoza 2008., prihvaćeno 18. studenoga 2008.

vi i fasetni zglobovi kralježnice. Zahvaćenost jednog zgloba povezana je sa zahvaćenosti i drugih zglobova češće nego bi se to moglo objasniti samom slučajnošću ili utjecajem dobi.[14] Rezultati različitih istraživanja značajno se razlikuju, pa se tako u osoba dobi 80 i više godina prevalencija OA za DIP zglobove kreće između 40–80%, za proksimalne interfalangealne zglobove (PIP) 30–60%, za trapezo-metakarpalni zglob 30–60%, za koljena 30–50%, a za kukove 10–20%, s time da su dvije lokalizacije zahvaćene u najmanje 1/3 osoba (najčešće koljena i šake), a 3 su zglobne etaže zahvaćene u oko 10% osoba.[11,15–17] Nije jasno koliko su navedene razlike rezultat stvarnih razlika među proučavanim populacijama, a koliko su posljedica metodoloških razlika.

Uzroci OA i čimbenici rizika

Etiološki, OA se može podijeliti na primarni i sekundarni. Primarni OA je multifaktorska bolest nepoznata uzroka koja uključuje biokemijske, metaboličke, endokrinološke čimbenike i čimbenike koji mogu biti modificirani dobi, spolom, nasljednim i bihevioralnim utjecajima.[2,18] Sekundarni OA vezan je uz poznati događaj ili bolest, a najčešće nastaje zbog promijenjenih mehaničkih odnosa (npr. loše srasli ili intraartikularni prijelomi, slabost mekih tkiva, kongenitalne ili razvojne anomalije, metaboličke, endokrinološke, neuropatske, koštane, upalne neinfektivne reumatske bolesti, nakon infekcije zgloba, krvne diskrazije, epifizitis i dr.).[19] Potrebno je što bolje razlučiti čimbenike koji uzrokuju bolest od čimbenika koji dovode do progresije bolesti. Iako ne postoji općeprihvaćeni stav, u novije se vrijeme primjećuje konceptualni pomak u smislu trenda da se termin »rizični čimbenici« sve više zamjenjuje terminom »uzroci«.[13]

Unatoč nepoznavanju točnog uzroka više je studija pokazalo da je prekomjerna tjelesna težina jedan od najvažnijih čimbenika rizika, a i prediktor je progresije OA.[20–23]

Prekomjerna tjelesna težina

Debljina je stanje prekomjernog nakupljanja masti povezano s narušavanjem zdravlja. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije tjelesna težina se dijeli na normalnu tjelesnu težinu, prekomjernu tjelesnu težinu i debljinu (pretilost), koje su definirane indeksom tjelesne mase (BMI od engl. body mass index). Računa se na način da se tjelesna masa (u kilogramima) podijeli s kvadratom tjelesne visine (u metrima). Normalna tjelesna masa je vrijednost indeksa tjelesne mase između 18,5–24,9 kg/m^2, indeks tjelesne mase između 25,0–29,9 kg/m^2 označava prekomjernu tjelesnu težinu, a debljina vrijednost indeksa tjelesne mase iznad 30,0 kg/m^2. Razlikuju se tri stupnja debljine: prvi stupanj s indeksom tjelesne mase između 30,0–34,9 kg/m^2, drugi između 35,0 i 39,9 kg/m^2, a treći stupanj ili morbidna debljina odnosi se na vrijednost indeksa tjelesna mase iznad 40,0 kg/m^2.[24] Viši stupnjevi debljine povezani su s povećanom smrtnošću u usporedbi s kategorijom normalne tjelesne težine.[25]

Debljina je u Europi poprimila razmjere epidemije. U zadnja dva desetljeća prevalencija debljine se utrostručila, a predviđa se da će 2010. godine čak 150 milijuna odraslih (20% populacije) i 15 milijuna djece i adolescenata (10% populacije) biti debelo. Danas je između 30% i 80% odraslih u većini europskih zemalja prekomjerne tjelesne težine.[26] U Hrvatskoj u prosjeku 58,2% žena i 68,3% muškaraca u dobi od 18 do 74 godine ima prekomjernu tjelesnu težinu (BMI veći ili 25), s time da 35,5% žena i 46,7% muškaraca ima povećanu tjelesnu težinu (BMI od 25 do 29,9), a 22,7% žena i 21,6% muškaraca je pretilo (BMI veći 30).[27] Među djecom također postoji trend povećanja broja pretila djece koji se u zadnjih 5 do 10 godina gotovo udvostručio.[28–30]

Patogeneza OA i debljine

Mehanizam djelovanja debljine na razvoj osteoartritisa nije potpuno jasan.[1]

U patogenezi osteoartritisa karakteristični su gubitak proteoglikana i destrukcija kolagenskog skeleta međustanične tvari u zglobnoj hrskavici, a sam proces zahvaća čitav zglob, uključujući suphondralnu kost, ligamente, kapsulu, sinovijsku membranu i okolne mišiće. Promjene nastaju zbog povećanja aktivnosti lizosomskih proteolitičkih enzima ili smanjene sintetske aktivnosti hondrocita. Uz to dolazi do pojave »zamora materijala«. Kako proces napreduje zglobna hrskavica degenerira, što rezultira fibrilacijom, fisurama, erozijama i u konačnici potpunim gubitkom zglobne hrskavice. Dolazi do skleroze, stvaranja cista, eburnizacije suphondralne kosti te stvaranja nove kosti u obliku osteofita.[20]

Kao mogući mehanizam djelovanja debljine na razvoj osteoartritisa u literaturi se navodi da debljina povećava opterećenje na zglob što dovodi do abnormalnog naprezanja i destrukcije zglobne hrskavice i drugih struktura, a djeluje i indirektno na sistemske čimbenike uzrokujući bol, što rezultira nepokretnošću, lošom funkcijom mišića i slabijom prehranom zgloba kao još jednim mehanizmom razvoja OA.[31–33] Brojni, mahom noviji radovi upozoravaju da poremećeno izlučivanje adipokina u krv, koji mogu imati inflamatorni i modulirajući učinak na upalni proces, kao što su leptin, adipokin i rezistin, može biti mehanizam kojim u debelih ljudi masno tkivo djeluje na razvoj OA.[34–36] Tim ili mogućim drugim mehanizmima pojačano se izlučuju proinflamatorni citokini, kao što su interleukin 6 (IL-6) i čimbenik nekroze tumora (TNF od engl. tumor necrosis factor).[37–40]

Zanimljivo je da, uz jednu iznimku,[41] nije nađena povezanost OA koljena i metaboličkih čimbenika koji koreliraju s debljinom (npr. serumskih lipida, razine GUK-a ili mokraćne kiseline, vrijednosti krvnog tlaka ili tjelesne distribucije masti).[42–45]

Kliničke studije povezanosti OA i debljine

Prekomjerna težina se smatra sprečivim (preventabilnim) čimbenikom rizika od razvoja osteoartritisa koljena.[46] Relativni rizik debljine glede OA koljena je puno viši nego za npr. čimbenike rizika povezane s poslom.[47]

U Framinghamskoj studiji, prospektivnoj studiji koja je 1948. započeta u gradu Framinghamu (SAD, savezna država Massachusetts), a u kojoj se istražuju rizici od kardiovaskularnih bolesti, dokazano je da povećanje rizika od OA koljena između najviše i najniže petine BMI-a iznosi 4–7 puta, a čini se da je taj odnos linearan.[21] Chingfordska studija je pokazala da ispitanici najviše tercile BMI-a imaju povišen rizik od OA koljena (OR=2,38, 95% CI=1, 29–4, 39). Prijelaz iz jednostranog u obostrani OA u najvišoj tercili bio je 46%, dok je kod najniže tercile taj prijelaz bio svega 10%.[48,49] U obje navedene studije BMI je bio povezan sa svim uzorcima OA koljena (tibiofemoralni, patelofemoralni i miješani), iako je debljina najviše utjecala na miješani oblik bolesti.[50,51] Noviji podaci Rotterdamske studije na uzorku od 1392 muškarca i 1926 žena starijih od 55 godina, usklađeni prema spolu, dobi i trajanju praćenja, pokazali su povezanost BMI-a s incidentnim OA koljena (radiološki i klinički) te blagu povezanost s progresijom OA koljena (1. stupanj na Kellgren-Lawrenceovoj ljestvici), iako bez značajne promje-

ne širine zglobnog prostora. Istovremeno, nije nađena povezanost s incidencijom ili progresijom OA kuka.[22] I u istraživanju na 835 bolesnika s femoropatelarnim OA i isto toliko kontrolnih ispitanika usklađenih prema dobi, spolu i mjestu stanovanja nađeno je da je prekomjerna tjelesna težina, u bilo koje promatrano vrijeme povezana s OA koljena. Povećan rizik bio je i u muškaraca s blagim povećanjem BMI-a, koji su još unutar granica referentnih vrijednosti za normalnu težinu.[23] Studija NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), provedena na uzorku od 3905 ljudi dobi između 45 i 74 godine, pokazala je povezanost debljine s obostranim, ali i, iako u manjoj mjeri, s jednostranim OA koljena.[52] Nije bilo značajno jače povezanosti BMI-a i OA koljena u ispitanika sa zglobnim simptomima u odnosu na one bez simptoma.[53] Na uzorku od 1180 studenata medicine koji su prosječno praćeni čak 36 godina incidencija OA koljena bila je u vezi s BMI-om u dobi od 20 do 29 godina (za muškarca visine 180 cm za svakih 8 kg više u dobnoj grupi 20 do 29 godina relativni rizik je 1,7) i 30–39 godina. U ostalim dobnim skupinama rizik je također bio povišen, ali manje. Za BMI u dobi od 20 do 29 godina incidencija u dobi od 65 godina bila je 12,8% u najvišoj težinskoj grupi (24,7–37,6 kg/m^2), a u najnižoj težinskoj grupi (BMI 15,6–22,8 kg/m^2) 4,0%. Razlike su bile evidentne već nakon 50. godine života i imaju uzorak ovisan o dozi, odnosno o kumulativnoj veličini opterećenja tjelesnom težini, što dovodi do zaključka da je kumulativno izlaganje većoj težini tijekom mladosti vjerojatno važno u nastupu OA.[24] U istoj studiji nije nađena povezanost incidencije OA kuka i BMI-a.

Općenito je manji stupanj povezanosti debljine i OA kuka u usporedbi s onim koljena. Prema rezultatima studije NHANES I postoji povezanost s obostranim, ali ne i jednostranim OA kuka.[54] U studiji Zoetermeer debljina je utjecala na razvoj OA desnog, ali ne i lijevog kuka u muškaraca, no nije bila povezana s OA kuka u žena.[55] Studija na uzorku poljoprivrednika nije našla značajnu povezanost OA kuka s BMI-om.[56]

OA koljena, osobito u pretilih osoba povezan je sa značajnim smanjenjem kvalitete života i mogućnosti fizičkog vježbanja u odnosu na osobe bez OA, mjereno testom Western Ontario and McMasters Universities (WOMAC), specifično osmišljenim za OA velikih zglobova nogu,[57] generičkim instrumentom funkcionalne sposobnosti, Short Form-36 (SF-36),[58] testom maksimalnoga kardiopulmonalnog vježbanja, 6-minutnim hodom i testom aerobnog kapaciteta.[59] Pretile žene s OA zglobova nogu u odnosu na one bez OA imaju 2,5 puta veći rizik od razvoja teškoća s kretanjem i u aktivnostima svakodnevnog života (ASŽ).[60]

Velika prevalencija OA na zglobovima šaka potvrđena je u populacijski baziranoj Rotterdamskoj studiji, gdje je na uzorku od 3906 ispitanika starijih od 55 godina nađeno da 67,0% žena i 54,8% muškaraca ima radiološke promjene u smislu OA na barem jednom od zglobova, a najčešće su bili zahvaćeni DIP zglobovi.[61] Povezanost debljine i OA zglobova šaka ostaje kontroverzna. Podaci prospektivne studije Tecumseh Community Health idu u prilog činjenici da je početna tjelesna težina značajan neovisan prediktor rizika od OA šaka.[62] Nasuprot tomu, u studiji Baltimore Longitudinal nije nađena povezanost povećanja tjelesne težine i incidencije i progresije OA šaka.[63] Studija blizanaca je potvrdila da je debljina važan čimbenik rizika od razvoja OA tibiofemoralnog zgloba i patelofemoralnog zgloba koljena, ali i karpometakarpalnih zglobova ruku žena. Za svaki kilogram tjelesne težine značajno je porastao rizik od razvoja OA šake od 9 do 13%, iako debljina nije utjecala na OA DIP i PIP zglobova.[64]

I intervencijske studije potvrđuju važnost tjelesne težine kao čimbenika rizika od OA koljena.[65] Da intenzivni gubitak tjelesne težine poboljšava fizičku funkciju u starijih pretilih osoba s OA koljena, pokazano je u studiji u kojoj je skupina na programu gubitka na tjelesnoj težini tijekom 6 mjeseci imala značajno poboljšanu tjelesnu građu, rezultate 6-minutnog testa hodanja, vremena penjanja po stubama i rezultate upitnika WOMAC.[66] U studiji ADAPT (The Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial), u grupi koja je kombinirala dijetni režim prehrane i vježbanje s ciljem smanjenja tjelesne težine, osim poboljšanja pokretljivosti, rezultata 6-minutnog testa hoda, vremena penjanja po stubama, navodi se i smanjenje boli u koljenu za više od 30%.[67] Christensen i sur. su objavili da je smanjenje tjelesne težine za 10% povezano s poboljšanjem funkcije za 28% (mjereno upitnikom WOMAC). Metaregresijskom analizom utvrđeno je da se onesposobljenost može značajno smanjiti ako se tjelesna težina smanji za više od 5,1% ili po stopi >0,24%/tjedan (npr. tijekom 20 tjedana).[68] Podaci iz Framinghamske studije pokazuju da smanjenje tjelesne težine za 5,1 kg smanjuje rizik od razvoja OA koljena za 50% u žena čiji je BMI viši od 25.[69] Svako smanjenje jedinice tjelesne težine dovodi do približno četverostrukog smanjenja sile na koljenski zglob prilikom aktivnosti svakodnevnog života (ASŽ), jer je kod ASŽ koljeno izloženo silama 3–7 puta većim od tjelesne težine, a dolazi i do promjene abdukcijskog momenta.[70]

Debljina i rizik ugradnje endoproteze kuka i koljena

Kao posredna mjera učinka debljine na razvoj OA može nam poslužiti i stopa ugradnje endoproteze koljena i kuka.

Liu i sur. su u studiji na uzorku od 490 523 sredovječne žene dokazali da je mehaničko opterećenje najvažniji čimbenik u učinku BMI-a na razvoj OA koji zahtijeva ugradnju endoproteze. Procjenjuje se da se čak 69% ugradnje endoproteza koljena i 27% endoproteza kuka može pripisati debljini.[71] Tablica 1. prikazuje relativni rizik ugradnje endoproteze koljena i kuka u odnosu na BMI. Promjena tjelesne težine od normalne na prekomjernu nosi povišen rizik od OA koljena koji zahtijeva artroplastiku.[72] Debljina je značajan čimbenik rizika od pojave komplikacija u smislu infekcije,[73] te dislokacije endoproteze kuka nakon njezine ugradnje.[74] U istraživanju Changulani-ja i sur. vidjelo se da je prosječna dob bolesnika koji zahtijevaju ugradnju endoproteze kuka 10 godina niža kod pretilih, dok je kod bolesnika koji zahtijevaju ugradnju endoproteze koljena 13 godina niža kod pretilih nego kod ljudi normalne težine.[75] U studiji s 2495 bolesnika kojima je ugrađena endoproteza

Tablica 1. *Relativni rizik ugradnje endoproteze kuka i koljena u odnosu na indeks tjelesne mase (Liu B i sur., 2007.).*

Table 1. Relative risk of hip and knee joint replacement according to BMI (Liu B et al., 2007)

Indeks tjelesne mase (kg/m^2) Body mass index (kg/m^2)	Relativni rizik za ugradnju endoproteze kuka Relative risk for hip endoprothesis	Relativni rizik za ugradnju endoproteze koljena Relative risk for knee endoprothesis
<22,5	1,00 (0,88–1,13)	1,00 (0,76–1,32)
22,5–24,9	1,31 (1,19–1,44)	1,65 (1,37–1,98)
25,0–27,4	1,52 (1,38–1,67)	3,19 (2,75–3,69)
27,5–29,9	1,64 (1,46–1,85)	5,63 (4,88–6,48)
30+	2,47 (2,25–2,71)	10,51 (9,52–11,62)
P-vrijednost p-value	*<0,0001*	*<0,0001*

kuka mjereni su funkcionalni status i njihovo zadovoljstvo pet godina nakon ugradnje. Nađeno je da je funkcijski status i zadovoljstvo bolesnika bili nešto niži kod pretilih žena nego kod onih normalne tjelesne težine, što nije nađeno u muškaraca.[76]

Liječenje osteoartritisa

Liječenje OA koljena i kuka je multidisciplinarno i multimodalno, a uključuje edukaciju, opće mjere, funkcijonalno liječenje i farmakoterapiju.

Preporuke za liječenje OA koljena i kuka znanstvenostručne grupe OARSI (engl. Osteoarthritis Research Society International) osnivaju se na principima medicine temeljene na dokazima. Iako prema tim preporukama nema bitne razlike između nefarmakološkog (ES=0,25; 95%CI=0,16–0,34) i farmakološkog liječenja (ES=0,39; 95%CI=0,31–0,47), ono nefarmakološko se u praksi rijetko primjenjuje (tablica 2). Vjerojatni razlozi tomu su nedostatak vremena, troškovi, a možda i manjak uvjerenja da je takvo liječenje korisno.[77]

Tablica 2. *OARSI preporuke za liječenje OA koljena i kuka – nefarmakološko liječenje (Zhang W i sur., 2008.).*

Table 2. OARSI recommendation for knee OA and hip OA treatment – nonpharmacologic treatment (Zhang W et al., 2008)

Vrsta liječenja Type of therapy	Stupanj dokaza Degree of evidence	Snaga preporuke (%) Strenght of recommendation 95% CI
Informacija i edukacija Information and education	Ia (edukacija) IV (adherencija) Ia (education) IV (adherence)	92 (95–99)
Telefonski kontakt Phone calls	Ia	66 (57–75)
Upućivanje na FT (vježbe) Referral to physical therapist (exercises)	IV	89 (83–96)
Vježbe – aerobne, snaženja, opsega pokreta Exercise – aerobic, strenghtening, motion range	Ia (koljeno/knee), IV (kuk/hip), Ib (kuk u vodi)	96 (92–99)
Smanjenje prekomjerne tjelesne težine Reduction of overweight	Ia	96 (92–100)
Pomagala za hod (štap, štake) Walking devices (walking sticks, stilts)	IV	90 (84–96)
Ortoze za koljeno Knee orthoses	Ia	76 (69–83)
Obuća, ortopedski ulošci Footweare	IV (obuća), Ia (ulošci)	77 (66–88)
Termoterapija Thermotherapy	Ia	64 (60–68)
TENS	Ia	58 (45–72)
Akupunktura Acupuncture	Ia	59 (47–71)

Zaključak

Debljina je važan čimbenik rizika i prediktor razvoja OA, poglavito onoga koljena. Za razliku od dobi, spola, nasljeđa i nekih drugih čimbenika radi se o preventabilnom čimbeniku rizika. Stoga je, uz druge mjere i načine liječenja važno naglasiti liječenje OA i smanjenjem prekomjerne tjelesne težine, a u svrhu smanjenja incidencije OA, boli, kronične onesposobljenosti i troškova društva u cjelini.

LITERATURA

1. *Sharma L, Kapoor D.* Epidemiology of osteoarthritis. U: Moskowitz RW, Altman RD, Hochberg MC, Buckwalter JA, Goldberg VM, ur. Osteoarthritis: diagnosis and medical/surgical management. Philadelphia: Saunders; 2007, str. 3.
2. *Scott DL, Brooks PM.* Clinician's Manual on Osteoarthritis. London: Science Press Ltd; 2001, str. 1–8.
3. *Martin J, Meltzer H, Elliot D.* OPCS surveys of disability in Great Britain. Report 1. The prevalence of disability among adults. London: Office of Population Censuses and Surweys, Social Survey Division, HMS; 1988.
4. *World Health Organisation.* Global economic and health care burden of musculosceletal diseases. Dostupno na: www.boneandjointdecade.org Pristup dana: 29.06.2008.
5. *Guccione AA, Felson DT, Anderson AA i sur.* The effects of specific medical conditions on functional limitations of elders in the Framingham study. Am J Pub Health 1994;84:351–7.
6. *WHO Scientific Group for burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millenium.* World Health Organ Tech Rep Ser 2003; 919;i-x,1–218.
7. *Gabriel SE, Crowson CS, Campion ME, O'Falon WM.* Direct medical costs unique to people with arthritis. J Rheumatol 1997;24:719–25.
8. *Gabriel SE, Crowson CS, Campion ME, O'Falon WM.* Indirect and nonmedical costs among people with rheumatoid arthritis and osteoarthritis compared with nonarthritic controls. J Rheumatol 1997;24:43–8.
9. *Lapsley HM, March LM, Tribe KL, Cross MJ, Brooks PM.* Living with osteoarthritis: patient expenditures, health status, and social impact. Arthritis Rheum 2001;45:301–6.
10. *Felson DT, Zhang Y, Hannan MT i sur.* The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. Arthritis Rheum 1995;38:1500–5.
11. *Felson DT, Zhang Y.* An update on epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. Arthritis Rheum 1998;41:1343–55.
12. *Hart DJ, Doyle DV, Spector TD.* Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in the middle-aged woman: The Chingford Study. Arthritis Rheum 1999;42:17–24.
13. *Lequesne M.* Cinquante ans d'artrose. U: Amor BP, Audran M, Ginies P i sur., ur. 50 ans de Rheumatologie... et l'avenir. Paris: Expancience Lab; 2005, str. 100–18.
14. *Dennison E, Cooper C.* Osteoarthritis. Epidemiology and classification. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinbaltt ME, Weisman MH, ur. Rheumatology, 3. izd. Edinburgh, London, New York, Philadelphia, St. Louis, Sidney, Toronto: Mosby; 2003, str. 1781–91.
15. *Goupille P, Valat JP.* Osteoathritis – the scourge of modern times. U: Vignon E., ur. Osteoarthritis. Lab Pharmasci 2000;52–61.
16. *Oliveira SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM.* Incidence of symptomatic hand, hip and knee osteoarthritis among patients in a health maintence organization. Arthritis Rheum 1995;38:1134–41.
17. *Murray CJL, Lopez AD.* The global burden of disease. Geneva: World Health Organisation; 1996.
18. *D'Ambrosia RD.* Epidemiology of osteoarthritis. Orthopedics 2005;28 (Suppl 2):s201–s205.
19. *Beary JF, Luggen ME.* Osteoarthritis. U: Paget SA, Gibofsky A, Beary JF, Sculco TP, ur. Manual of rheumatology and outpatient disorders. Philadelphia: LWW; 2006, str. 381–93.
20. *Felson DT, Anderson JJ, Naimark A i sur.* Obesity and knee osteoarthritis: The Framingham study. Ann Intern Med 1988;109:18–24.
21. *Reijman M, Belo JN, Lievense Am, Hazes JMW, Pols HAP, Bierma-Zeinstra SMA.* Is BMI associated with the onset and progression of osteoarthritis of the knee and hip? Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl 3);96.
22. *Holmberg S, Thelin A, Thelin N.* Knee osteoarthritis and body mass index: a population-based case-control study. Scand Rheumatol 2005;34: 59–64.
23. *Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, Wang NY, Wigley FM, Klag MJ.* Body mass index in young men and the risk of subsequent knee and hip osteoarthritis. Am J Med 1999;107:542–8.
24. *World Health Organisation Regional Office for Europe.* Nutrition and food security. BMI. Dostupno na: www.euro.who.int/nutrition Pristup dana: 17.06.2008.
25. *Flegal KM, Graubard BI, Wiliamson DF, Gail MH.* Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. JAMA 2005;293: 1861–7.
26. *World Health Organisation Regional Office for Europe.* Obesity in Europe. 10 things you need to know about obesity. Dostupno na: www.euro.who.int/Document/NUT/Obesity Pristup dana: 16. 06. 2008.
27. *Vuletić S, Kern J.* Hrvatska zdravstvena anketa 2003. Hrv Čas Jav Zdrav 2005;1:1.
28. *Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2002.* godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2003, str. 341–6.
29. *Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2003.* godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2004, str. 343–8.
30. *Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2004.* godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2005, str. 307–10.

31. *Messier SP.* Osteoarthritis and the knee associated factors of age and obesity: effect on gait. Med Sci Sports Exerc 1994;26:1446–52.
32. *Das UN.* Obesity, metabolic syndrome X and inflammation. Nutrition 2002;18:430–3.
33. *Hartz AJ, Fisher ME, Bril G i sur.* The association of obesity with joint pain and osteoarthritis in the HANES data. J Chronic Dis 1989;39: 311–9.
34. *Tong KM, Shieh DC, Chen CP i sur.* Leptin induces IL-8 expression via lepti receptor, IRS-1, PI3K, Akt cascade and promotion of NF-kappaB/ p300 binding in human synovial fibroblasts. Cell Signal 2008;20: 1478–88.
35. *Lago R, Gomez R, Otero M i sur.* A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. Osteoarthritis Cartilage 2008; 16:1101–9.
36. *Bastard JP, Maachi M, Lagathu C i sur.* Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. Eur Cytokine Netw 2006;17:4–12.
37. *Tang CH, Chiu YC, Tan TW, Yang RS, Fu WM.* Adiponectin enhances IL-6 production in human synovial fibroblast via an AdipoR1 receptor, AMPK, p 38 and NF-kappa B pathway. J Immunol 2007;179:5483–92.
38. *Otero M, lago R, Gomez R, Lago F, Gomez-Reino JJ, Gualilo O.* Leptin: a metabolic hormone that functions like a pro-inflammatory adipokine. Drug News Perspect 2006;19:21–6.
39. *Lago R, Gomez R, Lago F, Gomez-Reino J, Gualilo O.* Leptin beyond body weight regulation – current concepts concerning its role in immune function and inflammation. Cell Immunol 2008;252:139–45.
40. *Toussirot E, Streit G, Wendling D.* The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint disease. Curr Med Chem 2007; 14:1095–100.
41. *Hart DJ, Doyle DV, Spector TD.* Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in woman: The Chingford study. J Rheumatol 1995;22:1118–23.
42. *Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM.* Body fat distribution and osteoarthritis. Am J Epidemiol 1990;132:701–7.
43. *Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM.* The role of metabolic factors and blood pressure in the association of obesity with osteoarthritis of the knee. J Rheumatol 1988;15:1827–32.
44. *Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Scott WW i sur.* The association of body weight, body fatness and body fat distribution with osteoarthritis ot the knee: Data from the Baltimore longitudinal study of aging. J Rheumatol 1995;22:488–93.
45. *Bagge E, Bjelle A, Eden S i sur.* Factors associated with radiographic osteoarthritis: results from the population study 70-year old people in Gotteborg. J Rheumatol 1991;18:1218–22.
46. *Powell A, Teichtahl AJ, Wluka AE.* Obesity: a preventable risk factor for large joint osteoarthritis which may act through biomehanical factors. Br J Sports Med 2005;35:4–5.
47. *Felson DT.* Preventing knee and hip arthritis. Bull Rheum Dis 1998; 47:4.
48. *Hart DJ, Doyle DV, Spector TD.* Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged woman, the Chingford study. Arthritis Rheum 1999;42:17–24.
49. *Spector TD, Hart DJ, Doyle DV.* Incidence and progression of osteoarthritis in woman with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity. Ann Rheum Dis 1994;53:565–8.
50. *McAlindon T, Zhang Y, Hannah M i sur.* Are risk factors for patellofemoral and tibiofemoral knee arthritis different? J Rheumatol 1996; 23;332–7.
51. *Ciccutini FM, Spector T, Baker J.* Risk factors for osteoarthritis in the tibiofemoral and patellofemoral joints of the knee. J Rheumatol 1997; 24:1164–7.
52. *Davis MA, Ettinger Wh, Neuhaus JM.* The association of knee injury and obesity with unilateral and bilateral osteoarthritis of the knee. Am J Epidemiol 1989;130:278–88.
53. *Anderson JJ, Felson DT.* Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I): Evidence for an association with overweight, race and physical demands of work. Am J Epidemiol 1988;128:179–89.
54. *Tepper S, Hochberg MC.* Factors associated with hip osteoarthritis: data from the first National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). Am J Epidemiol 1993;137:1081–8.
55. *Van Saase JLCM, Vandenbroucke JP, van Romunde LKJ i sur.* Osteoarthritis and obesity in the general population: A relationship calling for explanation. J Rheumatol 1988;15:1152–8.
56. *Croft P, Coggon D, Cruddas M.* Osteoarthrits of the hip: an occupational disease in farmers. Br Med J 1992;304:1269–72.
57. *Bellamy N, Watson Buchanan W, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW.* Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or the knee. J Rheumatol 1988;15:1833–40.
58. *Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R.* Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. Br Med J 2002;324:1417–21.
59. *Sutbeyaz ST, Sezer N, Koseoglu BF, Ibrahimoglu F, Tekin D.* Influence of knee osteoarthritis on exercise capacity and quality of life in obese adults. Obes 2007;15:2071–6.
60. *Ling SM, Xue Ql, Simonsick EM i sur.* Transitions to mobility difficulty associated with lower extremity osteoarthritis in high functioning older woman: longitudinal data from the Women's health and aging study II. Arthritis Rheum 2006;55:256–63.
61. *Dahagin S, Bierma-Zeinstra SMA, Giai AZ, Pols HAP, Hazes JMW, Koes BW.* Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study). Ann Rheum Dis 2005;64:682–7.
62. *Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM, Weissfield LA.* Obesity as a risk for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. Am J Epidemiol 1994;139:119–29
63. *Hochberg MV, Lethbridge M, Wigley F i sur.* Factors predicting progression of hand osteoathritis in males: data form the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. Arthritis Rheum 1991;34(Suppl 9):34.
64. *Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD.* The association of obesitiy with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. J. Rheumatol 1996;23;1221–6.
65. *Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ.* Weight loss reduces risk for symptomatic knee osteoarthritis in woman. The Framingham study. Ann Intern Med 1992;116:535–9.
66. *Miller GD, Niklas BJ, Davis C, Loeser RF, Lechik L, Messier SP.* Intensive weight loss program improves physical function in older obese adults with knee osteoarthritis. Obes 2006;14:1219–30.
67. *Focht BC, Rejeski WJ, Ambrosius WT, Katula JA, Messier SP.* The Arthritis, Diet and Activity Promotion Trial (ADAPT): Exercise, self efficacy and mobility performance in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. Arthritis Rheum 2005;53:659–65.
68. *Christensen R, Astrup A, Biddal H.* Weight loss: the treatment of choise for knee osteoarthritis? A randomised trial. Osteoarthritis Cartilage 2005;13:20–7.
69. *Griffin TM, Guilak F.* The role of mehanical loading in the onset and progression of osteoarthritis. Exerc Sport Sci Rew 2005;33:195–200.
70. *Messier SP, Gutekunst DJ, Davis C, DeVita P.* Weight loss reduces knee-joint loads in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. Arthritis Rheum 2005;52:2026–32.
71. *Liu B, Balkwill A, Banks E, Cooper C, Green V, Beral V.* Relationship of height, weight and body mass index to the risk of hip and knee replacements in middle aged women. Rheumatology 2007;46:861–7.
72. *Mannienen P, Riihimaki H, Heliövaara M, Suomalainen.* Weight changes and the risk of knee osteoarthritis requiring arthroplasty. Ann Rheum Dis 2004;63:1434–7.
73. *Dowsey MM, Choong PF.* Obesity is a major risk factor for prosthetic infection after primary hip arthroplasty. Clin Orthop 2008;466:153–8.
74. *Sadr Azodi O, Adami J, Lindström D, Eriksson KO, Wladis A, Bellocco R.* High body mass index is associated with increased risk of implant dislocation following primary total hip replacement: 2,106 patients followed for up to 8 years. Acta Orthop 2008;79:141–7.
75. *Changulani M, Kalairajah Y, Peel T, Field RE.* The relationship between obesity and the age at which hip and knee replacement is undertaken. J Bone Joint Surg Br 2008;90:360–3.
76. *Lübbeke A, Stern R, Garavaglia G, Zurcher, Hoffmeyer P.* Differences in outcomes of obese women and men undergoing primary total hip arthroplasty. Arthritis Rheum 2007;57:327–34.
77. *Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G i sur.* OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage 2008; 16:137–62.

TROFIČKI SINDROM TRIGEMINALNOG ŽIVCA – DIJAGNOZA, LIJEČENJE I PROGNOZA

TRIGEMINAL TROPHIC SYNDROME – DIAGNOSIS, TREATMENT AND PROGNOSIS

STJEPAN GRABOVAC, IVICA LUKŠIĆ*

Deskriptori: Bolesti trigeminalnog živca – dijagnostika, komplikacije, liječenje; Kožni ulkus – etiologija, liječenje; Prognoza

Sažetak. Trigeminalni trofički sindrom rijedak je klinički entitet koji se javlja kod bolesnika s centralnom ili perifernom lezijom petoga kranijalnog živca. Iako mu je simptomatologija jasno vidljiva, dijagnozu nije lako postaviti. Do danas je u anglosaksonskoj literaturi opisano stotinjak slučajeva. U Hrvatskoj su prema našim saznanjima samo 4 prepoznata bolesnika kod kojih je postavljena dijagnoza trigeminalnoga trofičkog sindroma. Cilj je rada olakšati postavljanje dijagnoze te dati smjernice liječenja ovog za bolesnike veoma neugodnog sindroma.

Descriptors: Trigeminal nerve diseases – diagnosis, complications, therapy; Skin ulcer – etiology, therapy; Prognosis

Summary. Trigeminal trophic syndrome is a rare clinical entity, which appears in cases where patients have a central or peripheral lesion of the fifth cranial nerve. Although the symptoms are visibly clear, the diagnosis is not easy to establish. There have been about 100 cases reported in Anglosaxon literature up to now. In Croatia, according to our findings, there are only 4 recognized cases of diagnosed trigeminal trophyc syndrome. The aim of this paper is to make an easier diagnosis and to give treatment guidelines for this, for a patient very unpleasent syndrome.

Liječ Vjesn 2009;131:27–29

Trigeminalni trofički sindrom (TTS) najčešće se javlja kod bolesnika koji boluju od neuralgije trigeminalnog živca. Opisan je i kod bolesnika s tumorima mozga, poremećajima vertebrobazilarne cirkulacije, poslije meningoencefalitisa, trauma mozga a jedan dio uzroka TTS-a ostaje nepoznat.

Većina bolesnika s ovim sindromom žali se na svrbež, trnce, peckanje, crvenilo i neosjetljivost lica. Zbog gubitka osjeta koža postaje suha, ljuskava, crvena a u predjelu prirodnih nabora dolazi do stvaranja ranica koje prerastaju u ulkuse. Patognomoničan je ulkus u predjelu nosnog krila koji kada jednom nastane, postaje kroničan i bitan je za postavljanje konačne dijagnoze.[1–4] Liječenje TTS-a je teško i rijetko uspješno počev od raznih mjera samozaštite, fizikalnih vježbi, protetskog liječenja, kirurških rekonstrukcija ulkusa pa do zračenja lica u prošlosti i simpatektomije. Bolesnici s TTS-om imaju ozbiljne psihičke tegobe u sklopu kojih se razvija opsesivno-kompulzivni poremećaj jer bolesnik gotovo manično dira nastale ulkuse. Psihijatrijski tretman je nuždan da bi liječenje posljedica TTS-a imalo uspjeha.[5]

Prikaz bolesnika

U radu smo prikazali četvero bolesnika s TTS-om, tri muškarca i ženu. Kod muškaraca je uz ozljedu V. živca došlo i do lezije VII. i VIII. živca kao posljedica operacije neurinoma statoakustikusa, dok je kod žene bila izolirana samo lezija V. živca poslije operacije meningeoma. Kod svih četiri bolesnika bile su zahvaćene sve tri grane trigeminalnog živca.

1. slučaj: Bolesnik star 67 godina kod kojeg je u dobi od 55 godina učinjena operacija neurinoma lijevoga statoakustičkog živca. Koža lica je suha, ljuskava uz potpuni defekt lijevoga nosnog krila. Prema kazivanju bolesnika odmah nakon operacije izgubio je osjet lica. Ranica na nosnom krilu pojavila se dva mjeseca nakon operacije, a potpuni nestanak nosnog krila dogodio se dvije godine poslije (slika 1.). Također je bila izražena lijevostrana facioparea po perifernom tipu uz gluhoću lijevog uha i nepodražljivost lijevog centra za ravnotežu. Bolesnik je liječen fizikalnim vježbama, ali bez uspjeha. Psihičko stanje bolesnika je stabilno i bolesnik nije bio zainteresiran za daljnje liječenje.

2. slučaj: Bolesnik 32 godine star kod kojeg je u dobi od 22 godine također operiran neurinom statoakustikusa. Klinički je uočljiv gubitak desnoga nosnog krila, a koža lica je suha, crvena i ljuskala se (slika 2.). Na desnom oku izražen je jak keratokonjunktivitis zbog gubitka kornealnog refleksa i lagoftalmusa uzrokovanog parezom ličnog živca. Defekt nosnog krila nastao je 2 mj. nakon operacije. Bolesnik je zbog depresije više puta psihijatrijski liječen. Gluh je na desno uho uz arefleksiju desnog labirinta. Kod njega je učinjena rekonstrukcija nosnog krila sa supkutanim peteljkastim režnjem kože zdrave strane čela. Bolesnik se redovito psihijatrijski kontrolira i 5 godina poslije rekonstrukcije nema recidiva ulkusa na nosnom krilu.

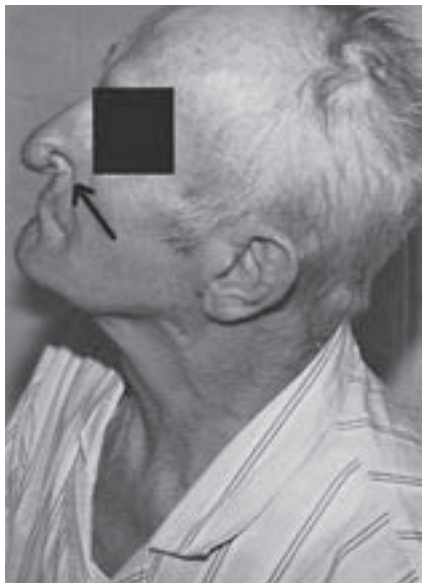
3. slučaj: Bolesnik star 70 godina kod kojeg je u dobi od 50 godina operiran tumor statoakustičkog živca. Klinički je uočljiv defekt desnoga nosnog krila koji je nastao 2 godine poslije operacije. Prisutna je pareza ličnog živca te gluhoća i arefleksija desnog labirinta. Bolesnik navodi da se dobro osjeća, da mu ne smeta postojeće stanje i ne želi nikakve pretrage i operacije. Odbija i fotografiranje. Na ORL pregled javio se zbog nagluhosti na do tada čujuće lijevo uho.

4. slučaj: Bolesnica stara 30 godina kod koje je prvi put 1997. godine operiran meningeom koji je više puta recidivirao (1999. g., 2000. g., 2005. g.). Godine 2002. pacijentica je izgubila osjet lica, a iste godine primijetila je ranicu na nosu. Godine 2005. pojavile su se ranice na čelu i bradi (slika 3.). Pregledana je od specijalista raznih struka s paletom dijagnoza: Ulcus rodens, Defectus alae nasi, Basalioma

* **Djelatnost za bolesti uha, nosa i grla, Opća bolnica Bjelovar** (mr. sc. Stjepan Grabovac, dr. med.), **Klinika za kirurgiju lica, čeljusti i usta, Klinička bolnica Dubrava Zagreb** (mr. sc. Ivica Lukšić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. dr. sc. S. Grabovac, Djelatnost za bolesti uha, nosa i grla, Opća bolnica Bjelovar, Mihanovićeva 8, 43 000 Bjelovar, e-mail: stjepan.grabovac@bj.t-com.hr

Primljeno 25. travnja 2007., prihvaćeno 23. rujna 2008.



Slika 1. *Stariji bolesnik s TTS-om. Strelica pokazuje defekt nosnog krila*
Figure 1. *An older male patient with a TTS. The arrow shows a nasal wing defect*



Slika 3. *Bolesnica s TTS-om. Vidljivi ulkusi na čelu, nazolabijalnoj brazdi i bradi. Prisutan nepotpuni defekt nosnog krila*
Figure 3. *A female patient with TTS. Ulcers can be seen on the forehead, nasolabial furrow and chin. Incomplete nasal wing defect is present*

alae nasi, Sy psychoorganicum. Liječena je konzervativno sedativima i zaštitnim oblozima. Dijagnoza TTS-a postavljena je 2006. godine kada je trebala biti obavljena rekonstrukcija nosnog krila. Bolesnica je u međuvremenu zatrudnjela i tijekom trudnoće došlo je do gotovo potpunog samoizlječenja ulkusa (slika 4.).

Rasprava

Trigeminalni trofički sindrom relativno je neobičan entitet u medicinskoj literaturi poznat kao trigeminalna neurotrofička ulceracija, trigeminalna neuropatija s ulceracijom nosa, trofička ulceracija nosnog krila ili ulceracija en arc (poput luka).



Slika 2. *Mlađi bolesnik s TTS-om. Strelica pokazuje defekt nosnog krila. Vidljiv jak keratokonjunktivitis desnog oka*
Figure 2. *A younger male patient with TTS. The arrow shows a nasal wing defect. A strong keratoconjunctivitis can be seen*



Slika 4. *U trudnoći vidljivo gotovo potpuno samoizlječenje ulkusa. Djelomičan defekt nosnog krila*
Figure 4. *During pregnancy a total self-curing of ulcer can be seen. A partial nasal wing defect*

Ulceracije unutar dermatoma trigeminusa spominje još 1901. godine Vallenberg, a kao sindrom prvi su ga opisali 1933. godine Lovemon i McKenziae neovisno jedan o drugome, kod bolesnika koji su bolovali od neuralgije trigeminusa liječene injekcijama alkohola u predio gangliona Gasseri ili kirurškom ablacijom živca.[1] Analizom načina liječenja neuralgije trigeminusa s pomoću navedenih postupaka kod 75% bolesnika razvio se TTS.[1–6] Iako rjeđe, TTS se susreće i kod bolesnika s krvožilnim bolestima mozga, postencefalitičkim parkinsonizmom, siringobulbijom, kod tumora mozga kao što su meningeomi, astrocitomi, neurinomi statoakustikusa a opisan je i nakon trauma središnjega živčanog sustava. Za jedan dio TTS-a ne nalazi se jasnog uzroka.[7–10] TTS se lako prepoznaje kada uz povijest bolesti koja upućuje na oštećenje živca nalazimo gotovo patognomoničnu polumjesečastu ulceraciju u predjelu nosnog krila. Prosječan latentni period za pojavu ulkusa je između 2–60 mjeseci a prosječno trajanje ulkusa do postavljanja dijagnoze je između 3–33 mjeseca, najčešće 6 mjeseci.[1–4]

U malog broja oboljelih ulkusi se mogu javiti na koži čela, lica ili vlasišta kao što je slučaj kod naše bolesnice (slika 3.). Kožne promjene počinju kao površne lezije koje se polako šire k slobodnom rubu nosnog krila te u nosno predvorje a kako se ulceracija povećava, dolazi do nekroze kože i potkožnog tkiva. Uz pojavu ulkusa bolesnici osjećaju vrućinu, trnce, svrbež, škakljanje i puzanje pod kožom lica zbog gubitka osjeta za bol, temperaturu i fini dodir. Zbog poremećaja rada žlijezda koža postaje suha, ljuskasta i crvena a na opip se doima poput gume. Neosjetljivost i suhoća lica dovode do sklonosti samoozljeđivanju s gotovo maničnim diranjem lica koje bolesnici redovito negiraju.[5]

Kako je trigeminalni živac odgovoran i za zaštitu oka, gubitkom kornealnog refleksa dolazi i do poremećaja funkcije ovog organa (slika 2.). Iako u razlučivanju potvrde TTS-a veliku sličnost ima i karcinom kože, on je vrlo rijetko udružen sa spomenutim sindromom.

Do 1997. godine u Mayo klinici na 7 bolesnika s TTS-om unatoč ponavljanim biopsijama nije nađena malignost ulkusa, već samo elementi kronične upale.[11,12]

Diferencijalnodijagnostički nužno je isključiti ulceracije druge etiologije kao što su: sifilis, lepra, lišmanijaza, pyoderma gangrenosum, Wegenerova granulomatoza ili *lethal midline granuloma*.[11] U anglosaksonskoj literaturi, u razdoblju od 1982. do 2005. godine objavljeno je 46 članaka koji opisuju stotinjak slučajeva TTS-a.[3,4]

Zanimljivo je da su do 1991. godine u Japanu opisana samo tri bolesnika s TTS-om čemu je uzrok drugačiji način liječenja neuralgija trigeminusa.[13]

U Hrvatskoj do danas nalazimo 4 bolesnika s TTS-om iako vjerujemo da ih ima više, ali su neprepoznati i liječe se pod drugim dijagnozama.[18,19] Liječenje TTS-a s posljedičnim ulceracijama kože teško je i slabo uspješno. Ako se dijagnoza postavi rano, prije negoli je ulkus nastao, moguće su mjere zaštite kože lica raznim premazima ili flasterima. Multivitaminska, antibiotska i sedativna sredstva ne sprječavaju napredovanje bolesti, a fizikalne i elektrostimulacijske mjere djeluju više psihološki negoli imaju stvarni učinak. Kirurško liječenje defekata također je teško i moguće je samo s pomoću udaljenih režnjeva čije preživljenje ne ovisi o primajućoj regiji. Postupci kao što je zračenje lica i simpatektomija rabili su se u prošlosti također bez rezultata.[14,15,17,18] Mogućnost liječenja ulkusa s pomoću tkivnog inženjeringa stvar je budućnosti.[16] Rana dijagnoza, prije razvoja ulkusa i edukacija bolesnika najkorisnije su mjere u liječenju TTS-a. Danas se velika važnost pridaje psihijatrijskom tretmanu bolesnika jer često kod TTS-a dolazi do nastanka depresije, čiji uzrok može biti i u nezadovoljstvu novonastalim izgledom.[5]

Kod naših bolesnika koji su bili mlađe dobi, psihičke smetnje bile su jače izražene.

Poboljšanje psihičkog stanja i trudnoća za sada su pogodovali spontanom zalječenju ulkusa što je vidljivo kod naše bolesnice (slika 4.). Možemo postaviti hipotezu da kombinacija psihijatrijskog liječenja uz kontroliranu hormonalnu terapiju kod ženskih bolesnika može dovesti do poboljšanja lokalnog nalaza na licu. Do ranije pojave simptoma TTS-a došlo je kod bolesnika s neurinomom statoakustičkog živca, čemu je najvjerojatnije uzrok jača lezija trigeminalnog živca. TTS ulazi u područje djelovanja brojnih medicinskih struka: otorinolaringologa, maksilofacijalnog kirurga, neurokirurga, oftalmologa, dermatologa, plastičnog i estetskog kirurga a poglavito liječnika opće medicine. Zadiranje simptoma TTS-a u brojne medicinske grane može biti jedan od uzroka neprepoznavanja ovog sindroma.

Zaključak

Trigeminalni trofički sindrom posljedica je oštećenja funkcije trigeminalnog živca, a time gubitka osjeta za bol, temperaturu i duboki osjet lica. Ulkusi koji nastaju u denerviranom području uz tipičnu anamnezu dijagnostička su potvrda ovog sindroma. U Hrvatskoj do danas nalazimo četiri opisana bolesnika s TTS-om, tri muškarca i ženu.[18,19]

Kod muškaraca je TTS posljedica operacije neurinoma statoakustičkog živca, a kod žene se razvio nakon opetovanih operacija meningeoma. Kod muškaraca je udružen s oštećenjem VII. i VIII. živca (pareza ličnog živca, jednostrana gluhoća i nepodražljivost labirinta), što do sada nismo našli opisano uz TTS. Također je rijetko da su zahvaćene sve tri grane trigeminalnog živca, što je slučaj kod naših bolesnika. Rjeđa je i pojava ulkusa u predjelu čela i brade. Želimo istaknuti važnost rane dijagnoze još prije nastanka ulkusa te važnost psihijatrijskog tretmana i psihičkog stanja bolesnika, što je bitno kako za uspjeh liječenja tako i za prognozu bolesti. Kao hipotetska mogućnost liječenja TTS-a kod žena dolazi i kontrolirana primjena sintetskih gestagenih hormona.

LITERATURA

1. *Monrad SU, Terrel JE, Aronoff DM.* The trigeminal trophic syndrome: an unusual cause of nasal ulceration. J Am Acad Dermatol 2004;50: 949–52.
2. *Tollefson TT, Kriet JD, Wang TD, Cook TA.* Self-induced nasal ulceration. Arch Fac Plast Surg 2004;6:162–6.
3. *Sageghi P, Papay FA, Vidimos AT.* Trigeminal trophic syndrome. Report of four cases and review of the literature. Dermatol Surg 2004;30: 807–12.
4. *Elloumi-Jellouli A, Ben Ammar S, Feniniche S, Zghal M, Marrak H, Mokhtar I.* Trigeminal trophic syndrome:a report of two cases with review of literature. Dermatol Online J 2003;9:26.
5. *Grabovac S.* Self-induced ulceration of ala nasi in trigeminal trophic syndrome. Operative psychiatric approach. Acta Clin Croat 2006;45 (Suppl 1):27–29.
6. *Vinke JG, Hoorweg JJ, de Haas ER, Poublon RM.* Trigeminal trophic syndrome: 2 patients with a non-healing ulcer on the ala nasi. Nederlands Tijdschrift voor geneeskunde 2003;260:86–90.
7. *Litschel R, Winkler H, Dazert S, Sudhoff H.* Herpes zoster-associated trigeminal trophic syndrome:a case report and review. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol 2003;260:86–90.
8. *Miko K, Bauer K, Schop RE.* Neurotrophic ulcer as late sequela of trigeminal nerve excision. Hautarzt 2001;1043–4.
9. *Lyion CC, Mughal MZ, Muston HL.* Herpetic trigeminal syndrome in an infant. J Roy Soc Med 2001;94:135–7.
10. *Ferrara G, Argenziano G, Cicarelli G, Cusano F, Delfino M.* Post-apoplectic trigeminal trophyc syndrome. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000;15:153–5.
11. *Datta RV, Zeitouni NC, Zollo JD, Loree TR, Hicks WL Jr.* Trigeminal trophic syndrome mimicking Wegeners granulomatosis. A case report with a review of the literature. Ann Otol Rhinol Laryngol 2000;109: 331–3.
12. *Dicken CH.* Trigeminal trophic syndrome. Mayo Clin Proc 1997;72: 543–5.
13. *Tada J, Ueada M, Yoshiko A, Fujiwara H, Arakawa K, Arata J.* Trigeminal Trophic Syndrome – A Report of Three Patients. J Dermatol 1991;18:613–5.
14. *Mayer RD, Smith NP.* Improvement of trigeminal neurotrophic ulceration with pimozide in a cognitively impared elderly woman – a case report. Clin Exp Dermatol 1993;18:171–3.
15. *McLean NR, Watson AC.* Reconstruction of the defect of the ala nasi following trigeminal anesthesia with an innervated forehead flap. Br J Plast Surg 1982;35:201–3.
16. *Schwerdtner O.* Autologous epidermal cells can induce wound closure of neurotrophic ulceration by trigeminal trophic syndrome. Int J Oral maxillofacial Surg 2005;34:443–5.
17. *Westerhof W, Bos JD.* Trigeminal trophic syndrome:a successful treatment with transcutaneous electrical stimulation. Br J Dermatol 1983; 108:601–604.
18. *Grabovac S.* i sur. Rekonstrukcija defekta nosnog krila u bolesnika sa paralizom ličnog i trigeminalnog živca prilikom trigeminalnog trofičkog sindroma. Med Vjesn 2001;(1–4):65–67.
19. *Lukšić I, Šestan Crnek S, Virag M.* Trofički sindrom trigeminalnog živca. 7. kongres Hrvatskog društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata; Rijeka 16.–18. studeni 2006.

Osvrt
Commentary

STENT, ENDOVASKULARNA PROTEZA, MREŽICA ILI PODUPIRAČ? ŠTO BI NA SVE TO REKAO BRITANSKI STOMATOLOG CHARLES STENT (1807.–1885.)?

STENT, ENDOVASCULAR PROSTHESIS, NET OR STRUT? WHAT WOULD BRITISH DENTIST CHARLES STENT (1807–1885) HAVE TO SAY ON ALL THIS?

JOSIP LUKENDA, DOLORES BIOČINA-LUKENDA*

Deskriptori: Stentovi – povijest; Nazivlje; Eponimi

Sažetak. Riječ *stent* pojavljuje se u Indexu Medicusu od 1952. godine, a u hrvatskim člancima od 1993. godine. Riječ se povezuje s britanskim stomatologom Charlesom T. Stentom (1807.–1885.), tvorcem smjese za uzimanje dentalnih otisaka (Stentova smjesa). Bečki kirurg Johannes F. S. Esser (1877.–1946.) koristio se tom smjesom u plastičnoj kirurgiji lica nazivajući je eponimom »stentov odljev«. William H. ReMine i John H. Grindlay 1950-ih rabili su »Stentov princip« za plastične cjevčice obložene omentumom u žučovodu psa. Današnji vaskularni stentovi razvijaju se od 1912. godine kada je francuski nobelovac Alexis Carrel (1873.–1944.) implantirao staklene cjevčice u arterije psa. Prve metalne spirale u arterije psa ugradio je Charles T. Dotter (1920.–1985.), a prve stentove u ljudske arterije ugradili su francuski liječnici Ulrich Sigwart i Jacques Puel u Toulouseu 1986. godine. Neki autori tvrde da je izvorište riječi stent povezano s riječnim ribarskim mrežama u Škotskoj koje tijekom ribolova moraju ostati rastegnute u vodi, za što Škoti rabe riječ »stynt« ili stent.

Descriptors: Stents – history; Terminology as topics; Eponyms

Summary. The word stent appears in the Index Medicus as of 1952, while in Croatian articles as of 1993. The origin of the word has been attributed to British dentist Charles. T. Stent (1807–1885), maker of the compound for dental impressions (Stent's compound). Viennese surgeon, Johannes F. S. Esser (1877–1946) used the compound in plastic surgery of the face calling it an eponym »Stent's mould«. During the 1950's, William H. ReMine and John H. Grindlay used »Stent's principle« for omentum lined plastic tubes in the bile duct of a dog. The development of today's vascular stents began in 1912 when French Nobel Prize winner Alexis Carrel (1873–1944) implanted glass tubes in the arteries of dogs. The first metal spirals were implanted in the arteries of dogs by Charles T. Dotter (1920–1985), while the first stents in human arteries were implanted by French doctors Ulrich Sigwart and Jacques Puel in Toulouse in 1986. Some authors claim that the origin of the word stent is associated with the Scotish word »stynt« or stent, meaning stretched out river fishing nets.

Liječ Vjesn 2009;131:30–33

Na Medicinskom fakultetu u Splitu u ožujku 2008. godine predstavljena je knjiga: »Odabrana poglavlja intervencijske radiologije« Josipa Maškovića, Stipana Jankovića i suradnika, kojom su na nešto manje od tisuću stranica prikazane najvažnije tehnike ove suvremene i zahtjevne grane radiologije i brojnih drugih medicinskih disciplina, interne medicine, urologije, kirurgije…[1] Upitno je koliko bi stranica imao taj sveučilišni udžbenik da odabrana poglavlja nisu pomno probrana te prikazane isključivo najvažnije tehnike. Na ovih tisuću stranica riječ »stent« vjerojatno se spominje više tisuća puta.

Od više od 17 milijuna članaka indeksiranih u Indexu Medicusu riječ stent pojavljuje se od studenoga 1952. godine do 2. travnja 2008. godine u 36.284 članka (0,208%).[2] Od deset tisuća članaka iz Hrvatske ova riječ pojavljuje se u svega 20 članaka (0,197%), uz kašnjenje od četrdeset godina, počevši od veljače 1993. godine.[3] Među člancima na hrvatskom jeziku, indeksiranim u Indexu Medicusu, spomenutu riječ nalazimo u svega 6 članaka.

U svakodnevnom radu, otpusnim pismima i nalazima intervencijskih zahvata, zamjetni su brojni izrazi i načini pisanja riječi kojom se opisuje stent i načini njegove uporabe. Primjerice, neki rabe imenicu stent i glagol stentirati, drugi rabe izraz: »implantirati stent«, treći tu riječ pišu velikim početnim slovom – Stent, a četvrti unose zabunu pišući STENT kao da se radi o engleskoj kratici. Opisujući stent, neki govore o intravaskularnoj ili endovaskularnoj protezi, a u nizu pokušaja pohrvaćivanja izraza nalazimo riječi »mrežica«, »potpornica« ili »podupirač«, te čudnu kombinaciju »mrežasti podupirač«, čiju ugradnju istodobno nazivju »stentiranje«. U latinskim dijagnozama još je više zabuna te nalazimo deklinacije kao što su »implantatio stentis« ili »implantatio prothesis (prosthesis) intra(endo)vascularis«.

Povijest riječi »stent«

Da bismo se približili izvorištu riječi stent, moramo se vratiti u XIX. stoljeće, i to ne kardiolozima i radiolozima, već stomatolozima. Tada su neke stomatologe mučili problemi koje bismo danas nazivali globalnima, kao što su pri-

* **Zavod za kardiovaskularne bolesti, OB »Sveti Duh«, Zagreb** (mr. sc. Josip Lukenda, dr. med.), **Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za oralnu medicinu** (doc. dr. sc. Dolores Biočina-Lukenda, dr. stom.)

Adresa za dopisivanje: Dr. J. Lukenda, OB »Sveti Duh«, Zavod za kardiovaskularne bolesti, Sveti Duh 64, 10000 Zagreb, e-mail: lukendaj@hotmail.com

Primljeno 22. travnja 2008., prihvaćeno 17. rujna 2008.

mjerice korozije i lomovi transatlantskoga podmorskog kabela. Taj je kabel zaštitio engleski stomatolog Edwin Truman (1819.–1905.), koji je patentirao gutaperku (gutta-percha), gumenu smjesu dobivenu od južnoazijske biljke *Palaquium gutta,* kao ovojnicu i zaštitu od korozije transatlantskoga podmorskog kabela.[4] Druge su pak stomatologe mučili praktični problemi, primjerice uzimanje dentalnih otisaka. U tu svrhu tada se rabio pčelinji vosak koji bi se deformirao vađenjem iz usta, dok je pariškom sadrom bilo teško rukovati. Trumanov pokušaj da gutaperku iskoristi za uzimanje otisaka u stomatologiji bio je bezuspješan jer se gutaperka također deformirala nakon vađenja iz usne šupljine i hlađenja na sobnoj temperaturi. Znatno uspješniji na svom praktičnom, stomatološkom, području bio je dr. Charles Thomas Stent (1807.–1885.) (slika 1), britanski stomatolog koji je smjesi gutaperke dodao stearin i talk, obojio je u crveno i 1856. godine počeo je proizvoditi kao Stentovu smjesu (engl. *Stent's compound*). Budući da je tu smjesu, u usporedbi s drugima materijalima, odlikovala bolja plastičnost i stabilnost, ubrzo su pločice toga materijala preplavile tržište i postale popularne u svakodnevnome stomatološkom radu prilikom uzimanja otisaka (slika 2).[5] Na Kongresu britanskih stomatologa 1857. godine glasoviti engleski stomatolog Sir John Tomes, kojega nazivaju pionirom i ocem britanske stomatologije, posebno je zahvalio Charlesu Stentu na njegovu doprinosu u razvoju stomatologije.[6] Nakon Stentove smrti proizvodnju smjese nastavili su njegovi sinovi, stomatolozi Charles Robert Osborn Stent (1845.–1901.) i Arthur Howard Osborn Stent (1859.–1900.).[5]



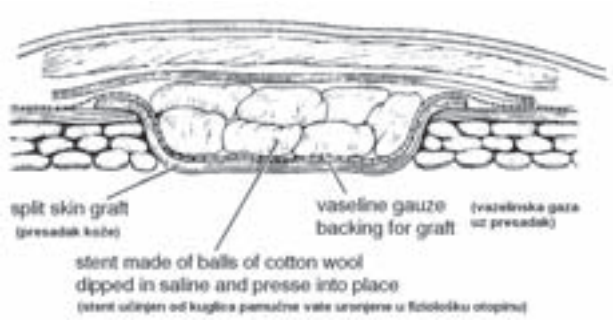
Slika 1. *Dr. Charles Thomas Stent (1807.–1885.), britanski stomatolog, koji je 1856. godine počeo proizvoditi Stentovu smjesu za dentalne otiske (traženo dopuštenje izdavača)*[19]

Figure 1. *Dr. Charles Thomas Stent (1807–1885), British dentist who, in 1856, started making Stent's compound for dental impressions (publisher permission requested)*[19]



Slika 2. *Logo tvrtke na Stentovoj smjesi za dentalne otiske*[5]

Figure 2. *Company logo of the manufacturer of Stent's compound for dental impressions*[5]



Slika 3. *Prilagodljivi umetak za oblikovanje i učvršćivanje presadaka kože uz stijenku rane. U ovom slučaju Njemačka udruga za tropsku kirurgiju stentom naziva i kuglice vate koje se rabe za učvršćivanje presatka kože*[8]

Figure 3. *Adaptable pad used to form and secure skin grafts along wound edges. In this case, the German Society for Tropical Surgery refers to cotton balls used for securing skin grafts as stents*[8]

Kao što se gutaperka rabila za zaštitu podmorskog kabela između Europe i Amerike, i tim putem se ukorijenila i u današnjoj stomatologiji, tako i riječ stent putuje kroz vrijeme, iz toga razdoblja k nama, na krilima još jedne naoko nepovezane činjenice. Naime, tijekom Prvoga svjetskoga rata ponovno su se češće rabili vojni rovovi i rovovski način borbe. Taj, pretpostavlja se, izum rimskih legija, štitio je tijela vojnika od ozljeda, ali najčešće nije štitio glavu i vrat koji bi ostali iznad površine tla. Tako se izrazito povećao broj orofacijalnih ozljeda, s kojima kirurzi, s početka XX. stoljeća, nisu imali puno iskustva. Orofacijalno područje bilo je u velikom dijelu pošteđeno od učestalih infekcija, no najveće probleme kirurzima zadavali su veliki defekti tkiva, kože i sluznica. Tijekom Prvoga svjetskoga rata nizozemski kirurg Johannes F. S. Esser (1877.–1946.) radio je u Beču. Esser se prilikom presađivanja kože u defekte usne šupljine i konjunktive, kao i tijekom rekonstrukcije ušnih školjki koristio Stentovom smjesom kao prilagodljivim umetkom za oblikovanje i učvršćivanje presadaka kože uz stijenku, u više od 700 operacija. U svome članku u časopisu *Annals of Surgery* Esser je tu smjesu nazvao »dentalna masa (Stent)« (engl. *dentical mass (Stent's)*, a odljev je nazvao »stentov odljev« (engl. *Stents mould*).[7] U Esserovu članku prvi put u povijesti prezime Stent gubi veliko slovo i prelazi u eponim stent. Tako putem članka dr. Essera riječ stent ulazi u udžbenike kirurgije. U knjizi »Plastična kirurgija lica« (engl. *Plastic Surgery of the Face*) engleski vojni kirurg Sir Harold Delf Gillies (1882.–1960.), godine 1920. citira rad dr. Essera, spominje »stentov odljev« i na taj način riječi stent omogućava se dalji put kroz kiruršku znanost, do današnjih dana (slika 3).[8] Iz kirurgije lica riječ stent nadalje se proširila na bilijarnu kirurgiju. Naime, sredinom XX. stoljeća bilijarnim kirurzima bio je problem održati lumen bilijarnih kanala nakon kirurških zahvata. To se pokušavalo riješiti ugradnjom plastičnih cjevčica koje su nazivali: cjevčice, kateteri, nutarnji ulošci, podupirači (potpornji) ili endoproteze (engl. *tubes, catheters, internal splints, internal struts, endoprotheses*). Princip ugradnje plastičnih cjevčica u bilijarnoj kirurgiji i princip usidravanja presadaka kože pritiskom prilagodljive mase u plastičnoj kirurgiji lica tih, 1950-ih



Slika 4. *Riječna ribarska mreža koja tijekom lova mora ostati rastegnuta u vodi.*[20] *Ova nije iz Škotske, no podsjeća li ipak na stent?*
Figure 4. *A stretched out river fishing net.*[20] *This one is not from Scotland, but does it still look like a stent?*



Slika 5. *Današnji intravaskularni stent*[21]
Figure 5. *Today's intravascular stents*

godina, potiče Williama H. ReMinea i Johna H. Grindlaya iz Mayo klinike, Rochester, Minnesota, na pokusnu uporabu presadaka omentuma oko plastične cjevčice koje ugrađuju u žučovod psa, da bi se nakon cijeljenja i vađenja cjevčice održala prohodnost žučovoda.[9] Za tako obloženu cjevčicu autori kasnije kažu: »tako smo iskoristili Stentov princip za cjevaste strukture«.[10] Zahvaljujući kirurškim simpozijima, izraz stent za cjevaste potpornje cjevastih organa mogao se dalje širiti u medicini, no svoj procvat doživljava nakon početka ugradnje metalnih stentova u krvne žile, na što danas pomislimo kada čujemo riječ stent (slika 5).

Iako smo do sada više govorili o izvorištu same riječi, stent kakvim ga danas podrazumijevamo, počeo je svoj razvoj 1912. godine, kada je francuski nobelovac Alexis Carrel (1873.–1944.), prvi ugradio staklene cjevčice u arterije psa pri pokusnom liječenju ozljeda žilja.[11] Prve metalne zavojnice u arterije psa ugradio je Charles T. Dotter (1920. – 1985.) iz Oregona, 1969. godine.[12] Dotter tada još ne rabi riječ stent. U kardiovaskularnoj literaturi riječ stent, u obliku pridjeva, prvi su upotrijebili, 1966. godine, Weldon i suradnici u članku »Stentirani aortni homotransplantat za zamjenu mitralnog zalistka« (engl. *A prosthetic stented aortic homograft for mitral valve replacement*).[13] Weldon je kasnije usmeno pojasnio da, unatoč uporabi riječi stent od strane plastičnih i oralnih kirurga, ona: »najbolje pristaje za sve nebiološke potpornje koji se rabe za održavanje oblika bioloških tkiva«.[10] Prve implantacije stentova u ljudske arterije učinili su francuski liječnici Ulrich Sigwart i Jacques Puel u Touloseu 1986. godine.[14]

Kao pri svakom, tako i tijekom ovog našeg malog istraživanja riječi stent nailazimo na neka ograničenja. Jedno ograničenje nam dolazi iz tokova škotskih rijeka u kojima riječni ribari svojim mrežama love ribu. Naime, riječne ribarske mreže tijekom lova moraju ostati rastegnute u vodi (slika 4), a za to Škoti rabe izraz *stynt* ili *stent*. Neki istraživači tvrde da je izvorište naše riječi baš u toj škotskoj riječi.[15,16] U toj borbi između priče o londonskom stomatologu i priče o škotskim ribarskim mrežama iste, 1997. godine, Ulrich Sigwart u svome članku u *European Heart Journal* kaže: »tako je ta priča (o dentalnom materijalu zvanom stent) bez osnova postala argument da je ime Charlesa Stenta vezano za imenicu stent«,[16] a s druge strane, Sylvester Sterioff u svom članku u *Mayo Clinic Proceedings* kaže: »…nema dokaza da su ReMine i drugi kao i njihovi urednici znali za tu opskurnu škotsku riječ«.[10] Liječnici i istraživači s izvanengleskoga govornog područja tu borbu ipak promatraju sa strane, i čak je nazivaju ratom: »sličnom ratu između pobornika metalnih i lijekom obloženih stentova«, ali priznaju da prije i nisu razmišljali o tom anglosaksonskom etimološkom problemu i da su mislili da je pojam »stent« povezan s pojmom »stenosis«.[17]

Sadašnjost riječi »stent«

Od 1980-ih godina svjedoci smo eksplozije kako implantacije stentova tako i uporabe riječi stent. Najveća svjetska baza medicinskih podataka *Index Medicus* i *U.S. National Library of Medicine* bili su konzervativniji kod uvođenja izraza stent u svoj rječnik, *Medical Subject Heading Terms (MeSH)*. Cjevastu strukturu koju danas razumijevamo pod riječi stent razvrstavali su od 1966. do 1989. godine pod »proteze« ili »uloške« (engl. *prosthesis, splints)*, a povremeno, od 1972. do 1989. godine, pod »katetere« i »umetke« *(*engl. *catethers, indwelling; implants, artificial)*. Stent ulazi u medicinski rječnik *U.S. National Library of Medicine (MeSH)* 1990. godine.

Na kraju, što nam je činiti? Što s onima koji u hrvatskom jeziku rabe riječ stent kao eponim, a ne rabe mrežice (koje nisu cjevaste) ili cjevčice (koje nisu mrežaste) ili endoproteze (koje nisu hrvatske, kao što su »nutarnji umetci«)? Hoćemo li ih proglasiti barabama (Baraba, biblijski kriminalac) i proslijediti na giljotinu (dr. Joseph-Ignace Guillotin [1738.–1814.], francuski liječnik) ili ćemo ipak pronaći nekog mentora (Mentor, Odisejev prijatelj) koji će nas našim hrvatskim makadamom (John Loudon McAdam [1756.–1836.], škotski inženjer) odvesti k europskom asfaltu (Leopold von Asphalt [1802.–1880.], bavarski zemljoposjednik)? S druge strane, budemo li vjerovali škotskom izvoru riječi, možda će nam pri kovanju hrvatske inačice pomoć i smjernice dati dunavski alasi.

Ipak, nama se čini da »stentovi u Maškovićevoj i Jankovićevoj knjizi« bolje pristaju današnjoj Hrvatskoj nego »mrežasti podupirači« u hrvatskom udžbeniku interne medicine iz 2003. godine.[18]

LITERATURA

1. *Mašković J, Janković S, ur.* Odabrana poglavlja intervencijske radiologije. Split: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu; 2008.
2. *Hill WV, Solimine JL.* Postoperative acrylic palatal stent. U S Armed Forces Med J 1952;3:1703–5.

3. *Haller H, Mozetić V, Topljak-Polić D, Randic L, Fuckar Z.* Management and complications of urolithiasis during pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 1993;40:135–9.
4. *Ring ME.* From the fertile minds of dentist… J Calif Dent Assoc 1995; 23:23–28.
5. *Ring ME.* How a dentist's name became a synonym for a life-saving device: The Story of Dr. Charles Stent. J Hist Dent 2001;49:77–80.
6. *Denton GB.* Sir John Tomes – A pioneer of British dentistry. Bull Med Libr Assoc 1962;50:799–800.
7. *Esser JF.* Studies in plastic surgery of the face. Ann Surg 1917;65: 297–315.
8. *German Society for Tropical Surgery.* Primary Surgery Online. Webstranica www.primary-surgery.org/ps/vol2/html/index.html. Pristupljeno: 03. 07. 2008.
9. *ReMine WH, Grindlay JH.* Skinlined omentum and plastic sponge tubes for experimental choledochoduodenostomy. Arch Surg 1954;69:255–62.
10. *Sterioff S.* Etymology of the word »stent«. Mayo Clin Proc 1997;72: 377–9.
11. *Carrel A.* Results of the permanent intubation of the thoracic aorta. Surg Gyn Obst 1912;15:245–8.
12. *Dotter CT.* Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts. Long-term patency in canine popliteal artery. Invest Radiol 1969;4:329–32.
13. *Weldon CS, Ameli MM, Morovati SS, Shaker IJ.* A prosthetic stented aortic homograft for mitral valve replacement. J Surg Res 1966;6:548–52.
14. *Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L.* Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. N Engl J Med 1987;316:701–6.
15. *Morgan BDG, Osborne RM.* What's in a word: the origin of the word 'stent'. Ann R Coll Surg Engl 1996;78(Suppl):128.
16. *Sigwart U.* The 1996 Grüntzig Lecture. Stents: a mechanical solution for a biological problem? Eur Heart J 1997;18:1068–72.
17. *Hajar Albinali H.* A. Drug eluting / bare metal stent controversy in Doha. Heart Views 2007;7:123–125.
18. *Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, ur.* Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003.
19. *Ward G.* Impression materials and impression taking: an historical survey. Br Dent J 1961;110:118–119.
20. *Illinois State Museum.* Harvesting the River. www.museum.state.il.us/RiverWeb/harvesting/archives/images/index.html. Pristupljeno: 06. 04. 2008.
21. *Cordis Corporation.* Closed-cell Design of the CYPHER® Sirolimus-eluting Coronary Stent. www.cordis.com/active/crdus/en_US/images/cordis/photoD2.jpg. Pristupljeno: 01. 07. 2008.

* * *

Vijesti
News

Svim društvima i podružnicama HLZ!

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

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

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



REEVALUACIJA EPISTEMIČKOG UTEMELJENJA BAGLIVIJEVE LIJEČNIČKE DOKTRINE I NJEGOVE ANATOMSKO-FIZIOLOŠKE TEORIJE

RE-EVALUATION OF THE EPISTEMIC FOUNDATION OF BAGLIVI'S MEDICAL DOCTRINE AND HIS ANATOMICO-PHYSIOLOGICAL THEORY

NEVA G. MIHALIĆ*

Deskriptori: Medicinska filozofija – povijest; Anatomija – povijest; Fiziologija – povijest; Slavne osobe; Hrvatska

Sažetak. Gjuro Baglivi (1668–1707) hrvatski je liječnik i prirodni filozof koji je bogatu znanstvenu karijeru i europsku slavu ostvario u periodu znanstvene revolucije, radeći u Rimu kao suradnik i osobni tajnik M. Malpighija, kao osobni liječnik dvaju papa i podučavajući medicinu na Sveučilištu Sapienza. Baglivijev život i djelo temeljito su istraživani zbog njihovih povijesnih i povijesnomedicinskih aspekata, dok su Baglivijevi drugi znanstveni i filozofski stavovi samo principijelno dotaknuti. Sa stajališta povijesti i filozofije znanosti istražila sam epistemičke osnove Baglivijeve medicinske prakse i njegove anatomsko-fiziološke teorije, budući da su one bile rezultat ne samo medicinskog znanja, liječničke prakse i anatomskih promatranja, nego su proizašle iz Baglivijeve konceptualizacije strukture i funkcija ljudskog tijela u kontekstu prirodne povijesti, odnosno prirodne filozofije toga vremena. Gjuro Baglivi želio je zasnovati medicinu na eksperimentalnim i empirijskim temeljima te upozoriti na predmet i svrhu medicinskog istraživanja – ljudsko tijelo. Unatoč svojoj pripadnosti iatrofizičarima, na taj je način Baglivi odvojio medicinu od matematičkih i fizikalnih znanosti koje su u 16. i 17. stoljeću doživjele procvat. Budući da su izvedene iz njegovih empirijskih promatranja i eksperimenata uz velik oprez pri filozofiranju, Baglivijeve koncepcije čak i kada nude pogrešna objašnjenja, sadržavaju analitički korektnu spoznajnu kvalitetu.

Descriptors: Phylosophy, medical – history; Anatomy – history; Physiology – history; Famous persons; Croatia

Summary. Gjuro Baglivi (1668–1707) is a Croatian medical doctor and natural philosopher who realised a relevant scientific career and an European fame during the time of scientific revolution, having worked in Rome as an associate and personal secretary of M. Malpighi, as a personal doctor of two popes and teaching medicine at the Sapienza University. Baglivi's life and works have been investigated thoroughly due to their historical and medical history aspects but his other scientific and philosophical views were touched upon only in principle. From the history and philosophy of science perspective I investigated the epistemic foundations of Baglivi's medical praxis and his anatomico-physiological theory as they were the results not only of his medical knowledge, medical practice and anatomical observations but they emerged from Baglivi's conceptualization of structure and function of human body in the context of natural history and, respectively, natural philosophy of that time. Baglivi wanted to establish medicine on experimental and empirical foundations and to point to the object and the purpose of medical study – the human body. By doing this, and despite being a proponent of iatrophysics, Baglivi clearly separated medicine from physical and mathematical sciences which flourished in the 16th and 17th century. As they were derivated with great cautiousness in philosophysing from his empirical observations and experiments, even in the faulty explanations Baglivi's conceptions hide an analyticaly correct cognitive flair.

Liječ Vjesn 2009;131:34–41

Gjuro Baglivi (1668–1707) hrvatski je liječnik i prirodni filozof koji je europski relevantnu karijeru i europsku slavu ostvario u vrijeme znanstvene revolucije radeći u Rimu kao suradnik i osobni tajnik M. Malpighija (1628–1694), kao liječnik dvaju papa – Inocenta XII. i Klementa XI. te predavajući anatomiju, a kasnije i teoretsku medicinu na rimskom arhiliceju Sapienza. Proučavan je medicinski i znanstveni doprinos Baglivija u kontekstu znanstvene revolucije i razvoja europske znanosti, poglavito u povijesno-medicinskim i povijesnim istraživanjima Mirka D. Grmeka,[1,2] potom i u člancima H. Sigerista,[3] A. Berga i F. Stenna. Vrednovanje Baglivijevih teorijskih i praktičnih dosega na području fiziologije i medicine u pravilu obuhvaća: značenje njegove fibrilarne teorije s naglaskom na suprotstavljanje tradicionalnoj humoralnoj fiziologiji i na mehanicistička objašnjenja kretanja tijela i kretanja u tijelu u zdravlju i bolesti, isticanje njegove pripadnosti iatrofizičarima, važnost njegova hipokratskog poziva na povratak liječenju promatranjem bolesnika, prepoznavanje onih Baglivijevih teorijskih objašnjenja utemeljenih na eksperimentalnim opažanjima koja su mogla vrijediti kao prethodnici kasnije potvrđenih biološko-fizioloških spoznaja te identificiranje danas poznatih bolesti na temelju Baglivijevih složenih opisa kliničkih sindroma.

Tako je, vršeći pokuse s podraživanjem tvrde ovojnice mozga i živcima životinja,[1] ustvrdio da »samo sustav opna osjeća«.[4] Baglivi je za opisivanje fizioloških pojava i reakcija organizma i njegovih dijelova rabio iste pojmove kao Fran-

* **Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zavod za povijest i filozofiju znanosti** (Neva G. Mihalić, dipl. ing.)

Adresa za dopisivanje: Neva G. Mihalić, dipl. ing. biol., Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zavod za povijest i filozofiju znanosti, e-mail: neva.mihalic@zg.t-com.hr

Primljeno 22. listopada 2007., prihvaćeno 22. listopada 2008.

cis Glisson (1597–1677) koji je prvi definirao koncepte osjetljivosti i podražljivosti.[II] Ti se pojmovi kod Baglivija pojavljuju kao već uvriježeni. On ne ulazi u njihovo teoretsko raščlanjivanje i razjašnjavanje, već im daje konkretno empirijsko određenje i smisao na temelju intenzivnog eksperimentiranja i promatranja.[5,III,IV]

Baglivijevi su zaključci povijesni prethodnici kasnijim otkrićima i drugih funkcija živčanog sustava.[6] Baglivi je upozorio na značenje produljene moždine kao sjedišta vitalnih funkcija, izveo eksperimentalni dokaz utjecaja nervusa vagusa na probavu u crijevima te zaključio da ozljede mozga dovode do paralize na kontralateralnim dijelovima tijela.[7] U Baglivijevim knjigama nalaze se opisi trbušnog tifusa, podagre, sifilisa[8] te kliničkog sindroma srčane astme.[9]

Iako se, temeljem brojnih Baglivijevih referenci na relevantna prirodnofilozofska i filozofska djela i mislitelje, može upozoriti na Baglivijeve preferencije za pojedina tumačenja fizioloških i drugih prirodnih pojava, o tim je njegovim shvaćanjima pisano načelno i deskriptivno. Ono što u proučavanju Baglivijeva opusa još nije učinjeno jest iz perspektive povijesti i filozofije znanosti pokušati epistemički utemeljiti Baglivijevu liječničku doktrinu i anatomsko-fiziološku teoriju, to više što su one bile rezultat ne samo medicinskog znanja, liječničkog iskustva, anatomsko-fizioloških promatranja i pokusa, nego su proizlazile iz Baglivijeva promišljanja građe i unutrašnje dinamike ljudskog tijela u kontekstu ukupne prirodne filozofije i prirodne povijesti s prijelaza 17. na 18. stoljeće. Svoje ću nalaze o epistemičkim ishodištima Baglivijevih obrazloženja fiziologije čovjeka potkrijepiti dokazima dobivenim studiranjem samog Baglivijeva djela. Radi se o traktatu O motoričkom vlaknu *(Tractatus de fibra motrice et morbosa)* iz 1700. godine.

Rasprava o metodi

Uviđajući terapijsku neuspješnost apstraktnih, matematiziranih medicinskih tumačenja fiziologije i patofiziologije ljudskog tijela, Baglivi je razlikovao dvije sastavnice liječničkog umijeća što se sastoji od promatranja (koje uspostavlja pravila za dobro liječenje) te zaključivanja (koje istražuje pritajene uzroke bolesti kako bi se mogli primijeniti primjereni lijekovi).[10] U zaključivanju treba »suditi po zakonima geometrije, jer su po njezinim zakonima raspoređeni čovjek i sve stvorene stvari«, ali se u praksi treba »ravnati po dugotrajnu, stalnu i pažljivu opažanju«.[11] Ovakvo raščlanjivanje zasnovao je Baglivi na nedostacima teoretskoga medicinskog zaključivanja kao što su umjetno primjenjivanje apstraktnih geometrijskih koncepata na medicinsku praksu, skretanje s tragova prirode te zanemarivanje kako povijesti bolesti tako »i najmanje okolnosti« nastanka bolesti. Time je Baglivi uzimao u obzir i ekološke i sociološke patofiziološke utjecaje.

Korekciju pristupa »nove«, teoretske medicine, a u svrhu poboljšanja liječničke prakse i povećanja njezine uspješnosti, Baglivi je mogao uspostaviti samo neposrednim opažanjem fenomena nastanka i razvoja bolesti, odnosno praćenjem bolesnika i njegove okoline. Stoga je jednako kao T. Sydenham (1624–1689), kojeg je izuzetno cijenio,[12,V] pronašao Hipokrata kao svoj antički uzor. Pozivao je, posebice mlade liječnike, na čitanje Hipokrata, ali ne nekritički i bezuvjetno jer je i sam sve njegove tekstove uspoređivao i provjeravao. Stoga je napisao da »što god govori, potvrđeno mu je u praksi«.[13]

Baglivi je davao prednost opservaciji bolesnika u odnosu na fizikalističko-filozofske spekulacije »nove medicine« jer one – usporedno s dobrom mjerom spekulacije i u atomizmu i u kartezijanizmu (G. Galilei, P. Gassendi, R. Descartes) i bez obzira na eksplanatornu vrijednost ovih teorija tvari – kao fiziološke teorije još nisu imale metodološkog načina da budu empirijski-eksperimentalno dokazane unutar prirodne filozofije, a ponajmanje su mogle koristiti u objašnjavanju bioloških pojava i prirode bolesti u svrhu liječenja koje treba biti obavljeno *sada*, što stručnije i bolje. Dakle, iako su općepoznati geometrijski aksiomi istinita načela, njih »ne treba na sve strogo primjenjivati, nego treba upotrijebiti mjere opreza koje su kod filozofiranja veoma nužne«.[VI] Osim promišljenosti prirodnog filozofa, Baglivijev oprez bio je uvjetovan njegovim visokim etičkim obzirima pa je obveze spram bolesnika i dužnost ublažavanja njegovih patnji smatrao presudnima u terapijskom i istraživačkom djelovanju liječnika.[14] Stoga, dok podrazumijeva poznavanje i prihvaćanje poznatih općih matematičkih principa i zakona mehanike kojima je započela era novovjeke znanosti, Baglivi želi geometrijska pravila prilagoditi strpljivu opažanju bolesnika, a ne obrnuto, jer su stroga matematička »dokazivanja uzeta izvana«. Ona, »primijenjena na zdrave i bolesne funkcije«, postaju »isprazna«.[15] Koji je, prema Bagliviju, razlog toj neprimjenjivosti?

> Morali bismo unaprijed znati prave promjere kanala, njihove nastavke i razne svrhe; točnu silu srca koje tjera krv i točan otpor tekućina i čvrstih dijelova te tisuću sličnih stvari, da bismo dokaze, uzete izvana, mogli ispravno primijeniti na funkcije dijelova.[15]

Postavljajući spoznaje iz anatomije i fiziologije u odnos prema geometrijskoj mjerljivosti i zakonima mehanike, Baglivi je iznio kompleksnije objašnjenje fizioloških pojava od onoga kakvo daje mehanicistički koncept 16. i 17. stoljeća. Ustvrđujući da se životnost i zdravlje sastoje u međusobnoj akciji i reakciji čvrstih i tekućih dijelova, u ravnoteži pojedinih dijelova s drugim dijelovima[16] te u usklađenosti organa, Baglivi u fiziologiji, u koju iz mehanike uvodi princip kretanja, zadržava hipokratski i galenski princip ravnoteže kao fundamentalan za održavanje života. Radi se o ravnoteži tekućih dijelova, ravnoteži čvrstih dijelova, ravnoteži čvrstih i tekućih dijelova prema srcu, o uravnoteženom dotjecanju i otjecanju ili o ravnoteži svih kretanja u tijelu.[17] Ravnotežu Baglivi uzima prema »manje strogim zakonima« negoli »mehaničari i hidrauličari«, prepoznavajući u živom tijelu drugačije, (još) nemjerljive, »stanovite« *odnose*.[18] Ni mehanicističko ni spekulativno objašnjenje kretanja – a time i poremećaja kretanja u bolesti – nije riješilo složenost procesa u živom tijelu jer se još nije utvrdilo »kako spiritusi tekući skupa s krvlju mijenjaju njezine najmanje čestice (…), (te) kakav je odnos kretanja i otpornosti između živčane tekućine i krvi (…)«.[19] Spoznavanje toga otežano je činjenicom »što ne samo da nam je skriveno kako duh djeluje na spirituse te ih na kretanje po živcima upravlja i određuje, nego također (…) koji je odnos kretanja i težine među najmanjim česticama što čine tekućinu živog tijela; (kao i) koji je odnos kretanja i težine između pojedinih tekućina što teku kroz svoje kanale«.[20,VII]

U skladu s takvim tumačenjem održavanja života ljudskog organizma, Baglivi donosi i složeniji prikaz uzroka bolesti od onoga koji daju »nova medicina« ili, pak, iatrokemija:

> Pravi uzroci bolesti – iako nepoznati i teško spoznatljivi, a od liječnika manje pažljivo ispitani – leže u poremećenom tonusu čvrstih dijelova, opruzi, ustroju, u promijenjenoj ravnoteži čvrstih dijelova u odnosu na čvrste dijelove i

tekućih dijelova u odnosu na čvrste dijelove – većma negoli u brojnim izmišljenim kiselinama i izmišljenim molekulama sokova.[21]

Spekulacija oko mjere do koje je Baglivi smatrao da je fizikalno-kemijska znanja o animalnom i ljudskom organizmu uopće moguće steći, otpada u svjetlu citata u kojemu govori o lakoći ili težini spoznavanja istine koja »ne ovisi toliko o stvarima koliko o nama… (a) u tmine neznanja natjerao nas je bijeg od napora«.[22] Svakako, Baglivi se nije odrekao istraživačkog nastojanja prirodnog filozofa oko spoznavanja istine o prirodi, a za sredstvo toga pothvata odabrao je »oruđe metodičara i empiričara«.[22,23,VIII] Do pouzdanog znanja o prirodi i čovjeku kao njezinu dijelu dopire se postepenim pročišćavanjem spoznaje, empirijskim utvrđivanjem njezine istinitosti.

Pored povećanja učinkovitosti liječničke prakse, što mu je bio primarni cilj, Baglivi je, *prateći tragove prirode*, empirijskim pristupom – promatranjima i pokusima, dakle dostupnim empirijskim metodama, pokušao unaprijediti biološko-medicinske spoznaje svoga vremena. Svojim je eksperimentalnim radom proširio mogućnosti eksperimentiranja u temeljnim, biološkim istraživanjima relevantnima za medicinu. Vršio je anatomska seciranja, post-mortem promatranja, vivisekciju životinja, komparativnu razudbu i mikroskopiranje tkiva ljudi i životinja (od viših beskralježnjaka – kukaca preko riba, vodozemaca i ptica do sisavaca), proučavao je spontano pobačene ljudske embrije stare od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci[24] te radio embriološko-razvojne komparacije s kokošjim jajima, kukcima i ostalim životinjama kako bi došao do novih spoznaja o »podrijetlu, diobi i rastu čovječjih dijelova«.[24] Izvodio je fiziološka, farmakološka i kemijska ispitivanja na životinjama i humanome biološkome materijalu (tkiva, krv, slina).

Odbacivanjem nekritičke primjene zakona geometrije i mehanike – koji uspijevaju objasniti mehaničke pojave u neživoj prirodi i utemeljuju istinitost matematičkih koncepata – na tumačenje humane fiziologije i liječenje bolesti, Baglivi je otvorio prostor fiziološkom eksperimentiranju i medicinskom opažanju podignutima na razinu »zakona«.[11] Na temelju empirijskih dokaza, na fiziologiju čovjeka Baglivi je primijenio Galilejevu mehaniku kao G. A. Borelli, S. Santorio i djelomično W. Harvey, ali zakoni nežive tvari nisu bili jedini prirodni zakoni koje je imao na umu. Može se ustvrditi da je Baglivi ovdje definirao razliku između predmeta proučavanja medicine u odnosu na predmet matematike i fizike, kao i naslutio različitost zakona izvedenih iz tih proučavanja. Time se u Baglivijevoj prirodnoj filozofiji fiziološka i medicinska istraživanja odvajaju od strogo fizikalističkih.

U svjetlu ovog zaključka očito je da Baglivijev toliko spominjani iatromehanicizam i mehanicistička fiziološka doktrina (srce i tvrda moždana ovojnica kao pokretači kretanja, odvijanje mehaničke transmisije putem vlakana, kontinuirano titranje, komparacija tijela sa satom i strojem) moraju biti svedeni na pravu mjeru.

Baglivijevo polazište za razumijevanje liječenja bolesti i fiziologije čovjeka je empirijsko, primarno zasnovano na praktičnom iskustvu te eksperimentalnim (anatomskim, fiziološkim i histološkim) promatranjima. U svom je empirizmu Baglivi konzekventan. U formuliranju zaključaka bila mu je prihvatljivija Baconova indukcija od Galilejeve hipotetičko-deduktivne metode eksperimentiranja i zaključivanja.[IX] Mislim da je upravo na taj način pokušao izbjeći bilo kakvu primjenu apstraktnih zakona koji ne bi proizlazili iz fundamentalnih bioloških spoznaja i fenomenologije pojave bolesti.

Iako je potpuno prihvaćao i u svom radu primjenjivao eksperimentalnu metodu, o čemu je opširno elaborirao M. D. Grmek,[25] u Baglivijevu empirijskom pristupu liječenju iskustvo promatranja bolesnika ima prednost pred eksperimentom i raščlanjivanjima kojima se istražuju pritajeni uzroci bolesti. Na osnovi liječničkog iskustva bio je uvjeren da traženje prvobitnih uzroka bolesti manje pridonosi uspješnom liječenju od praćenja povijesti bolesti. To je mišljenje temeljio na brojnim knjigama o uzrocima bolesti za koje misli da su pune spekulacija i »ludorija«. Treba pokušati do kraja razumjeti takvo Baglivijevo rezoniranje. Smatram da odgovor treba tražiti u njegovu zaključku da se »prvi ili bliski uzrok bolesti«, odnosno »nešto najmanje – odakle bolesti počnu, ne može zamijetiti ni cjelovito umom dohvatiti, a još manje podvrći vlasti anatomskog umijeća«.[26] Određen na ovaj način kao vitalistička komponenta – o kojoj će kasnije biti više riječi, a za koju Baglivi izričito ovdje naglašava da je spiritualne prirode[X] – prvi uzrok bolesti ostaje nepoznat i teško doseziv (sedamnaestostoljetnomu) empirijskom iskustvu. Iako pokusi na životinjama i humanome biološkome materijalu ne mogu reproducirati povijest bolesti i otkriti njezine uzroke, smatrao je da treba ustrajati na njima jer se tako mogu saznati, »odrediti pokazatelji za liječenje bolesti i pravilno usmjeriti lijekovi«.[27] Sámo, pak, liječenje istom treba provoditi »po pravilima mehanike«.[28]

Najbolji poznavatelj Baglivijeva života i opusa, M. D. Grmek, donoseći mišljenje pojedinih kritičara, i sâm ovdje ustvrđuje određeni unutrašnji ideološki konflikt kod Baglivija koji, s jedne strane, poput Hipokrata ističe prednosti neposrednog opažanja spontanog toka biološkog fenomena bolesti, »a s druge strane izrijekom tvrdi da za liječenje i pronalaženje prikladnih lijekova ništa nije važnije od 'pokusa na cijelom području prirodnih pojava' i sustavne primjene 'eksperimentalne metode koju je otkrio Galilei'«.[29] Pod uvjetom da se Baglivijeve riječi interpretiraju na osnovi razumijevanja njihova složenog epistemičkog opravdanja koje je nastalo unutar određenog povijesno-idejnog konteksta, a koje sam gore pokušala razložiti, Baglivijev hipokratski »reakcionizam«[3] dobiva potpuno novo, dosad neuočeno značenje.[XI]

Baglivi je vjerovao da će eksperimentalna metoda, koja se pokazala uspješnom u otkrivanju fizikalnih zakona mehanike, primijenjena konzekventno na sve prirodne pojave dovesti do spoznaja o strukturi ljudskog tijela i njegovu funkcioniranju po prirodnim zakonima koji su relevantniji za dijagnostiku i liječenje bolesti od isključivo fizikalnih zakona. A na mjestu gdje ondašnja fiziologija i medicina ne raspolažu eksperimentalno-analitičkim metodama koje bi otkrile bilo uzroke bolesti,[XII] bilo načine odvijanja tjelesnih procesa, empirijski najrelevantniji predmet proučavanja može biti jedino manifestacija bolesti, odnosno *bolesni čovjek*. Baglivi je upravo tim putem krenuo do istine – do ispravnih spoznaja u fiziologiji i medicini.

Fibrilarna teorija građe i unutrašnje dinamike ljudskog tijela – obrisi jednog prirodnofilozofskog sistema

Često je isticana Baglivijeva solidarna teorija kao nov način shvaćanja humane fiziološke dinamike. Bit njezine važnosti je u tome što ona uistinu znači konceptualni preokret u ondašnjoj fiziologiji i medicini: Baglivi je uočio važnost fiziološke uloge čvrstih dijelova tijela usuprot humoralnoj teoriji kao osnovnom fiziološkom objašnjenju funk-

cioniranja tijela u zdravlju i bolesti od Hipokrata i galenske medicine do Paracelsusa. Baglivi je također bio uvjeren da je upravo u čvrstim dijelovima »snaga i duša bolesti«.[30] Svoju solidarnu teoriju o građi i funkciji vlakana, patofiziologiji te organogenezi čvrstih dijelova ljudskog organizma Baglivi je zasnovao na proučavanju mikrostrukture mišića i moždanih ovojnica, morfologije »opnastih« i »mišićnih« vlakana, na komparativnoj razudbi ljudskog i životinjskih tijela, kao i na spoznajama iz komparativne embriologije koja je stekao, bilo samostalno proučavajući ljudski embrio, bilo čitajući o životinjskoj histogenezi i organogenezi od talijanskih i stranih, starih i novijih autora (Hipokrat, F. Acquapendente, W. Harvey, A. Benedietii...).[31] Tako je Baglivijeva teorija ujedno anatomska i organogenetička teorija građe ljudskog tijela, jednako kao što je i mehanicističko-fiziološka.

Veću važnost čvrstih dijelova od tekućih za funkcioniranje ljudskog tijela Baglivi je objasnio svrhovitošću fizioloških procesa i razlikama u fizikalnim svojstvima krutih i tekućih dijelova koje je empirijski opažao. Jednako kao što »kružno kretanje tekućina potpuno ovisi o kretanju čvrstih dijelova« koji su određeni za to »da u tekućinama potaknu kretanja i da ih trajno održavaju«[32] i titranje se »trajno produljuje većma kontinuitetom čvrstih dijelova negoli silinom i djelovanjem tekućina«.[33,XIII]

Zamjećujući autonomnost rada mišića, prirođeno kretanje Baglivi razlikuje od kretanja zbog poticaja mozga ili volje. Prema njegovoj fibrilarnoj teoriji, vlakna se stežu i uzrokuju kretanje zbog trojakog uzroka: snagom ustrojstva vlakana (*prirođenom snagom*), poticajnom energijom mozga i zapovijedima volje (što oboje čini *dodatnu snagu*).[XIV] Pokretna sila tijela prebiva u samim mišićima i u prvom redu ovisi o »posebnom ustrojstvu vlakana« kao i o »golemoj i skritoj njihovoj opruzi«, a ne »o spiritusima ili o mekom mozgu ili izdancima živaca što su raspoređeni po mišićima«.[34,35,XV] Posebno ustrojstvo vlakana omogućava njihovo stezanje i manifestiranje sile stezanja u vlaknu. Iako je već Harvey ustvrdio urođenu kontraktibilnost srca,[36] Baglivi analogijom od samostalnog rada srca žabe (ili njegovih dijelova) – i do pola sata nakon što su izvađeni iz organizma,[37] – preko pokretanja repa gušterice do pokretanja žabe bez srca, zaključuje o autonomnosti stezanja i elastičnosti svakog pojedinačnog vlakna.

Sámo stezanje vlakana Baglivi objašnjava potpuno mehanički – porijeklom kretanja »od onih najmanjih i izdržljivih djelića što sastavljaju (vlakno)« koji »mogu, kao male udružene i umnožene polugice« koje se združuju za kretanje, »dobiti neizmjernu snagu«.[38]

Da objasni uzrok stezanju, odnosno postojanje elastične sile u srcu i mišiću (ali i živčevlju i tvrdoj moždanoj ovojnici), Baglivi iznosi tezu o postojanju urođene (organske) opruge kao pokretača kretanja u tim dijelovima tijela. Prema Bagliviju, dva su prvotna pokretača (pokretačka počela) živog tijela: srce i tvrda moždana ovojnica,[39] od čega je važnija ova druga. Postavivši »smjelo pitanje«[40,XVI] ovisi li kretanje srca o kretanjima tvrde ovojnice ili zbog uzroka koji se nalazi u samom srcu, Baglivi ustvrđuje da, iako srce ima znatnu autonomnost i moć nad pojedinim dijelovima, mesna (mišićna) vlakna primaju poticaj za titranje od titranja živaca tvrde moždane ovojnice.[41,XVII] Iz toga slijedi pogrešan zaključak da je tvrda moždana ovojnica najveća opruga ljudskog tijela.[42]

Radi cilja koji je ovdje postavljen – povijesno-znanstveno istraživanje epistemičkog utemeljenja Baglivijeve anatomsko-fiziološke teorije – treba do kraja protumačiti kako je Baglivi objasnio pokretanje opruge u tvrdoj moždanoj ovojnici o kojoj, navodno, ovisi sve kretanje u tijelu. Ono je posljedica utisnuća kretanja »u samom početku«[VI] i to kretanje, titranje, traje do kraja života.[43] Kod Baglivijeve elaboracije ove hipoteze najjasnije se vidi njegovo pravljenje razlike između početka kretanja kod pojedinih stvari – neživih (one poticaj za kretanje dobivaju od »općeg pokretača«, »univerzalnog Pokretača«, »nekog najprvog uzroka, bilo da je to eter prema kartezijancima bilo neki drugi uzrok, kako misle ostali filozofi«) i početka kretanja u drugim stvarima – živim, u koje je »Najviši Tvorac[XVIII] od početka svijeta usadio njima svojstveno kretanje i nema u njima pozitivnog mirovanja, pa tako svaka pojedina stvar, prema njoj svojstvenim zakonima prirođenog kretanja, postiže svoje učinke neovisno o univerzalnom Pokretaču«.[VI,XIX]

Poznavajući i istražujući organogenezu, rast i razvoj živog organizma te njegovu fiziologiju, ustvrđujući razlike između kretanja fizičkog tijela u usporedbi s kretanjem živog organizma te kretanjima unutar njega kojima se kretanje perpetuira omogućavajući nastavljanje života na osnovi prirodnih zakona, Baglivi je ove posljednje smatrao svojstvenima samo živom svijetu. Bez obzira na mehaničko gibanje i mehaničko prenošenje gibanja unutar tijela, prema Bagliviju, kretanje se jednom davno pokrenulo nemehanički. Bilo je pokrenuto »od plodnih dijelova sjemena«,[44] a u te je dijelove od ruke Tvorca »*a primordiis mundi inditus*«.[VI] Pokrenuta opruga u tijelu održava »jednom započeto naprezanje i pothvat«, i to poglavito u srcu i tvrdoj moždanoj ovojnici – čvrstim dijelovima koji zbog svoje posebne građe mogu uzdržavati oprugu i utiskivati njezino titranje drugim dijelovima.[44] Daljnje je Baglivijevo objašnjenje fiziologije i kretanja potpuno mehaničko.

U tumačenju razvoja različitih organizama, prepoznavajući *utisnuće* svojstvenog kretanja u samom početku nastanka svakog oblika života,[XX] Baglivi ne dvoji o postojanju Božjeg *plana.* Zbog tvrdnji o autonomnosti rada srca (i tvrde moždane ovojnice), o neprekidnosti i specifičnosti prirođenog kretanja svake žive stvari i zbog uloge Boga, Baglivijeva teorija izlazi izvan okvira iatrofizike u vitalizam i metafiziku, određujući tako konture Baglivijeve prirodne filozofije.

Baglivijeva verzija vitalističkog atomizma

Predlažući objašnjenja životnosti organizma i kretanja u njemu putem traženja aristotelovskih uzroka i strukturiranja hijerarhije uzročnosti – pri čemu se od fiziologije i anatomije stiglo do metafizike, sistem koji je Baglivi ocrtao morao je obuhvatiti i razmatranja o građi ljudskog tijela na suphistološkoj razini. Stoga je nužno još istražiti koju je prirodnofilozofsku teoriju Baglivi prihvatio kao teoriju tvari od koje je građeno ljudsko tijelo.

Na osnovi promatranja i proučavanja Baglivi je ustvrdio da su vlakna koja grade čvrste dijelove organizma sastavljena od niti i sitnijih končića. Krajnje mikrojedinice strukture ljudskog tijela su za Baglivija čestice čvrstih dijelova (*particulae*).[XXI] Prije nego se ishitreno zaključi da se ovdje radi o svojevrsnom korpuskularizmu, treba pokušati analizirati pojam čestice kako ga upotrebljava Baglivi. Čestice o kojima govori i koje riše evidentno nisu dalje djeljive, čime se uspostavlja razlika prema pojmu korpuskula kartezijanske provenijencije. Pojava novih svojstava tvari – koja se manifestiraju kada čestice grade dijelove ljudskog tijela (npr. podražljivost, titranje), učinila bi Baglivijev korpuskularizam bliži Boyleovu.[45,XXII] Međutim, kao argument u prilog

ograničenja svojstava gradivnih čestica na fizikalno-mehanička može se navesti Baglivijeva tvrdnja da čestice živog tijela potpadaju pod iste zakone kao i nežive čvrste tvari jer imaju »središte sila, središte ravnoteže i težište kao i nežive čvrste tvari«.[46] Temeljem ovakve analize zaključujem da je Baglivi bio atomist. Da je tomu tako, možemo potkrjepu naći i u Baglivijevoj korespondenciji kada piše da u Demokritovu sistemu vidi »govor prirode, ne čovjeka«.[47–49,XXIII] Ovdje trebam primjetiti i da je još neuočen utjecaj P. Gassendija (1592–1655) na formiranje Baglivijeve solidarne fiziologije i patofiziologije, a očit je u određivanju čvrstoće kao jednog od inherentnih svojstava čestica, kao i u pretpostavci njihova urođenog kretanja.[XXIV]

Iako Baglivi prihvaća čestičnu građu živog tijela odbacujući galenske i paracelzovske principe i razne proizvoljnosti,[XXV] ipak treba pokušati preispitati Baglivijev, ovdje zamalo podrazumijevani, mehanicistički atomizam.

Već je Grmek ustvrdio da Baglivi preko urođene sposobnosti vlakana da budu podražena, preko *vis innata*, »unosi u svoju jatromehaničku koncepciju organizma i jednu vitalističku komponentu«.[50] Sámo podraživanje nikako ne trebamo vidjeti kao manifestaciju vitalizma jer je ono objašnjeno potpuno mehanicistički – transmisijom: Baglivi govori o prenošenju titranja ondje gdje se danas govori o neurotransmiterima i električnim potencijalima. Međutim, takva sposobnost ili novo svojstvo vlakana jest ono što ih razlikuje od nežive tvari, prema tome je vitalistički pojam. Baglivijevo vitalističko tumačenje na mikrorazini uočljivije je kada govori o lancu uzročnosti: najmanji čvrsti djelići krvne mase *proizvode* u vlaknima prirođenu silu (*vis innata*)[51] jer »čvrsti dio sam po sebi nije obdaren *nijednim* kretanjem«.[52] Budući da je čvrsti dio »uravnotežen s tekućim koji oko njega postojano teče«, »ona snaga, makar i neznatna i vrlo malena, što je tekući dio *priopćuje* čvrstomu, na zadivljujući se način (…) povećava i duže traje«.[53,XXVI] Baglivi pripisuje upravo krvi (i živčanoj tekućini) ulogu u postizanju kretanja vlakana: krv vlaknima *priopćuje* svoj impuls.[54] Ostavljajući posebnu ulogu fluidima u sklopu svoje solidarne teorije, Baglivi ne samo da ne odbacuje potpuno važnost njihove fiziološke uloge, nego ne napušta shvaćanje koje ulogu klasičnog antičkog vodenog elementa vidi kao nužnu za nastajanje života, time i kretanja – neprekidno od početka svijeta.[XXVII]

Zaključak

Jednodimenzionalna objašnjenja medicinskog i prirodnofilozofskog rada Gjure Baglivija sa stajališta prezentističke povijesti medicine mogla su, s pomoću tehničkog termina znanstvene revolucije, utvrditi njegovu relevantnost u kontekstu empirijskog utemeljivanja i naglog razvoja i diferenciranja novovjeke znanosti 16. i 17. stoljeća. Međutim, nisu mogla otvoriti temeljitu analizu i postići pravilniju interpretaciju Baglivijeve liječničke doktrine i njegove anatomsko-fiziološke teorije, niti odrediti njihove povijesno-epistemičke osnove. Na taj način Baglivijevo djelo nije moglo biti obuhvaćeno u bremenitosti svog povijesno-znanstvenog i filozofskog sadržaja. Istom se pristup iz perspektive filozofije i povijesti znanosti pokazuje plodan za cjelovito razumijevanje i vrednovanje Baglivijevih spoznajnih dosega, ali i otkriva primjer Baglivija kao paradigmatski za prirodnog filozofa i eksperimentatora s prijelaza 17. na 18. stoljeće, kada uz nove prakse novovjeke znanosti potpuno legitimno preživljavaju antički, skolastički i renesansni koncepti čije epistemičko opravdanje leži u pokušaju racionalnog objašnjenja prirodnih pojava u onim aspektima u kojima eksplananda ne uspijevaju pružiti kauzalni obrasci i eksperimentalna mjerenja mehanicističke i matematizirane prirodne filozofije. Pritom nužno dolazi do strukturiranja konceptualnih sistema koji eksplicitno ili implicitno sadržavaju vlastitu metafiziku.

Baglivi govori o *znanosti* (*prirodnoj znanosti*) kada imenuje praktičnu djelatnost u kojoj sudjeluje vršeći istraživanja, eksperimente i promatranja. Za umovanje o podacima i rezultatima te za smišljanje teoretskih objašnjenja rabi termin *filozofiranje*. U prirodnoj filozofiji 17. stoljeća takvom je konceptualnom podjelom bila odvojena teoretska od praktične aktivnosti, pri čemu ih u djelima pojedinih prirodnih filozofa zastupljene nalazimo u nejednakim omjerima. Ostajući ponajprije praktičar, Baglivi nije razradio sistem pojmova kojim bi uistinu uspostavio »svoju« prirodnu filozofiju. Njezina se struktura, međutim, djelomično može ustanoviti studiranjem i interpretacijom Baglivijevih tumačenja izloženih u njegovim medicinskim i prirodnoznanstvenim djelima.

Međutim, teorija i praksa za Baglivija razlikuju se od onoga što se danas razumijeva pod istim terminima. Pod praksom Baglivi ne razumijeva samo liječničku, »kliničku« praksu, nego i sve postupke (eksperimentiranje, seciranje, promatranje) s pomoću kojih se dolazi do spoznaja »prirodnih zakona« kojima je podvrgnut ljudski organizam u zdravlju i bolesti. Pritom ti »zakoni« za Baglivija nisu samo pravila liječenja proizašla iz »kliničkog iskustva«, nego biološki i fiziološki zakoni koji ni galenskom, ni paracelzovskom medicinom, niti mehanicističkom filozofijom nisu još bili utvrđeni, a po njegovom su mišljenju relevantniji za liječenje od geometrije. Dobar liječnik, smatrao je Baglivi, mora poznavati i ravnati se ponajprije prema tim zakonima, a tek onda prema zakonima geometrije i mehanike kojima se oduševljava novovjeka, »nova medicina«. Važnost je geometrije, odnosno teorijske, spekulativne medicine neznatna ili nikakva za fiziologiju i liječenje, stoga sekundarna u odnosu na empirijske i eksperimentalne opservacije. Teoretska medicina koju je Baglivi odbacio bila je ono teoretiziranje koje je putem matematičkih i fizičkih zakona, ustanovljenih i provjerenih na fizičkim tijelima, pokušavalo doći do fizioloških i medicinskih spoznaja na osnovi kojih bi se provodilo liječenje.

U kontekstu prirodne filozofije 17. stoljeća Baglivi je želio zasnovati medicinu na empirijskim i eksperimentalnim temeljima i istaknuti predmet i svrhu njezina proučavanja – živi organizam, ljudsko tijelo u zdravlju i bolesti. Diferencirajući ih od drugih prirodnih zakona, nije dovodio u pitanje istinitost matematičkih i fizikalnih zakona. Time je odvojio proučavanje života – temeljna biološka i fiziološka istraživanja – od fizikalnih i matematičkih znanosti koje doživljavaju procvat u 16. i 17. stoljeću. Pokusima (fiziologija), promatranjem (anatomija) i praćenjem povijesti bolesti (liječenje) Baglivi je za fiziologiju i medicinu uveo empirijske metode kao primarni izvor spoznaje uspostavljajući autonomnost njihova predmeta proučavanja u odnosu na matematiku i fizikalne znanosti.

Budući da su Baglivijeve koncepcije izvedene – s velikim oprezom pri »filozofiranju« – iz njegovih empirijskih istraživanja i promatranja, one i u svojim netočnim tumačenjima kriju analitički ispravna spoznajna naslućivanja. A kada se radi o fiziološkim i patofiziološkim procesima, ili o nastajanju i rađanju živih bića, to su za Baglivija složeniji prirodni fenomeni od mehanizama kojima objašnjava njihovo održavanje i život.

Članak je prikaz dijela rezultata dobivenih istraživanjem izvršenim na projektu »Hrvatski medicinski identitet i njegov europski kontekst« (No. 101-1012555-2553) uz potporu Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske.

LITERATURA

1. *Grmek MD.* Život, djela i povijesno značenje Gjure Baglivija. U: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:359–99.
2. *Grmek MD.* Životni put dubrovačkog liječnika Gjure Baglivija. Liječ Vjesn 1957;79:599–624.
3. *Sigerist HE.* Baglivi et la Doctrine Iatroméchanique, Scalpel 1939; 92:101–6.
4. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:90/91.
5. *Verworn M.* Irritability: A Physiological Analysis of the General Effect of Stimuli in Living Substance. New Haven: Yale University Press; 1913:3. Dostupno i na internetu: Questia – The OnLine Library of Books and Journals; www.questia.com; pristupljeno 26. listopada 2007.
6. *Zurak N.* Nervous system in the fibrillar theory of Giorgio Baglivi. Med Secoli 2000;12(1):147–58.
7. *Grmek MD.* Život, djela i povijesno značenje Gjure Baglivija. U: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:399.
8. *Grmek MD.* Život, djela i povijesno značenje Gjure Baglivija. U: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:379.
9. *Fye WB.* Giorgio Baglivi. Clin Cardiol 2002;25:487–9.
10. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:10/11.
11. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:12/13.
12. *Schullian DM.* The Baglivi Correspondence from the Library of Sir William Osler. London: Ithaca; 1974.
13. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:16/17.
14. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:272–275.
15. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:216/217.
16. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:110/111, 122/123.
17. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:110/111, 112/113, 130/131.
18. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:110/111.
19. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:326/327.
20. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:328/329.
21. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:334/335.
22. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:274/275.
23. Costituzioni dell'Accademia, 1692, Accademia Fisiocritici, http://www.accademiafisiocritici.it/; pristupljeno: 10. listopada 2007.
24. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:40/41.
25. *Grmek MD.* Život, djela i povijesno značenje Gjure Baglivija. U: Baglivi Gj. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997.
26. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:20/21.
27. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:274–277.
28. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:354/355.
29. *Grmek MD.* Život, djela i povijesno značenje Gjure Baglivija. U: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:381 i 397.
30. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:88/89.
31. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:42/43.
32. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:136/137.
33. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:160/161.
34. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:314/315.
35. *Descartes R.* Treatise on the human being. 1975–1999: http://www.philosophy.leeds.ac.uk/GMR/hmp/texts/modern/descartes/lhomme/lhomme.html; pristupljeno 6. listopada 2007.
36. *Gorham G.* Mind-Body Dualism and the Harvey-Descartes Controversy. J Hist Ideas 1994;22(2):211–234.
37. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:106/107.
38. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:156/157.
39. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:60/61.
40. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:76/77.
41. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:160/161.
42. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:90/91.
43. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:150/151.
44. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:78/79.
45. *Clericuzio A.* A Redefinition of Boyle's Chemistry and Corpuscular Philosophy. Ann of Sci 1990;47:561–89.
46. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:150/151.
47. *Atomisti Leukip i Demokrit.* Svjedočanstva i fragmenti. Uredio: N. Marjanović. Zagreb: Matica hrvatska; 1950.
48. *Aristotel Metafizika.* Zagreb: Medicinska naklada; 2001.
49. *Aristotel On generation and corruption.* The Internet Classics Archive; http://classics.mit.edu//Aristotle/gener_corr.html; pristupljeno 24. srpnja 2008.
50. *Grmek MD.* Život, djela i povijesno značenje Gjure Baglivija. U: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:389.
51. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:316/317.
52. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:154/155.
53. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:156/157.
54. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:320/321.

KOMENTARI

I. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:66/67. Budući da hrvatsko izdanje Baglivijeva djela De fibra motrice, za potrebe studiranja teksta donosi i latinski izvornik i hrvatski prijevod, ovakvo označavanje stranica upućuje na taj paralelizam.

II. Nisam mogla utvrditi je li Baglivi čitao Glissona.

III. U svom drugom djelu, Tractatus de ventriculo et intestinis, koje je štampano postumno, Francis Glisson teorijski je razvio koncept podražljivosti (lat. *irritabilitas*) i osjećaja (lat. *sensatio*) pri čemu je osjećanje posebno svojstvo koje je zasnovano na podražljivosti. Vidi: *Verworn M.* Irritability: A Physiological Analysis of the General Effect of Stimuli in Living Substance. New Haven: Yale University Press; 1913:3..

IV. Prema Grmeku te je koncepte do kraja formulirao začetnik moderne neurobiologije, A. van Haller (1708–1777). Vidi: *Grmek MD.* Život, djela i povijesno značenje Gjure Baglivija. U: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:390. Uspoređujući rečene koncepte kod različitih autora tijekom povijesti, M. Verworn iznosi mišljenje po kojemu Hallerova teorija predstavlja regresiju u odnosu na Glissonove fundamentalne pojmove Vidi: *Verworn M.* Irritability: A Physiological Analysis of the General Effect of Stimuli in Living Substance. New Haven: Yale University Press; 1913:5.. Prema Verwornu, za Hallera podražljivost se manifestira kontrakcijom mišića koji posjeduju vlastitu životnu silu, a osjetljivost posjeduje samo živčani sustav.

Sve to nalazimo već kod Gjure Baglivija. *Baglivi dijeli dijelove tijela na one koji osjećaju i one koji se pokreću.* Vidi: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:66/67. Sjedište kretanja je u mišićima i mišićnim vlaknima, a sjedište osjeta u opnama. Vidi: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997: 86/87. Baglivijeva »kontraktibilnost« vitalistički je pojam kao Hallerova. Mišići imaju vlastitu oprugu, urođenu elastičnu silu. Mišić i mišićna vlakna se kreću, kontrahiraju, stežu dobivajući impuls iz krvi, a to se gibanje nastavlja mehaničkim mehanizmom međudjelovanja krvi i mišićnih vlakna. Vidi: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:72/73. Kako i u moždanoj ovojnici postoji prirođena elastična sila za napinjanje i titranje, ona se poticajem lako ekscitira, uzbudi. Vidi: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:100/101. Baglivi opisuje pokuse u kojima su ovojnica leđne moždine i ovojnica mozga bile iritirane i podraživane. Vidi: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:98/99. Podraživanjem moždane i živčane ovojnice nastajala je »zbrka« u donjim dijelovima tijela. Vidi: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:66/67. i 68/69. Reakcije udaljenih organa Baglivi naziva osjetljivošću ustvrđujući da samo sustav opna osjeća te da su samo živci osjetljivi, ali ne zbog vlastite građe, nego zbog opna kojima su omotani. Vidi: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:98/99 i 90/91.

V. *Baglivijevo visoko mišljenje o Sydenhamu očito je iz naziva kojima ga oslovljava (primjerice, »immortalis ille Sydenhamius«, »Vir magni nominis«).* Vidi: *Schullian DM.* The Baglivi Correspondence from the Library of Sir William Osler. London: Ithaca; 1974:112 i 114. Pismo koje datira iz 1695. godine dokumentira da je nabavljao Sydenhamove knjige. O tome vidi također: *Schullian DM.* The Baglivi Correspondence from the Library of Sir William Osler. London: Ithaca; 1974:200.

VI. *Baglivi Gj.* De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:100/101. Filozofiranje se u 17. stoljeću odnosilo i na bavljenje znanošću jer su filozofija i znanost bile dijelovi jedinstvenoga spoznajnog napora.

VII. Ovdje je potrebno primijetiti da se glavnina nepoznatih odnosa i neutvrđenih veličina odnosi na sastav i djelovanje tekućina u tijelu te njihov utjecaj na čvrste dijelove. Vjerojatno je da je Baglivi funkcioniranje gradivnih čestica čvrstih dijelova zamišljao po analogiji s mehaničkim modelom koji, međutim, nije mogao biti do kraja primijenjen na biološku tvar zbog nepostojanja mnogih mjerljivih veličina.

VIII. Baglivi je, između ostaloga, bio član prirodoslovne Accademie Fisiocritici čiji su si članovi postavili kao cilj eksperimentalnu interpretaciju materijalnog svijeta. Unatoč manjkavostima tadašnjih eksperimentalnih metoda, cilj »di scrutinare e indagare con giudizio i segreti della Natura« ostvaruje se tako da se »ributtare dalle scienze naturali ciò che è falso per meglio apprendere quello che è vero« (Costituzioni dell'Accademia, IV, 1692). Više o tome vidi referencu 4.

IX. S druge strane, kako je uočio Grmek, induktivno zaključivanje rezultiralo je kod Baglivija često neprikladnim medicinskim generalizacijama. Vidi: *Grmek MD.* Život, djela i povijesno značenje Gjure Baglivija. U: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997: 378–379.

X. Na drugome mjestu napisat će: »Ljudski se život hrani i srasta u jedno nečim duhovnim…« Vidi: Baglivi Gj. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:20/21.

XI. U pogovoru knjige »De fibra motrice et morbosa« Grmek revidira ovakvu povijesnu ocjenu smatrajući da je Baglivi pokušavao teoriju odvojiti od prakse jer je smatrao da joj nije dorasla. Usprkos tomu, Grmek konstatira da Baglivijev stav ipak krasi jedinstvo koje odgovara duhu vremena bivajući »rafinirano, intuitivno, sa snažnim unutrašnjim napetostima«. Ovom konstatacijom Grmek dolazi do samog ruba svog prezentističkog čitanja Baglivijeva djela. Ne napuštajući takvo čitanje, nedorečenim ostavlja u čemu je to jedinstvo Baglivijeva stava. Grmek ustvrđuje da je Baglivi uočio ograničenja logičke dedukcije za razumijevanje prirode i da bolesti tumači kao pojave zamršenije od jednostavnih mehaničkih zbivanja, ali ne vidi čemu je Baglivi ta ograničenja pripisivao. Baglivijevo vraćanje Hipokratu kao antičkom uzoru Grmek smatra vrstom »propagandne parole«. Dok ispravno zaključuje da je cilj Baglivijeva »neohipokratizma« istinito poznavanje prirode, ne razumije zašto je Baglivi dio istine koju je tražio pronašao baš u Hipokratovim tekstovima. Vidi: *Grmek MD.* Život, djela i povijesno značenje Gjure Baglivija. U: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:397–399.

XII. Baglivi za praktične situacije kada nije jasan ili je nepoznat uzrok bolesti predlaže da bi trebalo izmisliti »općenite« lijekove čija bi upotreba bila potpuno neškodljiva i trajala bi »sve dok prepoznavanje bolesti ne dade razumjeti koji je njezin lijek«. Vidi: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:274/275.

XIII. Kretanje tekućina ovisi o čvrstom tijelu: »… tekućina spremno prihvaća zakone čvrstih tijela jer tako zahtijeva priroda živog tijela« (…) »(Z)bog čvrstoće i bliskog prianjanja najmanjih djelića bilo kojeg vlakna, kretanje što mu ga utiskuju uzroci, bilo nutarnji bilo vanjski, u tren se oka proširi na udaljene dijelove«, što nije moguće postići u tekućim dijelovima jer su »sastavljeni od odviše mekih i opuštenih vrlo malih djelića koji nisu neprekinuto povezani«. Vidi: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:132/133 i 184/185. Posebno je važno istaknuti da Baglivi nipošto ne minorizira ulogu tekućina u tijelu bilo za odvijanje zdrave fiziologije, bilo u bolesnim stanjima. O pravom razlogu za davanje posebnog mjesta tekućinama bit će riječi kasnije u ovom članku.

XIV. Baglivi, dakle, ustvrđuje da je kretanje pod kombiniranim utjecajem, biološkim i umnim.

XV. Ovdje se aludira na Descartesa koji animalnim spiritusima pripisuje moć kojom mogu »mijenjati oblik mišića u kojima živci završavaju i na taj način uzrokovati da se svi dijelovi tijela pokreću«. Baglivi svoje neprihvaćanje takva tumačenja obrazlaže ovako: ako živčana tekućina koja kaplje kroz živce pokreće srce u kojemu su završeci živaca, »… je li tko tu tekućinu ikad vidio ili pokusima dokazao? (…) čovjeku se gadi kako golemu silu, aktivnost i moć pripisuju spiritusima i živčanoj tekućini«. Vidi: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:134/135. Također, objašnjenjem fiziologije tijela titranjem, Baglivi odbacuje i postojanje izmišljenih fermenata, arheusa i sl. Vidi: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997: 163/164.

XVI. Baglivi je sve svoje tvrdnje u velikoj mjeri argumentirao eksperimentalnim dokazima, stalno naglašavajući tajnovitost ili nedovoljnu poznatost uzroka bolesti i prirode kretanja.

XVII. Pogrešnu tvrdnju da je titranje tvrde moždane ovojnice nezavisno od rada srca i pulsiranja krvi u arterijama Baglivi je obrazložio svojim razlozima zasnovanima na empirijskim istraživanja. Vidi: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:64/65.

XVIII. Da u pojedinim tijelima postoji prirođeno kretanje, Baglivi je naučio, kaže, upravo iz načela statike i statičkih opažanja koja pripisuju važnost učincima. Konzekventno primjenjujući načela utvrđena za kretanje tijela u prirodi, Baglivi je naglasio očigledne biološke učinke koji su za njega bili jednako nesumnjivi kao kretanja zvijezda i nije ih mogao zanemariti samo zato što se nije mogao uočiti njihov neposredni uzrok. Stoga je smatrao da za objašnjenje učinaka prirodnih tijela koji su neporecivi, treba uzeti Božje utisnuće kretanja u sve stvari u početcima svijeta. Vidi: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997: 102/103.

XIX. Ovdje ćemo obratiti pažnju na prirodu »univerzalnog Pokretača«. Svepenetrirajući Kartezijev eter nesumnjivo je materijalan, no u alkemijskoj tradiciji radi se o supstancijama spiritualnije naravi. Univerzalni Pokretač može biti »stvaralački duh prirode« koji je uzrok različitih formi i gibanja, npr. vlakana i njihova titranja. Vidi: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et

morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:132/133. Stvaralački duh prirode ili sile prirode u paracelzovskoj tradiciji bili su legitimno znanstveno objašnjenje u 17. st. jer su pokrivali ona djelovanja, pojave i zakone prirode koji nisu mogli biti protumačeni tada poznatim fizikalnim i mehanističkim zakonima ili uzrocima.

XX. »De motu innato a primordiis impresso«. Vidi: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:100/101. Danas se evolucijski filogeneza i organogeneza načelno i simplificirano tumače isključivo postojanjem genetičkog programa. Takvo objašnjenje, kao nepotpuno, još uvijek izaziva otpor u području razvojne biologije.

XXI. Mehanicistički opis mišićnog kretanja jasno govori o podrazumijevanju čestične građe čvrstih i tekućih dijelova ljudskog tijela: »(…) krv zamjenjuje čvrste dijelove jer cijela je njezina masa uistinu hrpa i skup čvrstih tjelesa rastopljenih i plovećih u vodenastoj otopini (…) konopčići vlakana, povučeni na kapljicama krvi kao na kotačićima, stječu u kretanju veliku snagu«. Vidi: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:320/321.

XXII. R. Boyle, koji nije prakticirao anatomska seciranja zbog svoje osjetljive prirode, radio je kemijske pokuse s neživom tvari i jasno uočavao da materija ima i druga svojstva osim fizikalnih. Nazivao ih je kemijskim svojstvima. Na taj su način njegove korpuskule obdarene novom vrstom nemehaničkih svojstava koja još nije bilo moguće objasniti fizikalnim uzrocima.

XXIII. Baglivi je prihvaćao Demokritovo učenje što vidimo i iz pisma upućenog P. S. Regisu 1694. godine. U njemu podsjeća na ove Hipokratove riječi. Vidi: *Schullian DM.* The Baglivi Correspondence from the Library of Sir William Osler. London: Ithaca; 1974:154.

Demokrit (460–370 pr. Kr.) postavio je počela punoće i praznine kao dva različita načina postojanja stvarnog svijeta, smatrajući da su sami atomi pritom nedjeljivi. Vidi: Atomisti Leukip i Demokrit. Svjedočanstva i fragmenti. Uredio: N. Marjanović. Zagreb: Matica hrvatska; 1950:10. Demokrit nije bio skeptik, već je smatrao da se do nama skrivenih stvari može doći osjetilnim zamjećivanjem koje je istovjetno s mišljenjem. U Demokritovu shvaćanju otkrivanja istine o svijetu Baglivi je mogao naći poticaj za inzistiranje na empirizmu u svrhu otkrivanja bioloških prirodnih zakona. Vidi: *Aristotel* Metafizika. Zagreb: Medicinska naklada; 2001: Γ. IV 5 1009b 10–15. Međutim, Demokrit nije ponudio objašnjenje početka gibanja atoma u prirodi i u bićima, niti organski rast, što je Aristotel kritizirao u »Metafizici« i u »O postojanju i propadanju«. Vidi: *Aristotel* Metafizika. Zagreb: Medicinska naklada; 2001: A. I 4 985b 5–20 i *Aristotel* On generation and corruption. The Internet Classics Archive; http://classics.mit.edu//Aristotle/gener_corr.html: Knjiga I, Poglavlje II. Baglivi je za te probleme imao kombinaciju fizikalističkih i vitalističkih objašnjenja i propitane, ali zadržane metafizičke postulate iz skolastičke tradicije.

XXIV. Bilo bi potrebno zasebno istražiti u kojoj mjeri Baglivi prihvaća koncepte P. Gassendija te koja su im eksplananda različita. U tom bi smislu najvažnije bilo proučiti Gassendijevo djelo »Syntagma philosophicum« iz 1658.

XXV. Na jednome mjestu Baglivi je napisao da su galeniste »zavodile hipoteze o sposobnostima, kvalitetama« onemogućujući im da daju pouzdane medicinske prognoze. Vidi: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:270/271.

XXVI. Daljnji mehanizam kretanja koji proistječe iz toga međudjelovanja moguć je jer »čvrsti dijelovi ono kretanje što su im ga utisnule tekućine, ne samo dugo i prilično čuvaju nego onu silu utisnutog kretanja u velikoj mjeri povećavaju i umnožavaju«. Vidi: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:216/217. Objašnjenje međudjelovanja čestica krvi i vlakana također je izrazito mehanicističko. Vidi: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:321–335. Na drugom mjestu: »…zašto ne bismo mogli misliti da su ljudska vlakna poput malih umnoženih polugica koje na najmanji poticaj tekućine steknu silinu kretanja (…)?«. Vidi: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:148/149. Nakon dobivanja poticaja, kretanje je rezultat mehaničke transmisije unutar »stroja živog tijela«. Vidi: *Baglivi Gj*. De fibra motrice et morbosa. O zdravom i bolesnom motoričkom vlaknu. Zagreb: Prometej, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1997:60/61.

XXVII. Baglivijeva prirodnofilozofska teorija s područja mineralogije koja sa zasniva na uvjerenju da »svako rađanje kreće iz tekućine« zahtijeva poseban članak.

* * *

Vijesti
News

HRVATSKA PROLJETNA PEDIJATRIJSKA ŠKOLA



organizira

26. seminar
za liječnike i medicinske sestre

Split, 20.—24. travnja 2009.

Na programu ovogodišnjeg seminara su sljedeće teme:

1. Kardiologija i reumatologija
2. Bolesti metabolizma
3. Dijete i šport

Organizatori: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko pedijatrijsko društvo, Hrvatsko društvo za školsku i sveučilišnu medicinu, Hrvatska udruga medicinskih sestara – Pedijatrijsko društvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split

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

Kotizacija: 700 kuna

Pismo uredniku
Letter to the Editor

Omega-3 masne kiseline imaju dokazane učinke na srce – važnost istraživanja GISSI-HF

Omega-3 fatty acids have proven effects on the heart – the impact of GISSI-HF trial

Poštovani gospodine uredniče,

U posljednjem broju Liječničkog vjesnika pročitao sam zanimljiv osvrt u obliku pisma uredniku iz pera uglednog stručnjaka prof. dr. sc. Zvonka Rumboldta[1] na naš, prošle godine objavljen članak o omega-3 masnim kiselinama i kardiovaskularnim bolestima.[2] U njemu, prof. Rumboldt smatrajući naš članak, kako sam navodi – poticajnim, izražava i određeni skepticizam glede uporabe omega-3 masnih kiselina u kardiologiji. Dio tog skepticizma, kako i sam navodi, nije znanstveno već emocionalno utemeljen jer je vezan uz neugodna sjećanja na djetinjstvo kada su ga roditelji i učitelji tjerali da uzima žlice ribljeg ulja – »tekućinu strašnog mirisa i okusa«. Međutim, svi dobro znamo da su se nekoć, dakle prije pola stoljeća i više, pripravci ulja iz jetre bakalara davali djeci kao jedini dostupni oblik vitamina D radi prevencije rahitisa, a da se danas propisuju potpuno različiti pripravci dobiveni iz mišića, odnosno fileta riba koji su zatim značajno kemijski izmijenjeni (pročišćeni, koncentrirani, masne kiseline su transesterificirane radi postizanja produljenog učinka itd.), u različitom obliku (kapsule »bez okusa i mirisa« kako i sam prof. Rumboldt navodi) i s potpuno različitim indikacijama.

Prof. Rumboldt u svojem pismu uredniku navodi da »još nije jasno koja je od dvije kiseline »glavna«: je li to eikozapentaenska (EPA) ili dokozaheksaenska (DHA)«. To je točno, no pitanje je koliko je to važno kada se razmatra terapijska učinkovitost lijekova koje ih sadržavaju. Iako mi nismo, kao on, u članku spomenuli zaštićeni naziv lijeka koji se nalazi na tržištu u Hrvatskoj, taj je pripravak registriran u nas i u mnogim drugim zemljama kao lijek upravo stoga što se takav oblik visoko pročišćenih etilnih estera omega-3 masnih kiselina bitno razlikuje od niza drugih pripravaka koji se na tržištu nalaze registrirani kao dodatci hrani i prodaju se bez recepta, a ne kao lijekovi. Naime takvi pripravci sadržavaju otprilike prosječno svega oko 33% omega-3 masnih kiselina, dok pripravak visoko pročišćenih omega-3 masnih kiselina u obliku etilnih estera registriran kao lijek sadržava oko 90% omega-3 masnih kiselina u kapsulama od 1 gram. To je važno stoga što i europske i američke smjernice preporučuju nakon infarkta miokarda upravo 1 gram omega-3 masnih kiselina na dan.[3,4] Budući da su u lijeku omega-3 masne kiseline u obliku etilnih estera, one se sporo apsorbiraju pa u plazmi ostaju dugo (do 24 sata), njihov »through to peak« iznosi 100%, što je važno zbog prevencije ranojutarnjih malignih aritmija, a antiaritmijski učinci omega-3 masnih kiselina su ono čemu se danas posvećuje najveća pozornost. Za razliku od njih, pripravci koji nisu registrirani kao lijekovi već kao dodatci hrani sadržavaju EPA i DHA u obliku triacilglicerola pa stoga imaju kratko vrijeme polueliminacije i »trough to peak« svega 5%. Takvi pripravci upravo zato i nemaju indikaciju davanja nakon infarkta miokarda, dok bi za liječenje hipertrigliceridemije, zbog relativno male koncentracije omega-3 masnih kiselina u njima, trebalo uzimati veliku količinu kapsula tih pripravaka jer se zna da tek doze od 3 do 4 grama omega-3 masnih kiselina na dan imaju odgovarajući učinak na smanjenje triglicerida. Čini mi se da upravo u širokom spektru najčešće slabo utemeljenih tvrdnji korištenih u promidžbi usmjerenoj prema pučanstvu različitih pripravaka omega-3 masnih kiselina koji nisu registrirani kao lijekovi, leži uzrok krivoj percepciji i zazoru mnogih kardiologa i inih liječnika od tih pripravaka te sklonosti »stavljanju svih u isti koš«, čak i kad je to potpuno neopravdano, kao što je u slučaju pripravka omega-3 masnih kiselina registriranog kao lijek.

Međutim, treba reći da učinci visoko pročišćenih etilnih estera omega-3 masnih kiselina nikako nisu »prijeporni« budući da ih i smjernice američkih kardioloških društava, *American College od Cardiology* (ACC) i *American Heart Association* (AHA), pa i Europskog kardiološkog društva (ESC) preporučuju u dozi od 1 gram na dan u liječenju kronične nestabilne angine i u sekundarnoj prevenciji nestabilne angine i infarkta miokarda.[3–5] Kako smjernice navode samo nedvojbene i znanstveno dobro utemeljene načine liječenja, nema razloga sumnjati u to, čak i kad bi netko imao dvojbi vezanih uz rezultate brojnih pojedinačnih istraživanja i metaanaliza (kakve je, doduše samo donekle, u svom pismu izrazio prof. Rumboldt). Pri tome valja naglasiti da je u europskim smjernicama davanje omega-3 masnih kiselina u dozi od 1 gram nakon infarkta miokarda dobilo preporuku najviše klase I (a ne klase II, kako očito omaškom, navodi u svom pismu prof. Rumboldt) s razinom dokaza B, što dovoljno govori samo za sebe. Za usporedbu bih samo naveo da je u tim smjernicama primjerice klopidogrel dobio tek preporuku klase IIb s razinom dokaza C, dok su antagonisti kalcija dobili svega preporuku klase IIb s razinom dokaza B, a čak su prestanak pušenja i mjerenje krvnog tlaka dobili preporuku klase I, no s razinom dokaza C.

Takve su preporuke u smjernicama poglavito utemeljene na rezultatima istraživanja Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) – Prevenzione, provedenom na 11.324 bolesnika koji su preživjeli infarkt miokarda. Njime je pokazano da uzimanje 1 g visoko pročišćenih etilnih estera omega-3 masnih kiselina na dan tijekom 3,5 godina smanjuje rizik od ukupne smrti tih bolesnika za 10% odnosno 15%, da smanjuje rizik od kardiovaskularne smrti za 17% odnosno 20%, da smanjuje i rizik od moždanog udara te da rizik od iznenadne smrti smanjuje za čak 45%.[6] Uočeno je da do toga dolazi ponajprije upravo zbog smanjenja rizika od iznenadne smrti koje postaje statistički značajno već nakon 4 mjeseca liječenja, a može se pripisati u prvom redu antiaritmogenim svojstvima etilnih estera omega-3 masnih kiselina.[7]

Važan doprinos spoznajama o koristi etilnih estera omega-3 masnih kiselina u kardiologiji dali su također prije svega mjesec dana objavljeni rezultati istraživanja učinaka tih kiselina u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca.[8] Naime, nakon što je više ranije objavljenih epidemioloških i eksperimentalnih istraživanja upozorilo na moguće povoljne učinke omega-3 masnih kiselina u zatajivanju srca, u dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje nazvano GISSI-HF uključeni su bolesnici s kroničnim zatajivanjem srca i NYHA stupnjem II-IV bez obzira na etiologiju zatajivanja. 3494 bolesnika dobivalo je 1 gram omega-3 masnih kiselina na dan, a 3481 placebo. Ispitivanje je trajalo prosječno 3,9 godina i pokazalo je da davanje tog lijeka smanjuje za 8% relativni rizik od smrti i hospitalizacije zbog kardiovaskularnih bolesti, i to bez ikakvih značajnijih nuspojava. Budući da se radilo o bolesnicima koji su već dobivali svu standardnu terapiju tako da su omega-3 masne kiseline u obliku etilnih estera bile tek dodatni lijek, izračunato je da se davanjem omega-3 kiselina u 56 bolesnika sa zatajivanjem srca nakon 3,9 godina liječenja može spriječiti jedna smrt, što je itekako značajno.

Rezultati ovog istraživanja osobito dobivaju na značenju kada se usporede s rezultatima druge grane istraživanja GISSI-HF u kojoj su bolesnici s kroničnim zatajivanjem srca dobivali 10 mg rosuvastatina na dan ili placebo. Naime, više je ranijih istraživanja upozorilo na moguće korisne učinke statina u kroničnom zatajivanju srca pa se očekivalo da će istraživanje GISSI-HF to potvrditi.[9] Umjesto toga, pokazano je da davanje rosuvastatina ne utječe niti na smanjenje smrtnosti niti na hospitalizacije u tih bolesnika.[10] Dakle, etilni esteri omega-3 masnih kiselina pokazali su se mnogo uspješnijima od rosuvastatina u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca i zapravo su, nakon duljeg vremena, prva skupina lijekova za koju je dokazan dodatni povoljan učinak u liječenju zatajivanja srca, povrh standardne terapije. To je još jedan dokaz u prilog opravdanosti uporabe ovih lijekova u kardiologiji, odnosno naznaka važne nove indikacije za njihovu primjenu.

Akademik Željko Reiner
Klinika za unutrašnje bolesti
Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

LITERATURA

1. *Rumboldt Z.* Uloga omega-3 masnih kiselina u kardiovaskularnoj prevenciji. Liječ Vjesn 2008;130:160–2.
2. *Reiner Ž, Tedeschi-Reiner E, Štajminger G.* Uloga omega-3 masnih kiselina iz riba u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Liječ Vjesn 2007; 129:350–5.
3. *Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A i sur.* Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2003;24:28–66.
4. *Anderson JL, Adams CD, Antman EM i sur.* ACC/AHA 2007 guidelines for the treatment of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction – executive summary. J Am Coll Cardiol 2007; 50:652–726.
5. *Fraker TD, Fihn SD.* 2007 chronic angina focused update of ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. J Am Coll Cardiol 2007;50:2264–74.
6. *GISSI-Prevenzione Investigators.* Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione Trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Lancet 1999;354:447–55.
7. *Marchioli R, Barzi F, Bomba E i sur.* Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analyses of the results of the Gruppo italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) – Prevenzione. Circulation 2002;105:1897–903.
8. *GISSI-HF investigators.* Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 29. kolovoza (e-objava prije tiskanja).
9. *Reiner Z.* Statins in heart failure – a failure? Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008;18:397–401.
10. *GISSI-HF investigators.* Effects of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 29. kolovoza (e-objava prije tiskanja).

In memoriam
Obituaries

Prof. dr. sc. HENRIK BOSNER
(1928. – 2008.)



Zauvijek nas je napustio prof. dr. sc. Henrik Bosner, naš dragi i neprežaljeni kolega, prijatelj i učitelj brojnih generacija studenata medicine i ostalih sveučilišnih i stručnih studija na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, kao i brojnih specijalizanata ne samo iz Rijeke i susjednih županija već i iz svih dijelova zemlje. Smrt profesora Bosnera nenadoknadiv je gubitak ne samo za nas, njegove prijatelje i suradnike, već i za širu društvenu zajednicu. Svi zajedno izgubili smo vrsnog liječnika, znanstvenika, nastavnika i nadasve dragog, poštenog i dobrog čovjeka, a njegova obitelj uzornog supruga, oca, djeda, brata i svekra.

Henrik Bosner rođen je 9. studenoga 1928. godine u Lokvama. Gimnaziju je upisao 1939. godine u Sarajevu, a maturirao je 1948. na Sušačkoj gimnaziji u Rijeci. Medicinski fakultet završio je u Zagrebu 1955., nakon čega se zapošljava u Domu zdravlja Delnice. Godine 1959. započeo je specijalizaciju iz ginekologije i opstetricije u Bolnici »Sušak« u Rijeci, a specijalistički ispit položio je 1963. godine u Ginekološkoj klinici u Ljubljani. Iste godine izabran je za asistenta na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Habilitirao se 1972. godine izvan postupka natječaja i stekao naziv naslovnog docenta.

Na Medicinskom fakultetu u Rijeci obranio je 1974. godine doktorsku disertaciju pod naslovom »Spontani porod na zadak«, pa je 1977. godine izabran za izvanrednog, a 1983. za redovitog profesora na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Od 1963. do 1976. godine obavljao je dužnost šefa Odjela, a potom zamjenika šefa Klinike. Od 1985. godine do odlaska u mirovinu 9. studenoga 1993. obavlja dužnost šefa Porođajnog odjela Klinike i zamjenika predstojnika Katedre. Sudjeluje u dodiplomskoj i poslijediplomskoj nastavi na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, a voditelj je nastave za predmet: Ginekologija i opstetricija na Studiju za više medicinske sestre. Svoj znanstveni rad profesor Bosner usmjerio je pretežno u područje opstetricije, o čemu je objavio mnogo znanstvenih i stručnih radova. Prvi je u nas opisao i objavio rad o spontanom porođaju na zadak koji je tiskan u monografiji »Perinatalna medicina«. Bio je mentor brojnim pristupnicima pri izradi diplomskih i magistarskih radova te doktorskih disertacija. Skupio je i proučio sva moguća saznanja klasične opstetricije, uskladio modernu opstetriciju svojega doba s klasičnim znanjima te postao učiteljem mnogim generacijama liječnika, specijalizanata i specijalista. Posebnost profesora Bosnera u komunikaciji sa svima njima bila je ljubaznost i ugoda koju su osjećali kao budući stručnjaci. Upravo je to odavalo vrsnog učitelja, vrlo zanimljivog sugovornika i nadasve obrazovanu i kulturnu osobu. Naravno, poštovanju mlađih nije bilo kraja, kada su u trodnevnom internatskom boravku u rađaonici naišli ne samo na mladog asistenta zaduženog za edukaciju već i na osobu koja se i prema studentima odnosila kao prijatelj i savjetnik. Znao bi reći: »Kolege, sada nema posla u rađaonici i na ginekologiji, otiđite na kirurgiju te pogledajte što oni u hitnoći rade.« U takvom ozračju vrlo su brzo prolazile neprospavane noći i dolazila jutra, a dojmovi viđenog i osjećaji sudjelovanja u jednom fantastičnom procesu pomoći rodiljama, unesrećenim i bolesnim ljudima ostali su nezaboravni za mnoge generacije studenata medicine koje je ispunio osjećajem pripadnosti zahtjevnoj i napornoj ali prekrasnoj profesiji.

Suvišno bi bilo ovdje nabrajati brojna sudjelovanja u diskusijama, izvješća na kongresima, radove i istupe u medicinskoj javnosti, no ne može se ni u ovom kolegijalnom i prijateljskom obraćanju u ime svih nas, njegovih kolega i prijatelja, kao i ostalih medicinskih djelatnika koji su osobno upoznali profesora Henrika Bosnera, ne spomenuti i njegovu izuzetnu ulogu u stalnom i neumornom naglašavanju osnovnih zadaća opstetričara kao što su: izbjegavanje porođajne traume, intrauterine hipoksije i traumatizirajućih zahvata u porođaju, skraćenje trajanja porođaja i širu primjenu carskog reza, a sve s ciljem ne samo smanjenja perinatalnog mortaliteta već i morbiditeta kao krajnjeg cilja svakog opstetričara.

Osim što je bio izuzetno cijenjen kao stručnjak i liječnik, profesor Bosner je bio i vrhunski intelektualac. Zanimala su ga više-manje sva područja života i ljudskih aktivnosti. Njegove opservacije i diskusije o pročitanoj beletristici i inoj literaturi, razumijevanje ljudskih dosega, ali i slabosti, često su bili predmet razgovora. Znao je istaknuti mlađim kolegama jedno upozorenje: »Bez obzira na stupanj znanja, razvoja tehnologije i znanosti, nikada nemojte zaboraviti da je za sve ljudske aktivnosti najvažniji zdrav razum i poštovanje drugih. Kada se na tu činjenicu zaboravi, nastupaju, moj sinko, teški trenuci.«

Svojim marljivim radom i dosljednim stavovima, ne samo u stručnom radu, obilježio je svoj cjelokupni životni vijek. Krasio ga je visok stupanj tolerancije, intelektualnost i nadasve uspješno prenošenje vlastitog znanja, iskustva i načina razmišljanja na mlade naraštaje. Svojim samoprijegornim i samozatajnim radom ostavio je neizbrisiv trag među svojim studentima, kolegama i pacijentima.

Prihvaćajući sve odlike profesora Bosnera, i nakon njegova odlaska u mirovinu, niz je kolega prihvatio njegovu životnu filozofiju te su je nastavili primjenjivati u svakodnevnom životu i radu u Klinici.

Profesor Henrik Bosner, goranski sin i pučkoškolac, sušački gimnazijalac, zagrebački student medicine, pa goranski liječnik, a zatim riječki ginekolog i opstetričar, redoviti profesor Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, suprug, otac, djed i brat, a nadasve humanist i intelektualac po habitusu, napustio nas je u 80. godini života, podnoseći bolest i vlastiti kraj uz neizmjerno strpljenje, razumijevanje i intelektualnu znatiželju, dajući nam, po ne znamo koji put na znanje, da svako putovanje, osim svog početka i trajanja, ima i svoj neminovni završetak za koji nikad ne znamo kako će i kada doći.

Tijek porođaja s vrsnim opstetričarem uz postelju trudnice i rodilje, svaki put iznova, ima svoj početak, kulminaciju, eventualne opstetričke intervencije i završetak, najčešće praćen sveopćim osjećajem olakšanja i zadovoljstva za uspješno vođen i dovršen porođaj, čiji je rezultat sretna majka sa zdravim novorođenčetom. Za razliku od toga što spada u jednu od osnovnih djelatnosti nas opstetričara i ginekologa, ljudski život, ma kako uspješan bio, iako može završiti i osjećajem olakšanja, mi liječnici koji se čitav život borimo protiv bolesti i smrti, završetak svakog ljudskog života uvijek doživljavamo kao profesionalni poraz. Stoga i smrt dragih i bliskih osoba doživljavamo mnogo teže od onih koji nisu opterećeni još i profesionalnim osjećajem izgubljene bitke.

Zato smo još tužniji zbog gubitka prof. dr. sc Henrika Bosnera.

Želimo se oprostiti od svog profesora, kolege, prijatelja i učitelja sa sljedećim razmišljanjima filozofa Ericha Fromma: »Cjelokupna koncepcija prošlosti, sadašnjosti i budućnosti, tj. vremena, ulazi u naše živote zbog naše tjelesne egzistencije, ograničenog trajanja našeg života, stalnog zahtjeva našega tijela da se za nj brinemo, prirode fizičkog svijeta kojim se moramo koristiti da bismo se održali. Ne možemo vječno živjeti; budući da smo smrtni, ne možemo ignorirati vrijeme, ni izbjeći mu. Ritam noći i dana, sna i probuđenosti, rastenja i starenja, potreba da se održavamo radom i da se branimo, svi nas ti faktori prisiljavaju na poštovanje vremena ako želimo živjeti, a naša nas tijela prisiljavaju da udovoljimo toj želji.«

Nije nam ni sada teško zamisliti da biste na sve ovo uz smiješak komentirali:

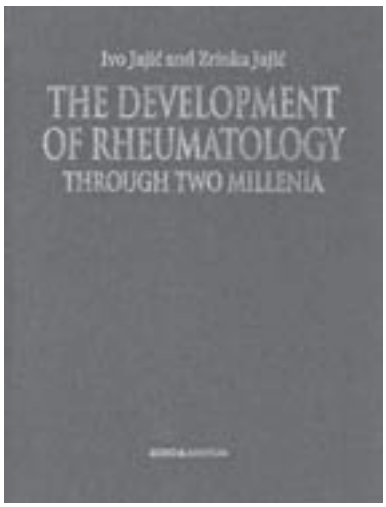
»Rekao sam Vam da svi mi imamo razne, pa možda ponekad i pametne misli, ali nam uvijek netko umniji mora ovako lijepo i jednostavno objasniti naš tzv. zdravi razum.«

Neka je vječna hvala i slava profesoru Henriku Bosneru za sve dobro koje je učinio u svom životu!

Prof. dr. sc. Herman Haller; doc. dr. sc. Stanislav Rupčić, professor emeritus;
dr. sc. Danilo Pavešić, professor emeritus; dr. sc. Ljiljana Randić
i ostali bivši i sadašnji djelatnici Klinike za ginekologiju i porodništvo Kliničkoga bolničkog centra Rijeka i Katedre za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci

Prikaz knjige
Book review





Ivo Jajić, Zrinka Jajić: RAZVOJ REUMATOLOGIJE TIJEKOM DVA TISUĆLJEĆA (hrvatsko izdanje); THE DEVELOPMENT OF RHEUMATOLOGY THROUGH TWO MILLENIA (englesko izdanje); Birotisak, Zagreb, 2008. (knjiga na hrvatskom jeziku i knjiga na engleskom jeziku); tvrdi uvez, format 29×20, 460 stranica, 1035 ilustracija. ISBN (hrvatsko izdanje) 978-953-6156-37-5, ISBD (englesko izdanje) 978-953-6156-38-2, CIP 659501

U izdanju Birotiska izašla je 2008. godine knjiga, u hrvatskom i engleskom izdanju, posvećena reumatologiji od začetaka postojanja pojma reume u staroj Grčkoj do njezina razvitka kao grane medicine te razvojnim spoznajama u području reumatologije do 2000. godine pod nazivom RAZVOJ REUMATOLOGIJE TIJEKOM DVA TISUĆLJEĆA (hrvatsko izdanje) i THE DEVELOPMENT OF RHEUMATOLOGY THROUGH TWO MILLENIA (englesko izdanje).

Autori knjige Ivo Jajić i Zrinka Jajić u suradnji s nacionalnim i sveučilišnim knjižnicama Europe i SAD-a, kolegama diljem svijeta zaljubljenicima ove struke koji su posebnim žarom i voljom od samog početka ovog projekta sudjelovali u prikupljanju materijala i informacija, uz veliku zahvalnost na svesrdnoj pomoći, osmislili su ovu publikaciju, jedinstveno djelo ovoga tipa u svijetu, kao više sadržajnih cjelina posvećenih razvoju reumatologije u svjetskim razmjerima.

U dijelu knjige pod nazivom Prikaz povijesnih zbivanja autori su dali prikaz povijesnih zbivanja u svjetskoj reumatologiji od rane povijesti i značenja grčke riječi »reuma« – strujanje, uvođenja pojma reumatologije i reumatologa, razvitka specijalizacije iz reumatologije, osnivanje nacionalnih reumatoloških društava u Europi i SAD-u, do prve održane stručne konferencije liječnika o reumatskim bolestima 1932. godine u New Orleansu, potom kongresa reumatologa pojedinih zemalja te međunarodnih skupova. Važno mjesto zauzima prikaz osnivanja Međunarodne lige protiv reumatizma koju čine četiri regionalne lige: Europska (EULAR), Američka (PANLAR), Azijsko-australska (APLAR) i Afrička (AFLAR), a potom i zbivanja i aktivnosti vezanih uz pojedine regionalne lige. Publikacije iz područja reumatologije autori ovog djela prikazali su u pregledu najvažnijih svjetskih reumatoloških časopisa od početka osnivanja. U povijesnom pregledu važno mjesto zauzimaju i kronološki pregledi klasifikacija i nomenklatura reumatskih bolesti, dijagnostičkih kriterija za reumatske bolesti, prvih profesora reumatologije na svjetskim sveučilištima i prikaz Nobelovih nagrada za medicinu važnih za reumatologiju.

Drugi, najopširniji dio knjige pod nazivom Autori koji su pridonijeli razvoju reumatologije, na 372 bogato ilustrirane stranice s više od 1000 slika, abecedni je prikaz autora koji su svojim radom pridonijeli razvoju reumatologije u svijetu, njih ukupno 2343, i to ne samo reumatologa već i epidemiologa, patologa, imunologa, biokemičara, okulista, dermatologa, povjesničara medicine, pedijatara, specijalista nuklearne medicine, gastroenterologa, radiologa te liječnika drugih specijalnosti. Prezentirani su biografskim podacima, svojim užim područjem rada (specijalizacija), kratkim prikazom publikacije s izvornim podacima iz literature te je za većinu autora objavljena i fotografija.

U trećem dijelu knjige pod nazivom Iz povijesti razvoja hrvatske reumatologije dan je kratki prikaz na osam stranica povijesnih zbivanja iz razvoja reumatologije u Hrvatskoj. Na kraju knjige nalaze se detaljno obrađeni Kazalo imena i Kazalo pojmova.

Knjigu su recenzirali akademik Zvonko Kusić i akademik Dragan Dekaris.

Ovo potpuno originalno osmišljeno djelo u domaćoj i svjetskoj literaturi valja svakako preporučiti reumatolozima, ali i ostalim liječnicima srodnih struka, povjesničarima medicinskih znanosti, koji će u njemu naći mnogo interesantnih spoznaja i poticaj za daljnji razvoj ove struke kod nas i u svijetu.

Frane Grubišić