Izvorni radovi
Original articles

UNOS DIJETALNOGA KALCIJA I PREVALENCIJA DEFORMACIJA KRALJEŽAKA U UZORKU STARIJE POPULACIJE

DIETARY CALCIUM INTAKE AND PREVALENCE OF VERTEBRAL DEFORMITY IN A SAMPLE OF ELDERLY POPULATION

SIMEON GRAZIO, MIRKO KORŠIĆ*

Deskriptori: Starenje; Dijetalni kalcij; Mliječni proizvodi; Torakalna kralježnica – radiografija, patologija; Lumbalna kralježnica – radiografija, patologija; Osteoporoza – komplikacije, radiografija

Sažetak. Cilj je istraživanja bio utvrditi unos kalcija putem prehrambene potrošnje mlijeka i mliječnih proizvoda, sada i u tri životna razdoblja (do 25 god., 25–50 god. i nakon 50 god.) i te rezultate staviti u odnos prema nalazu deformacija kralježaka, na slučajnom uzorku stanovništva grada Zagreba, dobi 50 i više godina. S 425 ispitanika (269 žena i 156 muškaraca) obavljen je, prema upitniku razgovor, te im je, prema standardnome protokolu, učinjena lateralna rendgenska slika prsne i slabinske kralježnice. Pitanja u upitniku odnosila su se na broj dana u kojima su ispitanici, u posljednjih tjedan dana, uzimali mlijeko i miliječne proizvode te na potrošnju mlijeka u tri životna razdoblja. Za utvrđivanje fraktura kralježaka upotrijebljno je morfometrijsko mjerenje visine kralježaka prema metodi McCloskeya i sur. Dodavanjem broja dana u tjednu u kojem su uzimali mlijeko i mliječne proizvode dobiven je izračun raspona od 0 do 28. Uz podjelu ispitanika u dvije grupe (I. grupa=0–10, II. grupa=11 i više), između njih nije nađena razlika prema dobi, ali jest prema spolu, jer su žene veći sadašnji potrošači mlijeka i mliječnih proizvoda. Povećan je rizik od nalaza deformacija kralježaka u žena koje pripadaju grupi I (OR=3,10; 95%CI=1,20–7,97), ali ne i u muškaraca (OR=0,93; 95%CI=0,37–2,35), niti za oba spola zajedno (OR=1,89; 95%CI=0,99–3,63). Značajna je razlika prema spolu u učestalosti pijenja mlijeka nađena za razdoblje između 25–50 god. života, gdje su žene ponovno veći konzumenti, ali ne i u drugim životnim razdobljima. Nije nađena korelacija učestalosti pijenja mlijeka ni u jednom od razdoblja života i prevalencije deformacija kralježaka, za svaki spol posebno ni za oba. Za procjenu potrošnje mlijeka tijekom cijeloga života zbrojeni su brojevi za sva tri životna razdoblja te je dobiven rezultat raspona od 3 do 12. Podjelom ispitanika u dvije grupe nije nađen povećan rizik od deformacija kralježaka u onih koji manje piju mlijeko (OR=1,43; 95%CI=0,77–2,66). U ovom istraživanju žene sa sadašnjim manjim dijetalnim unosom kalcija imaju veći rizik od deformacija kralježaka. Nije nađena povezanost učestalosti pijenja mlijeka tijekom života i deformacija kralježaka.

Descriptors: Aging; Calcium, dietary – administration and dosage; Dairy products; Thoracic vertebrae – radiography, pathology; Lumbar vertebrae – radiography, pathology; Osteoporosis – complications, radiography

Summary. The aim of the study was to determine the role of calcium intake through nutritional consumption of milk and other milk products currently and in three time periods during life (until 25 years, 25–50 years and 50 years and over) and to relate the results to finding of vertebral deformities in an unselected sample of population of Zagreb (Croatia), aged 50 years and above. Each of 425 recruited individuals (269 women and 156 men) completed interviewer administered questionnaire and had lateral thoracolumbar radiography performed according to a standard protocol. The questions related to number of days in which each subject consumed milk and its products in the last week, and milk consumption in three life-periods. The morphometric measurements of vertebral height were used to determine the occurrence of vertebral deformity according to the method described by McCloskey et al. Adding numbers of days in which each subject in the last week consumed milk and its products the score ranging from 0–28 was obtained. Between two groups of subjects (group I=score 0–10 and group II=score 11 and over), there was no difference by age, but there was by sex, women being those with greater current consumption of milk products. There was an increased risk of finding vertebral deformity in women appertaining to group I (OR=3.10, 95%CI=1.20–7.97), but not for men (OR=0.93, 95%CI=0.37–2.35), nor for both sexes (OR=1.89, 95%CI=0.99–3.63). There was a statistically significant difference in frequency of drinking milk in period 25–50 years of life, women being again more frequent consumers, but not in other periods of life. There was no correlation in frequency of milk consumption and prevalence of vertebral deformity in any of the periods of life, separately for men and women and taken together. To estimate milk consumption throughout the whole life we added the figures for all three periods of life, getting the score ranging from 3–12. The subjects were divided into two groups, and no increased risk of vertebral deformity was found in those who had been drinking less milk (OR=1.43, 95%CI=0.77–2.66). In our study women with currently less dietary calcium intake have greater risk for vertebral deformities. No association was found between frequency of milk consumption throughout the life and prevalence of vertebral deformities.

Liječ Vjesn 2003;125:117–124

* **Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Referentni centar za upalne reumatske bolesti Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice« – Zagreb** (dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.), **Zavod za endokrinologiju i metabolizam, Referentni centar za koštane metaboličke bolesti Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar – Zagreb** (prof. dr. sc. Mirko Koršić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. S. Grazio, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Vinogradska 29, 10000 Zagreb

Primljeno 22. studenoga 2002., prihvaćeno 22. svibnja 2003.

Osteoporoza je najčešća metabolička bolest kostiju, a jedan je od najvažnijih javnozdravstvenih problema uopće. To je progresivna sistemska bolest, karakterizirana smanjenjem koštane mase, poremećajem mikroarhitekture koštanog tkiva, krhkošću kostiju i povećanjem rizika od nastanka fraktura.[1] Osteoporoza u većini slučajeva nastaje u osoba kasne srednje i starije životne dobi, a pod utjecajem brojnih nasljednih i okolinskih faktora. Vršna koštana masa i gubitak kosti koji slijedi tijekom života dvije su najvažnije odrednice koštane mase, a time i važni čimbenici u otpornosti odnosno sklonosti frakturama.[2,3] Ovisno o dijelu skeleta vršna se koštana masa postiže između 18. god.[4,5] i 35. god. života.[6,7] Među prehrambenim faktorima koji mogu modulirati razinu vršne koštane mase najvažniju ulogu, bar u razvijenim zemljama, ima kalcij. U slučaju nedovoljnog unosa kalcija, inače pozitivan odnos između koštanog stvaranja i resorpcije tijekom rasta može pasti na nulu ili čak postati negativan. Nedostatan unos kalcija rezultira formiranjem kostiju s tanjim korteksom i rjeđim i tanjim trabekulama. Postotak resorbiranog kalcija iz gastrointestinalnog trakta mijenja se tijekom života. Najveći je u doba rasta i kreće se od 40% u djetinjstvu do 20% u doba adolescencije, dok tijekom kasnijeg života iznosi samo 4–8%.[8] Optimalna razina unosa kalcija različita je za različite dobne grupe, i to zbog različitosti u stopi rasta, veličini tijela te fizioloških gubitaka ekskreta i kože.[9] Matković je u svom radu iz kasnih 1970-ih godina pokazao da ljudi iz područja gdje je visok unos hrane bogate kalcijem imaju značajno veću koštanu masu u odnosu na one s niskim unosom kalcija.[10]

Frakture su najvažnija posljedica osteoporoze, a prevalencija vertebralnih fraktura općenito je podcijenjena, jer, zbog nespecifične i oskudne simptomatologije one često ostaju neprepoznate.[11]

Radiološki, frakture su kralježaka karakterizirane promjenom oblika i dimenzija trupa kralješka, što se naziva deformacija. Tipične deformacije kralješka kod frakture su: bikonkavna, anteklinasta i kompresivna. Jedna od teškoća u procjeni vertebralnih fraktura je i u tome što ne postoji »zlatni standard« koja deformacija predstavlja frakturu. Naime, u kliničkoj se praksi oslanjamo na individualni pristup i iskustvo specijalista radiologa, što je za epidemiološka istraživanja nedostatno. U tu se svrhu najčešće rabe tzv. morfometrijske kvantitativne metode, koje uključuju mjerenje dimenzija trupova kralježaka, odnosno prednje (Vpr), srednje (Vsr) i stražnje visine (Vst), iz čega se zatim izvode različiti odnosi. Jedna od najboljih morfometrijskih metoda je ona McCloskeya i sur., jer za definiranje deformacija pojedinog kralješka moraju biti ispunjena dva morfometrijska kriterija.[12,13] Metoda je pokazala nisku prevalenciju fraktura u kontrolnoj skupini zbog svoje niske stope lažno pozitivnih rezultata, dok se istodobno ne smanjuje osjetljivost.[14]

Epidemiološki podaci o čimbenicima rizika osteoporoze značajno su češće proučavani na uzorcima bolesnika s frakturom vrata bedrene kosti ili distalnog dijela radijusa nego kralježaka te se smatralo da oni vrijede kao faktori rizika od osteoporoze kralježnice. U Hrvatskoj do sada nije bilo većih i sustavnih istraživanja o utjecaju čimbenika rizika na razvoj osteoporotskih fraktura kralježnice. S obzirom na to da svaka zemljopisno definirana populacija ima svoje posebnosti, i zbog nasljednih i okolišnih čimbenika, doprinos ovoga istraživanja je i u tome što će prvi put u nas biti određen učinak unosa kalcija na prevalenciju osteoporotskih fraktura kralježnice. To će pomoći u procjeni pravog javnozdravstvenog tereta vertebralnih fraktura i osteoporoze uopće, a istodobno pružiti mogućnost usporedbe ovih rezultata sa sličnim istraživanjima u drugim zemljopisnim područjima s različitim demografskim, socioekonomskim i klimatskim uvjetima u Europi i u svijetu.

Ispitanici i metode

Istraživanje je izvršeno na uzorku ispitanika iz opće populacije obaju spolova, dobi 50 i više godina. Odobrio ga je Etički odbor KB »Sestre milosrdnice« te je u skladu s etičkim načelima i Deklaracijom iz Helsinkija 1975. god. i njezinim izmjenama iz 1983. god. Šest stotina (600) ispitanika odabrano je slučajno (svaki četvrti ispitanik odgovarajuće dobi, a prvi se bira slučajno) iz zdravstvenog registra dviju ordinacija opće medicine dvaju domova zdravlja u gradu Zagrebu. Ispitanicima je poštom upućen poziv za sudjelovanje u istraživanju s osnovnim informacijama o cilju i načinu njegova provođenja. Bolesnicima koji se nisu odazvali prvi put bio je upućen još jedan istovjetan poziv. S ispitanicima je, uz njihov prethodni pristanak, obavljen razgovor u kojem je ispunjen upitnik, između ostaloga dobiveni podaci o unosu kalcija hranom. Radi procjene konzumacije prehrambenih proizvoda bogatih kalcijem dobiveni su podaci o broju dana u zadnjih tjedan dana u kojima su ispitanici uzimali mlijeko, meki sir, tvrdi sir, jogurt i ostale mliječne proizvode, kao i podatci o pijenju mlijeka u tri različita razdoblja života (do 25 god., 25–50 god. i iznad 50 god.). Mogući odgovori glede količine uzetog mlijeka za svako razdoblje života su: 1) za vrijeme svakog obroka (3 ili više čaša na dan), 2) svakog dana, ali ne uz svaki obrok (1–2 čaše na dan), 3) svaki tjedan, ali ne svaki dan, 4) manje od jedanput na tjedan. Posebna je pozornost usmjerena na jasnoću i kratkoću pitanja.

Za ispitanike koji su uzimali suplementarni kalcij (tablete, efervete) ti su podaci dodani kao dani uzimanja mlijeka, uz napomenu da nijedan od tih ispitanika nije svaki dan uzimao mlijeko, odnosno sve mliječne proizvode.

Kod svakog je bolesnika učinjena lateralna rendgenska slika torakalne i lumbalne kralježnice prema standardnom protokolu koji uključuje detalje u svezi s radiološkom tehnikom i pozicioniranjem ispitanika. Ukratko, pri rendgenskom snimanju ispitanik je u bočnom položaju na stolu, s tim da je za torakalnu kralježnicu upotrijebljena tehnika polaganog disanja jer se time zamućuje slika rebara i detalji pluća. Središnja rendgenska zraka je za torakalnu kralježnicu usmjerena na sedmi (Th VII), a za lumbalnu na drugi (L II) kralježak. Ovaj je način snimanja predložen kao standardan od Komisije Europske zajednice za programe medicinskih i zdravstvenih istraživanja (Epidemiologija) i Radne grupe za osteoporozu kralježnice Nacionalne zaklade za osteoporozu.[15]

Istraživanje je na ciljnom uzorku ispitanika obavljeno unutar razdoblja od jedne godine.

Na tijelima kralježaka od Th IV do L IV promatrane su morfometrijske promjene, uz primjenu poluautomatske tehnike i uz uporabu prozirnog digitalnog pokazivača. Radi određivanja oblika kralješka, na trupu svakog od njih određeno je 6 referentnih točaka. U slučaju kose projekcije za srednje (ili centralne) točke uzima se sredina između »gornje« i »donje« pokrovne ploče, osim u slučajevima očite središnje kompresije kada se točke postavljaju na najmanju udaljenost između pokrovnih ploha trupa kralješka. Uporabom tih 6 točaka određena je prednja, srednja i stražnja visina tijela svakog kralješka. Osteofiti na trupovima kralješka su zanemareni, odnosno pri mjerenju nisu uzeti u obzir. Reproducibilnost navedene metode potvrđena je u slučajnom uzorku 20 rendgenskih slika s koeficijentom varijabilnosti od 1,6%.[16]

Za utvrđivanje deformacije kralježaka upotrijebljena je morfometrijska metoda po McCloskeyu i sur.[12] Prema toj je metodi iz omjera stražnjih visina kralježaka, izvedenih iz referentnih vrijednosti (zdrave osobe dobi 45–50 god.), moguće predvidjeti stražnju visinu pojedinog kralješka na osnovi visine susjednih. Radi smanjenja netočnosti »srednja pretpostavljena stražnja« visina određuje se prema visini četiriju susjednih

kralježaka (2 iznad i 2 ispod). Ako se radi o krajnjim kralješcima (Th IV i L IV), u obzir se uzimaju 4 kralješka ispod odnosno iznad promatranoga. Kralješci sa smanjenom stražnjom visinom (>3 SD) nisu uzeti u obzir pri izračunavanju stražnje pretpostavljene visine. Algoritam pretpostavlja da se neće dogoditi da sva četiri susjedna kralješka budu u stražnjem dijelu značajno deformirana.

Za određivanje referentnih vrijednosti omjera visine kralježaka iz lateralnih rendgenskih slika uzorka ispitanika opće populacije upotrijebljena je statistička metoda Meltona i sur.[17] Ona se zaniva na određivanju očekivanih vrijednosti metodom tzv. ponavljanog (iterativnog) algoritma. U tom se postupku tzv. »trimmingom« određuje raspodjela specifičnih omjera dimenzija kralježaka za cjelokupnu populaciju koja se istražuje, i to za svaki vertebralni nivo. Za svaki omjer postupak ponavljanja (iteracije) počinje uklanjanjem svih vrijednosti većih od 1,5 interkvartile iznad 75. i ispod 25. percentile. Nakon uklanjanja tih vrijednosti ponovno se odrede percentile i raspon interkvartila, pa se proces ponavlja sve dok više nema vrijednosti koje bi se ovim postupkom izostavile. Slijedi izračunavanje aritmetičke sredine i standardne devijacije (SD) novonastalog uzorka, što nadalje služi za procjenu aritmetičke sredine i SD za nefrakturirane kralješke.

Deformiranim kralješkom smatra se onaj čiji je omjer visina manji od granične vrijednosti izračunane iz očekivane prosječne vrijednosti i standardne devijacije za taj omjer u odsutnosti frakture. Na svakoj je razini stvarna stražnja visina izražena kao omjer prema stražnjoj pretpostavljenoj visini. Slično je na svakom kralješku prednja i srednja visina određena kao omjer prema stražnjoj pretpostavljenoj visini. Radi smanjenja lažno pozitivnih rezultata (nalaz »deformacija« koje to zapravo nisu), a bez značajnijeg povećanja broja lažno negativnih rezultata (prave deformacije koje kao takve nisu prepoznate) potrebno je ispuniti dva kriterija za postavljanje dijagnoze vertebralne deformacije. Kriteriji deformacija izraženi su kao z-score uporabom standardne devijacije na svakoj vertebralnoj razini.

Klasifikacija vertebralnih deformacija i kriteriji prikazani su na tablici 1.

Za određivanje deformacija kralježaka, prema navedenim metodama, upotrijebljeni su računalni programi razvijeni u Institutu za javno zdravstvo Sveučilišta Forvier Cambridge i Istraživačkoj jedinici za osteoporozu Britanskog savjeta za reumatizam u Manchesteru – Engleska.

U analizi podataka upotrijebljene su sljedeće statističke metode: deskriptivna statistika, hi-kvadrat test, T-test za nezavisne i parne uzorke i Mann-Whitneyev test.

Tablica 1. *Klasifikacija vertebralnih deformacija i kriteriji koje je potrebno ispuniti za njihovo određivanje (prema McCloskey i sur.)*

Table 1. *Classification of vertebral deformities and criteria needed to be fulfilled for their determination (according to McCloskey et al)*

Tip deformacije Type of deformity	Kriteriji Criteria
Središnji kolaps Central collapse	V_{sr}/V_{st} i/and $V_{sr}/V_{stp} < (\text{srednja/central } V_{sr}/V_{st} - 3\ SD)$
Prednji kolaps (klinasti) Anterior collapse (wedge)	V_{pr}/V_{st} i/and $V_{pr}/V_{stp} < (V_{pr}/V_{st} - 3\ SD)$
Stražnji kolaps Posterior collapse	$V_{pr}/V_{stp} < (\text{srednja/central } V_{st}/V_{stp} - 3\ SD)$ i/and $V_{pr}/V_{st} > (\text{srednja/central } V_{pr}/V_{st} + 3\ SD)$
Kolaps cijelog kralješka Collapse of the whole vertebra (»crush«)	$V_{st}/V_{stp} < (\text{srednja/central } V_{st}/V_{stp} - 3\ SD)$ i/and $V_{pr}/V_{stp} > (\text{srednja/central } V_{pr}/V_{st} - 3\ SD)$

Kazalo/Index: V_{pr} – prednja visina/anterior height; V_{sr} – srednja visina/central height; V_{st} – stražnja visina/posterior height; V_{stp} – stražnja pretpostavljena visina/posterior predicted height

Vrijednosti su izražene kao P-vrijednost, a statistički se značajnom smatra vrijednost manja od 0,05. Drugi je način prikaza rezultata tzv. odds ratio (OR), koji je mjera za aproksimaciju relativnog rizika (RR) pogodan za populacijske studije. Vrijednost veća od 1,0 znači povećani rizik od nastupa osteoporoze i obrnuto, s tim da raspon 95%-tnog intervala pouzdanosti (CI od engl. conffidence interval) ne smije obuhvaćati broj 1,0, dok njegova preširoka vrijednost upućuje na premalen uzorak da bi se točnije mogla utvrditi povezanost ekspozicije i bolesti.

Pri statističkoj su analizi upotrijebljeni računalni programi SPSS/PC, STATA i CIA.

Rezultati

Zbog jednostavnosti i preglednosti za svakog je ispitanika zbrojen broj dana u tjednu za svaki od konzumiranih mliječnih proizvoda. Raspon se vrijednosti kretao od 0 do 28. Kako je raspodjela bila neravnomjerna, bolesnici su arbitrarno podijeljeni u dvije grupe (grupa I=zbroj 0–10 ili do oko 1500 mg Ca na tjedan i grupa II=zbroj više od 11 ili iznad oko 1500 mg Ca

Tablica 2. *Raspodjela bolesnika prema uzimanju kalcija hranom (mlijeko i mliječni proizvodi) i prema spolu (N=425)*

Figure 2. *Distribution of subjects according to dietary calcium intake (consumption of milk and milk products) and by vertebral deformity (N=425)*

Uzimanje mlijeka i mliječnih proizvoda Consumption of milk and milk products	Deformacija kralješka Vertebral deformity					
	Muškarci Men		Žene Women		Muškarci+Žene Men+Women	
	Da Yes	Ne No	Da Yes	Ne No	Da Yes	Ne No
Grupa I* Group I	16	90	20	126	36	216
Grupa II** Group II	8	42	6	117	14	159
Ukupno Total	24	132	26	243	50	375

* ≤10 dana u tjednu uzimanja mlijeka+tvrdoga sira+mekoga sira+jogurta+drugih mliječnih proizvoda ili do oko 1500 mg Ca na tjedan
Lesser consumption i.e. ≤10 days in a week of consumption (milk+hard cheese+soft cheese+yogurt+other milk products) or about until 1500 mg Ca/a week

** ≥11 dana u tjednu uzimanja mlijeka+tvrdoga sira+mekoga sira+jogurta+drugih mliječnih proizvoda ili iznad oko 1500 mg Ca na tjedan
Greater consumption i.e. ≥11 days in a week of consumption (milk+hard cheese+soft cheese+yogurt+other milk products) or about more than 1500 mg Ca/a week

Tablica 3. *Raspodjela ispitanika prema uzimanju mlijeka u dobi do 25 god. života (N=425)*

Table 3. *Distribution of subjects according to milk consumption up to 25 years (N=425)*

Uzimanje mlijeka do 25 god. života Milk consumption up to 25 years	Muškarci Men		Žene Women		Ukupno Total	
	N	%	N	%	N	%
≥3 čaše na dan ≥3 glasses/day	20	12,8	17	6,3	37	8,7
1–2 čaše na dan 1–2 glasses/day	66	42,3	134	49,8	200	47,1
<1 čaše na dan <1 glass/day	51	32,7	74	27,5	125	29,4
<1 čaše na tjedan <1 glass/week	19	12,2	44	16,4	63	14,8
Ukupno Total	156	100,0	269	100,0	425	100,0

Tablica 4. *Raspodjela ispitanika prema uzimanju mlijeka u dobi od 25 do 50 god. života (N=425)*
Table 4. *Distribution of subjects according to milk consumption at age 25 to 50 years (N=425)*

Uzimanje mlijeka od 25 do 50 god. života Milk consumption at age 25–50 years	Muškarci Men		Žene Women		Ukupno Total	
	N	%	N	%	N	%
≥3 čaše na dan ≥3 glasses/day	11	7,1	7	2,6	18	4,2
1–2 čaše na dan 1–2 glasses/day	45	28,8	120	44,6	165	38,8
<1 čaše na dan <1 glass/day	52	33,3	83	30,9	135	31,8
<1 čaše na tjedan <1 glass/week	48	30,8	59	21,9	107	25,2
Ukupno Total	156	100,0	269	100,0	425	100,0

Tablica 5. *Raspodjela ispitanika prema uzimanju mlijeka u dobi nakon 50 god. života (N=425)*
Table 5. *Distribution of subjects according to milk consumption from age 50 years on (N=425)*

Uzimanje mlijeka nakon 50 god. života Milk consumption from age 50 years on	Muškarci Men		Žene Women		Ukupno Total	
	N	%	N	%	N	%
≥3 čaše na dan ≥3 glasses/day	10	6,4	9	3,3	19	4,5
1–2 čaše na dan 1–2 glasses/day	50	32,1	125	46,5	175	41,2
<1 čaše na dan <1 glass/day	30	19,2	68	25,3	98	23,1
<1 čaše na tjedan <1 glass/week	66	42,3	67	24,9	133	31,3
Ukupno Total	156	100,0	269	100,0	425	100,0

na tjedan). U grupi s manjom konzumacijom mlijeka (grupa I) bila su 252, a u grupi s većom konzumacijom (grupa II) 173 ispitanika. Mann-Whitneyevim testom nije nađena razlika između dviju grupa prema dobnim grupama (P>0,05). U grupi II bilo je 50 ili 32,1% od muškaraca i 123 ili 45,7% od žena, dok je ostatak ispitanika pripadao grupi I. Navedena razlika prema spolu glede uzimanja mlijeka i mliječnih proizvoda statistički je značajna (hi-kvadrat test – P<0,05), tako da su žene veći konzumenti tih proizvoda.

Prema rezultatima prikazanima na tablici 2. nađena je povezanost, odnosno povećan rizik od prisutnosti morfometrijski dijagnosticiranih fraktura kralježaka u ispitanica s manjom konzumacijom mliječnih proizvoda (RR=3,10; 95%CI=1,20–7,97; P<0,05), ali ne i u ispitanika (RR=0,93; 95%CI=0,37–2,35; P>0,05). Za oba spola zajedno rezultat upućuje na povećan rizik, ali nije dostigao statističku značajnost (RR=1,89; 95% CI=0,99–3,63; P>0,05).

Mlijeko je najčešći izvor kalcija tijekom života za osobe životne dobi uvrštene u ovo istraživanje. Stoga su od ispitanika dobiveni podaci o količini konzumiranog mlijeka tijekom tri razdoblja života: do 25 god. života, između 25 i 50 god. života i nakon 50 god. života. Rezultati su prikazani na tablicama 3, 4. i 5.

U razdoblju do 25 god. života uporabom Mann-Whitneyeva testa nema razlike u uzimanju mlijeka prema spolu (P>0,05), a u razdoblju između 25 i 50 god. života i nakon 50 god. života uporabom Mann-Whitneyeva testa postoji razlika u uzimanju mlijeka prema spolu (P<0,05).

Raspodjela ispitanika prema uzimanju mlijeka u tri promatrana životna razdoblja i pristunosti fraktura za muškarce, za žene i za oba spola prikazana je na tablicama 6, 7. i 8.

Uporabom Mann-Whitneyeva testa nije nađena povezanost količine uzetog mlijeka i nalaza fraktura kralježaka u tri promatrana razdoblja za svaki spol posebno, kao i za oba spola (u svim slučajevima P>0,05).

Zbrojem brojeva četiriju kategorija pijenja mlijeka u svim životnim razdobljima dobivena je vrijednost koja predstavlja procjenu pijenja mlijeka tijekom cijelog života. Raspodjela ispitanika prema dobivenom rezultatu prikazana je na tablici 9.

Ako podijelimo rezultate dobivene iz tablice 9. u dvije kategorije (I=3–7, II=8–12), u prvoj je 176, a u drugoj 249 ispitanika. Hi-kvadrat testom nije nađena značajna razlika prema spolu (P>0,05).

Raspodjela ispitanika prema morfometrijski utvrđenim frakturama kralježaka prikazana je na tablici 10.

Uporabom hi-kvadrat testa nije nađena povezanost pijenja mlijeka tijekom cijelog života i pristunosti fraktura kralježaka (P>0,05). U slučaju pripadnosti grupi ispitanika koji piju manje mlijeka (grupa II), relativni rizik za nalaz frakture kralješka veći je iako ne dostiže statističku značajnost (RR=1,43; 95% CI=0,77–2,66).

Tablica 6. *Raspodjela ispitanika prema uzimanju mlijeka u dobi do 25 god. života i nalazu fraktura kralježaka (N=425)*
Table 6. *Distribution of subjects according to milk consumption up to age of 25 years and occurrence of vertebral deformity (N=425)*

Mlijeko do 25 god. Milk up to 25 years	Muškarci/Men Deformacija kralješka Vertebral deformity			Žene/Women Deformacija kralješka Vertebral deformity			Ukupno/Total Deformacija kralješka Vertebral deformity		
	Da Yes	Ne No	Ukupno Total	Da Yes	Ne No	Ukupno Total	Da Yes	Ne No	Ukupno Total
≥3 čaše na dan ≥3 glasses/day	2	18	20	2	15	17	4	33	37
1–2 čaše na dan 1–2 glasses/day	13	53	66	12	122	134	25	175	200
<1 čaše na dan <1 glass/day	6	45	51	8	66	74	14	111	125
<1 čaše na tjedan <1 glass/week	3	16	19	4	40	44	7	56	63
Ukupno Total	24	132	156	26	243	269	50	375	425

Tablica 7. *Raspodjela ispitanika prema uzimanju mlijeka u dobi do 25 do 50 god. života i nalazu fraktura kralježaka (N=425)*

Table 7. *Distribution of subjects according to milk consumption at age 25–50 years and occurrence of vertebral deformity (N=425)*

Mlijeko od 25 do 50 god. Milk at age 25–50 years	Muškarci/Men Deformacija kralješka Vertebral deformity			Žene/Women Deformacija kralješka Vertebral deformity			Ukupno/Total Deformacija kralješka Vertebral deformity		
	Da Yes	Ne No	Ukupno Total	Da Yes	Ne No	Ukupno Total	Da Yes	Ne No	Ukupno Total
≥3 čaše na dan ≥3 glasses/day	1	10	11	1	6	7	2	16	18
1–2 čaše na dan 1–2 glasses/day	7	38	45	7	113	120	14	151	165
<1 čaše na dan <1 glass/day	9	43	52	9	74	83	18	117	135
<1 čaše na tjedan <1 glass/week	7	41	48	9	50	59	16	91	107
Ukupno Total	24	132	156	26	243	269	50	375	425

Tablica 8. *Raspodjela ispitanika prema uzimanju mlijeka u dobi nakon 50 god. života i nalazu fraktura kralježaka (N=425)*

Table 8. *Distribution of subjects according to milk consumption from age 50 years on and occurrence of vertebral deformity (N=425)*

Mlijeko nakon 50 god. Milk from age 50 years on	Muškarci/Men Deformacija kralješka Vertebral deformity			Žene/Women Deformacija kralješka Vertebral deformity			Ukupno/Total Deformacija kralješka Vertebral deformity		
	Da Yes	Ne No	Ukupno Total	Da Yes	Ne No	Ukupno Total	Da Yes	Ne No	Ukupno Total
≥3 čaše na dan ≥3 glasses/day	0	10	10	0	9	9	0	19	19
1–2 čaše na dan 1–2 glasses/day	11	39	50	10	115	125	21	154	175
<1 čaše na dan <1 glass/day	5	25	30	8	60	68	13	85	98
<1 čaše na tjedan <1 glass/week	8	58	66	8	59	67	16	117	133
Ukupno Total	24	132	156	26	243	269	50	375	425

Tablica 9. *Raspodjela ispitanika prema pijenju mlijeka tijekom života (N=425)*

Table 9. *Distribution of subjects according to milk consumption throughout the whole life (N=425)*

Pijenje mlijeka* Milk consumption	N	%
3	9	2,1
4	7	1,6
5	13	3,1
6	102	24,0
7	47	11,1
8	69	16,2
9	69	16,2
10	33	7,8
11	36	8,5
12	40	9,4
Ukupno / Total	425	100,0

* Zbroj pijenja mlijeka u sva tri životna razdoblja s tim da je 1 – ≥3 čaše mlijeka na dan, 2 – 1–2 čaše mlijeka na dan, 3 – <1 čaše na dan, 4 – <1 čaše na tjedan / Added numbers for milk consumption in all three life-periods – 1 is ≥3 glasses of milk a day, 2 is 1–2 glasses of milk a day, 3 is <1 glass a day, 4 is <1 glass a week

Tablica 10. *Raspodjela ispitanika prema pijenju mlijeka tijekom cijelog života (u dvije kategorije) i frakturama kralješka (N=425)*

Table 10. *Distribution of subjects according to milk consumption throughout the whole life (divided in two categories) and occurrence of vertebral deformity (N=425)*

Pijenje mlijeka Milk consumption	Deformacija kralješka / Vertebral deformity	
	Da / Yes	Ne / No
Grupa I* Group I	17	159
Grupa II** Group II	33	216
Ukupno / Total	50	375

* Zbroj kategorija pijenja mlijeka u sva tri životna razdoblja (1. ≥3 čaše na dan, 2. 1–2 čaše na dan, 3. <1 čaše na dan, 4. <1 čaše na tjedan) = 3–7 / Added numbers for categories of milk consumption in three life periods (1. ≥3 glasses a day, 2. 1–2 glasses a day, 3. <1 glass a day, 4. <1 glass a week) = 3–7

** Zbroj kategorija pijenja mlijeka u sva tri životna razdoblja (1. ≥3 čaše na dan, 2. 1–2 čaše na dan, 3. <1 čaše na dan, 4. <1 čaše na tjedan) = 8–12 / Added numbers for categories of milk consumption in three life periods (1. ≥3 glasses a day, 2. 1–2 glasses a day, 3. <1 glass a day, 4. <1 glass a week) = 8–12

Rasprava i zaključci

Vertebralne su frakture tipične osteoporotske frakture. U SAD-u, u osoba iznad 65 god. života uzrok su oko 150 000 hospitalizacija.[18] Procjenjuje se da je oko 4% osoba s tim frakturama ovisno o tuđoj pomoći.[19] Ukupne troškove osteoporoze teško je točno utvrditi jer uključuju akutnu bolničku skrb, gubitak radnih dana, kroničnu brigu i njegu u kući i staračkim domovima, lijekove itd.

Ovo je prvo sustavno istraživanje učinka dijetalnoga kalcija, kao mogućeg faktora rizika osteoporoze kralježnice u našoj zemlji, gdje je u određivanju deformacija kralježaka upotrijebljena morfometrijska metoda.

Istraživanje je provedeno u relativno kratkom vremenu, tako da ne postoji opasnost da su na prevalenciju fraktura kralježaka mogli utjecati sekularni trendovi. Ni ispitivač a ni ispitanik u vrijeme prikupljanja podataka nisu znali status ispitanika glede moguće deformacije kralješka, već je to kasnije utvrđeno na osnovi radiografske morfometrijske analize. Pitanja su u upitniku sastavljena tako da budu što jasnija, a ponuđeni odgovori nedvosmisleni.

Standardiziranim radiološkim protokolom nastojale su se izbjeći moguće varijacije u snimanju torakalne i lumbalne kralježnice. U usporedbi sa subjektivnim kvalitativnim očitavanjem, morfometrija je točnija i reproducibilnija metoda u određivanju fraktura kralježaka, napose za određivanje prevalencije u epidemiološkim istraživanjima.[20,21] U odnosu na druge morfometrijske metode, odabrana metoda po McCloskeyu i sur. ima bolju specifičnost, a bez gubitka senzitivnosti za frakture kralježaka.[12] Ispravnost uporabe tzv. iterativnog algoritma u određivanju referentnih vrijednosti vertebralnih dimenzija, kako je upotrijebljeno i u ovom istraživanju, potvrđena je u radu Rea i sur.[22] Jedna od teškoća morfometrijskog pristupa u određivanju fraktura je nemogućnost razlikovanja osteoporotskih od drugih, iako znatno rjeđih, uzroka promjene dimenzija kralježaka kao što su npr. Scheuermannova bolest ili izrazita osteoartroza.[23,24] Nekoliko je istraživanja pokazalo postojanje inverznog odnosa između osteoporoze i osteoartroze.[25–27] Postoje pokušaji, iako ne općeprihvaćeni, da se na osnovi promjena određenih morfometrijskih veličina (ponajprije odnosa srednje prema stražnjoj visini kralješka) razlikuju osteoporotske od osteoartrotskih deformacija kralježaka.[28] Nacionalna zaklada za osteoporozu iz SAD-a (National Osteoporosis Foundation) procjenjuje se da je više od 90% fraktura kuka i kralježnice uzrokovano osteoporozom.[29] Osim toga, Felsenberg i sur. dokazali su da se primjenom striktnijih morfometrijskih kriterija (McCloskey; Eastell 4 SD kriterij) povećava vjerojatnost da je osteoporoza uzrok deformacija kralježaka.[30]

U svakom je epidemiološkom istraživanju važna stopa odgovora, koja je u našem istraživanju relativno visoka (70,1%). Osim kao mjera odgovora populacije na poziv za istraživanje, na stopu odgovora mogu utjecati i način poziva, mjesto i vrijeme istraživanja. Najvažnije je, međutim, pitanje razlikuju li se osobe koje nisu pristupile istraživanju u odnosu na naše ispitanike. Iz praktičkih i etičkih razloga nije bilo moguće provesti njihovu radiološku obradu. Umjesto toga kontaktirano je njih 40 te im je ponuđeno da odgovore na skraćenu verziju upitnika. Nađene su neke razlike u životnom stilu tih osoba prema našim ispitanicima, pa, iako su rezultati ponešto manjkavi zbog relativno malog broja ispitanika, razlike nisu velike i nisu konzistentno povezane s rizikom od nastanka osteoporoze, te je malo vjerojatno da su bitnije mogli utjecati na rezultate istraživanja.

Faktore rizika osteoporoze možemo podijeliti na one na koje se ne može utjecati (ženski spol, visoka dob, pozitivna obiteljska anamneza itd.) i na one na koje se može utjecati (nedostatak estrogena, pušenje, konzumacija alkohola, padovi, nedostatna i neprimjerena aktivnost itd.). U potonju grupu faktora rizika spada i nedostatan unos kalcija. Smatra se da je, uz pušenje i fizičku aktivnost, to najvažniji faktor, koji određuje mineralnu gustoću kosti, u starijoj dobi.[31–33]

U svojem smo istraživanju, a u skladu s pretpostavljenim navikama populacije dobi od 50 i više godina, nastojali dobiti podatke o unosu mlijeka i mliječnih proizvoda kao najvažnijih izvora kalcija. Rezultati uzimanja mlijeka i mliječnih proizvoda u zadnjih tjedan dana pokazali su značajnu razliku glede spola u korist žena. Iako postoji ukupna tendencija povećanog rizika od nastanka fraktura kralježaka u slučaju smanjenog uzimanja mlijeka i mliječnih proizvoda, raspodjela prema spolu govori o statistički značajnom učinku za žene, ali ne i za muškarce.

U patofiziologiji osteoporoze starije dobi važnu ulogu smanjenja formiranja kosti ima smanjena aktivnost osteoblasta i deficijencija kalcija i vitamina D.[34,35] Međutim, općenito gledano, učinak je nadomjesne terapije kalcijem na gustoću kosti u žena relativno malen.[36] Ovo je napose izraženo u razdoblju rane postmenopauze, kada je gubitak kosti najveći. Razlog vjerojatno leži u tome što je tada negativna ravnoteža kalcija tri puta veća nego u žena koje su 5 i više godina u postmenopauzi. Uzimanje povećanih količina kalcija u vrijeme perimenopauze i rane postmenopauze dovodi do djelomične, ali zasigurno ne i dostatne prevencije gubitka kosti.[37,38] Učinak istovjetan placebu pokazan je u istraživanjima djelovanja kalcija na gustoću kosti u neosteoporotičnih postmenopauzalnih žena.[39] Kelly i sur. našli su da unos kalcija određuje gustoću kosti vrata femura i slabinske kralježnice u muškaraca, a u žena samo u području vrata femura.[40] U radu Eldersa i sur. nešto bolji učinak kalcija od placeba na gustoću kralježnice vidljiv je samo u prvoj godini liječenja, dok se u drugoj godini gubi.[41] U žena koje su prosječno oko 10 godina u postmenopauzi nađen je pozitivan učinak uzimanja kalcija na gustoću kosti aksijalnog i apendikularnog skeleta, što je u skladu s ranije spomenutim smanjenjem negativne bilance kalcija u tih žena.[42] Ni Dawson-Hughes i sur. nisu našli pozitivan učinak kalcija na gustoću kosti za žene u ranoj menopauzi, dok je za žene u kasnoj menopauzi dodatak kalcija bio značajan samo za one koje imaju mali unos kalcija hranom (do 400 mg/dan), ali ne i za one s višim dnevnim unosom.[43] To upućuje na mogućnost da manje povećanje unosa kalcija može biti učinkovitije nego veliko povećanje, odnosno da postoji optimalan unos kalcija koji mora biti ni prevelik ni premalen. Za potvrdu ili odbacivanje navedenoga potrebna su daljnja istraživanja.

Glede osteoporotskih fraktura, neka su istraživanja pokazala da je niski dnevni unos kalcija povezan s povećanim rizikom od razvoja osteoporotskih fraktura.[44,45] Nadomjesna monoterapija kalcijem, međutim, nije se pokazala učinkovitom u smanjenju rizika od nastanka osteoporotskih fraktura.[46,47] Tako se dodatak kalcija na prevenciju vertebralnih fraktura, kao pojedinačni faktor, pokazao nedostatnim, odnosno daleko ispod učinka drugih načina liječenja (fluoridi, kalcitriol, estrogeni).[46–48] Neka su istraživanja pokazala, u starijih osoba, pozitivan učinak kombinirane nadomjesne terapije kalcijem i vitaminom D na markere pregradnje kosti i mineralnu gustoću u području kuka.[49] Chapuy i sur. našli su učinak suplementacije kalcija (1 g na dan) i vitamina D (800 jed. na dan) u smislu smanjenja incidencije fraktura kuka u starijih i institucionaliziranih osoba.[50,51] U epidemiološkom istraživanju Lunta i sur. nađena je slaba povezanost dijetalnoga unosa kalcija i gustoće kosti, što je povećano interakcijom s fizičkom aktivnosti.[52]

Unos kalcija ima, naravno, značenje i u ranijim životnim razdobljima, napose tijekom rasta i razvoja. Naime, kalcij se, uz fizičku aktivnost, smatra najvažnijim okolinskim čimbenikom koji utječe na vršnu koštanu masu.[53,54] S tim u skladu i rezultati intervencijskih istraživanja, gdje su rezultati najbolji u djece s bazično niskim unosom kalcija.[55,56] Također je važna

dob djece i adolescenata kada je potreba za kalcijem najveća.[9,54,55,57] Neki su autori našli posebno značajan učinak kalcija na gustoću kosti kralježaka.[58] Ipak, ima istraživanja koja ne potvrđuju negativan učinak umjerenog manjka unosa kalcija tijekom djetinjstva i adolescencije na koštanu masu.[56,59] Neville i sur. su na 443 ispitanika obaju spolova našli složene i protuslovne učinke raznih elemenata prehrane (unos ukupne energije, kalcija, vitamina D, bjelančevina, fosfora, masti i alkohola) na mineralnu gustoću kosti.[60] Nowson i sur. našli su u studiji s blizancima najveći učinak kalcija u prvih 6 mjeseci primjene, dok je kasnije učinak manje izražen, iako su razlike između grupe adolescenata sa suplementacijom i bez suplementacije kalcijem perzistirale.[61]

Promatrajući konzumaciju mlijeka naših ispitanika u životnim razdobljima od po 25 godina, samo u onom od 25 do 50 god. života postoji značajna razlika u uzimanju mlijeka prema spolu. Lunt i sur. našli su da povećan unos mlijeka u mladih žena može smanjiti rizik od nastanka deformacija kralježaka ponajprije povećanjem mineralne gustoće kosti.[52] U našem istraživanju ni za jedno razdoblje nismo našli povezanost količine konzumiranog mlijeka s nalazom deformacija kralježaka. Najvažniji mogući izvor pogreške u takvom zaključku je pogrešno prisjećanje ispitanika o količini mlijeka koje su konzumirali u, katkad i više od pola stoljeća, dalekoj prošlosti. Naravno da u obzir moramo uzeti mogućnost nedovoljno velikog uzorka ispitanika da bi se dobio relevantan rezultat. Zbrajanjem podataka za sva tri životna razdoblja i podjelom u dvije kategorije ipak postoji tendencija određenog povećanoga rizika od nalaza fraktura kralješka u grupi s nižom konzumacijom mlijeka, ali uz nedostizanje statističke značajnosti (RR=1,43; 95%CI=0,77–2,66).

Na usporedbu naših rezultata s onima u drugim zemljama mogle su utjecati etničke i rasne razlike o kojima ovisi vršna koštana masa.[62] Također valja imati na umu i neke druge remetilačke čimbenike (fizička aktivnost, pušenje, indeks tjelesne mase), koji se mogu javiti nezavisno od proučavanog faktora rizika, a koji su također mogli utjecati na rezultate ovoga istraživanja.[52,63–65]

Zaključno, u svojem smo istraživanju našli povećan rizik od deformacija kralježaka u slučaju smanjenog uzimanja mlijeka i mliječnih proizvoda u žena, uz postojanje razlike konzumacije prema spolu (sada i u razdoblju između 25–50 god. života). Nije nađena povezanost količine konzumiranog mlijeka u različitim razdobljima života s nalazom deformacija kralježaka.

Adekvatan unos kalcija u vrijeme rasta, a radi povećanja vršne koštane mase, na populacijskoj razini, za sada ostaje najbolja prevencijska mjera u sprječavanju osteoporotskih fraktura, dok je zbog negativne ravnoteže kalcija, a u cilju prevencije gubitka kosti, važan u postmenopauzi, ali uvijek uz druge oblike liječenja. Ipak, potrebna su daljnja istraživanja da bi se utvrdilo optimalno vrijeme i doza uzimanja kalcija, bilo u nutritivnom obliku ili kao nadomjesna terapija.

LITERATURA

1. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis Int 1998;4(Suppl):7–80.
2. *Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr.* The contribution of bone loss to postmenopausal osteoporosis. Osteoporosis Int 1990;1:30–4.
3. *Riggs BL, Melton LJ III.* Medical progress: involutional osteoporosis. N Engl J Med 1986;314:1676–86.
4. *Lu PW, Briody JN, Ogle GD i sur.* Bone mineral density of total body, and femoral neck in children and young adults: a cross-sectional and longitudinal study. J Bone Miner Res 1994;9:1451–8.
5. *Theintz G, Buchs B, Rizzoli R i sur.* Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. J Clin Endocrinol Metabol 1992;75:1060–5.
6. *Matković V, Jelić T, Wardlaw GM i sur.* Timing of peak bone mass in caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. J Clin Invest 1994;93:799–808.
7. *Recker RR, Davies KM, Hinders SM, Heany RP, Stegman MR, Kimmel DB.* Bone gain in young adult women. JAMA 1992;268:2403–8.
8. *Matković V, Heany RP.* Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior. Am J Clin Nutr 1992;55:992–6.
9. *Heany RP, Matković V.* Inadequate peak bone mass. U: Rigss BL, Melton III LJ (ur.). Osteoporosis. 2. izd. Lippincott-Raven Philadelphia-New York 1995; 3:115–31.
10. *Matković V, Kostial K, Simonović I, Buzina R, Brodarec A, Nordin BEC.* Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. Am J Clin Nutr 1979;32:540–9.
11. *Leidig G, Minniee HW, Sauer P i sur.* A study of complaints and their relation to vertebral destruction in patients with osteoporosis. Bone Miner 1990;8:217–29.
12. *McCloskey EV, Spector TD, Eyres KS, Fern ED, O'Rourke N, Vasikaren S i sur.* The assessment of vertebral deformity: A method for use in population studies and clinical trials. Osteoporosis Int 1993;3:138–47.
13. *McCloskey EV, Kanis JA.* Assessing vertebral deformities. Osteoporosis Int 1994;4:117–9.
14. *Davies KM.* Assessing vertebral deformities. Osteoporosis Int 1994;4:117.
15. National Osteoporosis Foundation Working Group on Vertebral Osteoporosis. Report-Assessing vertebral fractures. J Bone Miner Res 1995;4:518–23.
16. *Wieland EU, Felsenberg D, Kalender W, Kalidis L.* The manual assessment of vertebral deformities in an epidemiological study. J Bone Miner Res 1993;8:S352.
17. *Melton LJ III, Lane AW, Cooper C, Eastell R, O'Fallon WM, Riggs BL.* Prevalence and incidence of vertebral deformities. Osteoporosis Int 1993; 3:113–9.
18. *Jacobsen SJ, Cooper C, Gottlieb MS, Goldberg J, Yahnke DP, Melton LJ III.* Hospitalization with vertebral fractures among the aged: a national population-based study, 1986–1989. Epidemiology 1992;3:515–8.
19. *Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS, Wallace RB.* A model of lifetime osteoporosis impact. Arch Intern Med 1991;151:2026–32.
20. *Hedlund LR, Gallagher JC.* Vertebral morphometry in diagnosis of spinal fractures. Bone Miner 1988;5:59–67.
21. *Wu CJ, Li J, Jergas M, Genant K.* Comparison of semiquantitative and quantitative techniques for the assessment of prevalent and incident vertebral fractures. Osteoporosis Int 1995;5:354–70.
22. *Rea JA, Steiger P, Blake GM, Potts E, Smith IG, Fogelman I.* Morphometric x-ray absorptiometry: reference data for vertebral dimension J Bone Miner Res 1998;13:464–71.
23. *Peel NFA, Barrington NA, Eastell R.* Prevalence of vertebral deformities in Sheffield. J Bone Miner Res 1992;7:S327.
24. *Dequeker J.* The relationship between osteoporosis and osteoarthritis. Rheum Dis 1985;11:271–96.
25. *Dequeker J.* Inverse relationship of interface between osteoporosis and osteoarthritis. J Rheumatol 1997;24:795–8.
26. *Zhang Y, Hannan MT, Chaisson CE, McAlindon TE, Evans SR, Aliabadi P i sur.* Bone mineral density and risk of incidente and progressive radiographic knee osteoarthritis in women: the Framingham Study. J Rheumatol 2000;27:1032–7.
27. *Hart DJ, Cronin C, Daniels M, Worthy T, Doyle DV, Spector TD.* The relationship of bone density and fracture to incident and progressive radiographic osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum 2002;46:92–9.
28. *Abdel-Hamid Osman A, Bassiouni H, Koutri R, Nijs J, Geusens P, Dequeker J.* Aging of the thoracic spine: Distinction between wedging in ostheoarthritis and fracture osteoporosis – A cross-sectional and longitudinal study. Bone 1994;15(4):437–42.
29. *Melton LJ 3rd, Thamer M, Ray NF, Chan JK, Chessnut CH 3rd, Einhorn TA i sur.* Fracture attributable to osteoporosis: Report from the National Osteoporosis Foundation. J Bone Miner Res 1997;12:16–23.
30. *Felsenberg D, Wieland E, Gowin W i sur.* Morphometrische Analyse von Röntgenbildern der Wirbelsäule zur Diagnose einer osteoporotischen Fraktur. Mediz Klinik 1998;93(Suppl 2):26–30.
31. *Nguyen TV, Kelly PJ, Sambrook PN, Gilbert C, Pocock NA, Eisman JA.* Lifestyle factors and bone density in the elderly: implications for osteoporosis prevention. J Bone Miner Res 1994;9:1339–46.
32. *Holbrook L, Barret-Connor E, Wingard DL.* Dietary calcium and risk of hip fracture: 14-year prospective population study. Lancet 1988;II:1046–9.
33. *Uusi-Rasi K, Sievanen H, Pasanen M, Oja P, Vuori I.* Manteinance of body weight, physical activity and calcium intake helps preserve bone mass in elderly women. Osteoporosis Int 2001;12:373–9.
34. *Blumsohn A, Eastell R.* Age-related factors. U: Riggs BL, Melton LJ III (ur.). Osteoporosis: etiology, diagnosis and management, 2. izd. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1995;161–82.
35. *Boonen S, Broos P, Verveke G i sur.* Calciotropic hormones and markers of bone remodeling in age-related (Type II) femoral neck osteoporosis: alterations consistent with secondary hyperparathyreoidism-induced bone resorption. J Gerontol 1997;52A:M286–93.

36. *Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, O'Connor K, Kumar R, Melton LJ III.* Long-term effects of calcium suplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover and bone loss in elderly women. J Bone Miner Res 1998;13:168–74.
37. *Nils L, Christiansen C, Rodbro P.* Calcium supplementation and post-menopausal bone lost. Br Med J 1984;289:1103–6.
38. *Riis B, Thomsen K, Christiansen C.* Does calcium supplementation prevent postmenopausal bone loss? N Engl J Med 1987;316:173–7.
39. *Ettinger B, Genant HK.* Calcium enhances the bone-sparing effects of low-dosage estrogen in postmenopausal women. Osteoporosis Int 1993;3: 157–8.
40. *Kelly PJ, Pocock NA, Sambrook PN, Eisman JA.* Dietary calcium, sex hormones and bone mineral density in normal men. BMJ 1990;300:1361–4.
41. *Elders PJ, Netelenbos JC, Lips P i sur.* Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal women: a controlled trial in 248 women between 46 and 55 years of age. J Clin Endocrinol Metab 1991;73: 533–40.
42. *Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ.* Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. N Engl J Med 1993;328:460–4.
43. *Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S.* A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. N Engl J Med 1990;323:878–83.
44. *Wickham CAC, Walsh K, Cooper C i sur.* Dietary calcium, physical activity, and risk of hip fracture: A prospective study. Br Med J 1989;299:889–92.
45. *Cooper C, Barker DJ, Wickham C.* Physical activity, muscle strenght, and calcium intake in fracture of proximal femur in Britain. Br Med J 1988;297:14431–1446.
46. *Tilyard MW, Spears GF, Thomson J, Dovey S.* Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. N Engl J Med 1992;326: 357–62.
47. *Almustafa M, Doyle FH, Gutteridge DH i sur.* Effects of the treatments by calcium and sex hormones on vertebral fracturing in osteoporosis. Q J Med 1992;300:283–94.
48. *Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM i sur.* Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 1990;322:802–9.
49. *Deroisy R, Collette J, Chevallier T, Breuil V, Reginster JY.* Effects of two 1-year calcium and vitamin D treatment on bone remodeling markers and femoral bone density in elderly women. Curr Ther Res 1998;59:850–62.
50. *Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F i sur.* Vitamin D and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 1992;327:1637–42.
51. *Chaisson CE, Zhang Y, Kiel DP.* The effects of vitamin D and calcium bone mineral density in the elderly. J Bone Miner Res 1994;9(Suppl1): B400,S329.
52. *Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nave C, Nijs J, Poor G, Pols H i sur.* The effects of lifestyle, dietary dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: the EVOS study. Osteoporosis Int 2001; 12:688–98.
53. *Mazess RB, Barden HS.* Bone density in premenopausal women: Effect of age, dietary intake, physical activity, smoking and birth control pills. Am J Clin Nutr 1991;53:132–42.
54. *Matković V.* Calcium and peak bone mass. J Int Med 1992;231:151–60.
55. *Johnston CC Jr., Miller JZ, Slemenda CW i sur.* Calcium supplementation and increase in bone mineral density in children. N Engl J Med 1992;327:82–7.
56. *Grimston SK, Morrison K, Harder JA, Hanley DA.* Bone mineral density during puberty in Western Canadian children. Bone Miner 1992;19:85–96.
57. *Weaver CM, Martin BR, Plawecki KL et al.* Differencies in calcium metabolism between adolescent and adult females. Am J Clin Nutr 1995;61: 577–81.
58. *Ruiz JC, Mandel C, Garabedian M.* Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and bone femoral bone mineral density of children and adolescents. J Bone Miner Res 1995;10:675–82.
59. *Kroger H, Kotaniemi A, Kroger L, Alhava E.* Development of bone mass and bone density of the spine and femoral neck: A prospective study of 65 children and adolescents. Bone Miner 1993;23:171–82.
60. *Neville CE, Robson PJ, Murray LJ, Strain JJ, Twisk J, Gallagher AM i sur.* The effect of nutrient intake on bone mineral status in young adults: the Northern Ireland young hearts project. Calcif Tissue Int 2002;70:89–98.
61. *Nowson CA, Green RM, Hopper JL i sur.* A co-twin study of the effect of calcium supplementation on bone density during adolescence. Osteoporosis Int 1997;7:219–25.
62. *Villa ML.* Cultural determinants of skeletal health: the need to consider both race and ethnicity in bone research. J Bone Miner Res 1994;9:1329–32.
63. *Molgaard C, Lykke Thomsen B, Fleischer Michaelsen K.* The influence of calcium intake and physical activity on bone mineral content and bone size in healthy children and adolescents. Osteoporosis Int 2001;12:887–94.
64. *Need AG, Kemp A, Giles N, Morris HA, Horowitz M, Nordin BEC.* Relationship between intestinal calcium absorption, serum vitamin D metabolites and smoking in postmenopausal women. Osteoporosis Int 2002; 13:83–8.
65. *Davies KM, Haeny RP, Recker RR, Lappe JM, Barger-Lux MJ, Rafferty K, Hinders S.* Calcium intake and body weight. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4635–8.

PREVALENCIJA ŽUČNIH KAMENACA U HEMODIJALIZIRANIH BOLESNIKA

PREVALENCE OF GALLSTONES IN HEMODIALYSIS PATIENTS

MARKO JAKIĆ, DUBRAVKA MIHALJEVIĆ, DRAŠKO PAVLOVIĆ, GORAN SAMARDŽIJA, LADA ZIBAR, MARIJANA JAKIĆ*

Deskriptori: Žučni kamenci – epidemiologija, komplikacije; Kronično bubrežno zatajenje – terapija, komplikacije; Hemodijaliza

Sažetak. U završnom stadiju kroničnoga bubrežnog zatajenja bolešću su zahvaćeni svi organski sustavi. Unatoč tomu nema uvijek razlike učestalosti pojedinih patoloških zbivanja između skupine ovih bolesnika i ispitanika usporedive dobi i spola u općoj populaciji. U ovom radu ispitivali smo prevalenciju žučnih kamenaca u relativno velikoj skupini hemodijaliziranih bolesnika (n=114; žene 49, muškarci 65) s ciljem provjere može li se ona objasniti samim bubrežnim zatajenjem. Od 114 bolesnika žučne kamence imalo je njih 24-ero (21,05%). Dominirale su žene (n=14). Žučne kamence imalo je 28,75% ispitanih žena, a samo 15,38% ispitanih muškaraca. Učestalost je u pozitivnoj statistički značajnoj korelaciji s dobi bolesnika (r=0,26; p<0,01), brojem trudnoća (r=0,20; p<0,05) i poroda (r=0,22; p<0,05). Bolesnici sa žučnim kamencima bili su od bolesnika bez žučnih kamenaca statistički samo značajno stariji (60,58±11,99:51,72±14,01 godina, t=3,10, p<0,01). Dobiveni rezultati u

* **Odjel za dijalizu, Klinika za urologiju, Klinička bolnica Osijek** (Marko Jakić, dr. med.; Dubravka Mihaljević, dr. med.; Goran Samardžija, dr. med.; Lada Zibar, dr. med.), **Opća bolnica »Sveti Duh«, Interna klinika, Odjel nefrologije i dijalize, Zagreb** (prim. dr. sc. Draško Pavlović, dr. med.), **Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije** (mr. sc. Marijana Jakić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Jakić, Klinička bolnica Osijek, Klinika za urologiju, 31000 Osijek

Primljeno 28. svibnja 2002., prihvaćeno 22. svibnja 2003.

skladu su s rezultatima većine drugih istraživača. Na osnovi njih možemo zaključiti da žučni kamenci ove skupine bolesnika nastaju vjerojatno zbog istih mehanizama i jednako često kao i u općoj populaciji.

Descriptors: Cholelithiasis – epidemiology, complications; Kidney failure, chronic – therapy, complications; Renal dialysis

Summary. End-stage renal disease affects all organ systems. Nevertheless, frequency of some pathologic conditions does not differ in end-stage renal disease patients in comparison with their age- and sex-matched controls recruited from general population. The paper presents the results of the survey on the prevalence of gallstones in a relatively big group of hemodialysis patients (n=114; 49 females, 65 males). The goal of the study was to examine whether the genesis of gallstones could be explained by renal failure itself. Gallstones have been found in 24 of 114 hemodialysis patients (21.05%), predominantly females (n=14). Gallstones have been found in 28.75% of female patients, and in only 15.38% of male patients. The frequency of gallstones correlated significantly with age of the patients ($r=0.26$, $p<0.05$), number of pregnancies ($r=0.20$, $p<0.005$) and deliveries ($r=0.22$, $p<0.05$). Patients suffering from gallstones were significantly older (60.58±11.99:51.72±14.01 years, $t=3.10$, $p<0.01$), with every third older than 54 affected. The results observed do not differ from the results of other authors that report the morbidity in general population. In conclusion, gallstones in hemodialysis patients show same frequency as in general population and probably result from the same pathophysiologic mechanisms.

Liječ Vjesn 2003;125:124–128

U uznapredovalom stadiju kroničnoga bubrežnog zatajenja bolešću su zahvaćeni i promijenjeni svi organski sustavi. Unatoč tomu, učestalost pojedinih patoloških zbivanja nije uvijek veća nego u usporedivim skupinama u općoj populaciji. Još češće rezultati do kojih istraživači dolaze potpuno su oprečni. Ti oprečni rezultati potiču nova istraživanja koja imaju cilj potvrditi ili odbaciti prije dobivene rezultate, a svoje doprijeti bar jednom novom činjenicom.

Žučni kamenci su najčešća bolest probavnog sustava,[1] a kolecistektomija, indicirana zbog njih, jedan je od najčešćih kirurških zahvata u trbuhu.[2] U zapadnim zemljama učestalost se najčešće kreće od 10 do 20%.[3]

Žučni kamenci nastaju zbog prezasićenosti žuči kolesterolom, njezine nestabilnosti kao otopine i sklonosti taloženju njezinih pojedinih sastavnih komponenata.[4] Rizične čimbenike čine starija dob, ženski spol, trudnoća, debljina, nasljedna predispozicija, šećerna bolest, kronične bolesti završnog dijela tankoga crijeva, dugotrajna parenteralna prehrana, oralni kontraceptivi i dijeta siromašna bjelančevinama.[5,6] U kroničnome bubrežnom zatajenju tri su rizična čimbenika: populacija ovih bolesnika sve je starija, sve je veći udio šećernih bolesnika, a njihova prehrana, sve do početka liječenja dijalizom, siromašna je bjelančevinama.

Marečkova i sur.[6] ispitivali su sastav žuči bolesnika u završnom stadiju kroničnoga bubrežnog zatajenja, liječenih dijetom siromašnom bjelančevinama ili hemodijalizom. Našli su da ovi bolesnici, od kontrolnih zdravih ispitanika, imaju više koncentracije kolesterola, niže žučnih kiselina i nepromijenjene fosfolipida. Ovakav sastav žuči povećava šansu za nastanak žučnih kamenaca. Međutim, razlike su bile statistički značajne samo između bolesnika liječenih dijetom siromašnom bjelančevinama i kontrolnih zdravih ispitanika, a ne između bolesnika liječenih hemodijalizom i kontrolnih zdravih ispitanika. Navode da je patološki sastav žuči samo jedan, ali ne i jedini rizični čimbenik odgovoran za nastanak žučnih kamenaca te da su zbog toga potrebna daljnja istraživanja koja trebaju pokazati je li ovakav sastav žuči dovoljan za češći nastanak žučnih kamenaca u bolesnika sa završnim stadijem kroničnoga bubrežnog zatajenja.

Funkcija žučnog mjehura je koncentriranje jetrene žuči i reguliranje njezina prijelaza u dvanaesnik. Inerviran je autonomnim živčanim sustavom. Parasimpatičke niti vagusa dovode do kontrakcije,[7] a simpatičke splanhničkih živaca do relaksacije glatkih mišića u njegovoj stijenci.[8] U kroničnom bubrežnom zatajenju dobro je poznato oštećenje autonomnoga živčanog sustava,[9,10] pa valja očekivati i poremećen motilitet žučnog mjehura. Međutim, na motilitet žučnog mjehura utječu i lokalni gastrointestinalni hormoni.[11,12] Vjerojatno zbog toga nije nađena značajna razlika ultrazvučno određene površine žučnog mjehura bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem liječenih hemodijalizom i kontrolnih zdravih ispitanika, natašte, nakon podražajnog obroka ili nakon intravenskog davanja miorelaksansa.[13] Jedino je zapaženo da bolesnici dulje liječeni hemodijalizom imaju izraženiju kontrakciju žučnog mjehura na kolecistokinetičko sredstvo.[13] Zaključeno je da se žučni mjehur bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem, po volumenu i funkciji mišića stijenke, ne razlikuje od žučnog mjehura zdravih ispitanika[13] te da gastrointestinalni hormoni u autonomnoj živčanoj disfunkciji neutraliziraju poremećaje uvjetovane disfunkcijom.

U ovom radu ispitivali smo prevalenciju žučnih kamenaca u relativno velikoj skupini bolesnika sa završnim stadijem kroničnoga bubrežnog zatajenja liječenih hemodijalizom s ciljem provjere može li se ona objasniti samim bubrežnim zatajenjem ili rizičnim čimbenicima koji su dominantni i u općoj populaciji.

Ispitanici i metode

Ispitivanjem je obuhvaćeno 114 bolesnika sa završnim stadijem kroničnoga bubrežnog zatajenja liječenih bikarbonatnom hemodijalizom, 3 puta na tjedan, po 4–5 sati, kapilarnim dijalizatorima od celuloznog diacetata (P-15, P-18, PF-150, PF-180, PX-2200, Pliva, Zagreb) ili polisulfona (F-6, F-7, Fresenius, Bad Homburg, Njemačka), površine 1,30–2,20 m^2, steriliziranim etilnim oksidom, s protocima krvi 250–300 ml/minuti, a dijalizata 500 ml/minuti. Voda za dijalizu pripremljena je reverznom osmozom. Osigurana je vodljivost vode za dijalizu ispod 10 μS/cm. Bakteriološka kontrola vode za dijalizu i dijalizata vršena je najmanje jedanput na mjesec. Iz ispitivanja su isključeni samo šećerni bolesnici.

Svakom bolesniku učinjen je ultrazvučni pregled trbuha, natašte (Siemens Sonoline SL-1, Njemačka, sonda s 3,5 MHz), određena dob (godine), trajanje liječenja hemodijalizom (mjeseci), tjelesna visina (cm) i tjelesna težina (kg), a biokemijskim ispitivanjem seruma i ovi pokazatelji: alanin aminotransferaza, ALT (12–48 U/l) (metoda preporučena od IFCC, s AMP-puferom), aspartat aminotransferaza, AST (11–35 U/l) (metoda preporučena od DGKC, bez piridoksal fosfata), alkalna fosfataza (žene 42–128 U/l, muškarci 43–88 U/l) (metoda preporučena od IFCC, s AMP-puferom), γ-glutamiltranspeptidaza, GGT (žene 9–35 U/l, muškarci 11–55 U/l) (kinetički kolorni test prema SZASZ), bilirubin (4–20 μmol/l) (DPD-metoda s 2,5 diklorfenildiazonimom), ukupni proteini (64–82 g/l) (kologelska metoda), albumin (35–52 g/l) (BCG-metoda), kolesterol (3–5,20 mmol/l) (CHOD PAP-metoda), tribliceridi (0,50–1,80 mmol/l) (GPO PAP-metoda), intaktni parathormon (i-PTH) (8–76 pg/ml) (ELSA PTH immunoradiometric assay, GIF-SUR--YVETTE CEDEX, Francuska), ureja na početku i na kraju

hemodijalize (3,40–8,90 mmol/l) (enzimatska UV-metoda s ureazom i glutamad dehidrogenazom). Iz dvije vrijednosti ureje određena je adekvatnost hemodijalize, prema formuli Jindala i sur.[14] Podjelom tjelesne težine, izražene u kg, s kvadratom tjelesne visine, izražene u metrima, određen je indeks tjelesne mase (body mass indeks – BMI).[15] Bolesnici s indeksom tjelesne mase jednakim ili većim od 30 smatrani su pretilima.[16–18] Za svaku ženu naveden je broj trudnoća i poroda.

Na osnovi ultrazvučnog nalaza žučnog mjehura bolesnici su svrstani u dvije skupine: u jednoj su bili oni koji su imali žučne kamence (n=21) ili kojima je žučni mjehur zbog kamenaca odstranjen (n=3), a u drugoj oni u kojih se kamenci u žučnome mjehuru nisu našli (n=90).

Dobiveni rezultati izraženi su kao aritmetičke sredine i standardne devijacije za parametre s normalnom distribucijom, a kao medijani za parametre čija distribucija nije normalna. Prvi su obrađeni Studentovim t-testom, a drugi Mann-Whitney U-testom. Nadalje, pojedinačni rezultati obrađeni su i jednostrukim korelacijama, a frekvencije χ^2-testom. Statistička značajnost procijenjena je na nivou od 5 i 1% ($p<0,05$ i $p<0,01$).[19]

Rezultati

Prosječna dob 114 ispitanih bolesnika (49 žena – 42,98%, 65 muškaraca – 57,02%) bila je 53,59±14,03 godine (raspon 15,85–79,00 godina), a prosječno su hemodijalizom liječeni 68,38±52,84 mjeseca (medijan 55,75 mjeseci, raspon 3–269 mjeseci). Kronično bubrežno zatajenje posljedica je kroničnoga glomerulonefritisa u 46 (40,35%), kroničnog intersticijskog nefritisa u 42 (36,84%) (od toga po 5 endemska i analgetička nefropatija, 8 kronični pijelonefritis, a 24 ostali kronični intersticijski nefritisi), u 17 (14,91%) urođene policistične bolesti bubrega, u 5 arterijske hipertenzije (4,39%) te u po dva bolesnika vezikoureteralnog refluksa i sistemskog eritematoznog lupusa (1,75%).

Od 114 ispitanika žučne kamence imalo je njih 24-ero (21,05%). Dominirale su žene (14 žena i 10 muškaraca). Žučne kamence imalo je 28,57% ispitanih žena, a samo 15,38% ispitanih muškaraca. Razlika učestalosti, prema χ^2-testu, ipak nije statistički značajna ($\chi^2=2,18$, $p>0,05$). Bolesnici sa žučnim kamencima bili su od bolesnika bez žučnih kamenaca samo stariji (60,58±11,99:51,72±14,01 godina, $t=3,10$, $p<0,01$). Nadalje, svaki treći ispitanik stariji od 65 godina imao je žučne kamence (8 od 23 ili 34,70%). Učestalost žučnih kamenaca je u visokoj statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji s dobi bolesnika ($r=0,26$, $p<0,01$). Između bolesnika s kamencima i bez njih nema ni jedne druge razlike (tablica 1).

Prema BMI bilo je ukupno 11 pretilih ispitanika (8,77%). Među bolesnicima sa žučnim kamencima pretio je bio samo jedan ispitanik (4,16%), a među bolesnicima bez žučnih kamenaca njih 10 (11,11%). Prema χ^2-testu razlika nije bila statistički značajna ($\chi^2=0,40$, $p>0,05$).

Od 49 žena većina njih je rađala (44–89,79%). Trinaest žena sa žučnim kamencima imalo je 55 trudnoća i 48 poroda, a 31 žena bez žučnih kamenaca 98 trudnoća i 71 porod. Srednje vrijednosti broja trudnoća, odnosno broja poroda žena sa žučnim kamencima, izražene kao medijan, iznosile su 3 (raspon 1–14), odnosno 2 (raspon 1–14). Srednje vrijednosti broja trudnoća, odnosno broja poroda žena bez žučnih kamenaca, izražene kao medijan, iznosile su također 3 (raspon 1–7), odnosno 2 (raspon 1–5). Prema Mann-Whitney U-testu nema statistički značajne razlike ni broja trudnoća ($z=0,47$, $p>0,05$), a ni broja poroda ($z=0,05$, $p>0,05$) između žena sa žučnim kamencima i bez njih.

Od 44 žene koje su rodile, kamence je imalo njih 13 (29,55%). Od 5 žena koje nisu rađale samo je jedna imala žučne kamence (20%). Razlika prema χ^2-testu nije statistički značajna ($\chi^2=0,01$, $p>0,05$). Ipak, žučni kamenci su u statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji i s brojem trudnoća ($r=0,20$, $p<0,05$) i s brojem poroda ($r=0,22$, $p<0,05$).

Tablica 1. *Neke osobine i laboratorijski parametri bolesnika liječenih hemodijalizom, sa žučnim kamencima (A) i bez žučnih kamenaca (B) i njihova statistička značajnost*

Table 1. *Some characteristics and laboratory findings in hemodialysis treated patients with (A) and without gallstones (B) and their statistical significance*

	A (n=24)	B (n=90)	
	X±SD		
dob (godine) age (years)	60,58±11,99	51,72±14,02	t=3,10*
kolesterol (mmol/l) cholesterol	4,64±1,08	4,94±1,24	t=1,10
ukupni proteini (g/l) total proteins	70,78±5,30	70,27±4,48	t=0,48
albumin/albumin (g/l)	42,44±3,00	41,49±3,69	t=1,17
ITM/BMI	22,65±3,84	23,15±4,19	t=0,53
Kt/V	1,46±0,25	1,39±0,24	t=1,23
	medijan (raspon)/median (range)		M-W
HD (mjeseci) (months)	75,00 (5–199)	54,25 (3–269)	z=1,08
trigliceridi (mmol/l) triglycerides	1,82 (0,69–3,14)	2,01 (0,60–7,50)	z=1,02
bilirubin (μmol/l) bilirubin	8,83 (6,33–13)	9,83 (5,00–17,30)	z=1,23
γ-GT (U/l)	23,33 (7,33–136)	16,5 (5,67–246)	z=1,89
AST (U/l)	12,33 (4,67–190)	11,33 (3–78)	z=0,84
ALT (U/l)	13,67 (5,67–209)	14,67 (5,33–114)	z=0,18
i-PTH (pg/ml)	388 (103–1648)	415 (4–1800)	z=0,27

HD – hemodijaliza, trajanje liječenja/hemodialysis, duration of the treatment
ITM/BMI – indeks tjelesne mase/body mass index
i-PTH – intaktni parathormon/intact parathyroid hormone
M-W – Mann-Whitney U-test
* $p<0,01/p<0.01$

Rasprava

Niz je rizičnih čimbenika odgovornih za nastanak žučnih kamenaca.[5,6] Tri od njih, kao što smo već u uvodu istakli, posebno su čest nalaz u bolesnika sa završnim stadijem kroničnoga bubrežnog zatajenja. Uz to, poznato je da sastav žuči ove skupine bolesnika[6] i utjecaj autonomne živčane polineuropatije povećavaju šansu za nastanak kamenaca. Moglo bi se zaključiti da bi učestalost žučnih kamenaca u bolesnika sa završnim stadijem kroničnoga bubrežnog zatajenja trebala biti veća nego među ispitanicima usporedive dobi i spola u općoj populaciji.

Ispitujući učestalost žučnih kamenaca u relativno velikoj skupini bolesnika liječenih hemodijalizom (n=114), prosječne dobi 53,59±14,03 godine, iz koje su isključeni bolesnici sa šećernom bolesti, a u kojoj nisu dominirale žene, žučne kamence smo našli u 24 bolesnika (21,05%). Učestalost je vrlo slična učestalosti koju nalazi većina drugih,[20–22] ali ne i svi istraživači[5,23] u bolesnika liječenih dijalizom. Prema χ^2-testu razlika učestalosti je statistički značajna samo usporedbom s rezultatima jednog od njih[23] ($\chi^2=4,49$, $p<0,01$).

Je li učestalost žučnih kamenaca u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem liječenih dijalizom statistički značajno veća od učestalosti u općoj populaciji usporedive dobi i spola?

Gladziwa i sur.[20] ispitivali su prevalenciju žučnih kamenaca u velikoj skupini bolesnika liječenih hemodijalizom (n=321), u kojoj su dominirali muškarci (n=185 – 57,63%), a u kojoj je udio bolesnika sa šećernom bolesti bio neznatan (n=22 – 6,90%). Žučne kamence imalo je 20,90% ispitanika (n=67),

Tablica 2. *Usporedba prevalencije žučnih kamenaca u bolesnika liječenih dijalizom u glavnim studijama i naših rezultata*

Table 2. *Comparison of the prevalence of gallstones in dialysis treated patients in the main studies and our results*

Autori Authors	n	HD	CAPD	Prevalencija 1 Prevalence 1		DM		Prevalencija 2 Prevalence 2
				n	%	n	%	%
Korzets[5]	93	54	39	12	12,90	isključeni excluded		6,0
Gladziwa[20]	321	321	–	67	20,90	22	6,90	29,30
Badalamenti[21]	119	62	57	33	27,80	2	1,70	8–11
Hojs[22]	73	73	–	12	16,44	isključeni excluded		23,29
Li Vecchi[23]	171	171	–	57	33,33	18	10,53	18,50
Naši rezultati Our results	114	114	–	24	21,05	isključeni excluded		–

HD – hemodijaliza/hemodialysis
CAPD – kontinuirana ambulatorna peritonejska dijaliza/continuous ambulatory peritoneal dialysis
DM – šećerna bolest/diabetes mellitus
Prevalencija 1/Prevalence 1 – prevalencija žučnih kamenaca među bolesnicima liječenim dijalizom
prevalence of gallstones in dialysis treated patients
Prevalencija 2/Prevalence 2 – prevalencija žučnih kamenaca u lokalnoj zdravoj populaciji iste regije
prevalence of gallstones in a local healthy population

žene 2,50 puta češće (30,90% žena i 13,50% muškaraca imalo je žučne kamence). Ali, 10 od 18 bolesnika koji su kolecistektomirani zbog kamenaca kolecistektomirano je prije pojave manifestnoga kroničnog bubrežnog zatajenja. Prema χ^2-testu učestalost nije statistički značajno veća od učestalosti u općoj populaciji iste regije (χ^2=2,82, p>0,05) (13,40%) (žene 17,60%, a muškarci 10,30%). Nadalje, učestalost žučnih kamenaca vrlo je slična učestalosti nađenoj u općoj populaciji u drugim dijelovima Njemačke i drugim zapadnoeuropskim zemljama.[24–27]

Badalamenti i sur.[21] ispitivali su prevalenciju žučnih kamenaca u 119 bolesnika liječenih dijalizom (62 hemodijaliza, 57 peritonejska dijaliza). I ovdje su dominirali muškarci (n=67 – 56,30%), a udio bolesnika sa šećernom bolesti bio je još manji (n=2 –1,67%). Našli su da žučne kamence ima 27,80% ispitanika, da je učestalost slična među bolesnicima liječenim hemodijalizom i peritonejskom dijalizom i da su žene češće imale kamence (32,70% ispitanih žena i 23,90% ispitanih muškaraca). Međutim, učestalost žučnih kamenaca bila je statistički značajno veća nego u općoj populaciji usporedive dobi, spola i zemljopisnog podrijetla (8–11%).[16,28–30]

Korzets i sur.[5] imali su skupinu bolesnika vrlo sličnu prethodnoj (n=93: hemodijaliza 54, peritonejska dijaliza 39), ali su iz ispitivanja isključili bolesnike sa šećernom bolesti. Žučni kamenci nađeni su u samo 12,90% bolesnika (n=12), ali bez razlike pri usporedbi s kontrolnim zdravim ispitanicima usporedive dobi i spola (6%) (χ^2=2,48, p>0,05). Zanimljivo je da je učestalost među ženama i muškarcima bila vrlo slična, 14% i 12%.

Hojs[22] je u skupini sastavljenoj od 73 bolesnika liječena hemodijalizom u kojoj također nije bilo šećernih bolesnika, našao žučne kamence u njih 16,44% (n=12). Učestalost je bila niža od učestalosti u općoj populaciji usporedive dobi i spola (23%), ali, prema χ^2-testu, bez statistički značajne razlike (χ^2= 0,69, p>0,05).

Li Vecchi i sur.[23] našli su žučne kamence u svakog trećeg bolesnika liječenog hemodijalizom, statistički značajno češće nego u usporedivoj skupini u općoj populaciji iste regije.

Razlikuju li se bolesnici sa žučnim kamencima od bolesnika bez žučnih kamenaca po bilo čemu?

Bolesnici sa žučnim kamencima, koje smo mi ispitivali, razlikuju se od bolesnika bez žučnih kamenaca samo po dobi. U prosjeku, stariji su od bolesnika bez žučnih kamenaca za gotovo 9 godina (60,58±11,99:51,72±14,01 godina, t=3,10, p<0,01). Nadalje, više od trećine bolesnika starijih od 65 godina imalo je žučne kamence (8 od 23 – 34,07%), a nalaz žučnih kamenaca je u pozitivnoj statistički značajnoj korelaciji s dobi bolesnika (r=0,26, p<0,01). Badalamenti i sur.[21] nalaze da su njihovi bolesnici sa žučnim kamencima, liječeni dijalizom, stariji od bolesnika bez žučnih kamenaca, za prosječno 7 godina i da čak 43% njih starijih od 65 godina ima žučne kamence, što je 14% više nego u općoj populaciji iste dobi. Bolesnici sa žučnim kamencima Korzetsa i sur.[5] su od bolesnika bez žučnih kamenaca stariji prosječno 6,3 godine. Gotovo svaki treći bolesnik Hojsa,[22] stariji od 60 godina, imao je žučne kamence, ali bez razlike pri usporedbi s učestalosti u općoj populaciji te dobi (31%). Učestalost žučnih kamenaca raste s dobi bolesnika,[28] ali to nisu mogli potvrditi svi ispitanici.[20] Rijetko je potvrđeno da su rizični čimbenici za nastanak žučnih kamenaca u bolesnika liječenih dijalizom šećerna bolest i povišena razina serumskih fosfata.[23] Iako žučni kamenci češće nastaju zbog prezasićenosti žuči kolesterolom, nema korelacije između učestalosti žučnih kamenaca i poremećaja serumskih lipoproteina.[23] Nema ni jedne druge razlike između bolesnika sa žučnim kamencima i bez njih.

Zanimljiv je nalaz da nema statistički značajne razlike učestalosti žučnih kamenaca između skupina bolesnika liječenih dijalizom koje uključuju i onih koje ne uključuju šećerne bolesnike. Moglo bi se zaključiti da je šećerna bolest samo jedan, ali svakako ne dominantan rizični čimbenik za nastanak žučnih kamenaca u bolesnika sa završenim stadijem kroničnoga bubrežnog zatajenja.

U svom radu posebnu smo pažnju posvetili utjecaju prethodnih trudnoća i poroda na učestalost žučnih kamenaca. Naime, poznato je da trudnice imaju češće žučne kamence zbog većeg volumena žučnog mjehura i slabije kontrakcije žučnog mjehura na provokaciju standardnim obrokom.[31,32] Ali, iako smo našli statistički značajnu pozitivnu korelaciju između učestalosti žučnih kamenaca i broja trudnoća i poroda, prema χ^2-testu, nema statistički značajne razlike učestalosti žučnih kamenaca između žena koje jesu i onih koje nisu imale trudnoće i poroda. Badalamenti i sur.[21] navode da ne mogu objasniti visoku prevalenciju žučnih kamenaca u svojih bolesnika eventualnim utjecajem multiplih trudnoća, jer je samo 21 od 52 žene imala dvije ili više trudnoća, a Li Vecchi[23] ne nalazi korelaciju između učestalosti žučnih kamenaca i trudnoća.

Zanimljiv je nalaz proširenoga zajedničkog žučnog voda, promjera većeg od 7 mm, mjerenog u tijeku njegova prolaza kroz glavu gušterače, u bolesnika čija je završna faza kroničnog

noga bubrežnog zatajenja uzrokovana dominantnim tipom urođene policistične bolesti bubrega, a koji nije praćen češćim nalazom žučnih kamenaca.[33]

Većina žučnih kamenaca bez ikakvih je simptoma.[21] Ipak, s obzirom na to da mogu uzrokovati upalu gušterače i samog žučnog mjehura, rijetke, ali ozbiljne komplikacije i s obzirom na to da ciklosporin, gotovo obvezan imunosupresiv u transplantiranih bubrežnih bolesnika, dovodi do usporenja tijeka žuči,[34,35] ima autora koji se zalažu za odstranjenje žučnih kamenaca u bolesnika kandidata za transplantaciju bubrega.[21]

Zaključci

Na osnovi dobivenih rezultata možemo zaključiti:

1. prevalencija žučnih kamenaca u naših hemodijaliziranih bolesnika vrlo je slična prevalenciji koju nalaze i drugi,[20–22] ali ne svi istraživači;[5,23]
2. nastanak žučnih kamenaca u hemodijaliziranih bolesnika ne može se dovesti u uzročnu vezu s bilo kojim zbivanjem tipičnim samo za kronično bubrežno zatajenje;
3. veća sklonost taloženja žuči očekivani poremećaji motiliteta stijenke žučnog mjehura zbog autonomne polineuropatije nisu dovoljni za značajno češći nastanak žučnih kamenaca ove skupine bolesnika;
4. najveći rizični čimbenik za nastanak žučnih kamenaca i u hemodijaliziranih bolesnika jest starija životna dob i
5. iako nismo imali kontrolnu skupinu, možemo zaključiti, usporedbom s rezultatima iz literature, da je učestalost žučnih kamenaca naših bolesnika vrlo slična učestalosti u općoj populaciji zapadnih zemalja.

LITERATURA

1. *Hafter E.* Praktische Gastroenterologie. Thieme. Stuttgart. 1988;316–9.
2. *Bainton D, Davies GT, Evans KT, Huw Gravelle I.* Gallbladder disease: Prevalence in a South Wales industrial town. N Engl J Med 1976;294: 1147–9.
3. *Holzbach RT.* Pathogenesis and medical treatment of gallstones. In: Sleisenger MH, Fordtran JS. Gastrointestinal disease: Pathophysiology, diagnosis, management. Philadelphia Saunders. 1989;1668–84.
4. *Paumgartner G, Sauerbruch T.* Gallstones: Pathogenesis. Lancet 1991; 338:1117–21.
5. *Korzets Z, Golan E, Ben-Chitrit S, Schneider N, Chagnac A, Carel R, Bernheim J.* Prevalence of cholelithiasis in non-diabetic haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Nephron 1998;78: 44–7.
6. *Marečkova O, Skala I, Mareček Z et al.* Bile composition in patients with chronic renal insufficiency. Nephrol Dial Transplant 1990;5:423–5.
7. *Liedberg G.* The effect of vagotomy on gall bladder and duodenal pressures during rest and stimulation with cholecystokinin. Acta Chir Scand 1969;135:695–700.
8. *Person CGA.* Adrenoceptors in the gall bladder. Acta Pharmacol Toxicol 1972;31:117–85.
9. *Hennemann H, Hevendehl G, Heidland A.* Toxic sympathicopathy in uraemia. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1973;10:166–70.
10. *Campes VM, Romoff MS, Levitan D, Lane K, Massry SG.* Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. Kidney Int 1981;20: 246–53.
11. *Yau WM, Maklouf GM, Edwards LE; Farrar JT.* Mode of action of cholecystokinin and related peptides on gallbladder muscle. Gastroenterology 1973;65:451–6.
12. *Lin TM.* Actions of gastrointestinal hormones and related peptides on the motor function of the biliary tract. Gastroenterology 1985;20:896–900.
13. *Gladziwa U, Wagner S, Kock R, Mann H, Siebert HG.* Sonographic evaluation of gallbladder motility in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1992;7:840–3.
14. *Jindal KK, Manuel A, Goldstein MB.* Percent reduction of the blood urea concentration during haemodialysis (PRU), a simple and accurate method to estimate Kt/V urea. ASAIO Trans 1987;33:286–8.
15. *Denke M, Wilson JD.* Assessment of nutritional status. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. Harrison's Principles of internal medicine. 14th edition. Mcgraw Hill. New York-London-Toronto. 1998;448–52.
16. *Barbara L, Sama C, Morselli Labate AM et al.* Study on the prevalence of gallstone disease: The Sirmione study. Hepatology 1987;7:913–7.
17. *Graziani G, Badalamenti S, Del Bo A et al.* Abnormal hemodynamics and elevated angiotensin II plasma levels in polydipsic patients on regular hemodialysis treatment. Kidney Int 1993;44:107–14.
18. *Mohr GC, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E.* Plasma lipids and gallbladder disease. Am J Epidemiol 1991;134:78–85.
19. *Božikov J, Ivanković D, Kern J, Kopjar B, Luković G, Vuletić S.* Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb. 1991.
20. *Gladziwa U, Wagner S, Riehl J, Siebert HG.* Prevalence of cholelithiasis in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1993;8:1397–400.
21. *Badalamenti S, De Fazio C, Castelnovo C et al.* High prevalence of silent gallstone disease in dialysis patients. Nephron 1994;66:225–7.
22. *Hojs R.* Cholecystolithiasis in patients with end-stage renal disease treated with haemodialysis: A study of prevalence. Am J Nephrol 1995;15:15–7.
23. *Li Vecchi M, Cesare S, Soresi M et al.* Prevalence of biliary lithiasis in a Sicilian population of hemodialysis patients. Clin Nephrol 2001;55(2): 127–32.
24. *Staritz M, Manns M.* Cholezystolithiasis. In: Meyer zum Büschenfelde KH, ed. Hepatologie in Klinik und Praxis. Thieme. Stuttgart. 1989;492–506.
25. *Berndt H, Nürnberg D, Pannwitz H.* Pravalenz der cholelithiasis. Ergebnisse einer epidemiologischen Studie mittels Sonographie in der DDR. Z Gastroenterol 1989;27:662–6.
26. *Balzer K, Goebell H, Breuer N, Rüping KW, Leder LD.* Epidemiology of gallstones in a German industrial town (Essen) from 1940–1975. Digestion 1986;33:189–97.
27. *Pixley F, Wilson D, McPherson K, Mann J.* Effect of vegetarianism on development of gallstones in women. Br Med J 1985;291:11–2.
28. GREPCO. Prevalence of gallstone disease in an Italian adult female population. Am J Epidemiol 1984;119:796–805.
29. GREPCO. The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. 1. Prevalence data in men. Hepatology 1988;8:904–6.
30. *Passera D, Nassuato G, Toso S.* Prevalence of cholelithiasis in an elderly resident population. Ital J Gastroenterol 1991;23:540–4.
31. *Braverman DZ, Johnson ML, Kern F.* Effects of pregnancy and contraceptive steroids on gallbladder function. N Engl J Med 1980;302:362–4.
32. *Everson GT, McKinley C, Lawson M, Johnson ML, Kern F.* Gallbladder function in the human female: effect of the ovulatory cycle, pregnancy, and contraceptive steroids. Gastroenterology 1982;82:711–9.
33. *Ishikawa I, Chikamoto E, Nakamura M, Asaka M, Tomosugi N, Yuri T.* High incidence of common bile duct dilatation in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. Am J Kidney Disease 1996;27(3):321–6.
34. *Kahan BD.* Cyclosporine. N Engl J Med 1989;321:1725–38.
35. *Lorber MI, Van Buren CT, Flechner SM, Williams C, Kahan BD.* Hepatobiliary complications of cyclosporine therapy following renal transplantation. Transplant Proc 1987;19:1808–10.

Klinička zapažanja
Clinical observations

IZOLIRANI HEMANGIOBLASTOM VRATNE KRALJEŽNIČNE MOŽDINE – Prikaz bolesnika

ISOLATED CERVICAL SPINAL CORD HEMANGIOBLASTOMA – Case report

DARIJA MAHOVIĆ LAKUŠIĆ, DAMIR PETRAVIĆ, NIKO ZURAK, JOSIP PALADINO, GORDANA JURIĆ*

Deskriptori: Tumori kralježnične moždine – dijagnostika, kirurgija; Hemangioblastom – dijagnostika, kirurgija

Sažetak. Hemangioblastomi ru rijetki tumori i na njih se odnosi 0,9–2,1% svih tumora središnjega živčanog sustava. Najčešće su smješteni u malome mozgu, dok su rjeđi u kralježničnoj moždini, u području velikog mozga te moždanog debla. Ovi tumori pojavljuju se u izoliranom obliku ili kao dio kliničke slike von Hippel-Lindauova sindroma. U radu je prikazan tridesettrogodišnji bolesnik s izoliranim hemangioblastomom vratnog dijela kralježnične moždine.

Descriptors: Spinal cord neoplasms – diagnosis, surgery; Hemangioblastoma – diagnosis, surgery

Summary. Hemangioblastomas are rare tumors which account for 0.9–2.1% of central nervous system neoplasms. The most common site of hemangioblastomas is the cerebellum, while they are rarely located in spinal cord, cerebrum and brain stem. Hemangioblastomas occur as a sporadic entity, and as a manifestation of von Hippel-Lindau syndrome. A 33-year old patient with isolated cervical spinal cord hemangioblastoma is presented.

Liječ Vjesn 2003;125:129–131

Hemangioblastomi su rijetki tumori i na njih se odnosi 0,9–2,1% svih tumora središnjega živčanog sustava (SŽS).[1,2] Najčešće su smješteni u malome mozgu, dok su rjeđi u području kralježnične moždine, velikom mozgu te moždanom deblu. Prosječna životna dob bolesnika u vrijeme dijagnosticiranja hemangioblastoma je 30 godina.[3] Češće se javljaju u muškaraca.[1] Hemangioblastomi su dobroćudni, sporastući tumori. Klinička slika ovisi o smještaju i veličini tumora.[4] Tipični simptomi kralježničnog hemangioblastoma nastaju zbog pritiska na okolne strukture, a klinički se očituju izrazitom boli, smanjenjem ili gubitkom osjeta te unilateralnom ili bilateralnom slabošću ruku ili nogu ovisno o smještaju tumora.[3]

Ovi se tumori pojavljuju u izoliranom obliku ili kao dio kliničke slike von Hippel-Lindauova sindroma (VHL).[3,5]

VHL sindrom je autosomno dominantno nasljedni poremećaj koji karakteriziraju hemangioblastomi SŽS-a i/ili mrežnice, ciste bubrega i gušterače, povremeno karcinom bubrega, feokromocitom i kapilarni nevusi kože, a koji se pojavljuju u različitim kombinacijama i učestalostima javljanja.[2,3,6] Bolest je uzrokovana mutacijom tzv. VHL tumor-supresorskoga gena koji se nalazi na 3p25-p26 kromosomu.[7] U radu je prikazan tridesettrogodišnji bolesnik s izoliranim hemangioblastomom vratne kralježnične moždine.

Prikaz bolesnika

Tridesettrogodišnji bolesnik bio je hospitaliziran u Klinici za neurologiju KBC Zagreb zbog slabosti lijeve ruke. Anamnestički se saznaje da je bolesnik do sadašnje bolesti bio zdrav te da u obitelji nije bilo težih bolesti. Prvi simptomi bolesti u obliku utrnulosti prvih triju prsta lijeve ruke javili su se unatrag sedam godina. Zbog postupne progresije simptoma s bolima u području vratne kralježnice sa širenjem u lijevu ruku, bolesnik se obratio liječniku obiteljske medicine koji ga je pod dijagnozom cervikobrahijalnog sindroma uputio na pregled specijalistu fizikalne medicine koji je indicirao ambulantnu fizikalnu terapiju. Nakon provedene fizikalne terapije bolesnik se subjektivno bolje osjećao. U posljednje dvije godine došlo je do daljnje progresije simptoma u obliku slabosti lijeve ruke praćene smanjenjem mišićne mase. Bolesnik je ponovno upućen na fizikalnu terapiju nakon koje nije došlo do poboljšanja stanja, već i do daljnjeg pogoršanja pa je bolesnik upućen na specijalistički pregled neurologu u KBC Zagreb koji je indicirao hospitalizaciju radi daljnje obrade i liječenja.

U neurološkom statusu nađena je hipotrofija mišića lijeve skapularne regije, lijeve nadlaktice i podlaktice uz vidljive fascikulacije mišića deltoideusa i trapezijusa. Gruba motorička snaga lijeve ruke i mišića ramena bila je znatno smanjena. Površinski osjet bio je smanjen na vanjskoj strani lijeve nadlaktice, podlaktice i lijeve šake. Također, osjet vibracije na lijevoj ruci bio je smanjen. Miotatski refleksi lijeve ruke bili su smanjeni, dok su obostrano patelarni i Ahilov refleks bili pojačani do supklonusa.

Nalazi pretraga krvi i mokraće bili su u granicama normale. Elektromioneurografijom (EMNG) gornjih udova utvrđeno je proksimalno oštećenje donjeg motoneurona, na nivou kralježnične moždine u visini C3-C7 obostrano, izraženije lijevo. Somatosenzorni evocirani potencijali lijevog nervusa medijanusa i tibijalisa upućivali su na postojanje neuralne lezije osjetnog puta centralno u visini ili iznad C7. Učinjena je magnetska rezonancija (MR) vratne kralježnice kojom je utvrđen intramedularni ekspanzivni proces u razini C3-C4 sa pseudocističnim proširenjem vratnog kanala proksimalno (slika 1). Nakon dobivanja ovakvog nalaza, na konzilijarnom sastanku s neurokirurzima, postavljena je indikacija za kirurški zahvat. Bolesnik je osmog dana nakon prijma premješten u Kliniku za neurokirurgiju KBC Zagreb gdje je sljedećeg dana podvrgnut opera-

* **Klinika za neurologiju, KBC Zagreb** (Darija Mahović Lakušić, dr. med.; dr. sc. Damir Petravić, dr. med.; prof. dr. sc. Niko Zurak, dr. med.), **Klinika za neurokirurgiju, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Josip Paladino, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju, KBC Zagreb** (mr. sc. Gordana Jurić, dr. med.)

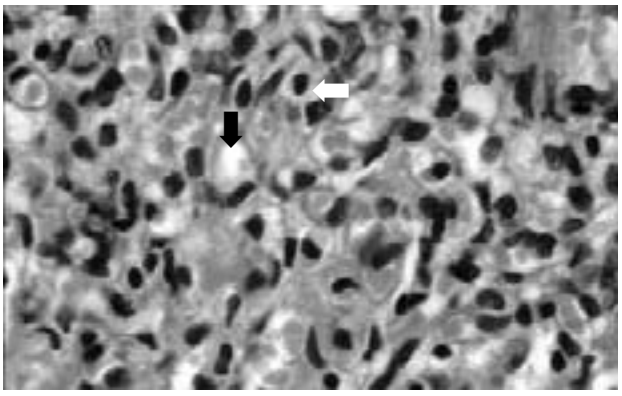
Adresa za dopisivanje: Dr. D. Mahović Lakušić, Klinika za neurologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 20. listopada 2002., prihvaćeno 22. svibnja 2003.



Slika 1. *MR prikaz vratne kralježnice u T 2 mjerenom vremenu: intramedularni tumor u visini C3-C4*

Figure 1. *T 2-weighted MR image of cervical spinal cord demonstrating intramedullary tumor at the level C3-C4*



Slika 2. *Histopatološke karakteristike hemangioblastoma: brojne krvne žile kapilarnog tipa (crna strelica) obložene pravilnim endotelom između kojih su velike vakuolizirane stromalne stanice (bijela strelica) (H&E, ×400)*

Figure 2. *Histopathological features of hemangioblastoma: A rich capillary network lined by a single layer of endothelium (black arrow). The space among the vascular channels is filled with large vacuolated stromal cells (white arrow) (H&E, ×400)*

ciji. Učinjenom subokcipitalnom kraniotomijom i laminektomijom na nivou C1-C4 te mijelotomijom prikazao se relativno oštro ograničen, dobro prokrvljen tumor, više s lijeve strane koji je u cijelosti odstranjen. Patohistološki, radilo se o hemangioblastomu građenom od mnogobrojnih krvožilnih prostora, uglavnom kapilarnog tkiva između koji su stromalne stanice s okruglastim, hiperkromatskim jezgrama i obilnijim svijetlim citoplazmama (slika 2). U postoperacijskom tijeku nije bilo značajnih komplikacija te je bolesnik zbog potrebe daljnje obrade s obzirom na dobiveni PHD nalaz, ponovno hospitaliziran u Klinici za neurologiju.

Kako se hemangioblastom osim u izoliranom obliku često javlja u sklopu VHL sindroma, učinjena je dijagnostička obrada po Kembričkom (Cambridge) protokolu.[3] Nalazi fluoresceinske angiografije mrežnice, kompjutorizirane tomografije (CT) abdomena, vanil-mandelične kiseline (VMA) i kateholamina u 24-satnom urinu nisu pokazali patoloških odstupanja. Nakon završetka obrade, bolesnik je direktno premješten iz Klinike za neurologiju u Specijalnu bolnicu za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice radi provedbe rehabilitacije. Nakon završetka rehabilitacije u trajanju od 28 dana, ambulantno je učinjen kontrolni neurološki pregled u KBC Rebro. Bolesnik se subjektivno bolje osjećao. U neurološkom statusu nije bilo značajnijih promjena u odnosu na stanje prije operacije. Preporučena mu je daljnja ambulantna fizikalna terapija uz kasnije redovite neurološke kontrole.

Rasprava

U početku bolesti klinička je slika hemangioblastoma vratne kralježnice nespecifična i sporo progresivna.[3,4] Tako je u prikazanog bolesnika od početka prvih simptoma bolesti do postavljanja dijagnoze prošlo nekoliko godina. Nativna MR dovoljna je za određivanje smještaja tumora, dok je za točniju morfološku dijagnozu potrebno primijeniti kontrastno sredstvo (gadolinij).[8] Zbog tipične intramedularne lokalizacije 70% hemangioblastoma dovodi do siringomijeličkog sindroma.[3,9] Potpuno kirurško odstranjenje tumora metoda je izbora u liječenju hemangioblastoma.[10,11] Međutim, katkad je nužna preoperativna embolizacija kako bi se smanjila veličina tumora i mogućnost krvarenja tijekom operacije.[12] Radiokirurgija »gama-nožem« alternativna je metoda liječenja malih i inoperabilnih tumora.[13] Zloćudni oblici hemangioblastoma s metastaziranjem su rijetki.[14]

Nakon otkrivanja hemangioblastoma SŽS-a važno je učiniti daljnju dijagnostičku obradu radi isključenja VHL sindroma. Učestalost VHL sindroma u bolesnika kojima je dijagnosticiran hemangioblastom kreće se prema literaturi između 36–40%.[15,16]

Kriteriji za postavljanje dijagnoze VHL sindroma su pozitivna obiteljska anamneza i prisutnost hemangioblastoma retine ili SŽS-a ili feokromocitoma. Međutim, u bolesnika bez anamnestičkih podataka o postojanju VHL sindroma u obitelji, za postavljanje dijagnoze nuždan je nalaz dvaju ili više hemangioblastoma mrežnice ili SŽS-a, ili hemangioblastoma uz visceralni tumor.[6,14] Dijagnostička obrada kod sumnje na postojanje VHL sindroma provodi se prema Kembričkom protokolu koji uključuje CT abdomena radi otkrivanja intraabdominalnih masa, fluoresceinsku angiografiju mrežnice (hemangiomi mrežnice), određivanje razine vanil-mandelične kiseline i kateholamin u 24-satnom urinu (feokromocitom).[3] Svake tri godine do navršene 50. godine života, a zatim svakih 5 godina potrebno je ponoviti gore navedene pretrage uz MR mozga i kralježnice.[3,17] Ako se postavi dijagnoza VHL sindroma, potrebno je učiniti istu dijagnostičku obradu rođaka u prvom koljenu. Važno je istaknuti potrebu doživotnog praćenja bolesnika jer se i 20-ak godina nakon dijagnosticiranja izoliranog hemangioblastoma mogu pojaviti novi tumori, odnosno VHL sindrom.[17] S obzirom na to da je kod prikazanog bolesnika učinjena dijagnostička obrada po Kembričkom protokolu bila uredna uz negativnu obiteljsku anamnezu, postavljena je dijagnoza izoliranog hemangioblastoma vratne kralježnične moždine.

Neki autori zagovaraju potrebu genetičke analize bolesnika s hemangioblastomom radi postavljanja dijagnoze, odnosno isključenja VHL sindroma.[16,18] VHL tumor-supresorski gen smješten je na 3p25-p26 kromosomu[7] i smatra se da regulira ekspresiju krvožilnog endotelnog faktora rasta. Kodirana bjelančevina VHL tumor supresorskoga gena inhibira transkripcijsku elongaciju[2] te stoga mutacija gena dovodi do nereguliranog rasta tumora u brojnim tkivima. Do sada je opisano više od 150 mutacija toga gena, a metode koje se rabe za otkrivanje mutacija jesu Southern blot analiza, direktno sekvencioniranje kodirajuće regije ili fluoresceinska hibridizacija *in situ* (FISH).[20]

S obzirom na to da se genetička analiza bolesnika sa sumnjom na VHL sindrom izvodi tek nekoliko godina i dostupna je u svega nekoliko velikih svjetskih genetičkih centara, u našeg bolesnika nije učinjena.

Kao što je već prethodno navedeno, hemangioblastomi su tumori koji se rijetko susreću u kliničkoj praksi. S obzirom na njihovu relativno visoku učestalost u sklopu VHL sindroma, cilj je rada uz opis ovog rijetkog slučaja, upozoriti na potrebu provedbe daljnje dijagnostičke obrade radi isključenja tog sindroma, uz kasnije redovite kontrole i praćenje bolesnika.

LITERATURA

1. *Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, Jukivh PJ, Bruner JM, Davis FG.* Descriptive epidemiology of the primary brain and CNS tumors: results from the central brain tumor registry of the United States. Neurooncology 1999; 1:14–25.
2. *Zbar B, Kaelin W, Maher E, Richard S.* Third International Meeting on von Hippel-Lindau disease. Cancer Res 1999;59:2251–3.
3. *Miller V, Roach S.* Neurocutaneous Syndromes. In: Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Marsden D. Neurology in Clinical Practice. Boston: Butterworth-Heinemann, 1999:696–8.
4. *Hes FJ, Luijt RB, Lips CJM.* Clinical management of von Hippel-Lindau disease. Neth J Med 2001;59:225–34.
5. *Adams RD, Victor M, Ropper AH.* The mayor categories of neurologic disease. In: Principles of Neurology. New York: McGraw-Hill, 1997:669–70.
6. *Maher ER, Kaelin Jr WG.* Von Hippel-Lindau disease. Medicine (Baltimore) 1997;76:381–91.
7. *Latif F, Tory K, Gharra J et al.* Identification of the Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene. Science 1993;260:1317–20.
8. *Baleriaux DL.* Spinal cord tumors. Eur Radiol 1999;9(7):1252–8.
9. *Mascalchi M, Padovani R, Taiuti R, Quillici N.* Syringomyelia in myotonic dystrophy due to spinal hemangioblastoma. Surg Neurol 1998;50 (5):446–8.
10. *Pietila TA, Stendel R, Schilling A, Krznaric I, Brock M.* Surgical treatment of spinal hemangioblastomas. Acta Neurochir (Wien) 2000;142:879–86.
11. *Roonprapunt C, Silvera VM, Setton A, Freed D, Epstein FJ, Jallo GI.* Surgical management of isolated hemangioblastomas of the spinal cord. Neurosurgery 2001;49:231–7.
12. *Tampieri D, Leblanc R, TerBrugge K.* Preoperative embolization of brain and spinal hemangioblastoma. Neurosurgery 1993;33:502–5.
13. *Niemela M, Lim YL, Soderman M, Jaaskellainen J, Lindquist C.* Gamma knife radiosurgery in 11 hemangioblastomas. J Neurosurg 1996;85:59–6.
14. *Friedrich CA.* Von Hippel-Lindau syndrome. A pleomorfic condition. Cancer 1999;86:2478–82.
15. *Richard S, David P, Marsot-Dupuch K, Giraud S, Beroud C, Resche F.* Central nervous system hemangioblastoma, endolymphatic sac tumors and von Hippel-Lindau disease. Neurosurg Rev 2000;23:1–22:23–24.
16. *Sora S, Ueki K, Saito N, Kawahara N, Shitara N, Kirino T.* Incidence of von Hippel-Lindau disease in hemangioblastoma patients: The University of Tokyo Hospital Experience from 1954–98. Acta Neurochir 2001;143: 893–6.
17. *Boughey AM, Fletcher NA, Harding AE.* Central nervous system haemangioblastoma: a clinic and genetic study of 52 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990;53:644–8.
18. *Glasker S, Bender BU, Apel TW et al.* The impact of molecular genetic of the VHL gene in patients with haemangioblastomas of the central nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:758–62.
19. *Wizigmann-Voss S, Plate KH.* Pathology, genetics and cell biology of hemangioblastomas. Histol Histopathol 1996;11:1046–61.
20. *Stolle C, Glenn G, Zbar B et al.* Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Hum Mutat 1998; 12:417–23.

BRONCHIOLITIS OBLITERANS S ORGANIZIRANOM PNEUMONIJOM U BOLESNIKA LIJEČENOG AMIODARONOM

BRONCHIOLITIS OBLITERANS ORGANIZING PNEUMONIA IN A PATIENT TREATED WITH AMIODARONE

ZAGORKA BORAS, ŠIMUN KRIŽANAC, NEVEN RAKUŠIĆ*

Deskriptori: Bronhiolitis obliterans s organiziranom pneumonijom – kemijski izazvan, dijagnostika; Amiodaron – štetno djelovanje; Antiaritmici – štetno djelovanje

Sažetak. Bronchiolitis obliterans s organiziranom pneumonijom (BOOP) jest točno određen kliničko-patološki entitet. Uzrok BOOP-a općenito je nepoznat, premda se povezuje s određenim bolestima ili uzimanjem različitih lijekova. Amiodaron je jedan od njih. Mi prikazujemo bolesnika sa sekundarnim BOOP-om na terapiju amiodaronom, koji se predstavio produktivnim kašljem, vrućicom, zaduhom i noćnim znojenjem tijekom dva mjeseca. Radiološki nalaz pluća pokazivao je difuzne mrljaste i intersticijske infiltrate. Imunofenotipizacija limfocita bronhoalveolarnog ispirka (BAL) pokazala je izrazito nizak omjer CD4+: CD8+ limfocita. Dijagnoza BOOP-a potvrđena je transbronhalnom biopsijom pluća. Dva mjeseca nakon prestanka uzimanja amiodarona, simptomi bolesti su nestali, a radiološki nalaz pluća postao je uredan.

Descriptors: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia – chemically induced, diagnosis; Amiodarone – adverse effects; Anti-arrhytmic agents – adverse effects

Summary. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) is a well-defined clinicopathological entity. The aetiology of BOOP is generally unknown, although it has been associated with specific diseases or various pharmaceutical drugs. The

* **Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«, Zagreb** (mr. sc. Zagorka Boras, dr. med.; prim. dr. sc. Neven Rakušić, dr. med.), **Zavod za patologiju, KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Šimun Križanac, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. Z. Boras, Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«, Jordanovac 104, 10000 Zagreb

Primljeno 26. srpnja 2002., prihvaćeno 22. svibnja 2003.

amiodarone is one of them. We report a patient with BOOP secondary to amiodarone therapy, who presented with cough, fever and sputum production, dyspnoea and night sweats lasting for two months. A chest radiograph showed bilateral patchy and interstitial infiltrates. Lymphocyte phenotyping of bronchoalveolar lavage fluid showed decreased ratio of CD4+:CD8+ lymphocytes. Transbronchial lung biopsy established the diagnosis of BOOP. After stopping amiodarone therapy, symptoms disappeared and the chest radiograph remained normal within two months.

Liječ Vjesn 2003;125:131–134

Bronchiolitis obliterans s organiziranom pneumonijom (BOOP) bolest je klinički slična pneumoniji. Označena je brzim razvojem zaduhe, radiološki vidljivim, često migrirajućim mrljastim infiltratima na plućima i patohistološki opstrukcijom terminalnih bronhiola i alveola granulacijskim tkivom.[1] U većini slučajeva etiologija bolesti je nepoznata, ali može biti povezana s bakterijskim i virusnim infekcijama, radijacijskom terapijom, zloporabom kokaina i uzimanjem različitih lijekova.[2] Amiodaron se često rabi za liječenje poremećaja srčanog ritma čije dugotrajnije uzimanje može izazvati plućnu toksičnost.[3] Reakcija pluća na amiodaron je različita i uključuje kroničnu intersticijsku pneumoniju s fibrozom, difuzno alveolarno oštećenje i rijetko BOOP.[4] U ovom radu opisujemo slučaj BOOP-a uzrokovanog amiodaronom.

Prikaz bolesnika

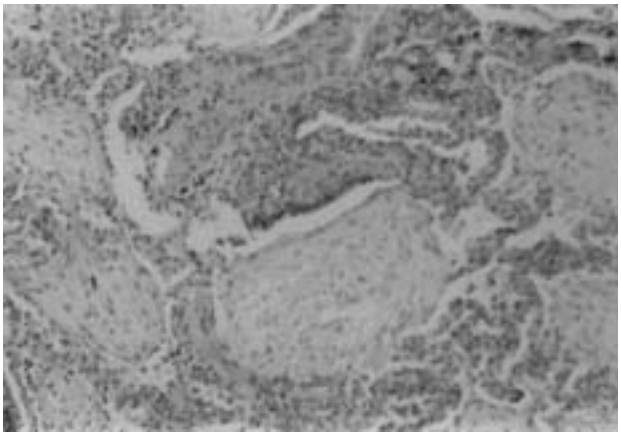
Muškarac, star 61 godinu, po zanimanju tajnik, primljen je u bolnicu zbog kašlja s povremenim iskašljavanjem žutog sadržaja, zaduhe, vrućice i noćnog znojenja. Tegobe počinju dva mjeseca prije prijma. Bolesnik godinama boluje od šećerne bolesti tipa 2. Od 1970. ima povremene napade tahikardije. Nekoliko godina poslije dijagnosticiran mu je WPW sindrom. Bolest je u početku tretirana amiodaronom, a zbog razvoja nuspojava na očima lijek je zamijenjen prajmalinom. WPW sindrom ne uspijeva se kontrolirati prajmalinom te bolesnik ponovno od 1996. uzima amiodaron. Prve tri godine uzima 100 mg amiodarona na dan, a u drugom navratu tri godine uzima 200 mg amiodarona na dan. Uz amiodaron bolesnik redovito uzima nifedipin i glibenklamid. Pušač do 1996. Alkohol ne konzumira.

Iz statusa kod prijma: bolesnik je pokretan, febrilan 37,2°C, eupnoičan u miru. Krvni tlak je 170/105 mmHg, periferni puls 78/min. Na plućima obostrano difuzno rijetke inspiratorne krepitacije. Na srcu akcija ritmična, sistolički šum 4/6 nad cijelim prekordijem sa širenjem u aksilu. Abdomen i ekstremiteti uredna statusa. U laboratorijskim nalazima sedimentacija eritrocita je 18 mm u prvom satu, eritrociti $4,99\times10^{12}$/L, hemoglobin 156 g/L, leukociti $5,4\times10^{9}$/L, glukoza u krvi je 7,5, a pozitivan je i šećer u urinu. Ostali laboratorijski nalazi u granicama su referentnih vrijednosti. Nalaz EKG-a je sinusni ritam 70/min, WPW sindrom. Mikrobiološka analiza sputuma je negativna. Nalaz spirometrije pokazuje smanjenu vrijednost vitalnog kapaciteta i upućuje na restriktivni poremećaj ventilacije manjeg stupnja. Plinska analiza arterijske krvi je uredna. Na



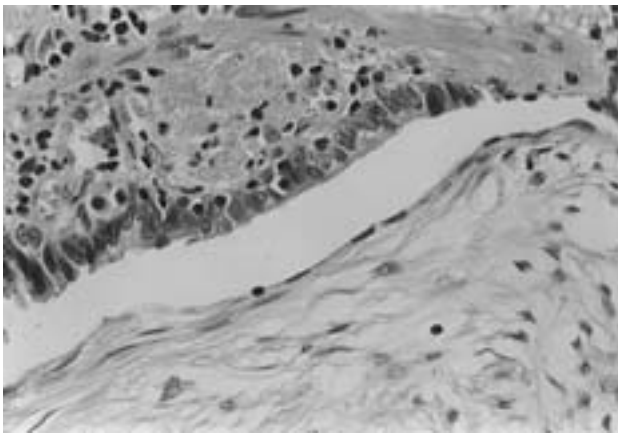
Slika 1. *Posteroanteriorna snimka toraksa pokazuje bilateralne mrljaste infiltrate na plućima*

Figure 1. *Posteroanterior chest radiograph showing bilateral pulmonary patchy infiltrates*



Slika 2. *Zračni prostori ispunjeni su granulacijskim tkivom. Alveolarna septa su zadebljana i oskudno infiltrirana limfocitima. HE. 120×*

Figure 2. *Airspaces are filled with granulation tissue. There are alveolar septal fibrous thickening and mild infiltration by lymphocytes (hematoxylin-eosin 120×)*



Slika 3. *Dio stijenke bronhiola s granulacijskim tkivom. HE. 400×*

Figure 3. *Part of bronchiole wall with a granulation tissue (hematoxylin-eosin 400×)*

radiološkoj snimci pluća uočavaju se difuzne bilateralne mrljaste lezije i lezije intersticija (slika 1). Makroskopski, fiberoptičkim bronhoskopom nađena uredna prohodnost bronha uz mjestimičnu hiperemiju sluznice. Učini se BAL i transbronhalna biopsija pluća. Imunofenotipizacija BAL-a pokazuje povišene vrijednosti CD3+ CD8+ limfocita (82%) uz snižene vrijednosti CD3+CD4+ limfocita (10,6%). Omjer CD4+/CD8+ limfocita je 0,1. Transbronhalnom biopsijom pluća uzeta su dva komadića plućnog parenhima, a u oba se nađu zadebljala alveolarna septa oskudno infiltrirana mononuklearima, dok su bronhioli i neke alveole dijelom ili u cijelosti ispunjeni granulacijskim tkivom (slika 2. i 3).

Anamneza, klinička slika bolesti uz radiološki nalaz pluća i patohistološki nalaz upućuju na sekundarni BOOP kao posljedicu dugotrajnog uzimanja amiodarona. Iz terapije se isključuje amiodaron, druga terapija BOOP-a nije provedena. Subjektivni simptomi bolesti nestaju, parametri plućne funkcije se normaliziraju, a kontrolni radiološki nalaz pluća je za dva mjeseca postao praktično uredan (slika 4).



Slika 4. *Povlačenje mrljastih infiltrata na plućima nakon prestanka terapije amiodaronom*
Figure 4. *Resolution of bilateral patchy pulmonary infiltrates after stopping amiodarone*

Rasprava

Epler i suradnici opisali su idiopatski BOOP kao jasan kliničko-patološki entitet.[1] Drugi naziv za BOOP je i kriptogena organizirana pneumonija (COP).[2] Bolest je klinički označena slabošću, neproduktivnim kašljem, vrućicom, razvojem zaduhe, a fizikalni pregled može biti normalan ili se nalaze inspiratorne krepitacije nad zahvaćenim područjem. Patohistološki, BOOP je označen nalazom pupoljaka granulacijskog tkiva unutar lumena malih dišnih putova, alveolarnih duktusa i alveola, a u BAL-u nalazimo snižen omjer CD4+:CD8+ stanica.[1,2] Radiološki se na plućima najčešće vide difuzni mrljasti infiltrati, a funkcionalnim pregledom pluća često nalazimo smanjene vrijednosti vitalnog kapaciteta.[2,5] Predisponirajući čimbenici za razvoj BOOP-a nisu poznati. BOOP može biti sekundarna u sklopu nekih zaraznih i autoimunih bolesti, kao posljedica uzimanja nekih lijekova ili kao posljedica radijacije.[2,5–9] Amiodaron je jodni derivat benzofurana, lijek važan za liječenje poremećaja srčanog ritma, a u 5 do 10% tih bolesnika izaziva plućnu toksičnost.[3] Amiodaron ima vrlo dugi poluživot i može biti prisutan u organizmu više od dva mjeseca nakon obustavljanja dugotrajne terapije. Utjecaj amiodaronske toksičnosti na pluća je različit i uključuje kronični intersticijski pneumonitis s fibrozom, difuzna alveolarna oštećenja i BOOP.[3,10] Učestalost plućnih promjena povezana je s trajanjem liječenja, sveukupnom dnevnom dozom lijeka, dobi bolesnika i kumulativnom dozom.[11] Rijetko se javlja u bolesnika koji manje od dva mjeseca uzimaju lijek ili u onih koji uzimaju manje od 400 mg na dan. Međutim, 31% bolesnika s plućnim promjenama uzimalo je manje od 400 mg amiodarona na dan.[3] Čini se da ukupna kumulativna količina amiodarona može biti značajniji čimbenik u razvoju amiodaronske plućne toksičnosti od količine pojedinačne dnevne doze.[3]

Naš je bolesnik dobio sveukupnu kumulativnu dozu amiodarona od 320 g, što je očito rezultiralo razvojem BOOP-a. Klinička slika bolesti u našeg bolesnika uklapa se u ranije opisivane slične slučajeve, a BOOP je potvrđen patohistološkim pregledom plućevine dobivene transbronhalnom biopsijom putem fiberbronhoskopa.

Valle i sur. izvijestili su o razvoju BOOP-a u bolesnice koja je dobila sveukupnu kumulativnu dozu amiodarona od 370 g.[12] Bolest su ustanovili patohistološkim pregledom plućevine dobivene otvorenom biopsijom pluća, a bolest se povukla na terapiju kortikosteroidima za dva mjeseca. Ne nalazimo podataka o kumulativnoj dozi amiodarona u dva bolesnika o kojima su izvijestili Oren i sur. Bolest su u jednog bolesnika verificirali patohistološkim nalazom plućevine dobivene transbronhalnom biopsijom pluća, u drugoga nakon smrti uzrokovane BOOP-om, a bolest se u prvog bolesnika povukla također na terapiju kortikosteroidima za dva mjeseca.[13] Dalje su Moreau i sur. izvijestili o 19 bolesnika s BOOP-om, uzrokovanim različitim čimbenicima, od kojih su u samo jednog bolesnika bolest povezali s uzimanjem amiodarona, a povukla se tek nakon uzimanja kortikosteroida.[14]

S obzirom na funkcionalne parametre pluća u našeg bolesnika i ranije opisanih nađen je snižen vitalni kapacitet, dok je u samo jednog prethodno opisanog bolesnika registrirana i parcijalna respiratorna insuficijencija. Svi se autori slažu o sniženom omjeru CD4+:CD8+ limfocita u BAL-u, što je nađeno i u našeg bolesnika.

Nema patognomoničnog nalaza koji bi dijagnosticirao amiodaronska pluća. Kriteriji za dijagnozu BOOP-a su ranije utvrđeni i njima smo se koristili.[5,14–16] Klinički tijek bolesti, patohistološki nalaz, analiza BAL-a i radiološki nalaz pluća naveli su nas da dijagnosticiramo BOOP, povezan s uzimanjem amiodarona. BOOP induciran lijekovima teško je razlučiti od BOOP-a u sklopu drugih bolesti ili idiopatskoga. Izlječenje BOOP-a nakon prestanka uzimanja lijeka nepobitan je dokaz uzročnika bolesti.[5] Tipične plućne promjene koje se javljaju pri uzimanju amiodarona su intersticijski pneumonitisi.[3,4,10] Do sada je svega nekoliko autora izvijestilo o pojavljivanju BOOP-a zbog uzimanja amiodarona.[12–14] U terapiji sekundarnog BOOP-a rabe se kortikosteroidi. U svih do sada opisanih slučajeva BOOP-a u sklopu terapije amiodaronom bolest se povukla nakon terapije kortikosteroidima. U ovog bolesnika došlo je do kliničkog poboljšanja uz kompletnu regresiju promjena na plućima dva mjeseca nakon ukidanja terapije amiodaronom, a bez terapije kortikosteroidima.

LITERATURA

1. *Epler GR.* Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: definition and clinical features. Chest 1992;102(suppl):2S–6S.
2. *Cordier JF.* Cryptogenic organizing pneumonitis. Clinics in chest medicine 1993;14:677–92.
3. *Martin WJ, Rosenow EC.* Amiodarone pulmonary toxicity Recognition and pathogenesis (part I). Chest 1993;5:1067–75.
4. *Rosenow EC, Myers JL, Swensen SJ, Pisani RJ.* Drug-induced disease an update. Chest 1992;102:239–50.
5. *Cordier JF.* Organising pneumonia. Thorax 2000;55:318–28.
6. *Chan ED, Kalayanamit T, Lynch DA, Tuder R, Arndt P, Winn R, Schwarz MI.* Mycoplasma pneumoniae-associated bronchiolitis causing severe restrictive lung disease in adults. Chest 1999;115:1188–94.
7. *Camus P, Nemery B.* A novel cause for bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: exposure to paint aerosols in textile workshops. Eur Respir J 1998;11:259–62.
8. *Stey C, Truninger K, Marti D, Vogt P, Medici TC.* Bronchiolitis obliterans organising pneumonia associated with polymyalgia rheumatica. Eur Respir J 1999;13:926–9.
9. *Mairovitz A, Besnier M, Diot P, Asquier E, Dumont P, Muret A, Lemarie E.* Bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée: une complication de la radiothérapie. Rev Pneumol Clin 1997;53:207–9.
10. *Foucher P, Biour M, Blayac JP i sur.* Drugs that may injure the respiratory system. Eur Respir J 1997;10:265–79.
11. *Gerald K, Mc Evoy.* Drug Information. Bethesda: American Society of Health System Pharmaceutics, Inc. 1998:1284–5.
12. *Valle JM, Alvarez D, Antúnez J, Valdés L.* Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone: a rare aetiology. Eur Respir J 1995;8:470–1.
13. *Oren S, Turkot S, Golzman B, London D, Ben-Dor D, Weiler Z.* Amiodarone-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). Respiratory Medicine 1996;90:167–9.
14. *Moreau L, Quoix E, Vandevenne A i sur.* La bronchiolite oblitérante avec pneumopathie d'organisation. Rev Pneumol Clin 1998;54:136–43.
15. *Kitaichi M.* Differential diagnosis of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Chest 1992;102(suppl):44S–49S.
16. *Akoun G, Cadrenel JL, Blanchette G, Milleron BJ, Mayaud CM.* Chest 1991;99:1177–82.

INFEKCIJA UZROKOVANA SA *STREPTOCOCCUS SUIS*, ZOONOZA NA KOJU TREBA MISLITI – Prikaz dvaju bolesnika

STREPTOCOCCUS SUIS INFECTION, ZOONOZIS WE SHOULD HAVE ON MIND – – Report on two patients

JASMINKA KOPIĆ, MAJA TOMIĆ PARADŽIK, NENAD PANDAK*

Deskriptori: Streptococcus suis – izolacija, patogenost; Streptokokne infekcije – etiologija, patofiziologija; Meso – mikrobiologija

Sažetak. *Streptococcus suis* u prvome je redu patogen svinje, ali i uzročnik bolesti ljudi izloženih kontaktu sa svinjama (mesari, radnici u klaonicama, uzgajivači stoke). U ljudi najčešće izaziva gnojni meningitis s gluhoćom i ataksijom, a opisani su i rijetki slučajevi septičkog šoka s višeorganskim zatajenjem i smrtnim ishodom. U radu su prikazana dva bolesnika, liječena u Općoj bolnici »Dr. Josip Benčević«, Slavonski Brod, kod kojih je kao uzročnik bolesti identificiran *Streptococcus suis* tip 1. Jedan je bolesnik imao tešku bolest sa septičkim šokom, višeorganskim zatajenjem i smrtnim ishodom. Drugi je bolesnik imao gnojni meningitis s gluhoćom. Oba bolesnika su odranije imala oštećenje imunosti. Vjerojatno su zaraženi tijekom »svinjokolje«. U naših je bolesnika izoliran tip 1 *Streptococcus suis,* za razliku od većine izvješća o bolesti u ljudi izazvanih tipom 2. U našoj je zemlji nužno učiniti epidemiološku obradu zaraženosti ljudi, osobito profesionalno izloženih kontaktu sa svinjama ili svinjskim mesom.

Descriptors: Streptococcus suis – isolation and purification, pathogenicity; Streptococcal infections – etiology, physiopathology; Meat – microbiology

Summary. *Streptococcus suis* is primarily pig's pathogen, but can cause disease in a man exposed to contact with pigs (butchers, abbatoir workers, farmers). Infection in man is most frequently manifested as purulent meningitis, with deafness and ataxia, but there are rare reports on septic shock with multiple organ failure and death. We report two patients with *Streptococcus suis* type 1 infection, treated in »Dr Josip Benčević« General Hospital, Slavonski Brod. The first patient suffered a very abrupt and severe illness, with septic shock, multiple organ failure and lethal outcome. The second patient had purulent meningitis with deafness. Both of them had a defect in immunologic function before infection. They were probably infected during manipulation with pork meat at home. Our patients had infection with *Streptococcus suis* type 1, contrary to reports on prevalent human infection with type 2. It is necessary to make epidemiologic survey on human infection with that pathogen, especially in those professionally exposed to pigs and pork meat.

Liječ Vjesn 2003;125:134–137

Infekcija čovjeka uzrokovana sa *Streptococcus suis* je zoonoza, zabilježena u ljudi izloženih dodiru sa zaraženim svinjama. Bolest se u čovjeka najčešće očituje kao gnojni meningitis s upalom VIII. moždanog živca te posljedičnom gluhoćom i ataksijom u polovice oboljelih.[1–5] Međutim, opisani su i rijetki slučajevi septikemije, s vrlo naglim i teškim tijekom bolesti, septičkim šokom, višeorganskim zatajenjem i smrtnim ishodom.[6–8]

* **Opća bolnica »Dr. Josip Benčević«, Slavonski Brod, Odjel za anesteziju, reanimaciju i intenzivno liječenje** (mr. sc. Jasminka Kopić, dr. med.; Nenad Pandak, dr. med.), **Županijski zavod za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije** (Maja Tomić Paradžik, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. J. Kopić, Opća bolnica »Dr. Josip Benčević«, Odjel za anesteziju i intenzivno liječenje, Andrije Štampara 42, 35 000 Slavonski Brod

Primljeno 22. listopada 2001., prihvaćeno 22. svibnja 2003.

Prvi slučajevi bolesti u ljudi zabilježeni su 1968. godine u Danskoj,[9] zatim 1975. god. u Nizozemskoj,[10] Hong Kongu,[11] a potom u Velikoj Britaniji, Francuskoj, Kanadi, Njemačkoj, Švedskoj. U Austriji je prvi slučaj zabilježen i objavljen 1999. god.[12] Bolest je rijetka, do 1989. god. objavljeno je 108 slučajeva oboljelih.[2] Gotovo svi oboljeli profesionalno su izloženi dodiru sa svinjama, uglavnom su to radnici u klaonicama, farmama za uzgoj svinja, mesnicama.[3,13] Većina oboljelih imala je ozlijeđenu kožu ruku u vrijeme dodira s mesom oboljelih životinja, ili je bolesti prethodio ubod nožem ili kostima svinja. Najvjerojatniji put prijenosa sa zaražene životinje na čovjeka je ulaz bakterija u cirkulaciju preko ozlijeđene kože.

Streptococcus suis serotipiziran je 1975. god. i na temelju kapsularnih antigena klasificiran u tip 1 i tip 2. U većine oboljelih ljudi izdvojen je kao uzročnik tip 2 bakterije *Streptococcus suis,* koji izaziva bolest u svinja od odbića od sise (3–4 tjedna starosti) do 6 mjeseci. Bolest se u svinja očituje meningitisom i artritisom. Tip 1 uzročnika uzrokuje u prasadi stare 2–4 tjedna meningitis, artritis, pneumoniju i septikemiju. Svinje kao kliconoše mogu nositi oba tipa uzročnika u nosnoj šupljini i/ili tonzilama, bez očitovanja ikakvih znakova bolesti. U Australiji i Novom Zelandu utvrđeno je da 2/3 zdravih svinja nose bakteriju u tonzilama, a 3% ih ima u krvi.[11]

Istraživanja su upozorila na više različitih faktora virulencije (suilizin, protein vezan na muramidazu – MRP, ekstracelularni faktor – EF), međutim ispitivanja još traju.[15,16]

Lijek izbora za bolest uzrokovane sa *Streptococcus suis* je penicilin.

Cilj je rada upozoriti liječnike i veterinare na prisutnost ovoga patogena u populaciji svinja u našim krajevima te na mogućnost zaraze i obolijevanja ljudi. Prikazom dvaju bolesnika liječenih u našoj ustanovi želimo upozoriti na nužnost razmatranja i ove zoonoze prilikom diferencijalne dijagnostike meningitisa i sepse, osobito u bolesnika iz ruralnih krajeva ili onih profesijom izloženih dodiru sa svinjama ili svinjskim mesom.

Prikaz bolesnika i metode identifikacije uzročnika

Prvi bolesnik:

Muškarac u dobi od 41 godine, do tada bio zdrav, osim što je prije 17 godina zbog ozljede trbuha splenektomiran. Bolest je počela vrlo naglo, osjećajem opće slabosti, visokom tjelesnom temperaturom, tresavicom, mučninom, laganim bolima u lumbalnim ložama i epigastriju. Simptomi su počeli 9 sati prije prijma u JIL.

Bolesnik je bio dobro uhranjen, muskulozan, do tada izvrsne tjelesne kondicije. Nakon prijma u JIL davao je dojam vrlo teškog bolesnika, ležao, teško se pokretao. Koža je bila sivo-blijedo-cijanotična, u području trbuha i nogu marmorizirana, a leđa su bila prekrivena velikim konfluirajućim cijanotičnim pjegama. Bio he hipotenzivan, RR 80/60 mmHg i tahikardan 120/min. Svijest je bila očuvana, prostorno i vremenski je bio orijentiran. Bio je dispnoičan i tahipnoičan s 32 respiracije u minuti. Imao je povišenu tjelesnu temperaturu, 38,2°C. Bio je anuričan.

Nad plućima su bile čujne obostrano bazalno krepitacije. Abdomen je bio mekan, lagano bolan na palpaciju u području epigastrija. Lumbalna sukusija bila je negativna. Nije bilo znakova meningalnog nadražaja.

Rendgenogram pluća pokazao je obostrano difuzno mrljasta zasjenjenja.

Ultrazvučni pregled trbuha pokazao je jako povećanu jetru i bubrege, s malom količinom tekućeg sadržaja u Morisonovu prostoru.

U krvi su se isticali sljedeći patološki nalazi: L 12,8 s 92,5% granulocita, urea 11,8 mmol/L, kreatinin 244 μmol/L, bilirubin 50,4 μmol/L, AST 161 U/L, ALT 123 U/L, γGT 165 U/L, metabolička acidoza pH 7,25, BE –8,5.

Koagulacijski status krvi je pokazao: PV 0,81, APTV 29", TV 14", fibrinogen 1,8, trombociti 53. Poremećaj se u sljedećoj kontroli koagulacije pogoršao, pa je bilo: PV 0,39, APTV 57", TV 23", fibrinogen 0,88. AT III 46,73%.

Lumbalnom punkcijom dobio se bistar likvor s normalnim tlakom istjecanja, u kojem su ustanovljene povišene vrijednosti proteina 1220 mg/L te snižene vrijednosti glukoze u odnosu na krv (GUK 6,3–GUL 3,8).

Odmah nakon prijma uzeti su uzorci za mikrobiološke pretrage: hemokultura, obrisak ždrijela, aspirat traheje, likvor, urin.

Bolesnik je primljen pod kliničkom slikom teškoga septičkog šoka, sa znakovima ARDS-a, akutnog bubrežnog zatajenja, akutnog zatajenja jetre i sustava probave, DIK-a. Sukladno znakovima višeorganskog zatajenja odmah smo počeli mjere intenzivnog liječenja s potporom životnih funkcija. Bolesnik je endotrahealno intubiran, sediran trajnom infuzijom midazolama (5 mg/sat) te kontrolirano ventiliran (PCV, uz početni PEEP 5). Postavljen je centralni venski kateter te je vršena intenzivna infuzijska nadoknada uz forsiranje diureze. Ordinirana je empirijska antibiotska terapija sepse nepoznata uzroka. Vršena je korekcija biokemijskih i koagulacijskih poremećaja krvi sukladno nalazima. Prema hemodinamskim pokazateljima titrirana je brzina infuzije dopamina i dobutamina. Uz navedene mjere bolesnik je imao bolje vrijednosti krvnoga tlaka, pretežno 90–110/60–70 mmHg, ali je hemodinamski bio vrlo nestabilan, s kožom koja je i dalje bila lividna i marmorizirana, osobito u gravitacijski najnižim područjima tijela.

Šesnaest sati nakon prijma u JIL bolesnik je doživio srčani zastoj te je umro usprkos primijenjenom intenzivnom liječenju.

Obitelj je izričito odbila obdukciju.

U hemokulturi je izdvojen *Streptococcus suis* tip 1, s vjerojatnošću identifikacije od 95,4%. Naknadno smo od obitelji doznali da se bolesnik nekoliko dana prije bolesti ogrebao na svinjsku kost prilikom obrade svinjskog mesa na svinjokolji, ali oni tomu nisu pridavali pozornost.

Drugi bolesnik:

Muškarac u dobi od 52 godine bio je primljen na Odjel za zarazne bolesti dan nakon što su počele tegobe: zimica, visoka temperatura, boli u cijelom tijelu, jaka glavobolja, povraćanje, fotofobija. Do tada je bio uglavnom zdrav. Dan prije početka bolesti sudjelovao je na tradicionalnom slavonskom klanju svinja, gdje se porezao na svinjsku kost. Ozljedi nije pridavao posebnu važnost.

Kod prijma je bio febrilan 38,4°C, pri svijesti, orijentiran, prostriran, imao je fotofobiju. Davao je dojam teškog bolesnika. Pregledom se ustanovilo kočenje šije te znakovi meningalnog nadražaja. Krvni tlak je bio 140/80 mmHg, puls 92/min. Na lijevom kažiprstu bila je posjekotina koja je uredno cijeljela, koža oko rane bila je ružičasta. Ostali fizikalni status bio je primjeren dobi bolesnika.

U nalazima su se isticali: CRP 12 mg/dl, L 24,3, neseg. 32%, seg. 50%, metamijelociti 7%, mijelociti 1%, limfociti 2%, monociti 8%. U granulocitima je uočena Pelger-Huetova anomalija. Lumbalnom punkcijom dobio se zamućen likvor, žućkaste boje, koji je istjecao pod povišenim tlakom. Analiza likvora je pokazala: 2608/3 stanica, u sedimentu likvora bilo je 93% granulocita, 3% limfocita, 4% stanica monocitno-makrofagnog sustava, ŠUL 1,1 mmol/L, Cl 113 mmol/L, bjelančevine 7086 mg/l. U hemokulturi i kulturi likvora porastao je *Streptococcus suis* tip 1.

Odmah nakon prijma započeta je antimikrobna terapija gnojnog meningitisa nepoznatog uzročnika ceftiaksonom 2 g iv. svakih 12 sati, uz ostalu simptomatsku terapiju. Bolesnik je već nakon 24 sata bio supfebrilan, boljeg općeg stanja, ali se žalio da ništa ne čuje. Nakon dobivanja mikrobioloških nalaza antimikrobna terapija zamijenjena je penicilinom G intravenski, u dozi 24 MJ/24 sata.

Opće stanje bolesnika bilo je sve bolje, od 5. dana terapije postao je afebrilan, ali se stanje sluha nije popravilo. Audiometrijskim snimanjem ustanovila se nagluhost desno s pragom sluha 25–70 dB, dok je lijevo krivulja mješovite nagluhosti bila valovita, s pragom sluha 70–90 dB. Bolesnik je 19. dana otpušten kući dobra općeg stanja. Pri ambulantnim pregledima bolesnik se i dalje žalio na nagluhost, a povremeno je imao epizode vrtoglavice i nesigurnog hoda.

Mikrobiološka identifikacija uzročnika

Materijal dobiven od prvog bolesnika bila je krv u tekućoj aerobnoj i anaerobnoj podlozi (Komed), a od drugog bolesnika likvor. Materijali su bili presađeni na obogaćene krute podloge (krvni kolumbijski agar i čokoladni agar – Biolife). Podloge su bile inkubirane u aerobnim i anaerobnim uvjetima te s 5–10% CO_2 na 35°C tijekom 24 sata. Od dobivenih materijala bili su napravljeni i direktni mikroskopski preparati (Gram) u kojima su se vidjeli gram-pozitivni koki, pojedinačno, u lancima i parovima, a dobro se uočavala i kapsula oko mikroorganizma. Na temelju mikroskopskih preparata bio je napravljen orijentacijski antibiogram za gram-pozitivne bakterije s dodatkom optohinskog diska radi identifikacije *Streptococcus pneumoniae.*

Sljedeći su se dan na krutoj podlozi vidjele opalescentne kolonije, promjera 1–2 mm, s alfa-hemolizom, optohinski test bio je negativan. Porasli soj bio je katalaza i oksidaza-negativan, a aglutinacijski test (Streptococcal Grouping kit, Oxoid) za grupnu identifikaciju streptokoka (A, B, C, D, F, G) također je bio negativan. Sljedeći je dan bio napravljen identifikacijski test za streptokoke (api STREP, bioMerieux), eskulinski test i slani bujon za identifikaciju *Enterococcus spp.* te standardni antibiogram (disk-difuzijska metoda), za gram-pozitivne bakterije u primarno sterilnom materijalu. Sljedeći je dan eskulinski test bio pozitivan, slani bujon negativan, a očitanje api-testa izdvojilo je soj kao *Streptococcus suis* tip 1, s vjerojatnošću 95,4%, a druga je mogućnost bio *Streptococcus suis* tip 2 (4,5%), kod prvog bolesnika. Kod drugog bolesnika api-test je izdvojio soj kao *Streptococcus suis* tip 1, s vjerojatnošću 99%, a druga je mogućnost bio *Streptococcus suis* tip 2 (1%). Vjerojatnost izdvajanja pojedinog soja izračunavala se putem informatičkog softvera, na temelju pozitivnih i negativnih biokemijskih reakcija u samome testu-sustavu. U testu osjetljivosti za oba uzorka soj je pokazao dobru osjetljivost na betalaktamske antibiotike, kloramfenikol i cefalosporine treće generacije.

Budući da smo dobili visoku vjerojatnost izdvajanja soja, a mikrobiološki nalaz bio je sukladan kliničkoj slici oboljelih, soj nismo slali na dodatnu obradu u drugi laboratorij.

Rasprava

Naši bolesnici su odranije imali oštećenje imunosti (splenektomija u anamnezi kod prvog bolesnika i Pelger-Huetova anomalija leukocita kod drugog bolesnika), što je vjerojatno i pridonijelo razvoju bolesti. Bolesnik s teškim septičkim šokom i brzim, teškim tijekom bolesti i smrtnim ishodom vjerojatno je imao takav tijek bolesti zbog splenektomijom izazvane nesposobnosti odupiranja infekciji s inkapsuliranim uzročnikom. Takav teški tijek bolesti zabilježili su drugi autori, premda je rijedak.[6–8] Splenektomirane bolesnike ugrožavaju i druge bakterije, poput: *S. pneumoniae, H. influenzae, Meningococcus,* zbog čega je nužna profilaksa ovih infekcija kod splenektomiranih bolesnika. Na žalost, protiv *S. suis* ne postoji profilaksa. Gluhoća, koja se pojavila kod drugog bolesnika, javlja se u oko polovice oboljelih, a tumači se prodorom bakterije u unutarnje uho, gdje izaziva gnojnu upalu pužnice.[17] Pelger-Huetova anomalija je abnormalnost koja se ogleda u nepotpunoj segmentiranosti jezgre granulocita. Ovaj poremećaj može biti urođen ili stečen.[18,19] Neka izvješća upućuju na urednu funkciju takvih granulocita,[20,21] za razliku od drugih koja izvještavaju o njihovoj poremećenoj funkciji.[22,23] Pretpostavljamo da je poremećena funkcija leukocita bila jedan od činitelja javljanja bolesti kod drugog bolesnika. Ističemo da su oba bolesnika imala ozljedu ruke pri rukovanju svinjskim mesom na »svinjokolji«, što je bio vjerojatni put ulaska infekcije.

Kolonizacija svinja ovim patogenom u nekim je područjima svijeta prilično visoka (Novi Zeland 75%), pa se smatra da je i učestalost kolonizacije, ali i bolesti izazvanih ovim patogenom u ljudi podcijenjena. Vjerojatni razlog tomu je nemogućnost identifikacije ovog patogena u mnogim mikrobiološkim laboratorijima.[24,25]

U naših je bolesnika kao uzročnik bolesti identificiran kapsularni tip 1 *Streptococcus suis.* To odstupa od dosadašnjih izvješća iz Europe, Azije i drugih dijelova svijeta, gdje je uzročnik bolesti u ljudi uglavnom bio kapsularni tip 2.[2–8] U pregledanoj literaturi našli smo u samo dva slučaja oboljelih da je izoliran neki drugi kapsularni tip (tip 4 i tip 14), osim kapsularnog tipa 2.[3,26]

Zaključci

Potrebno je epidemiološko istraživanje ove infekcije u ljudi i životinja, radi utvrđivanja njezine učestalosti u našim krajevima. Također je važno ustanoviti koji je kapsularni tip najčešći u našim krajevima. Posebno se treba usredotočiti na osobe profesijom vezane na dodir sa svinjama i svinjskim mesom (mesari, radnici u klaonicama, tovilištima svinja). U diferencijalnoj dijagnostici meningitisa te ostalih teških infekcija treba tragati i za ovim patogenom. To se osobito odnosi na bolesnike s oštećenjem imunosti, koji su skloniji teškim oblicima bolesti, što se očitovalo i kod naša dva bolesnika.

LITERATURA

1. *Ruoff KL, Whiley RA, Beighton D.* Streptococcus. In: Murray PR, Barron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH, Manual of Clinical Microbiology, 7th ed. Washington, American Society of Microbiology 1999;283–96.
2. *Lutticken R, Temme N, Hahn G, Bartelheimer EW.* Meningitis caused by Streptococcus suis: Case report and review of the literature. Infection 1986; 4:181–5.
3. *Dupas D, Vignon M, Geraut C.* Streptococcus suis meningitis. A severe noncompensated occupational disease. J Occup Med 1992;11:1102–5.
4. *Chotmongkol V, Janma J, Kawamatawong T.* Streptococcus suis meningitis: Report of a case. J Med Assoc Thai 1999;9:922–4.
5. *Yen MY, Liu YC, Wang JH, Chen YS, Cheng DL.* Streptococcus suis meningitis complicated with permanent perceptive deafness: report of a case. J Formos Med Assoc. 1994;93:349–51.
6. *Bungener W, Bialek R.* Fatal Streptococcus suis septicemia in an abattoir worker. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989;8:306–8.
7. *Kregten E van, Jaarsveld B van, Rozenberg-Arska M, Bartelink A.* Fulminant sepsis with Streptococcus suis type 2. In: Orefici G ed. New perspectives on streptococci and streptococcal infections. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1992:39–40.
8. *Tambyah PA, Kumarasinghe G, Chan HL, Lee KO.* Streptococcus suis infection complicated by purpura fulminans and rhabdomyolisis: case report and review. Clin Infect Dis 1997;24:710–2.
9. *Perch B, Kristjansen P, Skadhauge K.* Group R Streptococci pathogenic for man. Acta path microbiol scandinav 1968;74:69–76.
10. *Zanen HC, Engel HWB.* Porcine streptococci causing meningitis in man. Lancet 1975;1:1286–8.
11. *Kay R, Cheng AF, Tse CY.* Streptococcus suis infection in Hong Kong. Q J Med 1995;88:39–47.

12. *Spiss HK, Kofler M, Hausdorfer H, Pfausler B, Schmutzhard E.* Streptococcus suis meningitis and neurophysiology of the acoustic system. First case report from Austria. Nervenarzt 1999;70:738–41.
13. *Bartelink AKM, Kregten E.* Streptococcus suis as threat to pig-farmers and abattoir workers. Lancet 1995;346:1707.
14. *Robertson ID, Blackmore DK.* Prevalence of Streptococcus suis types 1 and 2 in domestic pigs in Australia and New Zeland. Vet Rec 1989;124: 391–4.
15. *Gottschalk M, Lacouture S, Dubreuil D.* Characterisation of Streptococcus suis capsular type 2 haemolysin. Microbiology 1995;141:189–95.
16. *Norton P, Rolph C, Ward P, Bentley R, Leigh J.* Epithelial invasion and cell lysis by virulent strains of Streptococcus suis is enhanced by the presence of suilysin. Immunology and Medical Microbiology 1999;26:25–35.
17. *Kay R.* The site of the lesion causing hearing loss in bacterial meningitis. A study of experimental streptococcal meningitis in guinea-pigs. Neuropath Appl Neurobiol 1991;17:485–93.
18. *Ware R, Kurtzberg J, Brazy J, Falleta JM.* Congenital Pelger-Huet anomaly in triplets. Am J Hematol 1988;27:226–7.
19. *Shmuely H, Pitlik SD, Inbal A, Rosenfeld JB.* Pelger-Huet anomaly mimicking »shift to the left«. Neth J Med 1993;42:168–70.
20. *Latimer KS, Kircher IM, Lindl PA, Dawe DL, Brown J.* Leukocyte function in Pelger-Huet anomaly of dogs. J Leukoc Biol 1989;45:301–10.
21. *Matsumoto T, Harada Y, Yamaguchi K et al.* Cytogenetic and functional studies of leukocytes with Pelger-Huet anomaly. Acta Hematol 1984;72: 264–73.
22. *Repo H, Vuopio P, Leirisalo M, Jansson SE, Kosunen TU.* Impaired neutrophil chemotaxis in Pelger-Huet anomaly. Clin Exp Immunol 1979;36: 326–33.
23. *Pasanen AV, Ruutu P, Kosunen TU, Tenhunen R.* Impaired heme synthesis in a family with Pelger-Huet anomaly, recurrent abdominal pain attacks and impaired motility in vitro. Eur J Haematol 1987;39:274–7.
24. *Tarradas C, Arenas A, Maldonado A, Luque A, Miranda A, Perea A.* Identification of Streptococcus suis isolated from swine: proposal for biochemical parameters. J Clin Microbiol 1994;32:578–80.
25. *Devriese LA, Ceyssens K, Hommez J, Kilpper-Balz R, Schleifer KH.* Characteristics of different Streptococcus suis ecovars and description of a simplified identification method. Vet Microbiol 1991;26:141–50.
26. *Arends JP, Zanen HC.* Meningitis caused by Streptococcus suis in humans. Rev Inf Dis 1988;10:131–7.

Prikazi knjiga
Book reviews

Reuben Eldar: VRSNOĆA MEDICINSKE SKRBI. Zagreb: Medicinska naklada; 2003.

U ožujku je »Medicinska naklada« iz Zagreba tiskala knjigu koju držim iznimno važnom, pa bih o njoj što prije želio obavijestiti hrvatske liječnike. Knjiga je mala, jeftina i lako čitljiva, a bavi se u nas dosad nepoznatim a iznimno važnim područjem tehnologije procjene, praćenja i poboljšanja kakvoće medicinske skrbi.

Medicinsko područje. Knjiga se odnosi na kliničku medicinu i primarnu zdravstvenu zaštitu, a po svojoj općoj važnosti i sveobuhvatnosti pripada u područje javnoga zdravstva.

Čitatelji. Knjiga je namijenjena liječnicima koji djeluju u svim oblicima i granama medicinske skrbi, a napose onima na rukovodećim položajima gdje mogu djelovati na promicanje vrsnoće skrbi.

Svrha knjige. Na jednostavan i konkretan način knjiga opisuje liječnicima načela i postupke za održavanje prihvatljive kakvoće skrbi i za njezino poboljšanje, te načine primjene tih načela i postupaka u praksi.

Sadržaj. U *Uvodu* se definiraju tri sastavnice skrbi: tehnička skrb, odnos između bolesnika i liječnika i ugodnost okružja u kojemu se skrb pruža. Navode se i tri skupine osoba koje zanima vrsnoća medicinske skrbi: političari (moguće i gospodarstvenici) koji plaćaju skrb i u nju ulažu; korisnici, koji postaju sve obrazovaniji i zahtjevniji, i liječnici koji žele pružiti dobru skrb jer je to svrha njihova obrazovanja i rada. U brizi za kakvoću skrbi postoji široki vidokrug, koji obuhvaća sve ono što jedna zemlja čini da stvori i povisi vrsnoću skrbi, i uski vidokrug koji obuhvaća mehanizme stalnoga nadzora vrsnoće skrbi. Poglavlje *Načela* podrobno opisuje sve aspekte procjene vrsnoće skrbi, mogućnost upletanja i provjere te uspostavljanje stalnoga ciklusa poboljšavanja skrbi. *Metode* procjene vrsnoće skrbi dijele se na unutarnje i vanjske preglede, a svaki od njih obuhvaća više konkretnih postupaka. U *Primjeni* postupaka procjene i vrsnoće medicinske skrbi govori se o skrbi u stacionarnim uvjetima (bolnica, sestrinstvo, razvoj programa), o ambulantnoj skrbi (primarna i sekundarna) i kućnoj skrbi, a podrobno se opisuju postupci neprestanog poboljšavanja vrsnoće skrbi i procjene korištenja skrbi. Slijede kratka, ali vrlo korisna i informativna poglavlja *Zaključak, Literatura, Kazalo pojmova, Rječnik* (englesko-hrvatski), *Pojmovnik,* te *Popisi – knjiga, časopisa* i *organizacija* koji su povezani s vrsnoćom medicinske skrbi.

Naglasci. Budući da je pristup poboljšanju vrsnoće medicinske skrbi podijeljen u područja ustroja, izvedbe i ishoda skrbi, a za svaki su jasno definirani mjerljivi parametri, procjena vrsnoće skrbi postala je učinkovito i objektivno oruđe u rukama zdravstva a ujedno je omogućila istraživanja i usporedbe kakvoće skrbi, što je u medicini stvorilo novo znanstvenoistraživačko područje.

Slabosti. S obzirom da se u hrvatsku medicinsku literaturu uvodi posve novo područje, bilo bi dobro da u knjizi ima više primjera kojima bi se ocrtale zasade, načela i postupci koji se navode i opisuju.

Slične knjige. U Hrvatskoj nema sličnih knjiga i ovo je prva u rečenom području. Sama knjiga donosi popis najboljih međunarodnih udžbenika i časopisa.

Autor. Autor je rođen u Osijeku, a prije pola stoljeća odselio je u Izrael gdje je napravio blistavu medicinsku, znanstvenu i vojnu karijeru. Toliko godina poslije, u ovoj se knjizi on vraća staroj domovini, njezinu jeziku i medicini. Doista neobičan slučaj i velika čast. Poželimo da ga slijedi što veći broj onih koji su iz bilo kojih razloga napustili Hrvatsku, a moglo bi joj pomoći kao profesor R. Eldar.

Matko Marušić

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

raspisuje

NATJEČAJ
ZA DODJELU NAGRADA

- Autoru iz Hrvatske za najbolji znanstveni rad objavljen u 2002. godini – *nagrada »Ante Šercer«*
- Autoru iz Hrvatske mlađem od 35 godina za najbolji znanstveni rad objavljen u 2002. godini – *nagrada »Borislav Nakić«*

Kandidate mogu predlagati:

1. Kolegiji AMZH
2. Glavni odbor AMZH
3. Znanstveno-nastavna vijeća zdravstvenih fakulteta
4. Hrvatski liječnički zbor i njegova strukovna društva
5. Kandidirati se mogu i pojedinci

Prijedlozi se upućuju: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske – Odbor za nagrade, a trebaju sadržavati:

- životopis kandidata
- rad koji se predlaže za nagradu
- prijedlozi pod rednim brojem 1.–4. moraju sadržavati temeljito obrazloženje i prijedlog za jednu od navedenih nagrada
- pod rednim brojem 5. prilaže se životopis i rad

Natječajni rok traje 30 dana od objave u dnevnom tisku.

O rezultatu natječaja kandidati će biti obaviješteni u roku od 90 dana nakon isteka natječajnog roka.

Sve obavijesti možete dobiti u Tajništvu Akademije medicinskih znanosti Hrvatske; Šubićeva 29; 10000 Zagreb; tel./faks 01/46 40 586, 01/45 93 050; E-mail: amzh@zg.hinet.hr.

ODBOR ZA NAGRADE AMZH

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

raspisuje

NATJEČAJ
za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2003. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, usvojenog 23. travnja 2002. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora, dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja, najkasnije do 31. listopada 2003. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganje odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će usvojena i objavljena na 112. redovitoj godišnoj Skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2004.

Upitnici za predlaganje odličja mogu se podići u Tajništvu HLZ-a u Zagrebu.

Lijekovi i metode
Clinical trials

FRACTURA RADII LOCO TYPICO – NAŠA ISKUSTVA

FRACTURA RADII LOCO TYPICO – OUR EXPERIENCE

NIKICA DARABOŠ, MARIJAN CESAREC*

Deskriptori: Prijelomi palčane kosti – kirurgija

Sažetak. Fractura radii loco typico (FRLT) prijelom je distalnog radijusa. To je jedan od najčešćih prijeloma lokomotoričkog aparata, s najširim izborom tretmana u traumatologiji. Ovisno o stabilitetu prijeloma terapija je konzervativna ili operacijska. Analizirali smo petogodišnje iskustvo našeg Odjela traumatologije, gdje je u hitnoj službi obrađeno oko 1500 bolesnika s FRLT-om, od kojih je istodobno 126 hospitalizirano. U studiji smo evaluirali rezultate operacijskog tretmana i poslijeoperacijskog funkcionalnog statusa liječenoga ručnog zgloba. Prema AO-klasifikaciji, hospitalizirano je 36 bolesnika s A-tipom, 28 s B-tipom te 62 s C-tipom FRLT-a. Operacijski je liječeno 80 bolesnika. Poslijeoperacijski funkcionalni status liječenoga ručnog zgloba bio je odličan ili vrlo dobar u 64 bolesnika te dobar u 16 bolesnika s FRLT-om. Tretman FRLT-a ovisi o vrsti i komplikacijama prijeloma te o dobi bolesnika. Operacijsko liječenje indicirano je u nestabilnih FRLT-a ili nakon neadekvatnoga konzervativnog tretmana.

Descriptors: Radius fractures – surgery

Summary. Fractura radii loco typico (FRLT) is the fracture of the distal radius. That is the one of the most frequent fractures of locomotor system with the widest range of treatment in traumatology. Therapy depends on the stability of the fracture: nonoperative or operative. We analysed the five-year experience of our Department of Traumatology where more than 1500 patients with FRLT have been treated in the urgent surgery clinic and 126 of them were hospitalized. In our study we evaluated the results of the operative treatment and postoperative functional status of a treated wrist. According to the A-O classification, we hospitalized 36 patients with A type, 28 patients with B type, and 62 patients with C type of FRLT. We operated 80 patients. The postoperative functional status of a treated wrist was excellent or good in 64 patients and good in 16 patients. The treatment of FRLT depends on the type and the complications of the fracture and the age of the patients. Operative therapy is indicated in the unstable FRLT or after an inadequate nonoperative treatment.

Liječ Vjesn 2003;125:139–144

Prijelom palčane kosti u tipičnom području, lat. fractura radii loco typico (FRLT) prijelom je distalnog dijela radijusa. To je jedan od najčešćih prijeloma lokomotoričkog aparata. Mehanizam nastajanja je udarac dlanom o čvrstu podlogu uz dorzalnu fleksiju šake i ulnarnu abdukciju 30° (Collesov prijelom) ili uz volarno flektirani dorzum šake (Smithov prijelom). Ta vrsta prijeloma ima jedan od najširih izbora tretmana u traumatologiji.[1–3]

Prilikom sumnje na FRLT u anamnezi pacijenta bitan je osvrt na mehanizam nastanka ozljede. Kliničkim pregledom prezentira se lokalni status ručnog zgloba – oteklina, bolnost, patološka deformacija i krepitacije. U sklopu neurovaskularnog i tetivnog statusa bitno je evidentirati eventualne ozljede živaca (najčešće lezija n. medianusa) ili tetivnih struktura te izgled ostalog mekog tkiva regije ručnog zgloba (previd nastanka »compartment sindroma« donosi nesagledive posljedice). Pregled uključuje i druge dijelove ozlijeđenog ekstremiteta.[3–5]

Radiološka obrada obuhvaća P-A, prave L-L i kose snimke ručnog zgloba u pronaciji. U svrhu bolje evaluacije rendgenskih snimaka te u slučaju sumnje na intraartikularni prijelom nužno je načiniti i rendgensku tomografiju ili CT ručnog zgloba.[6,7]

Razlikujemo dvije osnovne skupine FRLT-a: *ekstraartikularne prijelome* kao što su Collesova fraktura s dorzalnom angulacijom ili pomakom distalno od prijelomne pukotine te Smithova fraktura s volarnom angulacijom ili pomakom distalno od prijelomne pukotine, od *intraartikularnih prijeloma* kao što su dorzalna i volarna Bartonova te Chauffeuisova fraktura, koje čini intraartikularni prijelom dijela artikularne površine u kombinaciji sa subluksacijom i dislokacijom ručnog zgloba.[8–12]

Postoji više klasifikacija FRLT-a, nazvanih prema autoru, npr. Frykman, Fernandes, Cooney, Melone, Sarmiento.[13,14] Na svom odjelu koristimo se AO-klasifikacijom (slika 1.).

Ovisno o stabilitetu prijeloma terapija je *konzervativna* (repozicija i imobilizacija) ili *operacijska* (osteosinteza Kirschnerovim žicama ili vijcima,[15,16] pločicom s vijcima,[17,18] primjenom vanjskog fiksatora).[19,20]

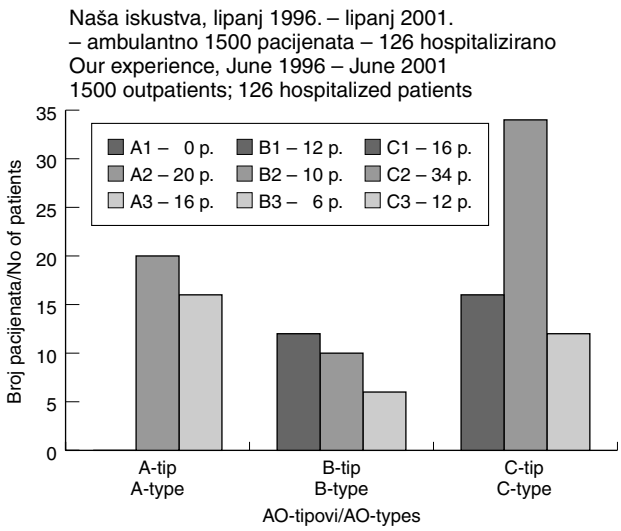
Konzervativan tretman sastoji se od repozicije u lokalnoj, intravenskoj regionalnoj ili općoj anesteziji, i to: a) postupkom prema Charnleyu kod dorzalne dislokacije distalnog ulomka, b) obrnutim postupkom po Charnleyu kod volarne dislokacije distalnog ulomka te imobilizacije dorzalnom ili volarnom podlaktičnom udlagom ovisno o vrsti prijeloma, nakon čega je bilo potrebno kontrolno rendgensko snimanje. Zbog opasnosti od sekundarne dislokacije ulomaka potrebne su česte rendgenske kontrole (nakon 2 dana te svaka 2 tjedna), s time da se imobilizacijska udlaga, nakon što bi došlo do regresije edema uz uredan status mekih tkiva ručnog zgloba, zamjenjuje cirkularnim gipsom na 4 tjedna.[3,4]

U nestabilnih intraartikularnih, višeivernih prijeloma zadovoljavajuća repozicija je teško izvediva te je zbog mogućih

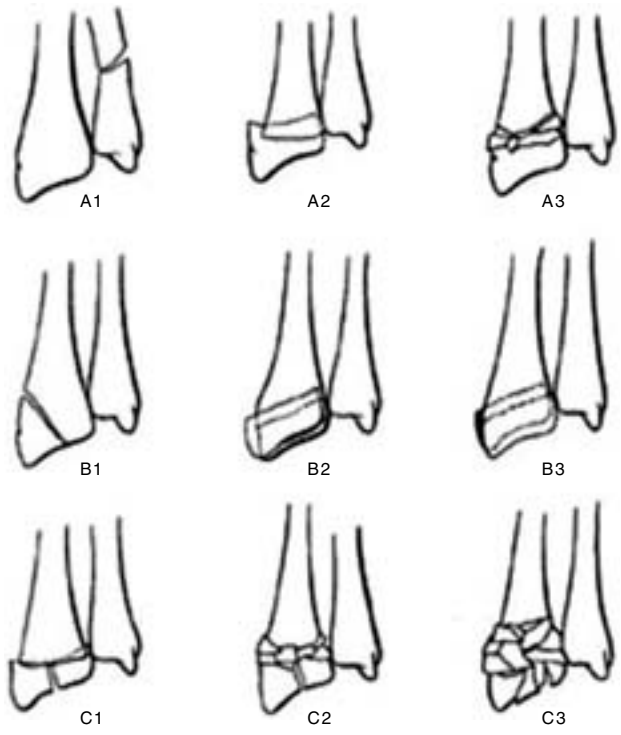
* **Odjel traumatologije, Opća bolnica Varaždin, Varaždin** (Nikica Daraboš, dr. med.; Marijan Cesarec, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. N. Daraboš, Odjel traumatologije, Djelatnost za kirurške bolesti, Opća bolnica Varaždin, I. Meštrovića bb, 42000 Varaždin

Primljeno 8. travnja 2002., prihvaćeno 21. siječnja 2003.



Slika 1. *AO-klasifikacija – Fractura radii loco typico*
Figure 1. *A-O classification – Fractura radii loco typico*



Slika 2. *Pregled hospitaliziranih pacijenata prema AO-klasifikaciji FRLT-a*
Figure 2. *A review of hospitalized patients according to A-O classification of FRLT*

sekundarnih dislokacija ulomaka vrlo često potreban *operacijski tretman.* U sklopu tog tretmana bitnu stavku čini prijeoperacijsko planiranje koje uključuje radiografska mjerenja, odabir odgovarajućeg kirurškog pristupa te eventualnu potrebu koštanog presatka.

Prilikom pregleda rendgenske snimke uz procjenu je li to ekstraartikularan ili intraartikularan, dvoiveran ili višeiveran prijelom, bitno je na njoj načiniti radiografska mjerenja, koja pomažu pri odabiru optimalnog liječenja prijeloma (slika 3.). Time se obuhvaća mjerenje:

1. *artikularne stube* – veća od 2 mm upućuje na nezadovoljavajući artikularni kongruitet.

2. *tzv. dužine radijusa* – dvije linije okomite na uzdužnu os radijusa, jedna kroz radijalni stiloid, druga kroz artikularnu površinu glave ulne. Normalno tzv. dužina radijusa bude 9–12 mm. Prihvatljivo skraćenje je do 3 mm, a veće nastaje zbog kominucije i impakcije frakturiranih fragmenata metafize radijusa.

3. *radijalni nagib* – kut između linije distalne artikularne površine radijusa i linije okomite na uzdužnu liniju radijusa. Normalno on iznosi između 16° i 28°. Smanjenje kuta ispod 15° dovodi do većeg opterećenja karpalne kosti lunatuma.

4. *distancija distalnog radioulnarnog zgloba* – mjeri oko 2 mm. Povećanje govori u prilog razdoru distalnoga radioulnarnog zgloba.

5. *volarni nagib* (L-L rendgenska slika) – normalno iznosi između 0° i 22°.

Normalno 82% opterećenja ručnog zgloba podnosi radiokarpalni dio zgloba, a 18% ulnokarpalni dio zgloba. Povećanjem deformacije koja dovodi do povećanja dorzalne angulacije opterećenje ulnokarpalnog dijela zgloba se povećava.[3,4]

Rabe se tri osnovne metode operativnog tretmana:

I. *Zatvorena metoda osteosinteze ulomaka Kirschnerovim žicama*

Ova metoda rabi se uglavnom kod nestabilnih prijeloma A--skupine i B1-tipa, također kao pomoć kod repozicije u prijeloma B i C-skupine. Postoji više tehnika: ekstrafokalna ili intrafokalna, transulnarna, tehnika po Naiduu ili Klancyju. Kod izvođenja posebnu pozornost treba obratiti na izbor mjesta insercije Kirschnerovih žica, kako bi se izbjegla intraoperacijska ozljeda neurovaskularnih i tetivnih anatomskih struktura. Ova metoda ne omogućava rigidnu osteosintezu te se zbog mogućnosti kolapsa fragmenata često kombinira s metodom vanjskog fiksatora.[15,16]

II. *Otvorena repozicija i unutarnja osteosinteza pločicom s vijcima,* koja može biti:

– limitirana – prikazuje se distalna metafiza radijusa, dok zglobna kapsula ostaje intaktna
– potpuna – kad je već zglobna kapsula otvorena samom frakturom.

Prijeoperacijskim planiranjem, ovisno o dorzalnoj ili volarnoj poziciji distalnog fragmenta prijeloma, operacijski se pristupa na ručni zglob – dorzalno (Collesova, dorzalna Bartonova fraktura, kominucijski prijelomi) ili volarno (Smithova, volarna Bartonova fraktura, ulnarno situirani kominucijski prijelomi distalnog dijela radiusa), te zatim, nakon repozicije i prilagođavanja konfiguraciji radijusa, aplicira se pločica s vijcima na toj istoj strani kao potporni stup prijeloma.[17,18]

III. *Osteosinteza vanjskim fiksatorom*

Konvencionalna premoštavajuća tehnika vanjskog fiksatora temelji se na tzv. ligamentotaksiji, kako bi se učinila indirektna distrakcija ligamenata i muskulature frakturiranog područja te uspostavio pravilan položaj ulomaka prijeloma. Nakon prijeoperacijskog planiranja učini se otvorena ili zatvorena repozicija ulomaka uz pomoć rendgenskog pojačivača. Nakon postizanja prvobitne dužine radijusa, apliciraju se Schanzovi vijci u II. metakarpalnu kost s dorzoradijalne strane i distalni dio radijusa te se povežu metalnom spojnicom. Moguća je korekcija frakturne pukotine uz kontrolu rendgenskog pojačivača.[19]

Implantacija koštanog presatka dolazi u obzir kod skraćenja radijusa jednakog ili većeg od 5 mm. Indikacije za ovu metodu su nestabilni intraartikularni višeiverni prijelomi s razdorom dorzalnog metafizealnog korteksa te skraćenom dužinom radijusa većom od 3 mm, svi nestabilni prijelomi kod kojih se repozicijom ili drugim operacijskim tehnikama fiksacije nije



Slika 3. *Radiografska mjerenja kao dio preoperativnog planiranja*
Figure 3. *Radiographic measurements as a part of preoperative planning*

dobio zadovoljavajući položaj fragmenata prijeloma te komplicirani prijelomi.[19,21]

Akutne komplikacije operacijskog tretmana su aplikacija alenteza unutar zglobne pukotine, tendinitisi i rupture tetiva, kompresijske i postlezijske neuropatije, kolaps fragmenata, infekcije i drugo, dok su kronične – zaostao deformitet zbog loše sraslog prijeloma, pseudoartroza, smanjenje opsega pokreta, refleksna simpatička distrofija i drugo.[3]

U radu želimo prikazati rezultate nakon kirurškog liječenja prijeloma palčane kosti u tipičnom području s posebnim osvrtom na funkcionalni status liječenoga ručnog zgloba. Analizom su obuhvaćeni bolesnici s FRLT-om na Traumatološkom odjelu Djelatnosti za kirurške bolesti Opće bolnice Varaždin u razdoblju od lipnja 1996. godine do lipnja 2001. godine.

Bolesnici i postupak

U razdoblju od lipnja 1996. god. do lipnja 2001. god., u hitnoj kirurškoj ambulanti naše ustanove obrađeno je više od 1500 bolesnika s dijagnozom FRLT-a. Na kirurškom traumatološkom odjelu, u istom razdoblju, hospitalizirano je 126 bolesnika s tom ozljedom, zbog sumnje na nezadovoljavajući stabilitet prijeloma nakon repozicije i imobilizacije u hitnoj kirurškoj službi. Prema standardnoj klasifikaciji AO-skupine, hospitalizirano je 36 bolesnika s A-tipom prijeloma (20 – A2, 16 – A3), 28 bolesnika s B-tipom prijeloma (12 – B1, 10 – B2, 6 – B3) te 62 bolesnika s C-tipom prijeloma (16 – C1, 34 – C2, 12 – C3) (slika 2.).

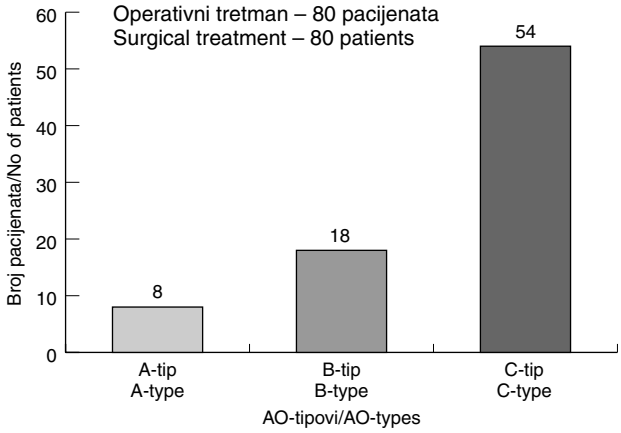
Naša studija bazirala se na evaluaciji rezultata liječenja operiranih bolesnika s FRLT-om u vremenskom rasponu od 1 do 6 mjeseci, od traume do kraja rehabilitacije. Analizirali smo medicinsku dokumentaciju: opći podaci, anamneza, lokalni status, opis operacijskog nalaza i same operacije, prijeoperacijske i poslijeoperacijske rendgenske (CT) slike, karton fizikalne terapije te kliničke nalaze i rendgenske slike s kontrolnih pregleda do kraja liječenja.

Prilikom kontrolnog pregleda prosuđivali smo eventualan zaostali deformitet tretiranoga ručnog zgloba. Tijekom razgovora s bolesnicima oni su subjektivno prosuđivali bolnost, mobilnost i funkciju liječenoga ručnog zgloba. Subjektivnu evaluaciju nadopunili smo objektivnim ocjenjivanjem raspona pokreta u ručnom zglobu, uz pomoć goniometra. Snagu stiska šake mjerili smo koristeći se prilagođenim dinamometrom. Usporedno smo klinički ocjenjivali ručni zglob suprotne, neozlijeđene ruke te uspoređivali razlike prema ozlijeđenome zglobu. Cjelovitu evaluaciju liječenoga ručnog zgloba upotpunili smo praćenjem komplikacija poslijeoperacijskog oporavka. Takvu udruženu evaluaciju prema Gartlandovu i Werleyevu sistemu ocjenjivanja pogreške, modificiranom po Sarmientu,

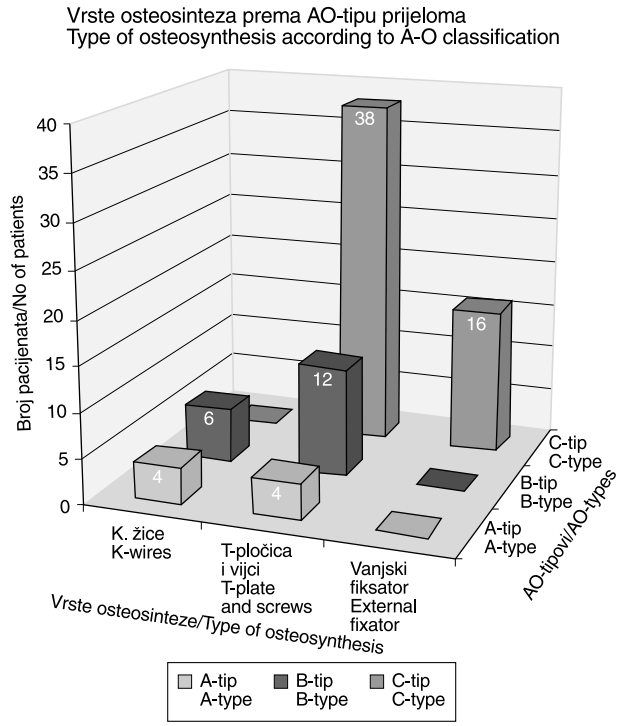
rabili smo u prosuđivanju funkcionalnog statusa liječenoga ručnog zgloba.

Rezultati

Prema AO-klasifikaciji, od 126 bolesnika, hospitalizirano je 36 (29%) bolesnika s A-tipom, 28 (22%) bolesnika s B-tipom te 62 (49%) bolesnika s C-tipom FRLT-a. Konzervativnom metodom repozicije i imobilizacije tretirano je bilo 46 (37%) bolesnika: 28 s A-tipom prijeloma, 10 s B-tipom prijeloma te 8 s C-tipom prijeloma. Operacijskom terapijom zbrinuto je 80 (63%) bolesnika, i to: 8 s A-tipom prijeloma, 18 s B-tipom prijeloma te 54 s C-tipom prijeloma (slika 4.).



Slika 4. *Pregled operiranih pacijenata prema AO-klasifikaciji FRLT-a*
Figure 4. *A review of operated patients according to A-O classification of FRLT*



Slika 5. *Pregled rezultata funkcionalnog statusa liječenoga ručnog zgloba prema Gartlandovu i Werleyevu sistemu ocjenjivanja pogreške, modificiranom po Sarmientu, u odnosu na tip prijeloma prema AO-klasifikaciji*
Figure 5. *A review of results of the functional assessment of the treated wrist according to Gartland and Werley demerit scoring system, as modified by Sarmiento with regard to type of the fracture according to A-O classification*

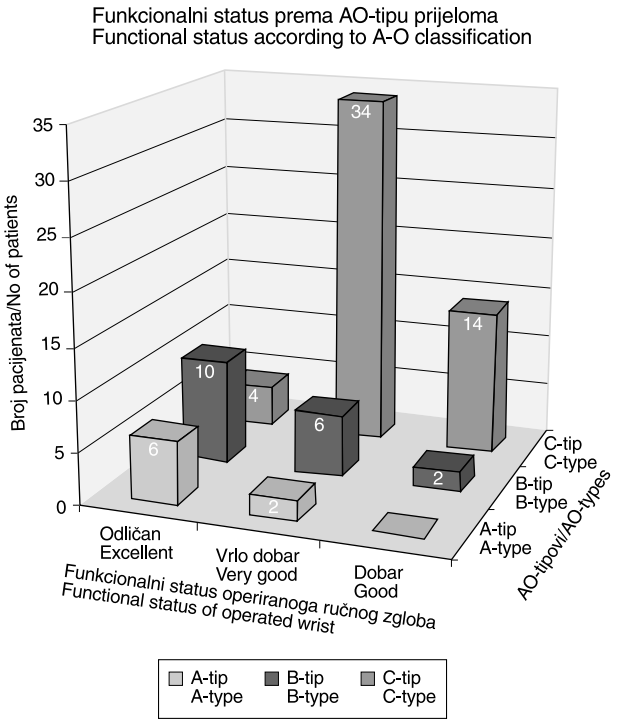
Tablica 1. *Gartland-Werleyev sistem ocjenjivanja pogreške, modificiran po Sarmientu*
Table 1. *Gartland-Werley demerit scoring system, modified by Sarmiento*

	Bodovi Scores
Zaostali deformitet/Residual deformity (0–3 boda/scores)	
Izbočenje ulnarnog nastavka/Protrusion of ulnar extension	1
Zaostao dorzalan nagib/Residual dorsal slope	2
Određeni stupanj iskrivljenosti radijusa Some degree of radial deviation	2–3
Subjektivno prosuđivanje/Subjective judgement (0–5 bodova/scores)	
Odličan: bezbolan, bez ograničenja pokreta i nestabilnosti Excellent: painless, without movement limitation and instability	0
Dobar: povremena bolnost, blago ograničenje pokreta, bez nestabilnosti Good: occasional pain, mild limitation of movement, without instability	2
Slab: povremena bolnost, neka ograničenja pokreta, osjećaj umora ručnog zgloba, bez značajne nestabilnosti, kod pažljivih pokreta blago ograničenje Poor: occasional pain, some limitations of movement, feeling of fatigue of the wrist, without significant instability, in careful movements mild limitation	4
Loš: bolnost, ograničenje pokreta, nestabilnost, aktivnost više ili manje ograničene Bad: pain, limitation of movement, instability, activity more or less limited	6
Objektivno prosuđivanje/Objective judgement (0–5 bodova/scores)	
Gubitak dorzalne fleksije/Loss of dorsal flexion (<45°)	5
Gubitak ulnarne devijacije/Loss of ulnar deviation (<15°)	3
Gubitak supinacije/Loss of supination (<50°)	2
Gubitak pronacije/Loss of pronation (<50°)	2
Gubitak palmarne fleksije/Loss of palmar flexion (<30°)	1
Gubitak radijalne devijacije/Loss of radial deviation (<15°)	1
Gubitak kružnih pokreta/Loss of circular movements	1
Bolnost distalnoga radioulnarnog zgloba Painful distal radioulnar joint	1
Snaga stiska šake (60% prema suprotnoj strani ili manje) Force of hand clench (60% to the opposite side, or less)	1
Komplikacije/Complications (0–5 bodova/scores)	
Osteoartrotske promjene/Osteoarthritic changes	
Minimalne/Minimal	1
Minimalne s bolnošću/Minimal with pain	3
Značajne/Significant	2
Značajne s bolnošću/Significant with pain	4
Teške/Severe	3
Teške s bolnošću/Severe with pain	5
Neurovaskularne komplikacije (n. medianus) Neurovascular complications (n. medianus)	1–3
Loša funkcija prstiju/Poor function of the fingers	1–2
Završni rezultat (raspon pogreške)/Final result (demerit range)	
Odličan/Excellent	0–2
Dobar/Good	3–8
Slab/Poor	9–20
Loš/Weak	>20

U skupini od 80 bolesnika bilo je 48 žena i 32 muškarca. Prosječna dob bolesnika skupine s A-tipom FLRT-a bila je 49 godina, s B-tipom 51 g. te s C-tipom 58 g. Stavimo li u omjer metode osteosinteze i AO-tipove FRLT-a, podaci govore da su u periodu od 5 godina na našem odjelu zatvorenom metodom osteosinteze ulomaka Kirschnerovim žicama obrađena 4 bolesnika s A-tipom i 6 bolesnika s B-tipom prijeloma. Metodom otvorene repozicije i unutarnje osteosinteze pločicom s vijcima obrađena su 4 bolesnika s A-tipom, 12 bolesnika s B-tipom i 38 bolesnika s C-tipom, dok je osteosintezom s pomoću vanj-

Tablica 2. *Gubitak raspona pokreta (uz usporedbu s normalnom-suprotnom, zdravom stranom)*
Table 2. *Loss in range of movement (as compared to normal side)*

	Srednja vrijednost Mean value	Raspon Range
Dorzalna fleksija Dorsal flexion	11,2°	0–50°
Palmarna fleksija Palmar flexion	9,5°	0–60°
Supinacija Supination	8,5°	0–40°
Radijalna devijacija Radial deviation	8,0°	0–30°
Ulnarna devijacija Ulnar deviation	8,5°	0–30°



Slika 6. *Pregled operativnih metoda za tretman pacijenata s FRLT-om u odnosu na tip prijeloma prema AO-klasifikaciji*
Figure 6. *A review of operative methods used for the treatment of patients with FRLT with regard to type of the fracture according to A-O classification*

skog fiksatora obrađeno 16 bolesnika s C-tipom FRLT-a (slika 5.). U tih 80 operiranih bolesnika imali smo kao akutnu komplikaciju aplikaciju alenteze unutar zglobne pukotine u 1 bolesnika.

Rezultate operacijskog liječenja prosuđivali smo prema Gartlandovu i Werleyevu sistemu ocjenjivanja pogreške, modificiranom po Sarmientu, koji procjenu funkcionalnog statusa liječenoga ručnog zgloba temelji na procjenjivanju zaostalog deformiteta, subjektivnoj i objektivnoj evaluaciji te komplikacijama liječenja (tablica 1).

Rezidualni deformitet liječenoga ručnog zgloba zamijećen je u 4 (5%) bolesnika. Dva su imala izbočinu ulnarnog nastavka, jedan je imao zaostao dorzalan nagib ručnog zgloba, dok je jedan imao određeni stupanj iskrivljenosti radijusa. Subjektivnom evaluacijom prema skali od 0 do 6 (0 je odličan rezultat dobiven u pacijenata s bezbolnim i funkcionalno urednim, liječenim ručnim zglobom) srednja je vrijednost bila 1,5.

Objektivno smo, uz pomoć goniometra, prosuđivali gubitak raspona pokreta ručnog zgloba te radili usporedbu sa suprotnom, zdravom stranom. Pri tome smo utvrdili prisutnost manjeg raspona pokreta od pretpostavljenog minimuma za normalnu funkciju ručnog zgloba (prema Gartlandovu i Verleyevu kriteriju) u šesnaest pacijenata (20%). Šest (7,5%) bolesnika imalo je gubitak normalnog raspona dorzalne fleksije, a dva su (2,5%) imala ograničenje pokreta palmarne fleksije. Dva (2,5%) bolesnika imala su ograničenje pokreta supinacije, dok nijedan nije imao ograničenje pronacije. Tri pacijenta (3,8%) imala su ograničenu radijalnu devijaciju, a tri (3,8%) ograničenu ulnarnu devijaciju. Šestero ih je (7,5%) imalo značajan gubitak snage stiska šake, dok je troje (3,8%) imalo zaostalu bolnost ručnog zgloba (tablica 2).

Od komplikacija liječenja, uz minimalne bezbolne osteoartrotske promjene u 10 (12,5%) bolesnika te s prisutnom bolnošću u 2 (2,5%) bolesnika, drugih neurovaskularnih komplikacija ili onih vezanih uz funkciju prstiju nije bilo.

Prema Gartlandovu i Werleyevu sistemu ocjenjivanja pogreške, modificiranom po Sarmientu, kod prosuđivanja funkcionalnog statusa liječenoga ručnog zgloba, kao srednju vrijednost u ispitivanoj skupini bolesnika dobili smo 5,7 (raspon 0–14). Šezdeset i četiri (80%) bolesnika imala su odličan ili dobar rezultat. U toj skupini prema AO-klasifikaciji FRLT-a bilo je svih 8 bolesnika s A-tipom prijeloma, 16 s B-tipom prijeloma te 40 s C-tipom prijeloma. Šesnaest (20%) bolesnika imalo je slab rezultat i od njih su 2 bila iz skupine s B-tipom, a ostali iz skupine s C-tipom FRLT-a. Nismo imali ni jednog bolesnika s lošim rezultatom (slika 6.).

Rasprava i zaključci

U razdoblju od lipnja 1996. godine do lipnja 2001. godine u hitnoj kirurškoj ambulanti naše ustanove obrađeno je više od 1500 bolesnika s dijagnozom FRLT-a. Na kirurškom traumatološkom odjelu, u istom razdoblju, hospitalizirano je 126 bolesnika s tom ozljedom, zbog sumnje na nezadovoljavajući stabilitet prijeloma nakon repozicije i imobilizacije u hitnoj kirurškoj službi, od kojih ih je 80 tretirano operacijski.

Veliki broj hospitaliziranih bolesnika skupine s A-tipom FRLT-a pripisujemo radu mlađih specijalizanata u hitnoj kirurškoj prijamnoj ambulanti kod kojih je razumljiva sumnja na kvalitetu učinjene repozicije i imobilizacije. Takvi pacijenti većinom su drugi hospitalizacijski dan otpuštani kući, uz uredan nalaz kontrolne rendgenske slike ozlijeđenoga ručnog zgloba.

Tretman FRLT-a ovisi o dobi pacijenta te o vrsti i komplikacijama prijeloma.[2] Prema analizi naših podataka u svezi s bolesnicima s FRLT-om, vidljivo je da je težina i kompliciranost prijeloma veća što je prosječna dob bolesnika viša. Karakteristično je za stariju dob da je i manja sila dovoljna da prouzroči teže i kompliciranije traume. Istodobno kod starijih osoba kod kojih profesija ne zahtijeva minucioznu mobilnost ručnog zgloba, a s obzirom na vrstu prijeloma, zadovoljavajuća repozicija uz imobilizaciju predstavljat će adekvatan tretman prijeloma. U mlađih osoba i osoba profesionalno ovisnih o slomljenom ručnom zglobu kriteriji su puno viši te je indikacija za operacijski tretman puno češća.[1,3,4]

Ako je prilikom kliničkog pregleda prezentirana simptomatika ozljede neurovaskularnih ili tetivnih struktura, odnosno nastanak »compartment sindroma«, postavlja se indikacija za hitan operacijski tretman pacijenta s FRLT-om.[1,2]

Indikacija za određenu metodu operacijskog tretmana postavlja se u pacijenata prema tipu prijeloma palčane kosti u tipičnom području. U bolesnika s A i B-tipom FRLT-a nije bilo potrebe za metodom osteosinteze vanjskim fiksatorom s obzirom na to da je stabilnost prijeloma postignuta drugim

dvjema metodama. No, kod bolesnika s C-tipom FRLT-a – nestabilnim, višeivernim, intraartikularnim prijelomima, stabilnost se ovisno o stupnju razdora dorzalnoga metafizealnog korteksa, veličini skraćenja radijusa, potrebi za implantacijom koštanog presatka te eventualnom postojanju kompliciranе frakture, postizala u većem broju pacijenata metodom otvorene repozicije i unutarnje osteosinteze pločicom s vijcima te u manjem broju metodom osteosinteze vanjskim fiksatorom.[1–3]

Prema rezultatima prosuđivanja funkcionalnog statusa operacijski liječenoga ručnog zgloba, vidljivo je da se najbolji rezultati postižu u tretmanu A i B-tipa FRLT-a. No, moderna, kvalitetna koncepcija osteosinteze C-tipa prijeloma također omogućuje dobar postoperacijski funkcionalan status ručnog zgloba te time pridonosi izbjegavanju loših rezultata tretmana FRLT-a.[20]

Iz svega navedenog zaključujemo da je kod bolesnika s FRLT-om indiciran *konzervativan tretman* kod:

– A-tipa – gotovo uvijek – osobito u starijih osoba,
– B-tipa – bez većih pomaka i dislokacija, ako zadovoljava repozicija ulomaka,
– C-tipa – vrlo rijetko – najčešće uz kontraindikaciju za operaciju,

a *operacijski tretman* kod:

– A-skupine i B1-tipa – ako ne zadovoljava repozicija ulomaka ili kod sekundarnih dislokacija,
– B-skupine – vrlo često, osobito u mlađih osoba,
– C-skupine – gotovo uvijek.

FRLT je prijelom koji se prečesto liječi konzervativno s relativno lošim rezultatima. Zbog toga su često potrebni naknadni zahvati u smislu korektivnih osteotomija. Načinom i odabirom tretmana kojim se mi koristimo, uz primjenu rendgenske i CT dijagnostike, adekvatno preoperativno planiranje, kvalitetne kirurške metode osteosinteze te povećanjem iskustva operatera učinili smo oporavak pacijenata s FRLT-om bržim i kvalitetnijim, omogućili visoki stupanj funkcionalnosti liječenog ručnog zgloba, a posttraumatske komplikacije sveli na minimum.

LITERATURA

1. *Fernandez DL.* Fractures of the distal radius. U: Ruedi TP, Murphy WM. AO principles of fracture menagment. Thieme/Stuttgart-New York; 2000, str. 357–77.
2. *Fernandez DL, Jupiter JB.* Fractures of the distal radius. U: Saffar P, Cooney WP. Fractures of the distal radius. Martin Dunitz Ltd/London; 1995, str. 104–17.
3. *Hančević J, Jantoljak T, Mikulić D.* Lomovi i iščašenja palčane kosti u tipičnom području. U: Hančević J, Jantoljak T, Mikulić D, Žanić Jantoljak D, Korač Ž. Lomovi i iščašenja. Naklada Slap/Jastrebarsko; 1998, str. 250–7.
4. *Hastings H, Lebovic SJ.* Indication and techniques of open reduction. Internal fixation of distal radius fractures. Orthop Clin North Am 1993;24: 309–26.
5. *Ring D.* Prospective multicenter trial of a plate for dorsal fixation of distal radius fractures. J Hand Surg 1997;22-A:777–84.
6. *Cole RJ.* Radiographic evaluation of osseous displacement following intra-articular fractures of the distal radius. J Hand Surg 1997;22-A:792–800.
7. *Sprenger TR.* Anterior margin articular fractures of the distal radius. J Orthop Trauma 1993;7:6–10.
8. *Roysam GS.* The distal radio-ulnar joint in Colle's fracture. J Bone Joint Surg 1993;75-B:58–60.
9. *Helm RH, Tonkin MA.* The Chafeur's fracture: simple or complex? J Hand Surg 1992;17-B:156–9.
10. *De Oliveira JC.* Barton's fractures. J Bone Joint Surg 1973;55-A:586–94.
11. *Louis DS.* Barton's and Smith's fractures. Hand Clin 1988;4:399–402.
12. *Melone CP Jr.* Open treatment for displaced articular fractures of the distal radius. Clin Orthop 1986;202:103–11.
13. *Solgaard S.* Classification of distal radius fractures. Acta Orthop Scand 1985;56:249–52.
14. Fracture of the distal radius: classification of treatment and indications for external fixation (editorial). Injury 1994;25(Suppl4):S-D14–25.
15. *Walton NP, Brammar TJ, Hutchinson J, Raj D, Coleman NP.* Treatment of unstable distal radial fractures by intrafocal, intramedullary K-wires. Injury 2001;32(5):383–9.
16. *Trumble TE.* Intrafocal (Kapandji) pinning of distal radius fractures with or without external fixation. J Hand Surg 1998;23-A:No3,381.
17. *Fitoussi BF.* Treatment of displaced intra-articular fractures of the distal end of the radius with plate. J Bone Joint Surg 1992;79-A:No9,1303.
18. *Becton JL.* Use of an internal fixator device to treat comminuted fractures of the distal radius fractures. Am J Surg 1998;619.
19. *McKenna J, Harte M, Lunn J, O'Bierne J.* External fixation of distal radial fractures. Injury. 2000;31(8):613–6.
20. *Raunest J, Rhose A, Derra.* Limits and options of the external transfixation in fractures of the distal radius. Aktuelle Traumatologie. 1997;1:26–30.
21. *Kapoor H, Agarwal A, Dhaon BK.* Displaced intra-articular fractures of distal radius: a comparative evaluation of results following closed reduction, external fixation and open reduction with internal fixation. Injury 2000;31(8):613–6.

Vijesti
News

12. Tečaj iz kliničke mikrobiologije za liječnike i medicinske sestre

»Sprečavanje bolničkih infekcija u bolesnika na strojnoj ventilaciji«

Organizator: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju, Referentni centar za kontrolu bolničkih infekcija, KBC Zagreb, Medicinski fakultet Zagreb.

Mjesto i vrijeme održavanja: Zagreb, Hrvatski liječnički dom, 29. 09. – 02. 10. 2003.

Kotizacija: 800 kn za liječnike specijaliste i 400 kn za liječnike specijalizante i medicinske sestre.

Kontakt osoba: Prim. dr. Vesna Tripković, Klinički bolnički centar Zagreb,
tel./faks: 01/2312-127; faks: 01/492 0026; E-mail: v.b.tripkovic@email.hinet.hr.

Pregledi
Reviews

BRONHOALVEOLARNA LAVAŽA

BRONCHOALVEOLAR LAVAGE

JASNA TEKAVEC-TRKANJEC, TATJANA PEROŠ-GOLUBIČIĆ,
SILVANA SMOJVER-JEŽEK, MARIJA ALILOVIĆ*

Deskriptori: Bronhoalveolarna lavaža; Bronhoalveolarni lavat – citologija, mikrobiologija; Plućne bolesti – dijagnostika

Sažetak. Bronhoalveolarna lavaža (BAL) bronhoskopska je tehnika koja omogućava analizu perifernih dijelova plućnog parenhima. Istraživanja staničnih i nestaničnih komponenata lavata tijekom posljednjih dvadeset godina dala su važna saznanja o patogenezi pojedinih bolesti i omogućila široku primjenu ove tehnike u dijagnostici infekcija i intersticijskih plućnih bolesti. Bronhoalveolarna lavaža, kao relativno sigurna i niskoinvazivna tehnika, danas ima važnu primjenu u dijagnostici plućnih infiltrata u imunokompromitiranih bolesnika. U pojedinih bolesnika s alveolarnom proteinozom BAL se rabi i kao terapijska metoda. U ovom radu opisan je postupak izvođenja bronhoalveolarne lavaže, način obrade lavata, interpretacija nalaza i dijagnostičko značenje u bolestima plućnog parenhima.

Descriptors: Bronchoalveolar lavage; Bronchoalveolar lavage fluid – cytology, microbiology; Lung diseases – diagnosis

Summary. Bronchoalveolar lavage (BAL) is a bronchoscopic technique that reveals specific insight in the distal parts of lung parenchyma. During the past twenty years, research of cellular and extracellular bronchoalveolar profiles gave important information on pathogenesis of some pulmonary disorders, promoting this technique as a diagnostic tool in pulmonary infections and interstitial lung diseases. Bronchoalveolar lavage is a safe, well-tolerated and suitable diagnostic procedure in immunocompromised patients. The patients with alveolar proteinosis gain therapeutic benefit of bronchoalveolar lavage. In this article we described technical notes, sampling, storage, cellular and noncellular analyses of bronchoalveolar lavage, including interpretation of results and significance in pulmonary diseases.

Liječ Vjesn 2003;125:145–150

Bronhoalveolarno ispiranje ili lavaža postupak je koji omogućava dobivanje staničnih i nestaničnih komponenata iz perifernog, bronhoalveolarnog dijela respiratornog sustava. Postupak označava ispiranje određenog segmenta plućnog parenhima izotoničnom otopinom natrijeva klorida, a rabi se u dijagnostici niza plućnih bolesti.

Bronhoalveolarno ispiranje je prvi put učinjeno u bolnici Yale još 1922. godine kao terapijski postupak smanjenja obilne alveolarne sekrecije nakon trovanja fozgenom.[1] Sljedećih godina ispiranje se sporadično primjenjivalo kao terapijski postupak u bolesnika s cističnom fibrozom, alveolarnom mikrolitijazom, alveolarnom proteinozom i lipoidnom pneumonijom.[2]

Otkriće i primjena fiberoptičkoga fleksibilnog bronhoskopa 1968. godine promovirali su bronhoskopiju kao nisko invazivnu metodu i omogućili veću primjenu bronhoalveolarnog ispiranja, prvo u istraživačke, a kasnije i u dijagnostičke svrhe. Bronhoalveolarno ispiranje relativno je siguran i jednostavan postupak, sa širokom dijagnostičkom primjenom, pa stoga 80-ih godina prošlog stoljeća postaje jedna od najpopularnijih bronhoskopskih metoda u nizu bolesti plućnog parenhima. Engleski naziv ove metode je *bronchoalveolar lavage,* iz čega je izvedena uobičajena kratica BAL, a koju ćemo i mi u daljnjem tekstu rabiti. U Klinici za plućne bolesti Jordanovac BAL se rutinski primjenjuje od 1987. godine.

Dijagnostička lavaža danas ima najčešću primjenu u različitim bolestima plućnog parenhima. Često se izvodi u istom aktu s transbronhalnom biopsijom pluća kao komplementarna metoda. Prednost pred biopsijskim endoskopskim tehnikama jest da je lavat reprezentativan uzorak dobiven s veće površine plućnog parenhima, pa time daje uvid u stanje svih respiratornih jedinica distalno od zaglavljivanja bronhoskopa. Važno je znati da i u slučajevima kada analiza lavata nije dijagnostička, ona uz druge nalaze može potvrditi ili isključiti sumnju na određenu bolest.[3] Zbog širokih mogućnosti obrade ispirka, BAL se danas često rabi u *istraživačke svrhe,* ne samo u bolestima plućnog parenhima nego i dišnih putova (bronhalna astma, KOPB).[4] Relativno rijetko lavaža se rabi i u *terapijske svrhe* u bolesnika s alveolarnom proteinozom.

Tehnika bronhoalveolarne lavaže

Priprema bolesnika jednaka je onoj za fleksibilnu bronhoskopiju. Adekvatna lokalna anestezija glasnica, dušnika i bronha u kojem se planira ispiranje važna je za kvalitetu BAL-a jer kašalj povećava mogućnost ozljede bronhalne sluznice, a lavat ima povećanu primjesu bronhalne, na štetu alveolarne komponente.[5]

Bronhoskopija, a osobito BAL, dovode do prolaznog sniženja parcijalnog tlaka kisika u krvi (PaO_2) pa to treba uzeti u obzir u respiratorno insuficijentnih bolesnika i osigurati monitoring pulsnim oksimetrom i po potrebi oksigenaciju putem nosnog katetera. Posebnu pažnju valja obratiti premedikaciji astmatičara i bolesnika s hiperreaktivnom bronhalnom sluznicom, u kojih se tijekom lavaže može razviti bronhospazam. Takvim bolesnicima preventivno treba dati inhalacijske β_2-agoniste i kortikosteroide (koji se po potrebi mogu dati i parenteralnim putem).[5]

* **Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«** (mr. sc. Jasna Tekavec-Trkanjec, dr. med.; doc. dr. sc. Tatjana Peroš-Golubičić, dr. med.; mr. sc. Silvana Smojver-Ježek, dr. med.; Marija Alilović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. J. Tekavec-Trkanjec, Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«, Jordanovac 104, 10000 Zagreb

Primljeno 2. srpnja 2002., prihvaćeno 22. svibnja 2003.

Upotreba atropina, radi smanjenja bronhalne sekrecije, još je dvojbena. Neki autori preporučuju takvu premedikaciju, dok drugi smatraju da je njezin učinak upitan.[5,6]

Mjesto i način ispiranja

Ako se radi o difuznim promjenama u plućnom parenhimu, preporučljivo je ispirati područje srednjeg režnja ili lingule.[7] Ako se BAL rabi u dijagnostici lokaliziranih, solitarnih plućnih promjena ili nodusa, ispire se segment ili supsegment u kojem se infiltrat nalazi. Položaj bolesnika tada treba prilagoditi anatomskim zahtjevima, pa je za ispiranje gornjih režnjeva preporučljivo da bolesnik bude u ležećem bočnom položaju.

Rabi se tzv. tehnika zaglavljivanja (engl. wedge), što znači da se vrh bronhoskopa zaglavi u bronh segmenta u kojem planiramo ispiranje. Izbor generacije bronha ovisi o anatomskim karakteristikama, ali i o širini bronhoskopa. Zaglavljivanje u manjim bronhima može uzrokovati kolaps dišnog puta pri aspiraciji, dok pri ispiranju bronha većeg kalibra povećava mogućnost dobivanja neadekvatnog uzorka s većom količinom bronhalnog epitela.

Volumen tekućine, aspiracija i pohrana lavata

Najveće tehničke varijacije u provođenju bronhoalveolarne lavaže odnose se na volumen instilirane fiziološke otopine. U tom pitanju nije postignut konsenzus. Američki autori pretežno rabe ukupno 100 ml tekućine koju instiliraju u 5 navrata po 20 ml.[2] Europsko respiratorno društvo preporučuje 200 ml (4×50 ml),[7] a za biokemijsku analizu nestanične komponente lavata 240 ml tekućine (4×60 ml).[8] Čini se da ovakve metodološke varijacije ipak nisu problem u usporedbi rezultata, jer su dosadašnja istraživanja pokazala da je stanična komponenta lavata, bar u zdravih dobrovoljaca, podjednaka nakon 100 i 250 ml instilirane tekućine.[9] U respiratorno insuficijentnih i/ili imunokompromitiranih bolesnika, u kojih se BAL najčešće izvodi radi mikrobiološke analize, volumen instilirane tekućine ne bi trebao biti veći od 100 ml (5×20).

Sadržaj se aspirira pod negativnim tlakom od 25 do 100 mmHg. Viši negativni tlak uzrokuje kolaps bronha, oštećenje i krvarenje bronhalne sluznice. Uobičajeni volumen aspiriranog sadržaja iznosi oko 50% (±10%) instilirane tekućine i potrebno ga je ubilježiti u nalazu.

Aspirirani sadržaj prikuplja se u zatvoreni sistem u plastičnu vrećicu ili silikoniziranu staklenu bocu. Preporuke za uporabu infuzijskih sistema s mrežicom, radi filtriranja bronhalne sluzi, još nisu usklađene. U nekim centrima izbjegavaju takav način filtriranja lavata zbog bojazni da se tako gube stanični, ali i neki nestanični elementi.[10]

Sve gore navedene preporuke odnose se na bronhoalveolarnu lavažu u odraslih bolesnika. Način izvođenja ove pretrage u djece je drugačiji a preporuke su detaljno navedene u dokumentu radne grupe za BAL Europskoga respiratornog društva.[11]

Izgled lavata

Važno je obratiti pažnju na izgled i boju lavata. U nepušača lavat je bijel i lagano zamućen. U pušača je zamućen i sivkast. U bolesnika koji su bili eksponirani ugljenim česticama (dugotrajno) ili barutnim česticama (kratkotrajno) lavat je tamniji, a na dnu posude se ubrzo natalože antrakotične čestice. U akutnoj alveolarnoj hemoragiji svaka sljedeća aspirirana frakcija lavata je sve hemoragičnija. U kroničnoj alveolarnoj hemoragiji lavat je smeđe-narančast.

Gusti bijeli lavat, koji katkad otežava aspiraciju kroz radni kanal bronhoskopa, upućuje na mogućnost alveolarne proteinoze. U reakciji sa Schiffovim reagensom poprima crvenu boju. Takav lavat katkad se može naći i u limfoproliferativnim bolestima.[12]

Obrada lavata

Dobiveni lavat potrebno je što prije obraditi, jer inače stanična komponenta gubi vijabilnost i postaje neprikladna za analizu.

Odmah nakon završene pretrage odvaja se manja količina lavata za mikrobiološke pretrage. Ukupan broj stanica u lavatu određuje se hemocitometrom ili brojenjem stanica u Bürker-Tierckovoj komori.[7] Nakon filtriranja i uklanjanja sluzi, tekućina se centrifugira 10 minuta u običnoj centrifugi na 1500 okretaja. Time se odvaja stanični talog za citološku i imunocitokemijsku analizu od supernatanta koji je pogodan za biokemijsku i imunološku analizu.[8,13]

Citološki preparati rutinski se boje po May-Grünwald-Giemsinoj metodi. Stanice se analiziraju kvalitativno i kvantitativno, a broj pojedinih stanica izražava se u postotku. Ako postoji više od 5% stanica bronhalnog epitela, uzorak nije prikladan za dijagnostiku intersticijskih plućnih bolesti.[7]

Stanični sastav BAL-a razlikuje se u zdravih pušača i nepušača.[3] Na tablici 1. prikazane su normalne vrijednosti staničnog sastava lavata koje se rabe u Klinici za plućne bolesti Jordanovac. Povišen postotak pojedinih stanica u lavatu upućuje na alveolitis.

Tablica 1. *Normalne vrijednosti staničnih komponenata u lavatu*
Table 1. *Normal values of cellular bronchoalveolar fluid profile*

	Nepušači Nonsmokers	Pušači Smokers
Alveolarni makrofazi Alveolar marcophages	85–95%	90–95%
Limfociti/Lymphocytes	7,5–12,5%	3,5–7,5%
Neutrofili/Neutrophils	<2%	<2,5%
Eozinofili/Eosinophils	<1%	<1%
Plazma-stanice/Plasma cells	0	0
Mastociti/Mast cells	<1%	<1%
Omjer CD4/CD8 CD4/CD8 ratio	2,2–2,8	0,7–1,8

Kvalitativna citodijagnostika uključuje detekciju malignih stanica, mikroorganizama i anorganskih sastojaka. Moguća je dodatna obrada, ovisno o staničnom sastavu i indikaciji koju postavljaju citolog i kliničar. Za detekciju *Pneumocystis carinii* potrebno je obojiti svježe razmaze brzim bojenjem po Papanicolaou i Kwik-Diffu. Naknadno je moguće obojiti razmaze na siderofage (berlinsko modrilo) i nestanični eksudat u alveolarnoj proteinozi (PAS).[14]

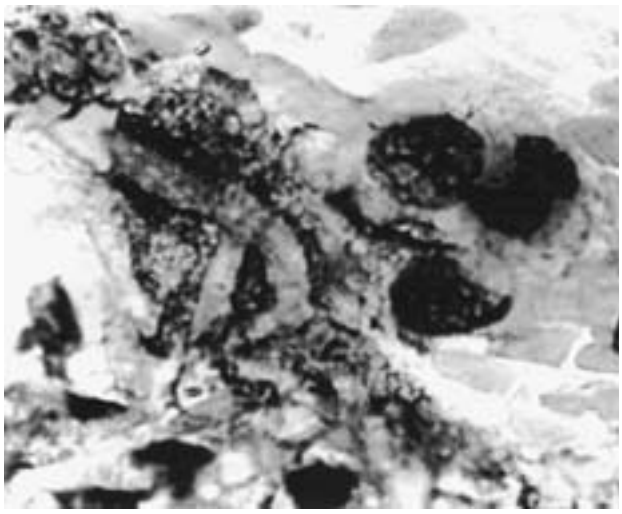
Subpopulacije stanica određuju se protočnim citometrom ili imunocitokemijskom obradom razmaza. Metoda protočne citometrije je brza i jednostavna, ali se izvodi samo na svježem lavatu, a potrebna je dodatna oprema laboratorija. Imunocitokemijska obrada razmaza je dugotrajnija i komplicirana (osobito u tehnici dvostrukog bojenja), ali je osjetljivija i izvrsno prikazuje morfologiju stanica. Izvodi se na nativnim razmazima koji mogu biti stari do tjedan dana. S obzirom na komplementarnost idealno je kombinirati obje metode.

Dijagnostička primjena bronhoalveolarne lavaže

BAL kao dokazna metoda

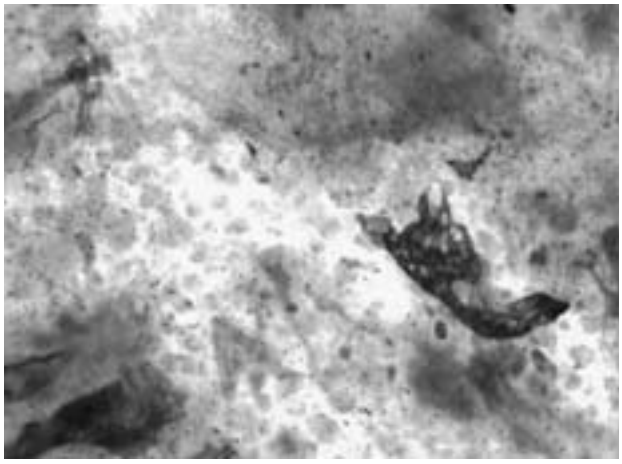
Infekcije

Bronhoalveolarna lavaža pokazala se izuzetno korisnom u dijagnostici plućnih infekcija, a zbog niske invazivnosti primjenjiva je u imunokompromitiranih bolesnika. Budući da se ispire cijeli plućni segment ili supsegment, osjetljivost je znatno



Slika 1. *Gljivna hifa nalik na aspergilus, okružena upalnim stanicama i nekrotičnim detritusom. Kultivacijom BAL-a na Sabouraudovu agaru identificirana je gljiva Pseudallescheria boydii. BAL, MGG, povećanje 1000×*

Figure 1. *Aspergillus-like hifa surrounded by inflammatory cells and necrosis. In the BAL fluid culture on Sabouraud's agar grew colonies of Pseudallescheria boydii. BAL fluid, MGG, 1000×*



Slika 2. *Pneumocystis carinii. Nakupine i pojedinačne ciste s trofozoitima. Mikrolavat, Kwik-Diff, povećanje 1000×*

Figure 2. *Pneumocystis carinii. Accumulations and solitary cysts with basophilic amorphous trophozoites. Microlavage, Kwik-Diff, 1000×*

viša u odnosu na dvostruko protektiranu četkicu koja se smatra »zlatnim« standardom u detekciji uzročnika infekcije. Ispitivanja su pokazala da je specifičnost pretrage u bolesnika s nozokomijalnim pneumonijama jednaka onoj s protektiranom četkicom.[15]

Mikrobiološkom kultivacijom BAL-a moguće je dijagnosticirati praktički sve bakterijske pneumonije.

BAL je korisna metoda u identifikaciji gljiva, međutim za ubikvitarne kvasnice i plijesni (npr. *Candida spp.* i *Aspergillus spp.*) ne može se sa sigurnošću razlučiti da li se radi o invazivnoj mikozi ili o kolonizaciji (slika 1). Za dokaz invazije u plućno tkivo potreban je histološki nalaz. Usprkos tomu, BAL je i u takvim slučajevima nezamjenjiva metoda za kultivaciju i identifikaciju gljive te u praćenju učinka terapije.[16] Za razliku od plijesni i kvasnica, infekcija sa *Pneumocystis carinii* dokazuje se i u citološkim materijalima bojenjem po Papanicolaou, Kwik-Diffu i/ili metenamin-silver metodi (slika 2). Jedan od dokaza histoplazmoze jest citološki nalaz sitnih spora unutar povećanih makrofaga.[17]

Neki virusni uzročnici mogu se dijagnosticirati citološkim pregledom. Specifične promjene na stanicama uzrokuju herpes simplex virus (povećanje stanica, multinukleacija s utiskivanjem jezgara, velika inkluzijska eozinofilna tjelešca), virus morbila (multinukleacija stanice i pojava inkluzija) i citomegalovirus (velike eozinofilne inkluzije u jezgri stanica).

Pojedine parazitarne bolesti također se mogu dijagnosticirati mikroskopskim pregledom nativnog preparata, kao što su kukice i skoleksi ehinokoka te ličinke nematoda.

Zloćudne bolesti

Bronhoalveolarnom lavažom moguće je dijagnosticirati primarne i sekundarne karcinome plućnog parenhima, pod uvjetom da stanice eksfoliraju. U tom slučaju manje je bitno da li se radi o difuznim (bronhoalveolarni karcinom, limfangitis carcinomatosa) ili solitarnim perifernim plućnim infiltratima (metastaze, adenokarcinom).[5] U dijagnostici plućnih manifestacija limfoproliferativnih bolesti BAL nije dokazana metoda.

Histiocitoza Langerhansovih stanica

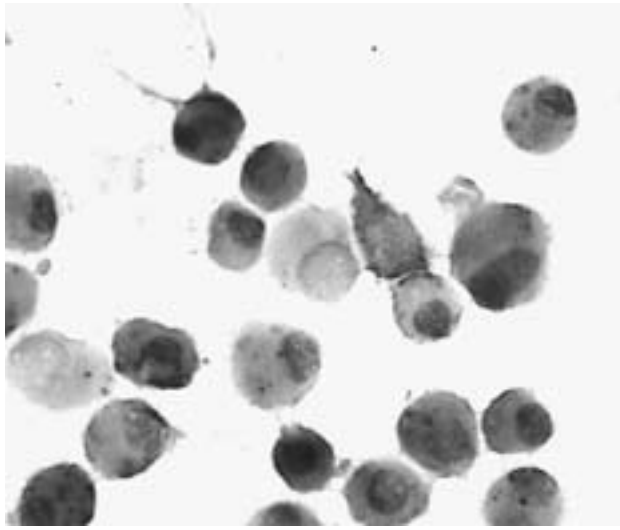
Imunocitokemijskom metodom moguće je u lavatu detektirati CD1a-pozitivne Langerhansove stanice (slika 3). Ove stanice mogu se naći u malom broju i u zdravih pušača. Više od 5% CD1a-pozitivnih stanica u adekvatnom lavatu dokaz je histiocitoze.[3]

Alveolarna proteinoza

Dijagnostički je nalaz nakupina lipoproteinskog materijala koji se po May-Grünwald-Giemsi boji bazofilno, a po PAS-u crvenkasto-ljubičasto.[3,15]

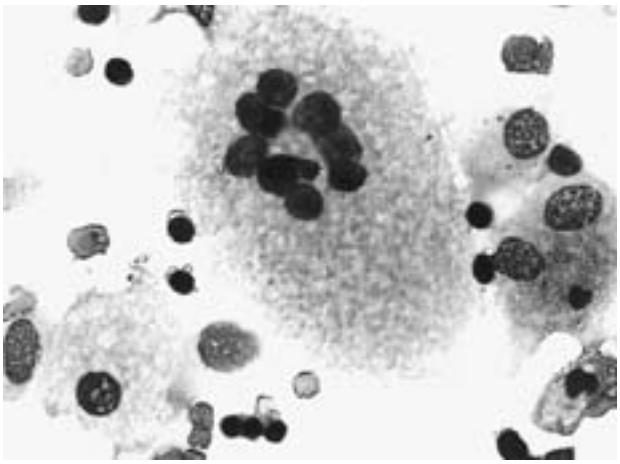
Gigantocelularni pneumonitis (pneumokonioza teških metala)

Pri visokoj ekspoziciji kobaltu i volframu u plućnom parenhimu nastaju bizarne orijaške multinuklearne stanice, koje ima-



Slika 3. *CD1a-pozitivna stanica među makrofazima u histiocitozi Langerhansovih stanica. Karakteristični oblik Langerhansove stanice slabo je uočljiv u rutinskom bojenju po MGG-u (May-Grünwald-Giemsa). BAL, imunocitokemijsko bojenje, povećanje 400×*

Figure 3. *CD1a positive cell with in Langerhans' histiocytosis. Its characteristic shape is slightly visible in rutine MGG staining. BAL, immunocytochemistry, magnification 400×*



Slika 4. *Izrazito veliki, fino vakuolizirani multinuklearni fag u lavatu bolesnice s gigantocelularnim pneumonitisom (GIP). BAL, MGG, povećanje 400×*

Figure 4. *Large, multinucleate macrophage with fine vacuoles in the BAL fluid of patient suffering from giant-cell pneumonitis (GIP). BAL, MGG, magnification 400×*

ju takozvani kanibalistički izgled »stanice u stanici« (slika 4). Elektronskom mikroskopijom u alveolarnim makrofazima mogu se naći čestice volframa i titanija, rjeđe kobalta. Orijaške stanice češće se nalaze u bioptičkom materijalu, a rjeđe u lavatu, međutim toliko su karkateristične za pneumokoniozu teških metala da dokazuju bolest čak i u slučajevima kada ekspozicija nije sa sigurnošću dokazana.[18]

BAL kao pomoćna dijagnostička metoda

U dijagnostici niza bolesti od velike je važnosti tip alveolitisa. Stanični sastav BAL-a nema dokaznu vrijednost, ali je važan pomoćni dijagnostički kriterij.

Limfocitni alveolitis

O limfocitnom alveolitisu govorimo kada u staničnoj komponenti lavata nalazimo više od 15% limfocita (slika 5). Ovaj tip alveolitisa karakterističan je za hipersenzitivni pneumonitis, sarkoidozu i limfocitnu intersticijsku pneumoniju (LIP), a može se naći i u limfoproliferativnim bolestima, nekim plućnim bolestima uzrokovanim lijekovima, u ranom stadiju postiradijacijskog pneumonitisa, Crohnovoj bolesti i Sjögrenovu sindromu.

Akutni i subakutni hipersenzitivni pneumonitis karakteriziran je izrazito burnim limfocitnim alveolitisom s udjelom limfocita višim od 50%. Limfocitni alveolitis nastaje već 72 sata nakon izlaganja antigenu. Prevladavaju supresorski T-limfociti, pa je omjer CD4/CD8 nizak (manji od 1). Ovakav stanični sastav lavata toliko je specifičan za hipersenzitivni pneumonitis da se danas, uz karakteristične anamnestičke podatke i kliničku sliku, smatra jednim od dokaznih kriterija.[19]

Sarkoidoza je također karakterizirana više ili manje burnim limfocitnim alveolitisom, ali s prevagom pomoćničkih T-limfocita, pa je omjer CD4/CD8 visok. Uz karakterističnu kliničku sliku, omjer CD4/CD8 viši od 3,5 ima visoku dijagnostičku specifičnost. U aktivnoj sarkoidozi katkad se u lavatu nalaze i elementi kronične granulomske reakcije kao što su nakupine epiteloidnih stanica i multinuklearne orijaške stanice Langhansova tipa.[3]

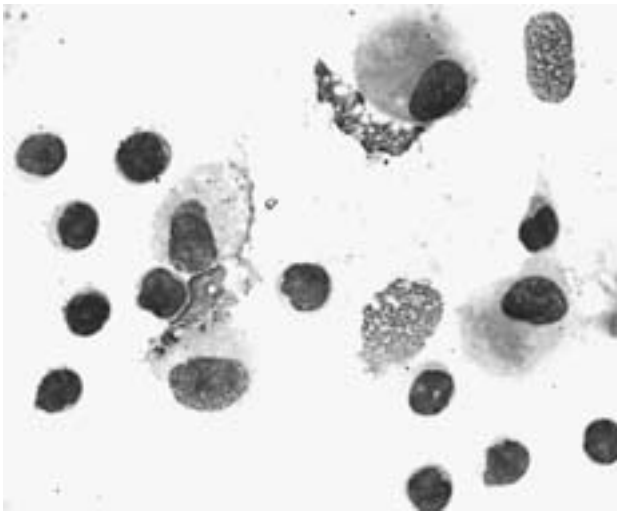
Podjednak stanični sastav BAL-a kao u sarkoidozi nalazi se u beriliozi – profesionalnoj bolesti uzrokovanoj ekspozicijom beriliju.

Neutrofilni alveolitis

Udio neutrofila u lavatu veći od 5%, bez povišenja ostalih staničnih komponenata, naziva se neutrofilni alveolitis. Ovaj tip alveolitisa nalazimo u bakterijskim upalama, idiopatskoj plućnoj fibrozi, reumatskom pluću, sklerodermiji, akutnoj intersticijskoj penumoniji i svim stanjima koja dovode do difuznog alveolarnog oštećenja (kasni oblik postiradijacijskog pneumonitisa, plućne manifestacije nekih lijekova, toksični pneumonitis uzrokovan kemijskim sredstvima).[3,20] Neutrofilni alveolitis nespecifičan je nalaz i mora biti interpretiran u sklopu ostalih nalaza i kliničke slike.

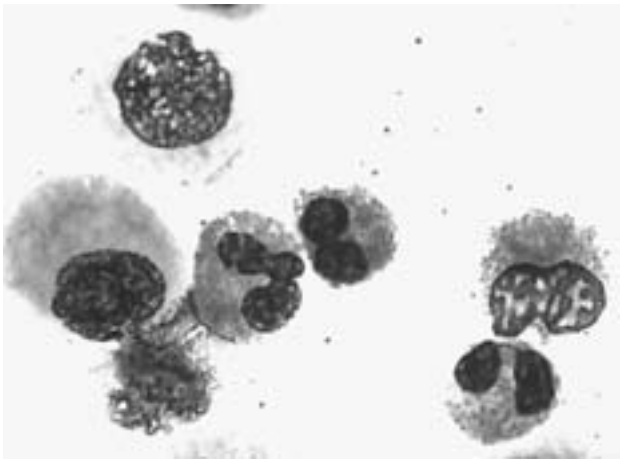
Eozinofilni alveolitis

Eozinofilni alveolitis nalazimo u parazitarnim bolestima, alergijskim bronhopulmonalnim gljivnim bolestima, kroničnoj eozinofilnoj pneumoniji, Churg-Straussovu sindromu (slika 6), plućnim manifestacijama ulceroznog kolitisa i nekih kolagenovaskularnih bolesti te eozinofilnim infiltratima uzrokova-



Slika 5. *Limfocitni alveolitis u hipersenzitivnom pneumonitisu (68% limfocita) BAL, MGG, povećanje 400×*

Figure 5. *Lymphocytic alveolitis in hypersensitive pneumonitis (lymphocyte count 68%). BAL, MGG, magnification 1000×*



Slika 6. *Eozinofilni alveolitis u lavatu bolesnice s Churg-Straussovim sindromom (73% eozinofila). BAL, MGG, povećanje 400×*

Figure 6. *Eosinophilic alveolitis in BAL fluid of the patient with Churg-Strauss syndroma (eosinophyl count 50%). BAL, MGG, magnification 1000×*

nim lijekovima. Nalaz lavata je nespecifičan, iako sužava diferencijalnu dijagnozu. Pri interpretaciji nalaza valja imati na umu da će u lavatu bolesnika s alergijskom astmom eozinofili biti povišeni čak i u odsutnosti neke druge plućne bolesti. Katkad je blaži eozinofilni alveolitis popratni nalaz malignih plućnih bolesti. Stoga se smatra da je za dijagnozu eozinofilnih plućnih sindroma potrebno više od 25% eozinofila u lavatu.[21]

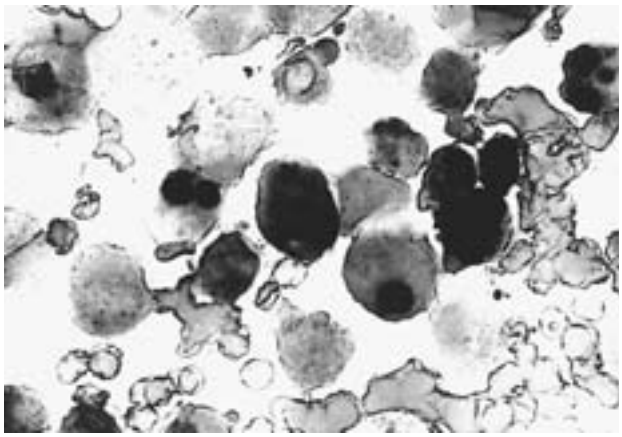
Miješani alveolitis

Povećanje udjela više staničnih populacija u lavatu naziva se miješani alveolitis. Ovaj tip alveolitisa nalazimo u idiopatskim intersticijskim pneumonijama kao što su bronhiolitis obliterans s organiziranom pneumonijom (BOOP), celularni oblik nespecifične intersticijske pneumonije (NSIP) i deskvamativna intersticijska pneumonija (DIP). Nalaz lavata koristan je u diferencijalnoj dijagnostici, ali nema dokazanu vrijednost jer se ovaj tip alveolitisa može naći i u nekim plućnim infekcijama (tuberkuloza), Wegenerovoj granulomatozi te sekundarnom BOOP-u uzrokovanom lijekovima i zračenjem.[20]

Siderofazi – plućni hemoragijski sindromi

Pri svakom, pa i minimalnom alveolarnom krvarenju, ekstravazirani eritrociti se raspadaju u alveolama, a slobodni hemoglobin se transformira u hemosiderin – pigment žuto-smeđe boje. Hemosiderin fagocitiraju makrofazi koji poprimaju boju fagocitiranog pigmenta pa postaju siderofazi. U alveolama ih nalazimo 48–50 sati nakon početka krvarenja. Ovisno o plućnom i mukocilijarnom klirensu, moguće ih je naći u BAL-u još 2 do 4 tjedna nakon prestanka krvarenja.[22] U preparatima bojenim berlinskim modrilom siderofazi se prikazuju kao stanice ispunjene tamnoplavim pigmentom. Za dijagnozu plućne hemoragije, uz postotak siderofaga veći od 90%, važan je i intenzitet hemosiderinskog sadržaja (slika 7).

Pri akutnom alveolarnom krvarenju u lavatu bit će manje siderofaga, a više eritrofaga i slobodnih eritrocita.[12]



Slika 7. *Siderofazi u lavatu bolesnika s alveolarnom hemoragijom. BAL, berlinsko modrilo, povećanje 400×*

Figure 7. *Hemosiderin-laden macrophages in the BAL fluid of patient suffering from alveolar haemorrhage. BAL, Prussian blue, magnification 400×*

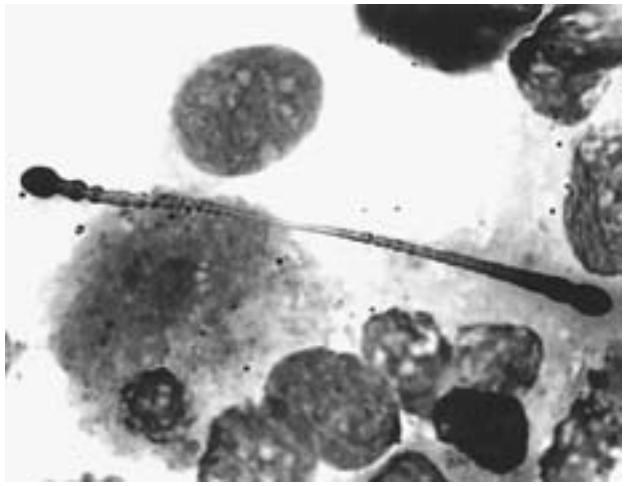
Alveolarna hemoragija može biti simptom niza bolesti (idiopatska hemosideroza, Good-Pastureov sindrom, kapilaritis u sistemskom eritemskom lupusu, Wegenerovoj granulomatozi, poremećaj koagulacije, abuzus kokaina, hemoragija uzrokovana lijekovima, invazivne gljivne infekcije, plućni infarkt, difuzne maligne plućne bolesti itd.). Stoga je BAL dokazna metoda za sindrom alveolarne hemoragije, ali ne i za bolest koja ga je uzrokovala.

Lipidofazi

Vakuolizirani, pjenušavi makrofazi ispunjeni sitnim kapljicama masti nazivaju se lipidofazi. Rutinskim bojenjem prikazuju se sitne sivo-smeđaste vakuole, koje su pod imerzijskim povećanjem bezbojne, ali se identificiraju bojenjem na lipide (oil redO).[14] Ovakve stanice nalazimo u lipoidnoj pneumoniji, koja je posljedica aspiracije uljnih preparata. Međutim, slični pjenušavi makrofazi s lizosomskim inkluzijama fosfolipida nalaze se i u tzv. amiodaronskim plućima kao posljedica toksičnosti amiodarona.[23]

Nestanične komponente BAL-a

U BAL-u se mogu naći prava azbestna tjelešca koja upućuju na ekspoziciju azbestu (slika 8). Pseudoazbestna tjelešca formiraju se oko kristala talka, stakla i ugljene prašine. Polarizacijskim faznim mikroskopom i rendgenskim mikroanalizama BAL-a moguće je detektirati kristale talka i silicijeva dioksida.[14,17]



Slika 8. *Azbestno tjelešce. BAL, MGG, povećanje 1000×*

Figure 8. *Ferruginous body (Asbestos body). BAL, MGG, magnification 1000×*

BAL kao istraživačka metoda

Nestanični dio lavata sadržava albumin, imunoglobuline, citokine, prostaglandine, lipide surfaktanta i fosfolipide, faktore komplementa i enzime. Valja pretpostaviti da se količina i omjer ovih komponenata mijenjaju u pojedinim bolestima i fiziološkim stanjima. Nedostatak tzv. zlatnog standarda referentnih vrijednosti nestaničnih sastojaka i nemogućnost usporedbe razlozi su što većina analiza nestaničnog dijela lavata još nema široku rutinsku primjenu. Stoga analize supernatanta lavata za sada uglavnom ostaju u domeni eksperimentalne medicine.

Za sada se u kliničkoj praksi sporadično analiziraju paraproteini pri sumnji na plućnu lokalizaciju plazmocitoma i pojedinih limfoma. Također je primijećeno da su u bolesnika s hipersenzitivnim pneumonitisom povišene vrijednosti imunoglobulina u odnosu na plazmu, što bi eventualno u budućnosti moglo imati praktično značenje u svakodnevnoj dijagnostici.[3]

Niz istraživanja bavi se nestaničnim komponentama lavata u prognozi ishoda sarkoidoze. Rezultati su katkad proturječni, a za sada ima naznaka da bi povišene vrijednosti albumina u lavatu mogle upućivati na lošiji ishod bolesti.[13]

Za procjenu difuznog alveolarnog oštećenja u akutnoj intersticijskoj pneumoniji (AIP) i respiratornom distres sindromu

(ARDS) ispituju se u BAL-u alkalna fosfataza (AF) i izoenzimi laktat dehidrogenaze (LDH). S pomoću tih enzima određuje se jesu li u inflamatorni proces uključeni alveolarni makrofazi, pneumociti tipa II ili polimorfonuklearni leukociti, što je važno za prognozu bolesti.[24]

Bronhoalveolarna lavaža kao terapijska metoda

Terapijska bronhoalveolarna lavaža danas se izvodi u bolesnika s alveolarnom proteinozom. Kako je bolest vrlo rijetka, a lavaža nije nužna baš kod svakog bolesnika, tako se i ovaj zahvat izvodi relativno rijetko.

Terapijska lavaža izvodi se s vrlo velikim količinama izotonične tekućine (ukupno od 10 do čak 40 L, u frakcijama od 1 do 1,5 L). Postupak se izvodi u općoj anesteziji, visoko je invazivan i zahtijeva pažljiv monitoring bolesnika i uvježbani tim. Bolesnik se postavlja u bočni položaj na onu stranu gdje se lavaža želi izvesti. U jednom aktu ispire se samo jedno plućno krilo, a drugo se može isprati u razmaku od najmanje 7 dana. Rabi se dvokanalni Carlsenov tubus, putem kojega se jedno plućno krilo ispire tekućinom, a drugo ventilira. Postupak je prilično učinkovit, a prvi znakovi kliničkog poboljšanja i oporavka bolesnika primjećuju se nakon 24 sata.[25]

Komplikacije bronhoalveolarne lavaže

BAL je relativno sigurna i niskoinvazivna tehnika, koja rijetko uzrokuje ozbiljne komplikacije. Ukupna učestalost nuspojava manja je od 3%.[3,7]

Tijekom pretrage neki bolesnici imaju osjećaj neugode koji kasnije opisuju poput utapljanja. U manjeg broja bolesnika može se javiti pojačana salivacija. Ova je pojava češća kod opetovanih lavaža. Najčešća komplikacija je prolazno povišenje tjelesne temperature u prva 24 sata nakon pretrage, koje se javlja u 10–30% bolesnika. Bronhospazam se javlja u astmatičara i bolesnika s povišenom bronhoreaktivnošću. U manjeg broja bolesnika, u prva 24 sata nakon pretrage, mogu se čuti hropci u području gdje je vršena lavaža, a na rendgenskoj snimci pluća u tom području može se vidjeti nježan alveolarni infiltrat. Poremećaj srčanog ritma i edem pluća javlja se u manje od 2% bolesnika (najčešće u bolesnika s predisponirajućom bolesti). Smrtni slučajevi izuzetno su rijetki; u literaturi je opisan samo jedan slučaj edema pluća s fatalnim ishodom u bolesnika s metastatskim vazoaktivnim intestinalnim tumorom. Pretpostavlja se da je uzrok edemu pluća bilo naglo otpuštanje tumorskih vazoaktivnih peptida.[26]

S obzirom na moguće komplikacije, ne preporučuje se BAL provoditi u kardijalno dekompenziranih bolesnika. Respiratorna insuficijencija je relativna kontraindikacija i u takvih bolesnika potrebno je detaljno procijeniti korist i rizik od mogućih komplikacija.

Zaključak

Bronhoalveolarna lavaža je relativno niskoinvazivna endoskopska tehnika, koja danas ima važno mjesto u dijagnostici plućnih bolesti. Metoda je jednostavna i ne zahtijeva veća ulaganja, pa se može izvoditi u svakom bolje opremljenom bronhološkom kabinetu ili intenzivnoj njezi. BAL se pokazao izuzetno korisnim u dijagnostici plućnih infekcija, posebno u imunokompromitiranih bolesnika. Istraživanja bronhoalveolarnog lavata čovjeka, ali i animalnog modela, omogućila su nam u zadnjih dvadesetak godina nova saznanja o fiziologiji i patofiziologiji plućnog parenhima.

Posljednjih desetak godina u pulmologiji sve češće se rabe komplementarne metode: analiza induciranog iskašljaja i kondenzata izdahnutog zraka. One su za bolesnika jednostavnije i manje neugodne od lavaže, ali su prikladnije za procjenu učinka liječenja nego za samu dijagnostiku. Ako to mogućnosti dopuštaju, u dijagnostici i praćenju bolesti idealno bi bilo kombinirati sve tri metode.

LITERATURA

1. *Gee JB, Fick RB.* Bronchoalveolar lavage. Thorax 1980;35:1–8.
2. *Reynolds HY.* Bronchoalveolar lavage. Am Rev Respir Dis 1987;135: 250–63.
3. *Drent M, Jacobs JA, Wagenaar SS.* Bronchoalveolar lavage. U: Olivieri D, du Bois RM ur. Interstitial lung diseases. Sheffield: ERS Journals Ltd; 2000, str. 63–78. (Rossi A, ur. Eur Respir Mon; vol 14).
4. *Walters EH, Gardiner PV.* Bronchoalveolar lavage as a research tool. Thorax 1991;46:613–8.
5. *Dierkesmann R, Dobbertin I.* Different techniques of bronchoscopy. U: Strausz J. ur. Pulmonary endoscopy and biopsy techniques. Sheffield: ERS Journals Ltd; 1998, str. 1–21. (Rossi A, ur. Eur Respir Mon; vol 3).
6. *Pirozynski M, Silwinski P, Polubiez M, Zielinski J, Radwan L.* Atropin influences bronchoalveolar lavage induced arterial oxygen desaturation. Eur Respir J 1998;1(suppl2):312.
7. *Klech H, Hutter C, Costabel U, ur.* Clinical guidelines and indications for measurement of acellular components and standardization of BAL. Eur Respir J 1999;14:245–8.
8. *Haslam PL, Baughman RP.* Report of ERS Task Force: guidelines for measurement of acellular components and standardization of BAL. Eur Respir J 1999;14;245–8.
9. *Lam S, Leriche JC, Kijek K.* Effect of bronchial lavage volume on cellular and protein recovery. Chest 1985;88:856–9.
10. *Lam S, LeRiche JC, Kijek K.* Effect of filtration and concentration on the composition of bronchoalveolar lavage fluid. Chest 1985;87:740–2.
11. ERS Task Force on the bronchoalveolar lavage in children: de Blic J, Midulla F, Barbato A, i sur. Bronchoalveolar lavage in children. Eur Respir J 2000;15:217–31.
12. *Tekavec-Trkanjec J.* Mjesto bronhoskopije u dijagnostici tuberkuloze, pneumonije i pneumonitisa. U: Peroš-Golubičić T, Pavlović M, ur. Tuberkuloza, pneumonija, pneumonitis – upalne bolesti plućnog parenhima. Zagreb, Medicinska naklada 2002, str. 16–20. (Nemet D, ur. Biblioteka stalnog medicinskog usavršavanja).
13. *Peroš-Golubičić T, Ivičević A, Bekić A, i sur.* Lung lavage neutrophils, neutrophil elastase and albumin in the prognosis of pulmonary sarcoidosis. Coll Antropol 2001;25(1):349–55.
14. *Smojver-Ježek S.* Citološke pretrage upalnih bolesti plućnog parenhima. U: Peroš-Golubičić T, Pavlović M, ur. Tuberkuloza, pneumonija, pneumonitis – upalne bolesti plućnog parenhima. Zagreb, Medicinska naklada 2002, str. 35–41. (Nemet D, ur. Biblioteka stalnog medicinskog usavršavanja).
15. *Fagon JY, Chastre J, Hance AJ i sur.* Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. Chest 1993;103:547–53.
16. *Tekavec J, Mlinarić-Missoni E, Babić-Važić V.* Pulmonary tuberculosis associated with invasive pseudallescheriasis. Chest 1997;111:508–11.
17. *Johnston WW, Elson CE.* Respiratory tract. U: Bibbo M. Comprehensive cytopathology. 2. izdanje Philadelphia: W. B. Saunders Co; 1997, str. 325–401.
18. *Abraham JL.* Lung pathology in 22 cases of giant cell interstitial pneumonia (GIP) suggests GIP is pathognomonic of cobalt (hard metal) disease. Chest 1987;91:312A.
19. *Trentin L, Facco M, Semenzato G.* Hypersensitivity pneumonitis. U: Mapp CE, ur. Occupational lung disorders. Sheffield: ERS Journals Ltd; 1999, str. 301–19. (Rossi A, ur. Eur Respir Mon; vol 4).
20. *Peroš-Golubičić T.* Algoritam razlikovanja difuznih parenhimskih bolesti pluća. U: Peroš-Golubičić T, Pavlović M, ur. Tuberkuloza, pneumonija, pneumonitis – upalne bolesti plućnog parenhima. Zagreb, Medicinska naklada 2002, str. 87–94. (Nemet D, ur. Biblioteka stalnog medicinskog usavršavanja).
21. *Costabel U, Guzman J.* Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2001;7:255–61.
22. *Sherman JM, Winnie G, Thomassen MJ, Abdul-Karim FW, Boat TF.* Time course of hemosiderin production and clearance by human pulmonary macrophages. Chest 1984;86(3):409–11.
23. *Foucher P i sur.* The drug induced lung disease. Pneumotox on line, www.pneumotox.com.
24. *Cobben NAM, Drent M, Jacobs JA i sur.* Relationship between enzymatic markers of pulmonary cell damage and cellular profile: a study in bronchoalveolar lavage fluid. Exp Lung Res 1999;25:99–111.
25. *Costabel U, Guzman J.* Alveolar proteinosis. U: Olivieri D, du Bois RM ur. Interstitial lung diseases. Sheffield: ERS Journals Ltd; 2000, str. 194–205. (Rossi A, ur. Eur Respir Mon; vol 14).
26. *de Fijter JW, van der Hoeven JG, Eggelmeijer F, Meinders AE.* Sepsis syndrome and death after bronhoalveolar lavage. Chest 1993;104:1296–7.

UČINCI ORGANSKIH AEROSOLA NA DIŠNI SUSTAV PROFESIONALNO IZLOŽENIH OSOBA

EFFECTS OF ORGANIC AEROSOLS ON RESPIRATORY SYSTEM IN OCCUPATIONALLY EXPOSED WORKERS

EUGENIJA ŽUŠKIN, JADRANKA MUSTAJBEGOVIĆ, JOSIPA KERN, DAVOR IVANKOVIĆ, BOŽICA KANCELJAK*

Deskriptori: Dišni sustav, bolesti – dijagnostika; Profesionalne bolesti – dijagnostika; Profesionalna izloženost; Aerosoli; Zagađivači zraka, profesionalni

Sažetak. Prikazani su učinci organskih prašina na dišni sustav radnika zaposlenih u preradi prehrambenih proizvoda, u tekstilnoj industriji te u poljodjelstvu i stočarstvu. Opisani su deponiranje i odstranjivanje onečišćenja iz pluća, kao i mogući mehanizmi djelovanja organskih prašina na dišni sustav. Posebno su prikazani rezultati vlastitih istraživanja učestalosti respiracijskih simptoma i bolesti te vrijednosti plućnih funkcionalnih testova kao pokazatelji stanja dišnog sustava. Rezultatima eksperimentalnih istraživanja s vodenim ekstraktima ispitivanih organskih prašina na glatkoj muskulaturi izolirane traheje zamorčića upozoreno je da se bronhokonstriktorne promjene u ljudi mogu reproducirati u nesenzibiliziranih zamorčića. Opisane su mjere prevencije radi sprječavanja razvoja respiracijskih poremećaja u osoba profesionalno izloženih organskim prašinama.

Descriptors: Respiratory tract, diseases – diagnosis; Occupational diseases – diagnosis; Occupational exposure; Aerosols; Air pollutants, occupational

Summary. The effects of organic dusts on the respiratory system of workers employed in food processing, in textile workers, as well as in agricultural and livestock farmers are reported. Deposition and elimination of particles from the lung as well as the possible mechanisms of the organic dust effects on respiratory system are described. Separately are presented results of our investigations on the prevalence of respiratory symptoms and diseases as well as lung function tests as indicators of the condition of the respiratory system. Data on the experimental studies with aqueous extracts of organic dusts on smooth muscle of isolated guinea pig trachea suggest that the bronchoconstrictive effects in humans can be reproduced in nonsensitized guinea pigs. The preventive measures in the development of respiratory impairments in subjects occupationally exposed to organic dusts are described.

Liječ Vjesn 2003;125:151–156

Znanstvena i stručna istraživanja utjecaja organskih aerosola na dišni sustav profesionalno izloženih radnika provode se na Katedri za zdravstvenu ekologiju i medicinu rada Škole narodnog zdravlja Andrija Štampar već četiri desetljeća. U ovim su istraživanjima sudjelovali i brojni vanjski suradnici iz drugih ustanova u zemlji i inozemstvu, a dobiveni rezultati odrazili su se domaćim i međunarodnim projektima, kao i brojnim publikacijama u domaćim i vanjskim časopisima.

U profesionalnoj izloženosti onečišćenjima zraka u radnim prostorijama sve se više pažnje posvećuje nespecifičnim učincima prašina na bronhalni sustav s posljedičnim ubrzanim smanjenjem plućnih funkcija.[1–5] Dišni sustav služi kao ulaz u tijelo brojnih tvari prisutnih u zraku radnog okoliša. Mnoge od tih tvari mogu dovesti do bolesti ako se akumuliraju u dovoljnoj količini u plućima ili pak nakon prolaza kroz pluća u osjetljive dijelove tijela. Nespecifični učinci onečišćenja zraka uglavnom rezultiraju povećanjem reaktivnosti bronha koje može biti posljedica brojnih mehanizama.[6–9]

Bolesti dišnog sustava već su dugo vremena na prvome mjestu u strukturi obolijevanja radnika profesionalno izloženih onečišćenjima radnog okoliša. To uključuje toksične dimove, plinove, pare, lebdeće čestice organskih i anorganskih tvari koji mogu dovesti do pojave respiratornih bolesti. U ovom prikazu ograničili smo se na prašine organskog podrijetla čije smo učinke istraživali u profesionalno izloženih radnika.

Deponiranje i odstranjivanje čestica iz pluća

Premda je dišni sustav vrlo učinkovit skupljač prašine, sva se nakupljena prašina ne zadržava. Djelovanje prašine na dišni sustav, osim o njihovim fizikalno-kemijskim svojstvima, ovisi i o veličini čestica, o koncentraciji ukupne i respirabilne frakcije te o duljini izloženosti.[10–13] Bilo koja prašina može uzrokovati razvoj plućnih bolesti pod uvjetima: a) da su čestice dovoljno malene da ulaze u pluća i alveole (respirabilne čestice promjera manjeg od 5 mikrona), b) da su topljive u vodi ili u mastima, c) da se reakcije mogu razviti pri određenim koncentracijama, a što se može evaluirati bilo provokativnim testovima na ljudima ili eksperimentima na životinjama. Čestice aerodinamskog promjera 10 mikrona ili veće obično su zadržane u nosu, traheji i velikim bronhima. Čestice aerodinamskog promjera oko 2 mikrona deponiraju se podjednako u gornjim dišnim putovima i u alveolarnim prostorima, a one aerodinamskog promjera oko 1 mikron pretežno se deponiraju u alveolarnim prostorima ili budu izdahnute.

Odstranjivanje stranih čestica iz pluća ovisi, prije svega, o njihovoj depoziciji.[14–18] Kašalj i mukocilijarna aktivnost glavni su mehanizmi odstranjivanja čestica iz pluća. Alveolarni klirens (alveolarna fagocitoza) glavni je fiziološki mehanizam prevencije penetracije čestica iz alveolarnog prostora u plućni intersticij i limfne čvorove. Alveolarni klirens je spor, stoga je depozicija stranih tvari u alveolama važan čimbenik u razvoju kroničnih plućnih bolesti. Specifični imunosni sustav dodatna je obrana čije je osnovno djelovanje na biokemijski aktivne čestice deponirane u plućima. Navedenim se mehanizmima odstrani oko 99% netopljive prašine u plućima. Oštećenje obrambenih

* **Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar« Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Eugenija Žuškin, dr. med.; prof. dr. sc. Jadranka Mustajbegović, dr. med.; prof. dr. sc. Josipa Kern, prof. matematike; prof. dr. sc. Davor Ivanković, dr. med.), **Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada** (prim. dr. sc. Božica Kanceljak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. E. Žuškin, Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar« Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Rockefellerova 4, 10000 Zagreb

Primljeno 21. ožujka 2002., prihvaćeno 26. rujna 2002.

mehanizama na bilo kojoj razini može dovesti do razvoja respiratornih simptoma, bolesti ili oštećenja respiracijske funkcije.

Mehanizmi djelovanja organskih prašina

Reakcije dišnog sustava na organske prašine mogu se odvijati neimunološkim mehanizmima (refleksni, iritacijski, farmakološki) i imunološkim djelovanjem (upale i reakcije preosjetljivosti). Glavni mehanizmi putem kojih prašine iz okoliša mogu prouzročiti oštećenja uključuju: 1. nespecifičnu iritaciju dišnih putova, 2. senzibilizaciju na antigene prisutne u prašini, 3. upalne reakcije na tvari prisutne u organskim prašinama, 4. endotoksine bakterija, 5. nepravilnosti glatke muskulature bronha, 6. oštećenje bronhalnog epitela te 7. poremećaj u odstranjivanju čestica iz pluća.[19–22] Neke prašine mogu djelovati kombiniranjem pojedinih od tih mehanizama.

Povećana nespecifična bronhalna reaktivnost kao najčešća reakcija dišnog sustava na udisanje organskih prašina može biti uzrokovana promjenama u mišićima dišnih putova, promjenama u mukozi i submukozi dišnih putova, promjenama u regulaciji autonomnoga živčanog sustava te upalnim procesima u dišnim putovima.[23–27]

Štetni učinci organskih prašina mogu se također objasniti nespecifičnim ili specifičnim (alergijskim) oslobađanjem histamina ili drugih medijatora koji mogu dovesti do konstrikcije glatke muskulature dišnih putova izravno ili refleksno.[28,29]

Alergeni nakon ponavljanih unošenja u organizam dovode do stvaranja IgE protutijela u genski predisponiranih osoba. Tako npr. alergeni koji potječu od biljaka, životinja, plijesni, insekata i kemikalija niske moleklarne težine mogu dovesti do alergijskih poremećaja dišnog sustava.[30] Osim mehaničkog i imunosnog djelovanja, kemijske tvari niske molekularne težine mogu djelovati farmakološkim mehanizmom (oslobađanje histamina i/ili drugih farmakološki aktivnih tvari).[31]

Učinci organskih prašina

Respiracijski simptomi i bolesti

Inhalacija prašina organskog podrijetla može dovesti do razvoja respiracijskih simptoma i bolesti. Prisutnost organskih prašina u radnom okolišu uzrokuje pojavu vrlo čestih akutnih respiracijskih simptoma koji se razvijaju tijekom radne smjene i koji tijekom dulje izloženosti mogu dovesti i do kroničnih oštećenja dišnog sustava.[30–34] Među kroničnim respiracijskim simptomima najčešći su kronični kašalj, kronični iskašljaj, kronični bronhitis, profesionalna astma i dispneja. Naši podaci, kao i podaci drugih autora, pokazuju da je navika pušenja važan predisponirajući čimbenik za razvoj plućnih bolesti te zajedno s izloženošću prašini može pridonijeti poremećajima dišne funkcije.[35–38]

Plućni funkcionalni testovi

Ispitivanje plućne funkcije objaktivan je način za ocjenjivanje funkcionalnog stanja dišnog sustava. Mnoge organske prašine na radnim mjestima mogu dovesti do akutnih ili kroničnih promjena plućne funkcije.[39–46] Kontinuirana izloženost agensima radnog mjesta može dovesti do ireverzibilne opstrukcije dišnih putova te do kronične opstruktivne plućne bolesti. Bronhalni provokativni testovi s histaminom ili metakolinom upućuju na moguću nespecifičnu bronhalnu preosjetljivost izazvanu profesionalnim agensima. Nespecifično bronhoprovokativno testiranje primjenjuje se za utvrđivanje iritabilnosti dišnih putova. Specifični bronhalni provokativni testovi s agensima radnog mjesta upotrebljavaju se pri utvrđivanju reaktivnosti dišnih putova na tvari radnog okoliša. Najčešće se rabi kao dijagnostička metoda u slučajevima kada se ne može sa sigurnošću utvrditi povezanost između simptoma astme i profesionalne izloženosti.[47,48]

Imunosne reakcije

Ispitivanja upućuju na to da su imunosne reakcije češće među radnicima u ispitivanim industrijama, što može djelomično objasniti reakcije dišnih putova na organske prašine. Intal (dinatrijev kromoglikat) smanjuje akutne redukcije ventilacijskih testova koje se razvijaju tijekom radne smjene inhibicijom oslobađanja medijatora alergijskih reakcija, što upućuje na mogući alergijski mehanizam u razvoju profesionalnih opstruktivnih bolesti pluća. Povećan ukupni serumski IgE u relativno velikom broju radnika upućuje također da preosjetljivost može biti odgovorna za nastanak ovih bolesti. U prilog tomu govore često pozitivni kožni testovi s alergenima organskih prašina uz povišen specifični IgE u serumu. Neki autori, međutim, smatraju da se na temelju pozitivnih kožnih testova ne može predvidjeti preosjetljivost dišnog sustava. Na osnovi ovih nalaza može se samo nagađati o mogućem etiološkom odnosu između organskih prašina i preosjetljivosti dišnog sustava, što je jedino moguće potvrditi specifičnim bronhoprovokativnim testovima sa suspektnim alergenima radnog okoliša.[49–51]

Vlastita istraživanja

U svojim istraživanjima ispitivali smo učinke raznih organskih prašina na dišni sustav profesionalno izloženih radnika. Takva istraživanja uključuju epidemiološka ispitivanja na radnicima zaposlenim u preradi prehrambenih proizvoda, u tekstilnoj industriji, u poljodjelstvu i stočarstvu te eksperimentalna istraživanja na izoliranoj traheji zamorčića s ekstraktima organskih aerosola.

Epidemiološka istraživanja

Respiracijski simptomi i bolesti

Učinci organskih prašina na dišni sustav evaluirani su utvrđivanjem učestalosti kroničnih respiratornih simptoma i bolesti, kao što su kronični kašalj, kronični iskašljaj, kronični bronhitis, astma, dispneja, katar nosa i sinusitis. Od akutnih simptoma koji se razvijaju tijekom radne smjene registrirani su kašalj, dispneja, iritacija i suhoća grla, iritacija očiju, iritacija, suhoća i krvarenje nosa te glavobolja. Uz izložene radnike, ispitivana je i kontrolna skupina radnika bez izloženosti atmosferskim onečišćenjima a izabrana prema spolu te slične dobi, duljine zaposlenja i navike pušenja.

Respiracijski simptomi i bolesti registrirani su modificiranim upitnikom Britanskog savjeta za medicinska istraživanja s dodatnim pitanjima o profesionalnoj astmi.[52–55]

U svih radnika zabilježeni su podaci o radnoj anamnezi i navici pušenja. Navika pušenja prikazana je kao kutija godine (broj cigareta na dan × godina pušenja/20). Među muškarcima, oko 70% su redoviti pušači, dok je u žena taj postotak znatno manji: oko 40%.

Tablica 1. prikazuje učestalost kroničnih respiracijskih simptoma, a tablica 2. učestalost akutnih simptoma u tri skupine izloženih radnika: radnici u preradi prehrambenih proizvoda, tekstilni radnici, poljodjelci i stočari te radnici kontrolne skupine. Učestalost svih kroničnih i akutnih simptoma bila je znatno viša u izloženih u usporedbi s radnicima kontrolne skupine.[56–67]

Ventilacijska funkcija pluća

Ventilacijska funkcija pluća u naših radnika mjerena je registriranjem krivulje maksimalni ekspiracijski protok-volumen (MEFV) na spirometru Pneumoscreen (Jaeger, Wüzburg, Nje-

Tablica 1. *Kronični respiratorni simptomi u izloženih radnika i radnika kontrolne skupine*
Table 1. *Chronic respiratory symptoms in exposed and control workers*

Skupina Group	Spol Sex	Srednja dob (god.) Mean age (yrs)	Srednja ekspozicija (god.) Mean exposure (yrs)	Navika pušenja Smoking habit	Kronični kašalj Chronic cough	Kronični iskašljaj Chronic phlegm	Kronični bronhitis Chronic bronchitis	Dispneja 3 & 4 Dyspnea grade 3 & 4	Profesionalna astma Occupational asthma	Katar nosa Nasal catarrh	Sinusitis Sinusitis
Prerada hrane Food production N=1005	Žene/Female N=746	33	10	5,0	24,9%	19,1%	14,9%	21,4%	2,4%	16,3%	19,8%
					<0,01	<0,01	<0,01	NS	NS	<0,01	<0,01
	Muškarci/Male N=259	35	10	14,4	39,3%	36,4%	29,4%	25,4%	1,8%	30,1%	18,6%
Tekstilni radnici Textile workers N=554	Žene/Female N=381	31	9	6,0	27,2%	16,8%	14,3%	20,8%	4,9%	27,3%	16,5%
					<0,01	<0,01	<0,01	NS	NS	<0,01	NS
	Muškarci/Male N=173	35	11	13,8	43,1%	32,8%	29,9%	20,4%	4,2%	18,5%	13,9%
Poljodjelci Stočari Agricultural Livestock Farmers* N=1452	Žene/Female N=252	39	11	8,4	21,6%	14,3%	9,6%	24,4%	2,3%	21,1%	17,1%
					<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	NS	NS	NS
	Muškarci/Male N=1200	36	11	16,8	31,8%	27,6%	24,4%	13,3%	1,6%	18,6%	18,0%
Kontrola Control N=806	Žene/Female N=387	35	11	6,1	9,6%	7,2%	5,2%	5,9%	0	4,5%	2,9%
					<0,01	<0,01	<0,05	NS	NS	NS	NS
	Muškarci/Male N=419	37	9	15,2	21,2%	19,3%	15,8%	8,4%	0	5,1%	3,5%

NS – razlika statistički neznačajna (p>0,05) / difference statistically not significant (p>0.05)
* U farmera je obavljeno samo jedno mjerenje / In farmers only one measurement was performed

Tablica 2. *Akutni simptomi tijekom radne smjene i izloženih radnika i radnika kontrolne skupine*
Table 2. *Acute symptoms during work shift in exposed and control workers*

Grupa Group	Spol Sex	Kašalj Wheezing	Dispneja Dyspnea	Grlo/Throat iritacija irritation	Grlo/Throat suhoća dryness	Oči nadražaj Eye irritation	Nos/Nose sekrecija secretion	Nos/Nose suhoća dryness	Nos/Nose krvarenje bleeding	Glavobolja Headache
Prerada hrane Food production N=1005	Žene/Female N=746	45,8%	39,7%	42,7%	36,2%	41,4%	21,0%	41,5%	24,5%	32,3%
		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	Muškarci/Male N=259	39,7%	44,5%	42,7%	37,7%	42,0%	24,3%	39,3%	19,2%	28,0%
Tekstilni radnici Textile workers N=554	Žene/Female N=381	65,6%	55,8%	59,3%	59,9%	62,8%	26,3%	38,7%	25,0%	44,4%
			NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0,01
	Muškarci/Male N=173	64,1%	56,6%	56,2%	54,3%	58,7%	24,0%	37,9%	24,3%	31,5%
Poljodjelci Stočari Agricultural Livestock Farmers* N=1452	Žene/Female N=252	53,3%	44,9%	48,8%	35,9%	44,7%	19,7%	31,7%	10,9%	28,4%
		NS	NS	<0,01	NS	NS	NS	NS	<0,01	<0,01
	Muškarci/Male N=1200	48,2%	41,0%	34,7%	33,7%	36,9%	17,1%	29,4%	17,2%	13,0%
Kontrola Control N=806	Žene/Female N=387	3,2%	1,9%	5,1%	4,5%	0	0	0	0	0
		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	Muškarci/Male N=419	5,2%	2,3%	7,3%	8,1%	0	0	0	0	0

NS – razlika statistički neznačajna (p>0,05) / difference statistically not significant (p>0.05)
* U farmera je obavljeno samo jedno mjerenje / In farmers only one measurement was performed

mačka). Na MEFV krivulji očitavani su forsirani vitalni kapacitet (FVC), forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV_1) te maksimalni ekspiracijski protoci pri 50% i zadnjih 25% vitalnog kapaciteta (FEF_{50}, FEF_{25}). U svakog radnika izvršena su najmanje tri mjerenja i najveća vrijednost uzeta je kao rezultat testa.[68] Izmjerene vrijednosti ventilacijskih testova uspoređivane su s normalnim vrijednostima prema Quanjeru.[69]

Rezultati plućnih funkcionalnih testova u naših izloženih radnika, kao i radnika kontrolne skupine, prikazani su na tablici 3, i to kao akutne redukcije tijekom radne smjene (osim u poljodjelaca i stočara), kao % normale, te značajnost razlike izmjerenih i normalnih vrijednosti. U svim skupinama izloženih radnika registrirane su akutne redukcije svih ventilacijskih testova tijekom radne smjene koje su varirale od –2,5% do –16,7%. Najviše redukcije bile su u skupini tekstilnih radnika, i to osobito izražene za FEF25 čije vrijednosti upućuju na opstruktivne promjene lokalizirane pretežno u malim dišnim putovima. Primjena 20 mg dinatrijeva kromoglikata (DSCG) 30 minuta

Tablica 3. *Akutne i kronične promjene ventilacijskih testova u izloženih radnika i radnika kontrolne skupine*
Table 3. *Acute and chronic changes of ventilatory capacity tests in exposed and control workers*

Grupa Group	Spol Sex	FVC akutne redukcije acute reduction %	FVC akutne redukcije acute reduction P	FVC predviđene predicted %	FVC predviđene predicted P	FEV_1 akutne redukcije acute reduction %	FEV_1 akutne redukcije acute reduction P	FEV_1 predviđene predicted %	FEV_1 predviđene predicted P	FEV_{50} akutne redukcije acute reduction %	FEV_{50} akutne redukcije acute reduction P	FEV_{50} predviđene predicted %	FEV_{50} predviđene predicted P	FEV_{25} akutne redukcije acute reduction %	FEV_{25} akutne redukcije acute reduction P	FEV_{25} predviđene predicted %	FEV_{25} predviđene predicted P
Prerada hrane Food production N=1005	Žene/Female N=746	–2,5	<0,01	95,1	NS	–4,0	<0,01	92,9	<0,01	–7,6	<0,01	76,0	<0,01	–13,5	<0,01	83,0	<0,01
	Muškarci/Male N=259	–2,5	<0,05	92,0	<0,01	–3,6	<0,01	91,4	<0,01	–7,4	<0,01	86,3	<0,01	–10,4	<0,01	81,8	<0,01
Tekstilni radnici Textile workers N=554	Žene/Female N=381	–4,4	<0,01	94,6	NS	–6,3	<0,01	90,8	<0,01	–10,6	<0,01	86,4	<0,01	–13,9	<0,01	79,3	<0,01
	Muškarci/Male N=173	–4,9	<0,01	91,4	<0,01	–7,1	<0,01	85,5	<0,01	–11,3	<0,01	82,3	<0,01	–16,7	<0,01	75,3	<0,01
Poljodjelci Stočari Agricultural Livestock Farmers* N=1452	Žene/Female N=252			87,1	<0,01			92,1	<0,01			91,2	<0,01			89,5	<0,01
	Muškarci/Male N=1200			86,5	<0,01			90,0	<0,01			90,9	<0,01			88,5	<0,01
Kontrola Control N=806	Žene/Female N=387	+2,4	<0,01	98,7	NS	+2,8	<0,01	97,7	NS	+3,8	<0,01	94,1	NS	+5,5	<0,01	94,5	NS
	Muškarci/Male N=419	+2,6	<0,01	97,1	NS	+2,7	<0,01	95,9	NS	+5,9	<0,01	94,2	NS	+6,5	<0,01	94,5	NS

NS – razlika statistički neznačajna (p>0,05) / difference statistically not significant (p>0.05)
* U farmera je obavljeno samo jedno mjerenje / In farmers only one measurement was performed

prije radne smjene značajno je umanjila akutne redukcije ventilacijskih testova tijekom radne smjene.[70] Izmjerene vrijednosti ventilacijskih testova u odnosu na normalu bile su značajno snižene u izloženih radnika.

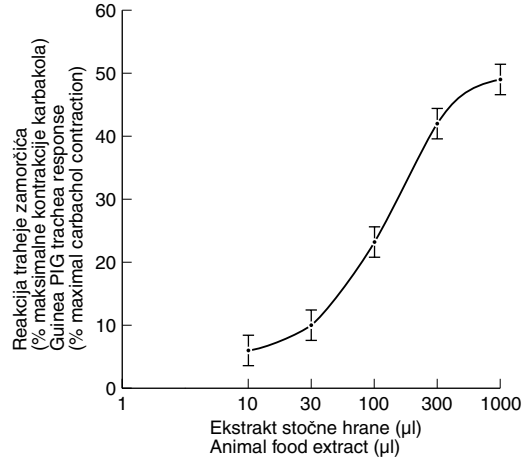
U radnika kontrolne skupine registrirano je čak i poboljšanje svih ventilacijskih testova tijekom radne smjene. U radnika kontrolne skupine vrijednosti ventilacijskih testova nisu znatno odstupale od predviđenih.

Eksperimenti in vitro

Bronhokonstriktorne reakcije u ljudi mogu se simulirati na glatkoj muskulaturi traheje zamorčića *in vitro.* Dišni putovi zamorčića reagiraju na farmakološke agense slično kao dišni putovi čovjeka. Vodeni ekstrakti organskih prašina uzrokuju eksperimentima *in vitro* konstrikciju glatke muskulature traheje nesenzibilizirane zamorčadi.[71–76] Prednost ispitivanja učinaka ekstrakta izvorne prašine jest u tome što predstavlja stvarnu izloženost radnika i zbog toga bolje odražava kliničke učinke.

U svojim istraživanjima na izoliranoj traheji zamorčića ispitivali smo učinke ekstrakata nekih prašina, uključujući stočnu hranu, sastojke piva, začine, čajeve, kavu, papir s ciljem karakteriziranja mogućih mehanizama odgovornih za respiracijske poremećaje u profesionalno izloženih radnika. Primjer krivulje doza-reakcija nakon dodavanja ekstrakta prašine stočne hrane prikazan je na slici 1. Intenzitet kontrakcije glatke muskulature traheje pokazivao je ovisnost o koncentraciji ekstrakta. Takvi učinci upućuju na mogućnost izravnog (neimunološkog) djelovanja na glatku muskulaturu traheje vjerojatno iritativnog ili upalnog karaktera koji mogu biti odgovorni za respiracijske poremećaje radnika pri izloženosti organskim prašinama.

Farmakološka istraživanja u našim eksperimentima *in vitro* upućuju na kompleksni mehanizam učinaka prašina na dišne putove. Najveći zaštitni učinak u prevenciji konstrikcije dišnih putova dobiven je nakon primjene muskarinskih blokirajućih agensa (atropin), što upućuje na ulogu kolinergičkoga živčanog sustava u izloženosti tim agensima. Drugi farmakološki agensi, kao npr. blokator intracelularnog kalcija (TMB8), antihistaminici (pirilamin), inhibitor sinteze prostaglandina (Inderal), inhibitor sinteze leukotrijena (LY171883) i inhibitor arahidonske kiseline (NDGA), imali su znatno manje učinke u smislu prevencije konstrikcijskog učinka organskih prašina.[71–76]



Slika 1. *Kontraktilna aktivnost ekstrakta prašine stočne hrane na glatkoj muskulaturi izolirane traheje zamorčića kao postotak kontrakcije s karbakolom 10^{-4} M*

Figure 1. *Contractile activity of animal feed extract on isolated guinea pig tracheal smooth muscle expressed as percentage of carbachol 10^{-4} M*

Neki autori smatraju endotoksin jednim od mogućih aktivnih agensa u organskoj prašini odgovornih za razvoj kronične opstruktivne bolesti pluća.[77] U našim ekstraktima endotoksin nije bio prisutan pa se čini da endotoksin u eksperimentima *in vitro* s organskim prašinama nije odgovoran za konstrikciju glatke muskulature zamorčića.

Prevencija

Preventivne mjere uključuju primarnu prevenciju, tj. identificiranje rizičnih osoba za nastanak senzibilizacije prije zaposle-

nja te sekundarnu prevenciju gdje se identificiraju senzibilizirane osobe tijekom medicinskih pregleda. Atopija, već postojeća astma i pušenje važni su rizični čimbenici za razvoj respiracijskih simptoma i bolesti.

Preventivni medicinski pregledi, osobito funkcionalna ispitivanja prije i nakon radne smjene, mogu poslužiti za utvrđivanje akutnih učinaka štetnih tvari tijekom radne smjene. Ponavljana mjerenja plućne funkcije tijekom radnog tjedna mogu nam dati uvid u kronične učinke profesionalne izloženosti.

Prevenciju nastanka bolesti dišnog sustava treba usmjeriti na smanjenje onečišćenja u radnim prostorijama i prestanak pušenja. Za suzbijanje onečišćenja zraka u radnom okolišu najčešće se upotrebljava lokalna ventilacija, a uz nju se kao dodatna mjera rabi opća ventilacija. Za dišni sustav upotrebljavaju se respiratori s cjedilima za uklanjanje prašine iz udahnutog zraka.[78]

LITERATURA

1. *Žuškin E, Schachter EN, Kanceljak B, Witek TJ, Fein E.* Organic dust disease of airways. Intern Arch Occup Environ Health 1993;65:135–40.
2. *Schachter EN, Žuškin E, Šarić M.* Occupational airway diseases. Rev Environ Health 2001;16:87–95.
3. *Beck GJ, Maunder LR, Schachter EN.* Cotton dust and smoking effects on lung function in cotton textile workers. Amer J Epidemiol 1984;119: 33–43.
4. *Schachter EN.* Occupational airway diseases. Mt Sinai J Med 1991;58: 483–93.
5. *Folinsbee LJ.* Human health effects of air pollution. Environ Health Perspect 1993;100:45–56.
6. *Šarić M.* Bronchial hyperreactivity and occupational asthma. Am J Industr Med 1986;9:217–9.

6a. *Rodger JA.* Calcium Channels. Am Rev Respir Dis 1987;136:S15–7.

7. *Hargreave FE, Dolovich M et al.* Allergen-induced airway responses and relationship with nonspecific reactivity. U: Hargreave FE ured. Airway Reactivity. Hamilton, Ontario, McMaster University 1979;145–50.
8. *Mapp CE, Saetta M, Maestrelli P et al.* Mechanisms and pathology of occupational asthma. Eur Respir J 1994;7:544–54.
9. *Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA.* Bronchial hyperreactivity. Am Rev Respir Dis 1980;121:389–99.
10. *Martonen TB, Katz IM, Musante CI.* A nonhuman primate aerosol deposition model for toxicological and pharmaceutical studies. Inhalation Toxicology 2001;13:307–24.
11. *Muir DCF.* Particle deposition. The Lung Scientific Foundation. (RG Cristal i sur. ured.) Raven Press Ltd, New York, 1991;1839–43.
12. *Swift DL, Shanty F.* Respiratory deposition of ultra-fine aerosols. Physiology 1974;422–33.
13. *Myojo T, Takaya M.* Estimation of fibrous aerosol deposition in upper bronchi based on experimental data with model bifurcation. Industrial Health 2001;39:141–9.
14. *Macklem PT, Hogg WE, Bronton J.* Peripheral airway obstruction and particulate deposition in the lung. Arch Intern Med 1973;131:93–7.
15. *Mustajbegović J, Žuškin E.* Poremećaji odstranjivanja onečišćenja iz pluća. Liječ Vjesn 1996;118:39–43.
16. *Pavia D, Agnew JE, Clarke SW.* Cough and mucociliary clearance. Bull Eur Physiopathol Respir 1987;23(suppl.10):41–5.
17. *Kim CS, Hu SC.* Regional deposition of inhaled particles in human lungs: comparison between men and women. J Appl Physiol 1998;84:1834–44.
18. *Peters A, Wichmann HE, Tuch T, Heinrich J, Heyder J.* Respiratory effects are associated with the number of ultrafine particles. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1376–83.
19. *Rylander R.* Organic dusts and lung reactions – exposure characteristics and mechanisms for disease. Scand J Work Environ Health 1985;11:199–206.
20. *Cooper JAD, Buck MG, Gee JBL.* Vegetable dust and airway disease: inflammatory mechanisms. Environ Health Perspect 1986;66:7–15.
21. *Rylander R.* Bacterial toxins and etiology of byssinosis. Chest 1981;79 (suppl):34–8.
22. *Ahmed T, D'Brot JD, Abraham W.* The role of calcium antagonistics in bronchial reactivity. J Allergy Clin Immunol 1988;81:133–44.
23. *Barnes PJ.* Cholinergic control of airway smooth muscle. Am Rev Respir Dis 1987;136:542–5.
24. *Schlesinger RB.* Effects of inhaled acids on respiratory tract defense mechanisms. Environ Health Persp 1985;63:25–38.
25. *Šarić M, Žuškin E, Gomzi M.* Possible mechanisms of airway responses in occupational exposurre to respiratory irritants. Ann Occup Hyg 1982; 26:1–4.
26. *Blanck Galbo M, Hiatt P, Olsen KR, Balmes JR.* Symptoms, lung function and airway responsiveness following irritant inhalation. Chest 1993; 1699–705.
27. *Kremer AM, Pal TM, Schouten JP, Rijcken B.* Airway hyperresponsiveness in workers exposed to low levels of irritants. Eur Respir J 1995;8:53–61.
28. *Žuškin E, Šarić M, Mustajbegović J.* Mehanizmi nastanka nespecifičnih respiracijskih bolesti izazvanih onečišćenjima u radnoj okolini. Arh hig rada toksikol 1996;47:405–11.
29. *Šarić M.* Health effects studies related to occupational and environmental exposure. Arh hig rada toksikol 1999;50:309–26.
30. *Dutkiewicz J, Jablonski L, Olenchock SA.* Occupational biohazards: a review. Am J Ind Med 1988;24:605–23.
31. *Novey HS, Bernstein IL, Mihalas L, Terr AI, Yunginger JW.* Guidelines for the clinical evaluation of occupational asthma due to high molecular weight allergens. J Allergy Clin Immunol 1989;84:829–33.
32. *Barnes PJ.* Neuropeptides in human airways. Functional and clinical implications. Am Rev Respir Dis 1987;136:S77–S83.
33. *Bates DV.* Adverse health impacts of air pollution – continuing problems. Scand J Work Environ Health 1995;21:405–11.
34. *Barnes PJ.* Air pollution and asthma. Postgrad Med J 1994;70:319–25.
35. *Beck GJ, Doyle CA, Schachter EN.* A longitudinal study of respiratory health in a rural community. Am Rev Respir Dis 1982;125:375–81.
36. *Xu X, Li B, Wang L.* Gender difference in smoking effects on adult pulmonary function. Eur Respir J 1994;7:477–83.
37. *Beck GJ, Maunder LR, Schachter EN.* Cotton dust and smoking effects on lung function in cotton textile workers. Am J Epidemiol 1984;119:33–43.
38. *Žuškin E, Mustajbegović J, Schachter EN, Kanceljak B, Godnić-Cvar J, Sitar-Srebočan V.* Respiratory symptoms and lung function in wool textile workers. Am J Ind Med 1995;27:845–57.
39. *Mustajbegović J, Žuškin E, Schachter EN, Kern J, Vrcić-Keglević M, Ebling Z.* Respiratory findings in livestock farmers. JOEM 2001;43:576–84.
40. Encyclopedia of Occupational Health and Safety 1-V. International Labour Office, Geneva, 1998.
41. *Šarić M.* Bronchial hyperreactivity and occupational asthma. Am J Ind Med 1986;9:217–9.
42. *Harving H, Dahl R, Molhave L.* Lung function and bronchial reactivity in asthmatics during exposure to volatile organic compounds. Am Rev Respir Dis 1991;143:751–4.
43. *Blanc Galbo M, Hiatt P, Olsen KR, Balmes JR.* Symptoms, lung function, and airway responsiveness following irritant inhalation. Chest 1993; 103:1699–705.
44. *Simonsson BG.* Bronchial reactivity in relation to occupational bronchitis and asthma. Eur J Respir Dis 1982;63(suppl.123):27–33.
45. *Kipen HM, Blume R, Hutt D.* Asthma experience in an occupational and environmental medicine. J Occup Med 1994;36:1135–7.
46. *Plavec D, Somogyi E, Godnić-Cvar J.* Nonspecific nasal responsiveness in workers occupationally exposed to respiratory irritants. Am J Ind Med 1993;24:525–32.
47. *Hargreave FE, Dolovich J, O'Byrne PM, Ramsdale EH, Daniel EE.* The origin of airway hyperresponsiveness. J Allergy Clin Immunol 1986;78: 825–32.
48. *Šarić M.* Occupational and environmental exposures and nonspecific lung disease – a review of selected studies. Israel J Med Sci 1992;28:509–12.
49. *Schachter EN, Brown S, Zuskin E, Beck G, Buck M, Bouhuys A.* The effects of mediator modifying drugs in coton bract induced bronchospasm. Chest 1981;19:S73–S76.
50. *Witek TJ, Mazzar CA, Zuskin E, Beck GJ, Buck MG, Schachter EN.* Bronchial responsiveness after inhalation of cotton bract extract. Am Rev Respir Dis 1988;138:1579–83.
51. *Rylander R.* Organic dust – from knowledge to prevention. Scand J Work Environ Health 1994;20:116–22.
52. British Medical Research Council Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. Standardized questionnaire on respiratory symptoms. Br Med J 1960;2:1665.
53. *Maestrelli P, Bessot JC, Cirla A et al.* Guidelines on occupational asthma. Clin Exper Allergy 1992;22:103–8.
54. *Godnić-Cvar J.* How to confirm occupational asthma. Int Arch Occup Environ Health 1995;67:79–84.
55. World Health Organization. Early Detection of Occupational Diseases. WHO, Geneva, 1986;36–41.
56. *Žuškin E, Skurić Z.* Respiratory function in tea workers. Br J Ind Med 1984;41:88–93.
57. Respiratory findings in spice factory workers. Arch Environ Health 1988; 43:335–9.
58. *Žuškin E, Skurić Z, Kanceljak B, Pokrajac D, Schachter EN, Witek TJ.* Respiratory symptoms and ventilatory capacity in soy bean workers. Am J Ind Med 1988;14:157–65.
59. *Žuškin E, Valić F, Skurić Z.* Respiratory function in coffee workers. Br J Ind Med 1979;36:117–22.
60. *Žuškin E, Mataija M, Pokrajac D, Schachter EN, Witek TJ.* Respiratory function in animal food processing workers. Am J Ind Med 1989;16: 179–87.
61. *Žuškin E, Žagar Ž, Mustajbegović J, Kern J.* Respiratory symptoms and ventilatory capacity in swine confinement workers. Br J Ind Med 1992; 49:435–40.

62. *Žuškin E, Mustajbegović J, Schachter EN, Kern J.* Respiratory symptoms and ventilatory function in confectionery workers. Br J Ind Med 1994; 51:435.
63. *Žuškin E, Schachter EN, Kanceljak B, Mustajbegović J, Witek TJ.* Immunological and respiratory reaction in workers exposed to organic dusts. Int Arch Occup Environ Health 1994;66:317–24.
64. *Žuškin E, Kanceljak B, Schachter EN, Witek TJ, Maayani S, Gosvami S, Marom Z, Rienzi N.* Immunological findings in hemp workers. Environ Res 1992;59:350–61.
65. *Žuškin E, Valić F, Bouhuys A.* Effects of wool dust on respiratory function. Am Rev Respir Dis 1976;114:705–9.
66. *Žuškin E, Mustajbegović J, Schachter EN, Kern J, Rienzi N, Goswami S, Marom Z, Maayani S.* Respiratory function in poultry workers and pharmacologic characterization of poultry dust extract. Environ Res 1995;70: 11–9.
67. *Žuškin E, Schachter EN, Mustajbegović J, Kern J, Bradić V.* Respiratory findings in workers not exposed to air pollutants. JOEM 1996;38:912–9.
68. *Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Vernault JC.* Lung volumes and forced expiratory flows. Report of the Working Party »Standardization of Lung Function Tests«. European Community for Steel and Coal. Eur Respir J 1993;(Suppl. 16):5–40.
69. *Quanjer Ph.* Standardized lung function testing. Report of Working Party on »Standardization of Lung Function Tests« of the European Community for Coal and Steel. Bull Eur Physiopathol Respir 1983;(Suppl.19): 1–95.
70. *Žuškin E, Bouhuys A.* Protective effect of disodium cromoglycate against airway constriction induced by hemp dust extract. J Allergy Clin Immunol 1976;57:473–9.
71. *Žuškin E, Duncan PG, Douglas JS.* Pharmacological characterization of extracts of coffee dust. Br J Ind Med 1983;40:193–8.
72. *Žuškin E, Kanceljak B, Schachter EN, Schachter EN, Witek TJ, Maayani S, Goswami S, Marom Z, Rienzi N.* Immunological findings in hemp workers. Environ Health 1992;59:350–61.
73. *Žuškin E, Kanceljak B, Skurić Z, Pokrajac D, Schachter EN, Witek TJ, Maayani S.* Immunological and respiratory findings in spice-factory workers. Environ Res 1988;47:95–108.
74. *Žuškin E, Kanceljak B, Schachter EN, Witek TJ, Marom Z, Goswami S, Maayani S.* Immunological and respiratory changes in soy bean workers. Int Arch Occup Environ Health 1991;63:15–20.
75. *Schachter EN, Žuškin E, Buck MG, Maayani S, Marom Z, Goswami S, Rienzi N.* Pharmacologic characterization of wool dust extract in isolated guinea pig trachea. Environ Res 1995;69:90–5.
76. *Žuškin E, Kanceljak B, Schachter EN, Mustajbegović J, Goswami S, Maayani S, Marom Z, Rienzi N.* Immunological and respiratory findings in swine farmers. Environ Res 1991;56:120–30.
77. *Rylander R.* Bacterial toxins and the etiology of byssinosis. Chest 1981; 79(suppl.):34–8.
78. *Beritić-Stahuljak D, Žuškin E, Valić F, Mustajbegović J.* Medicina rada, Medicinska naklada, Zagreb, 1998;85–9.

CIJEPLJENJE PROTIV HEPATITISA B NA KRONIČNOJ HEMODIJALIZI

VACCINATION AGAINST HEPATITIS B ON CHRONIC HAEMODIALYSIS

VEDRAN KOVAČIĆ, MILENKA ŠAIN, VALENTINA VUKMAN*

Deskriptori: Hemodijaliza; Kronično bubrežno zatajenje – terapija, imunologija; Cijepljenje – metode; Cjepiva protiv hepatitisa B – dozaža; Hepatitis B – prevencija

Sažetak. Bolesnici na kroničnoj hemodijalizi (BKHD) slabije reagiraju na cijepljenje površinskim antigenom hepatitis B virusa (HbsAg), a razlozi za to leže u slabijem imunosnom odgovoru kod takvih bolesnika. Danas je predloženo nekoliko modifikacija tog cijepljenja koje može poboljšati odgovor u nereaktora. Odgovor na cijepljenje rekombinantnim cjepivom protiv HBV-a slabiji je kod onih BKHD koji su starije dobi, imaju šećernu bolest, slabije nutricijske pokazatelje te kod njih treba razmotriti neke od alternativnih shema cijepljenja protiv hepatitisa B, osobito intradermalne sheme.

Descriptors: Renal dialysis; Kidney failure, chronic – therapy, immunology; Vaccination – methods; Hepatitis B vaccines – administration and dosage; Hepatitis B – prevention and control

Summary. Patients on chronic haemodialysis (PCHD) respond less well to vaccination with recombinant hepatitis B virus superficial antigen (HbsAg) because of immunity disorders in uraemic patients. Today many schemes and vaccination modification for nonresponding PCHD are proposed. The reaction on vaccination with HbsAg is weaker in those PCHD who had diabetes, older age and insufficient nutritive parameters. In those patients some alternative schemes of vaccinating for nonresponding PCHD must be considered, especially one of the proposed intradermal ways of vaccine inoculation.

Liječ Vjesn 2003;125:156–158

Bolesti jetre izazvane virusom hepatitisa B (HBV) velik su problem u populaciji bolesnika na kroničnoj hemodijalizi (BKHD). Načini infekcije HBV-om su prijenos od bolesnika na bolesnika u jedinicama za hemodijalizu, transfuzije krvi te infekcije zbog ponovne uporabe dijalizatora.[1] Iako je incidencija hepatitis B – površinskog antigena (HbsAg)-pozitivnih BKHD svakim danom sve manja (zbog bolje procijepljenosti, boljih mjera zaštite, rjeđeg davanja transfuzija zbog uporabe eritropoetina), ona ipak iznosi u zapadnim zemljama oko 0,1% uz prevalenciju HbsAg-pozitivnih BKHD oko 1,2%.[2] U zemljama u razvoju ti su postotci veći, kao i u onim jedinicama za dijalizu gdje je manje od pola BKHD cijepljeno cjepivom protiv hepatitisa B. Problem je i postojanje okultnih HBV infekcija koje ostaju serološki neprepoznate, HBV genom se može naći u mononuklearima krvi, a takvih je infekcija na jedinicama za hemodijalizu oko 7,5%.[3] Preporučuje se stoga cijepljenje svih BKHD, kao i osoblja u dijalitičkim centrima. Cijepljenje se danas provodi rekombinantnim cjepivom (npr. *Engerix B*).[4,5]

* **Centar za turističku i domicilnu hemodijalizu, Dom zdravlja Trogir** (Vedran Kovačić, dr. med.; Milenka Šain, dr. med.; Valentina Vukman, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. V. Kovačić, Centar za turističku i domicilnu hemodijalizu, Dom zdravlja Trogir, A. Stepinca 17, 21220 Trogir

Primljeno 6. studenoga 2001., prihvaćeno 22. svibnja 2003.

Već duže vrijeme zapažena je činjenica da su BKHD (kao i uremični bolesnici koji još nisu na programu dijalize) slabiji reaktori na to cjepivo u odnosu na opću populaciju zbog oslabljenog imunosnog odgovora. Naime, na cijepljenje protiv HBV-a reagira oko 98% opće populacije, i to na niže doze cjepiva, a samo oko 70% BKHD (iako su cijepljeni dvostrukim dozama cjepiva).[6] Oni BKHD koji reagiraju na cjepivo protiv HBV-a imaju nižu razinu protutijela i kraće vrijeme održavanja razine protutijela u odnosu na opću populaciju.[4] Današnje su preporuke da se BKHD cijepe dvostruko višim dozama cjepiva nego opća populacija (40 μg rekombinantnog HbsAg intramuskularno u razmacima 0, 1, 2 i 6 mjeseci uz dodatne doze u slučaju pada razine protutijela).[7] Razina protutijela (HbsAt) u krvi smatra se zaštitnom ako je viša od 10 i. j./l. Ima mišljenja po kojima ta razina u BKHD mora biti puno viša, čak iznad 100 i. j./l, a tu razinu protutijela dosegne još manji postotak BKHD, oko 54%.[8] Nereaktori na cjepivo protiv hepatitisa B (oni BKHD koji su cijepljeni s najmanje 4×40 μg HbsAg, a nakon cijepljenja razina protutijela im je niža od 10 i. j./l) velik su problem u populaciji BKHD zbog opasnosti od infekcije virusom hepatitisa B. Postoje neujednačeni stavovi oko postupka s takvim bolesnicima te je predložen niz postupaka koji mogu dovesti do serokonverzije.[9]

Rasprava

Nedovoljno BKHD odgovora na cijepljenje, pa ako i postoji odgovor (razina HbsAt>10 i. j./l), on je nestalan, a razina HbsAt ima sklonost padu. Zato je u BKHD predložena shema cijepljenja dvostrukim dozama cjepiva (40 μg HbsAg).[10] Dvostruke doze cjepiva primjenjuju se i u imunodeficijentne populacije, npr. kroničnih alkoholičara, kako bi odgovor na cjepivo bio što bolji.[11] Unatoč dvostrukim dozama, postotak reaktora BKHD koji su cijepljeni intramuskularno uobičajenom shemom od 40 μg HbsAg 0, 1, 2, 6 mjeseci u objavljenim studijama bio je samo do 70%.[12] Kad bi se primjerice BKHD cijepili dozama i po shemi cijepljenja za opću populaciju (0, 1, 6 mjeseci po 20 μg HbsAg), postotak reaktora bio bi još manji i iznosio bi oko 60%.[13] BKHD slabije odgovaraju na cijepljenje protiv HBV-a zbog oslabjelog imunosnog odgovora. Tako primjerice BKHD koji slabo reagiraju na rekombinantni HbsAg slabo reagiraju i na cijepljenje protiv tetanusa i influence.[14] Slabljenje imuniteta, osobito staničnog, osobina je uremije pri čemu su poremećene mnoge funkcije T-limfocita.[15] Iako postoji smanjenje broja B i T-limfocita u krvi, funkcija T-limfocita je više oštećena vjerojatno zbog njihove hiperstimulacije.[16] Hiperstimulacija T-limfocita odigrava se na membrani dijalizatora, ali je pokazano da i uremični nedijalizirani bolesnici imaju smanjenu funkciju T-limfocita, kao i nestanak γδ--T-limfocita zbog apoptoze (koja je još veća u BKHD).[17] Uremički toksini imaju ključni utjecaj na pad imuniteta u BKHD, kao i hiperaktivacija T-limfocita na membranama dijalizatora, imunosupresivni utjecaji intracelularnog aluminija u imunokompetentnim stanicama i povišena razina PTH u krvi.[18,19] Dokazano je da je nereaktivnost na cijepljenje rekombinantnim HbsAg povezana sa sljedećim imunosnim osobinama: smanjen broj receptora na CD4 T-limfocitima, njihov oslabjeli proliferativni odgovor na izlaganje HbsAg, njihov manji broj receptora za interleukin (IL) 1 b i IL-6, smanjena količina IL-2, interferona γ, IL-4 te athezijskih molekula u serumu.[20]

Danas su predložene mnoge modificirane sheme cijepljenja kojima se kod BKHD koji ne odgovaraju na uobičajen način cijepljenja preporučen za BKHD, može poboljšati odgovor na cijepljenje HbsAg. Najčešće predlagani način je intradermalni put unošenja HbsAg umjesto uobičajenog intramuskularnog načina inokulacije cjepiva. HbsAg se tim načinom cijepljenja unosi intradermalno u količini od 5 do 20 μg u različitim vremenskim razmacima (od jedanput na mjesec do jedanput na tjedan, 5–12 doza), postignuta razina protutijela viša je i postojanija nego ona dobivena cijepljenjem intramuskularnim putem, a spol i dob ne utječu na takvo cijepljenje.[2,21–24] Takav način cijepljenja je i jeftiniji jer se rabi manja količina cjepiva.[22] Dokazano je da se dodavanjem nekih imunomodulatora i citokina može također poboljšati odgovor na cijepljenje protiv hepatitisa B: γ-interferona,[25] timopentina,[26] interleukina 2,[27] stimulacijskog čimbenika kolonija makrofaga i granulocita.[28] Odgovor na cijepljenje poboljšava i inokulacija većeg dijela HBV-genoma koji sadržava pre-S2-protein.[29] Predloženo je i cijepljenje uremičara u ranoj fazi bolesti dok se nije započelo s programom hemodijalize, zbog pretpostavke da u ranoj fazi uremije postoji bolji odgovor na cijepljenje.[30] Pretpostavljeno je i da cijepljenje uz davanje cinka (budući da je manjak cinka povezan s imunosupresijom, a smanjenje koncentracije cinka u krvi je često u BKHD) može poboljšati odgovor na cijepljenje protiv HBV-a, ali rezultati ne ohrabruju.[31]

Mnogi su čimbenici povezani s uspješnosti cijepljenja rekombinantnim HbsAg-om. Tako je pokazano da žene bolje odgovaraju na cijepljenje od muškaraca.[8] BKHD sa šećernom bolešću kao i stariji BKHD (iznad 65 godina) slabiji su reaktori na cijepljenje.[21,32,33] Bolesnici koji se liječe peritonejskom dijalizom imaju slabiji odgovor na navedeno cijepljenje nego oni koji se liječe hemodijalizom.[34] Za bolesnike s većom koncentracijom PTH u krvi pokazan je slabiji imunosni odgovor, ali nije pokazan i slabiji odgovor na cijepljenje HbsAg-om.[33] Postoje dokazi da MHC status ima ulogu u reakciji na cijepljenje, npr. pokazano je da BKHD s HLA A2 bolje odgovaraju na cijepljenje rekombinantnim HbsAg-om, a oni s HLA DR3, DR7 i DQ2 su slabiji reaktori.[35] Jedna je studija pokazala veću učestalost HLA A1, B8, DR3, DR7 i DQ2 u nereaktora na to cijepljenje.[20] Količina eritropoetina u liječenju anemije ne utječe na HbsAt stvorena cijepljenjem, što nije u skladu sa spoznajama da eritropoetin djeluje na poboljšanje imunosnog statusa u BKHD.[35,36] Dosadašnji rezultati govore da infekcija HCV-om negativno utječe na odgovor postignut cijepljenjem rekombinantnim HbsAg-om.[8,37] Ipak, ima studija koje govore da HCV-antigenemija ne utječe na takvo cijepljenje.[38] Pokazano je da malnutricija (mjerena kao koncentracija albumina, prealbumina i predijalizne ureje u krvi ili mjerena antropometrijski) negativno utječe na cijepljenje rekombinantnim HbsAg-om.[33,39]

Zaključno, možemo očekivati slabiji odgovor na cijepljenje kod onih BKHD koji imaju šećernu bolest, starije su životne dobi i slabijih su nutricijskih pokazatelja. Kod tih bolesnika prije započinjanja cijepljenja Engerix-om B trebalo bi razmotriti jednu od alternativnih shema cijepljenja, prije svega jednu od predloženih intradermalnih shema. Unatoč spoznajama o učinkovitosti intradermalne inokulacije HbsAg-a, nijedan dijalitički centar u Republici Hrvatskoj nije priopćio takav način cijepljenja svojih nereaktora!

LITERATURA

1. *Hung KY, Chen WY, Yang CS, Lee SH, Wu DJ.* Hepatitis B and C in hemodialysis patients. Dial Transplant 1995;24(3):135–6,138,139.
2. *Propst T, Propst A, Lhotta K, Vogel W, Konig P.* Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. Am J Kidney Dis 1998;32(6):1041–5.
3. *Oesterreicher C, Hammer J, Koch U, Pfeffel F, Sunder-Plassmann G, Petermann D i sur.* HBV and HCV genome in peripheral blood mononuclear cells in patients undergoing chronic hemodialysis. KidneyInt 1995; 48(6):1967–71.
4. *Buti M, Viladomiu L, Jardi R, Olmos A, Rodriguez JA, Bartolome J i sur.* Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. Am J Nephrol 1992;12(3):144–7.
5. *Johnson DW, Fleming SJ.* The use of vaccines in renal failure. Clin Pharmacokinet 1992;22(6):434–46.

6. *Palmovic D, Crnjakovic-Palmovic J.* Vaccination against hepatitis B: Results of the analysis of 2000 population member in Croatia. Eur J Epidemiol 1994;10(5):541–7.
7. *Marangi AL, Giordano R, Montanaro A, De Padova F, Schiavone MG, Dongiovanni G.* Hepatitis B virus infection in chronic uremia: long-term follow-up of a two-step integrated protocol of vaccination. Am J Kidney Dis 1994;23(4):537–42.
8. *Navarro JF, Teruel JL, Mateos ML, Marcen R, Ortuno J.* Antibody level after hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: Influence of hepatitis C virus infection. Am J Nephrol 1996;16(2):95–7.
9. *Zannolli R, Morgese G.* Hepatitis B vaccine: Current issues. Ann Pharmacother 1997;31(9):1059–67.
10. *Mitwalli A.* Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose scheduling. Nephron 1996;73(3):417–20.
11. *Rosman AS, Basu P, Galvin K, Lieber CS.* Efficacy of a high and accelerated dose of hepatitis B vaccine in alcoholic patients: A randomized clinical trial. Am J Med 1997;103(3):217–22.
12. *Rault R, Freed B, Nespor S, Bender F.* Efficacy of different hepatitis B vaccination strategies in patients receiving hemodialysis. ASAIO J 1996; 41(3):717–9.
13. *Docci D, Cipolloni PA, Mengozzi S, Baldrati L, Capponcini C, Feletti.* Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in hemodialysis patients: A two-year follow-up. Nephron 1992;61(3):352–3.
14. *Girndt M, Pietsch M, Kohler H.* Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1995;26(3):454–60.
15. *Zeltzer E, Bernheim J, Korzets Z, Rathaus M, Mekori YA, Hershkoviz R.* Diminished adhesion of CD4+ T cells from dialysis patients to extracellular matrix and its components fibronectin and laminin. Nephrol Dial Transplant 1997;12(12):2618–22.
16. *Deenitchina SS, Ando T, Okuda S, Kinukawa N, Hirakata H, Nagashima A i sur.* Cellular immunity in hemodialysis patients: A quantitative analysis of immune cell subsets by flow cytometry. Am J Nephrol 1995;15(1):57–65.
17. *Matsumoto Y, Shinzato T, Takai I, Nishimoto A, Nakai S, Sakai T i sur.* Peripheral deletion of gd T cells in haemodialyis patients. Nephrol Dial Transplant 1998;13(11):2861–6.
18. *Kisters B, Lugering N, Neumann S, Spieker C, Barenbrock M, Muller C i sur.* B and T-lymphocyte aluminum concentrations in controls and in patients on regular hemodialysis treatment. Trace Elem Electrocytes 1997; 14(4):169–72.
19. *Kaneko T, Osono E, Hayama N, Lino Y, Terashi A.* T-cell activation modified by parathyroid hormone (PTH) in patients with end-stage renal disease. Clin Nephrol 1997;48(6):353–8.
20. *Stachowski J, Pollok M, Barth C, Maciejewski J, Baldamus CA.* Nonresponsiveness to hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: Association with impaired TCR/CD3 antigen receptor expression regulating co-stimulatory processes in antigen presentation and recognition. Nephrol Dial Transplant 1994;9(2):144–52.
21. *Vlassopoulos D, Arvanitis D, Lilis D, Hatjiyannakos D, Louizou K, Hadjiconstantinou V.* Complete success of intradermal vaccination against hepatitis B in advanced chronic renal failure and hemodialysis patients. Renal Fail 1997;19/3:455–60.
22. *Fabrizi F, Andrulli S, Bacchini G, Corti M, Locatelli F.* Intradermal versus intramuscular hepatitis B re-vaccination in non-responsive chronic dialysis patients: A prospective randomized study with cost-effectiveness evaluation. Nephrol Dial Transplant 1997;12(6):1204–11.
23. *Chang PC, Schrander-van der Meer AM, Van Dorp WT, Van Leer E.* Intracutaneous versus intramusuclar hepatitis B vaccination in primary non-responding haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1996; 11(1):191–3.
24. *Waite NM, Thomson LG, Goldstein MB.* Successful vaccination with intradermal hepatitis B vaccine in hemodialysis patients previously nonresponsive to intramuscular hepatitis B vaccine. J Am Soc Nephrol 1995; 5(11):1930–4.
25. *Quiroga JA, Castillo I, Porres JC, Casado S, Saez F, Gracia Martinez M et al.* Recombinant gamma-interferon as adjuvant to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. Hepatology 1990;12(4):661–3.
26. *Donati D, Gastaldi L.* Controlled trial of thymopentin in hemodialysis patients who fail to respond to hepatitis B vaccination. Nephron 1988; 50(2):133–6.
27. *Meuer SC, Dumann H, Meyer zum Buschenfelde KH, Kohler H.* Low-dose interleukin-2 induces systemic immune responses against HbsAg in immunodeficient non-responder to hepatitis B vaccination. Lancet 1989;1(8628):15–8.
28. *Kapoor D, Aggarwal SR, Singh NP, Thakur V, Sarin SK.* Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances the efficacy of hepatitis B virus vaccine in previously unvaccinated haemodialysis patients. Viral Hepat 1999;6(5):405–9.
29. *Haubitz M, Ehlerding G, Beigel A, Heuer U, Hemmerling AE, Thoma HA.* Clinical experience with a new recombinant hepatitis-B vaccine in previous non-responders with chronic renal insufficiency. Clin Nephrol 1996;45(3):180–2.
30. *Seaworth B, Drucker J, Starling J, Drucker R, Stevens C, Hamilton J.* Hepatitis B vaccines in patients with chronic renal failure before dialysis. J Infect Dis 1988;157(2):332–7.
31. *Holtkamp W, Brodersen HP, Thiery J.* Zinc supplementation and hepatitis B vaccination in chronic hemodialysis patients. Trace Elem Electrocytes 1995;12(1):32–5.
32. *El-Reshaid K, Al-Mufti S, Johny KV, Sugathan TN.* Comparison of two immunization schedules with recombinant hepatitis B vaccine and natural immunity acquired by hepatitis B infection in dialysis patients. Vaccine 12(3):223–8.
33. *Fernandez E, Betriu MA, Gomez R, Montoliu J.* Response to the hepatitis B virus vaccine in haemodialysis patients: Influence of malnutrition and its importance as a risk factor for morbidity and mortality. Nephrol Dial Transplant 1996;11(8):1559–63.
34. *Khan AN, Bernardini J, Rault RM, Piraino B.* Low seroconversion with hepatitis B vaccination in peritoneal dialysis patients. Peritoneal Dial Int 1996;16(4):370–3.
35. *Peces R, De La Torre M, Alcazar R, Urra JM.* Prospective analysis of the factor influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. Nefrologia 1997;17(1):73–80 (sažetak).
36. *Bryl E, Mysliwska J, Debska-Slizien A, Rachon D, Bullo B, Lizakowski S.* The influence of recombinant human erythropoietin on tumor necrosis factor a and interleukin-10 production by whole blood cell cultures in hemodialysis patients. Artif Organs 1998;22(3):177–81.
37. *Navarro JF, Teruel JL, Mateos M, Ortuno J.* Hepatitis C virus infection decreases the effective antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. Clin Nephrol 1994;41(2):113–6.
38. *Cheng CH, Huang CC, Leu ML, Chiang CY, Wu MS, Lai PC.* Hepatitis B vaccine in hemodialysis patients with hepatitis C viral infection. Vaccine 15(12–13):1353–7.
39. *Lombardi M, Pizzarelli F, Righi M, Cerrai T, Dattolo P, Nigrelli S.* Hepatitis B vaccination in dialysis patients and nutritional status. Nephron 1992; 61(3):266–8.

Pisma uredniku
Letters to the Editor

BRZA IDENTIFIKACIJA METICILIN-REZISTENTNIH SOJEVA *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA)

RAPID IDENTIFICATION OF METHICILLIN RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MRSA) STRAINS

Poštovana gospođo urednice,

Meticilin-rezistentni sojevi *Staphylococcus aureus* (MRSA) pojavili su se u kliničkoj praksi vrlo brzo nakon uvođenja meticilina u liječenje stafilokoknih infekcija, ranih 60-ih godina prošloga stoljeća. S vremenom su postali veliki problem, i to ne zbog veće patogenosti, nego zbog slabije dostupnosti liječenju: vankomicin, zasada najčešći antibiotik izbora, slabije je djelotvoran nego izoksazolil-penicilini i često se u liječenju mora dodati i drugi antibiotik (najčešće rifampicin), a također je i znatno toksičniji od penicilinskih lijekova.[1] MRSA ima sve karakteristike stafilokoka: otporan je na vanjske uvjete, lako se širi od inficiranog/koloniziranog bolesnika na druge bolesnike rukama osoblja ili kontaminiranim predmetima, može kolonizirati i osoblje koje tako postaje prijenosnikom, i dovodi do svih onih infekcija kao i meticilin-osjetljivi *Staphylococcus aureus* (infekcije rane, sepsa, endokarditis, pneumonija, osteomijelitis i drugo). U nas je uglavnom zabilježena pojava MRSA samo u bolnicama (od 3 do 50% u različitim bolnicama u 2002. g.),[2] ali se u svijetu, osim u bolnicama, sve više pojavljuje i kao izvanbolnički patogen.[3]

Dva su stoga razloga da se meticilinska rezistencija u stafilokoka ustanovi što je prije moguće: 1. da bi se u bolesnika što prije primijenila ciljana ispravna antimikrobna terapija i 2. da bi se što prije uspostavile mjere izolacije bolesnika i smanjila mogućnost intrahospitalnog širenja MRSA soja.

Betalaktamski antibiotici djeluju na bakterije tako da se vežu za enzime koji sudjeluju u stvaranju stanične stijenke bakterija (engl. penicillin binding proteins – PBP). Rezistencija stafilokoka, opisana najprije kao rezistencija na meticilin, nastaje sintezom potpuno novog PBP-a: PBP 2a, na koji se ne može vezati nijedan betalaktamski antibiotik, te je takav stafilokok rezistentan na sve betalaktamske antibiotike.[4–6] Gen za tu rezistenciju nazvan je *mecA* genom. U nekom stafilokoknom soju sve bakterijske stanice mogu imati izraženu funkciju toga gena – tada govorimo o homogenoj rezistenciji. Ako, međutim, funkcija postojećeg gena nije izražena u svim stanicama soja, tada je riječ o heterogenoj rezistenciji koja može biti različitog stupnja (izraženog brojkama od 1 do 4).[6,7] Postoji još jedna vrsta rezistentnih stafilokoka – oni koji proizvode velike količine betalaktamaze tako da se *in vitro* i izoksazolilpenicilini čine nedjelotvorni – to su tzv. BORSA (borderline *S. aureus*).[6] Ovi potonji nemaju *mecA* gena.

Određivanje meticilinske rezistencije primjenom fenotipskog testa osjetljivosti (»antibiograma«) standardiziran je i jednostavan postupak, ali zahtijeva vrijeme od 24 sata; utvrđivanje iznimno heterogene rezistencije u rutinskom radu znači problem i nerijetko se ovaj tip heterorezistencije ne može otkriti.[6,8,9]

Definitivna je dijagnostička metoda otkrivanje *mecA* gena, bilo klasičnom metodologijom lančane reakcije polimeraze bilo određivanjem *mecA* gena u realnom vremenu.[10] Obje su ove metode brze, mogu se završiti u nekoliko sati. Nedostatak im je potreba za relativno kompleksnom opremom koja nije dostupna u većini naših laboratorija, tako da to zasada nisu rutinski testovi.

U posljednjih nekoliko godina, pojavljuju se nove, brze metode kao što su Rapid ATB Staph sistem (BioMerieux, La Balme Les Grottes, France),[11] Vitek GPS-503 card (BioMerieux, La Balme Les Grottes, France),[11] Velogene Rapid MRSA Identification Assay (ID Biomedical Corp, Vancouver, BC, Canada),[12] BBL Crystal MRSA ID System (Becton Dickinson Microbiology System, Maryland, USA),[12] Rapid MicroScan panel (Baxter Microscan, West Sacramento, Calif., USA).[13]

Godine 1998. dvojica japanskih istraživača razvila su test temeljen na detekciji PBP 2a monoklonskim protutijelima,[14] koji je evaluiran u nekoliko radova.[6,8,10,15–21]

U ovoj studiji testirali smo karakteristike »Slidex MRSA Detection« testa (BioMerieux, Lyon, France) na 150 *Staphylococcus aureus*, svježih uzastopnih kliničkih izolata. Svi su sojevi potekli od bolesnika s Kliničkog bolničkog centra Zagreb, iz 2002. godine. Izolati su identificirani kao *Staphylococcus aureus* detekcijom slobodne koagulaze kunićjom plazmom i prisutnošću DNA-ze (DNA ploča, priređena u laboratoriju). Uključen je bio samo po jedan soj od svakog bolesnika. Svim je sojevima utvrđena osjetljivost na kloksacilin s pomoću rasta na oksacilinskom agaru, disk-difuzijom s diskom oksacilina od 1 μg (BBL, Becton Dickinson, Le Pont de Claix, France) i određivanjem minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) kloksacilina u mikrodiluciji.[22] Izolati su bili čuvani u brucela-glicerolskom tekućem mediju na –80°C. Prije samog izvođenja testa bakterijski su sojevi bili uzgojeni na agaru sa 7% konjske krvi. Kontrolni su sojevi bili: MSSA-ATCC 25923 i MRSA--ATCC 43300.

»Slidex MRSA Detection« (BioMerieux, Lyon, France) jest lateks-aglutinacijski test koji se temelji na detekciji PBP 2a, ekstahiranog iz testiranih kolonija, s pomoću monoklonskih protutijela prema preporukama proizvođača. Ekstrakcija PBP 2a učinjena je s pomoću NaOH (1 mol/L) uz zagrijavanje te s pomoću KH_2PO_4 (0,5 mol/l). Ekstrakt je aglutiniran s monoklonskim protutijelima na pločici, u trajanju od 3 min (preporuka proizvođača). Ukupno potrebno vrijeme za izvođenje testa jest 15 min.

Detekcija *mecA* gena s pomoću lančane reakcije polimeraze izvedena je prema metodi opisanoj od Murakamija i suradnika.[23]

Meticilin-rezistentnim definiran je onaj soj *Staphylococcus aureus* koji je imao dokazan *mecA* gen metodom lančane reakcije polimeraze (»zlatni standard«).

Rezultati

Kod ukupno 150 svježih kliničkih izolata testirana je prisutnost *mecA* gena i 78 ih je bilo pozitivnih. Od njih je 75 izolata fenotipski pokazalo rezistenciju, uključujući i pozitivan »Slidex MRSA Detection« test (osjetljivost testa bila je 96,2%).

Tri *mecA* gen-pozitivna izolata okarakterizirana su kao osjetljiva na kloksacilin (meticilin) svim provedenim fenotipskim testovima, uključujući i ispitivani brzi test. Test disk-difuzije

u ta tri soja pokazao je zone od 16 do 24 mm, MIK-ovi su bili od 0,125 do 0,5 μg/ml. Nakon 48-satne inkubacije s oksacilinskim diskom (1 μg/ml), u dva od tri soja nađene su kolonije koje rastu unutar zone inhibicije. U oba soja ponovljeni su fenotipski testovi s kolonijama unutar i izvan zone inhibicije: svi fenotipski testovi, uključujući i ispitivani brzi test, pokazali su kolonije unutar zone inhibicije kao rezistentne na kloksacilin (meticilin), a izvan zone inhibicije kao osjetljive. Tako se osjetljivost fenotipskih testova nakon 48-satne indukcije oksacilinom povećala na 98,9%. Treći soj, koji je imao čistu zonu inhibicije, nije pokazao promjene osjetljivosti nakon 48-satne inkubacije s oksacilinskim diskom.

Prigodom primjene »Slidex MRSA Detection« testa svi fenotipski jasno rezistentni sojevi pokazali su pozitivnu reakciju aglutinacije, unutar 3 min ili manje, dok osjetljivi sojevi nisu pokazali aglutinaciju čak ni nakon prolongirane rotacije (do 6 min).

Svi *mecA* gen-negativni sojevi bili su negativni u »Slidex MRSA Detection« testu (specifičnost 100%), ali nije bilo lažno pozitivnih rezultata ni u ostalim fenotipskim metodama: disk-difuziji, oksacilinskom agaru i MIK-u.

Pozitivna prediktivna vrijednost »Slidex MRSA Detection« testa bila je 100%, a negativna prediktivna vrijednost bila je 96% prije i 98,6% nakon indukcije s oksacilinskim diskom.

Gore navedeni rezultati usporedivi su s onima drugih autora koji su evaluirali aglutinaciju PBP 2a (osjetljivost bez indukcije od 93,5 do 100% i specifičnost od 96,9 do 100%.[6,8,10,15–20]

Zaključak

Pogreške u prepoznavanju meticilin-rezistentnih sojeva *Staphylococcus aureus* mogu dovesti do značajnih posljedica u kliničkoj praksi. Lažno osjetljivi sojevi mogu imati kao posljedicu liječenje bolesnika neadekvatnim antibiotikom, što je prognostički loše za bolesnika, a također može dovesti i do nekontroliranog širenja MRSA u bolnici jer se ne poduzimaju pravodobne mjere izolacije.

Lažno rezistentni sojevi pridonose nepotrebnoj primjeni vankomicina, koji je znatno toksičniji od betalaktamskih antibiotika, s posljedičnim rizikom od razvoja rezistencije,[24–26] povećanjem cijene liječenja u slučajevima u kojima bi liječenje kloksacilinom bilo uspješno, a pridonose i nepotrebnoj primjeni mjera izolacije.

»Slidex MRSA Detection« test je pouzdan, fenotipski test koji ne zahtijeva posebno podučeno osoblje ni posebnu laboratorijsku opremu. Glavna je njegova prednost brzina, uz jednaku osjetljivost i specifičnost kakvu imaju drugi fenotipijski testovi za otkrivanje meticilinske rezistencije u *S. aureus:* dok za druge fenotipske testove treba 24–48 sati, za ovaj je test potrebno samo oko 15 minuta. Tako bi ovaj test mogao biti primijenjen u rutinskoj praksi kliničkih laboratorija kao vrijedna pomoć u borbi protiv bolničkih infekcija izazvanih MRSA sojevima.

Dr. Ana Budimir,
Dr. sc. Vanda Plečko,
Dr. Aleksandra Presečki Stanko,
Mr. sc. Vesna Tripković,
Mr. sc. Božica Rebrović, mr. phar.,
Prof. dr. sc. Smilja Kalenić
Klinički bolnički centar Zagreb,
Klinički zavod za kliničku
i molekularnu mikrobiologiju

LITERATURA

1. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, the Hospital Infection Society and the Infection Control Nurses Association. Revised guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals. J Hosp Infect 1998;39:253–90.
2. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2002. g. Službeno izdanje Akademije medicinskih znanosti Hrvatske (www.amzh.hr)
3. *Chambers FH.* The Changing Epidemiology of *Staphylococcus aureus?* Emerging Infectious Diseases 2001;7:178–82.
4. *Chambers HF.* Methicillin Resistance in Staphylocci: Molecular and Biochemical Basis and Clinical Implications. Clinical Microbiology Reviews 1997;10:781–91.
5. *Hartman HJ, Tomasz A.* Low-Affinity Penicillin-Binding Protein Associated with β-Lactam Resistance in *Staphylococcus aureus.* J Bacteriol 1984;158:513–6.
6. *Swenson JM.* New Tests for the Detection of Oxacillin-Resistant *Staphylococcus aureus.* Clinical Microbiology Newsletter 2002;24:159–63.
7. *Tomasz A, Nachman S, Leaf H.* Stable classes of phenotypic expression in methicillin-resistant clinical isolates of staphylococci. Antimicrob. Agents Chemother: 1991;35:124–9.
8. *Cavassini M, Wenger A, Jaton K, Blanc DS, Bille J.* Evaluation of MRSA--Screen, a Simple Anti-PBP 2a Slide Latex Agglutination Kit, for Rapid Detection of Methicillin Resistance *Staphylococcus aureus.* Journal of Clinical Microbiology 1999;37:1591–4.
9. *Sakoulas G, Gold HS, Venkataraman L, Degirolami PC, Eliopoulos GM, Qian Q.* Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus:* Comparison of Susceptibility Testing Methods and Analysis of *mecA*-Positive Susceptible Strains. Journal of Clinical Microbiology, 2001;39:3946–51.
10. *Rohrer S, Tschierke M, Zbinden R, Berger-Bachi B.* Improved Methods for Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus.* Eur J Clin Microb Infect Dis 2001;20:267–70.
11. *Tomasz A et al.* New mecanism for methicillin resistance in *Staphylococcus aureus:* clinical isolates that lack the PBP 2a gene and contain modified penicillin-binding proteins with modified penicillin-binding capacity. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1869–74.
12. *Barbier Frebourg N, Nouet D, Lemee L, Martin E, Lemeland JF.* Comparison of ATB Staph, Rapid ATB Staph, Vitek and E-Test Methods for Detection of Oxacillin Heteroresistancer in *Staphylococci* Possessing *mecA.* Journal of Clinical Microbiology 1998;36:52–7.
13. *Arbique J, Forward K, Haldane D, Davidson R.* Comparison of the Velogene Rapid MRSA Identification Assay, Denka MRSA-Screen Assay, and BBL Crystal MRSA ID System for rapid identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus.* Diagn Microb Infect Dis 2001;40: 1–2,5–10.
14. *Woods GL, LaTemple D, Cruz C.* Evaluation of MicroScan rapid gram--positive panels for detection of oxacillin-resistant staphylococci. J Clin Microbiol 1994;32:1058–9.
15. *Nakatomi Y, Sugiyama J.* A rapid latex agglutination assay for detection of penicillin-binding protein 2a. Microbiol Immunol 1998;42:19739–43.
16. *Van Griethuysen A, Pouw M, Van Leeuwen N, Heck M, Wiellemse P, Buiting A, Kluytmans J.* Rapid Slide Latex Agglutination Test for Detection of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus.* J Clin Microbiol 1999;37:2789–92.
17. *Van Leeuwen WB, Kreft DE, Verbrugh H.* Validation of rapid screening tests for the identification of methicillin resistance in staphylococci. Microb Drug Resist 2002;8(1):55–9.
18. *Louie L, Matsumura SO, Choi E, Louie M, Simor AE.* Evaluation of Three Rapid Methods for Detection of Methicillin-resistence in *Staphylococcus aureus.* Journal of Clinical Microbiology 2000;38(6):2170–3.
19. *Smole SC, Aronson E, Durbin A, Brecher SM, Arbeit RD.* Sensitivity and Specificity of an Improved Rapid Latex Agglutination Test for Identification of Methicillin-Sensitive and-Resistant *Staphylococcus aureus* isolates. Journal of Clinical Microbiology. 1998;36:1109–12.
20. *Leeuwen W, Van Pelt C, Luijendijk A, Verbrugh H, Goessens WH.* Rapid detection of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolates by the MRSA-Screen Latex Agglutination Test. Journal of Clinical Microbiology 1999;3029–30.
21. *Brown DFJ, Walpole E.* Evaluation of the Mastalex latex agglutination test for methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* grown on different screening media. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2001;47:187–9.
22. National Commitee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for antimicrobial Susceptibility Testing; Twelfth Informational Supplement M100-S12.NCCLS, 2002, Wayne, USA.
23. *Murakami K, Minamide W, Wada K, Nakamura E, Teraoka H, Watanabe S.* Identification of methicillin-resistant strains of staphyloccoci by polimerase chain reaction. J Clin Microbiol 1991;29(10):2240–4.
24. *Goldrick B.* First reported VRSA in the United States. Am J Nurs 2002; 102(11):17.
25. *Li JT, Li Y, Wang.* On Behalf Of China Bacterial Resistance Surveillance Study Group. Surveillance on gram-positive bacteria isolated from patients with hospital acuired infections or community acquired infections. Zhonghua Yi Xue Z Zhi. 2003;10;83(5):365–74.
26. *Hiramatsu K.* The emergence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. Am J Med 1998;29:7S–10S.

ZNAČENJE BOLNIČKIH REGISTARA ZA ISTRAŽIVANJE RAKA I ULOGA PATOLOGA

THE IMPORTANCE OF HOSPITAL REGISTRIES FOR CANCER RESEARCH AND ROLE OF PATHOLOGISTS

Poštovana gospođo urednice,

U povodu objavljivanja rada »Promjene u pojavnosti raka dojke u bolničkom registru (1980–2000)« prof. Belicze i suradnika u broju 11–12 (2002) Liječničkog vjesnika, željela bih se osvrnuti na značenje bolničke registracije raka za nacionalnu registraciju raka, kao i za istraživanje raka općenito.

Osnovna uloga populacijskih registara za rak jest javnozdravstvena, dakle, odrediti veličinu problema malignih bolesti u populaciji te evaluirati preventivne programe, kao i zdravstvenu zaštitu u određenoj populaciji. Druga uloga populacijskih registara jest znanstvena, jer su podaci registara osnova za deskriptivna i analitička epidemiološka istraživanja.

Za razliku od njih, bolnički su registri orijentirani, prije svega, pojedinom bolesniku, odnosno prikupljanju što više podataka o bolesniku, njegovim nalazima i liječenju radi evaluacije postupaka koji se u bolnici provode, kao i samog rada bolnice. Bolnički registar za rak može imati i ulogu aktivnog praćenja bolesnika, odnosno pozivanja na kontrolni pregled nakon određenog razdoblja.[1,2]

Dok je svrha populacijskih registara obuhvatiti sve slučajeve raka u određenoj populaciji i oni jedini mogu dati podatke o incidenciji raka u populaciji, bolnički registar otvara mogućnost prikupljanja većeg opsega detaljnijih podataka za pojedinog bolesnika i evaluacije, poput ove prikazane u članku prof. Belicze i suradnika.

Bolnički i populacijski registri komplementarni su u svojem djelovanju, uz napomenu da bolnički registri svojim podacima mogu pridonijeti populacijskima, a populacijski registri mogu dati informaciju o eventualnoj smrti registriranih u bolničkom registru, a time i uvid u preživljenje bolesnika s različitim dijagnozama i značajkama bolesti, kao što su npr. stupanj proširenosti i tumorski biljezi, odnosno u prognostičku vrijednost tih značajki za bolesnike liječene u toj bolnici.

U eri informatizacije i sve veće dostupnosti različitih biomedicinskih i populacijskih baza podataka, važno je osigurati njihovu komparabilnost i mogućnost međusobnog povezivanja radi postizanja bolje kvalitete zdravstvenostatističkih podataka, a time i bolje osnove za planiranje preventivnih programa i kontrolu bolesti u populaciji te veće mogućnosti znanstvenih istraživanja.

Stoga još jednom pozdravljam sve učestalije inicijative za osnivanje bolničkih registara za rak u Hrvatskoj.

S poštovanjem,

Mr. sc. Ariana Znaor, dr. med.
Registar za rak Hrvatske
Hrvatski zavod za javno zdravstvo

LITERATURA

1. *Jensen OM, Storm HH.* Purposes and uses of cancer registration. U: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG, ur. Cancer Registration: Principles and Methods. IARC Scientific Publications No. 95. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1991, str. 7–21.
2. *Young LJ.* The hospital-based cancer registry. U: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG, ur. Cancer Registration: Principles and Methods. IARC Scientific Publications No. 95. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1991, str. 177–84.

Odgovor autora:

Poštovana gospođo urednice,

Dopustite mi da u svezi s osvrtom kolegice Znaor na članak »Promjene u pojavnosti raka dojke u bolničkom registru (1980–2000)« (Liječ vjesn 2002;124:347–53) nešto podrobnije istaknem ulogu patologa u suvremenoj onkologiji i stvaranju tumorskih registara.

Onkologija je klinička disciplina koja možda više od ostalih zahtijeva visokousuglašeni timski rad niza specijalista i supspecijalista. U tom radu nesporna je važna uloga patologa. Malo je poznato čak i među liječnicima kliničarima koliko je složena uloga patologa u onkološkom timu i stvaranju dijagnostičko-terapijskih shema u današnje vrijeme.

1. Prva, osnovna, možda najvažnija uloga patologa jest precizno odrediti histološki tip tumora.

Tek kad se odredi histološki tip tumora moguće je razraditi ostale dijelove terapijske sheme. U sklopu toga čak i razlikovanje maligne skupine tumora od onih benignih predstavlja katkad veliku poteškoću jer se zahvaljujući brojnim sve promišljenijim metodama istraživanja otkrivaju sve brojniji slučajevi »graničnih« (borderline) tumora. Unutar pak pojedinog histološkog tipa tumora pronalaze se sve brojnije varijante, odnosno histološke podvrste tumora koje nemaju samo akademsko značenje, već vrlo često označavaju i drugačiju prognozu. Tako je na primjer otkriće histoloških podvrsta Hodgkinove bolesti unijelo revoluciju u liječenje i prognozu. Da bi patolog danas mogao što preciznije klasificirati bilo maligni bilo benigni ili »granični« tumor te prekanceroze, potreban mu je osim klasične mikroskopske analize histoloških preparata bojenih hemalaunom i eozinom niz specijalnih histoloških metoda, histokemijskih i imunohistokemijskih metoda, elektronska mikroskopija, analiza genske strukture (PCR) i imunohistokemijska detekcija onkogena, metoda protočne citometrije, morfometrijsko određivanje relevantnih struktura tumorskih stanica važnih za procjenu malignog rasta, *in situ* hibridizacija itd.

Brzi porast broja sitnih bioptičkih uzoraka (punkcije, endoskopske biopsije i sl.) zahtijeva mikroskopsku analizu serije histoloških preparata pa se njihov broj penje i na više od 100 histoloških prereza po bioptičkom uzorku.

2. Određivanje stupnja diferenciranosti pojedine vrste tumora (grading) isto je tako važna zadaća patologa, što dodatno povećava složenost i opseg rutinske patohistološke dijagnostike tumora. Osim klasične procjene određivanja stupnja diferenciranosti s oznakama G-1 do G-4, sve se više primjenjuju složenije metode stupnjevanja prilagođene pojedinim vrstama tumora, što se obično izražava u zbroju različito očitanih parametara, kao na primjer Glisonov »score« za karcinom prostate i sl. Broj mitoza (mitotski indeks) i broj apoptotičkih tjelešaca

(apoptotički indeks) dobro odražavaju stupanj zrelosti tumora i njegov maligni potencijal. Razvoj imunohistokemije omogućuje detekciju niza faktora u histološkom preparatu tumora, kao što su faktori rasta, proliferacijski faktori, hormonski receptori i drugo, što omogućuje točniju procjenu diferenciranosti tumora i njegova biološkog potencijala.

3. Određivanje stadija proširenosti tumora (staging) moguće je učiniti kliničkim metodama i izraziti u TNM-sustavu, ali i patoanatomskim metodama (pTNM) koje omogućuju precizније prepoznavanje, na primjer, metastaza u limfnim čvorovima, odnos primarnog tumora prema okolini, njegovu inkapsuliranost, prodor u krvne i limfne žile itd. Treba podsjetiti da se u nekim resekcijskim materijalima moraju pregledati i deseci limfnih čvorova (disektati).

Inačice TNM-sustava su sve brojnije i prilagođene su osobitostima pojedine vrste tumora i organa u kojem su nastali. Na taj se način posebice označavaju stadiji nekih tumora kao što su melanomi (Clark, Breslow), karcinom debelog crijeva (Dukes, Astler-Coller) i drugi.

4. Intraoperacijske, *ex tempore,* hitne biopsije nezaobilazan su dio dijagnostičko-terapijskih shema za mnoge tumore. Osim potvrde da se radi o benignom ili malignom tumoru, od patologa se zahtijeva da u kratko vrijeme, ne dulje od 10 do 15 minuta, pruži što više informacija relevantnih za daljnji tijek kirurškog zahvata. Pri, na primjer, delikatnim neurokirurškim zahvatima i operacijama s područja glave i vrata, patolozi u velikom broju slučajeva trebaju u kratko vrijeme procijeniti i desetak i više sukcesivno slanih bioptičkih uzoraka da bi se utvrdila zahvaćenost ili nezahvaćenost rubova ekscizije tumorom, zahvaćenost nekih složenih anatomskih struktura kao što su krvne žile i živci, dijelovi mozga i sl.

5. Uloga patologa u evaluaciji dijagnostičko-terapijskih shema u liječenju tumora važan je čimbenik u procjeni rezultata liječenja. Analizom kontrolnih biopsija nakon terapije omogućuje se precizno određivanje je li se tumor proširio ili nije, jesu li u tumorskom tkivu nastale promjene uzrokovane terapijom (nekroze, krvarenja, fibroze, nestanak tumora). Obdukcijska ekspertiza omogućuje sveobuhvatnu procjenu proširenosti tumora (aTNM) u času smrti te usporedbu sa stadijem u času dijagnosticiranja tumora, kao i s određenim fazama kliničkog tijeka bolesti. Ove analize uz praćenje preživljenja pacijenata omogućile su značajne korekcije i poboljšanja dijagnostičko-terapijskih shema s tendencijom smanjenja radikalnosti terapijskih postupaka (na primjer smanjenje radikalnosti kirurškog zahvata kod karcinoma dojke u žena).

6. Baze podataka u odjelima i zavodima za patologiju neiscrpna su riznica informacija o tumorima, kao i o drugim bolestima. Prema zakonima naše države u odjelima i zavodima za patologiju dužni smo čuvati arhivu bioptičkih i obdukcijskih nalaza, kao i arhivu parafinskih kocaka s uzorcima tkiva i histoloških preparata vječno! Budući da prostorni, financijski i kadrovski uvjeti u većini naših odjela i zavoda ne zadovoljavaju, nastojimo »papirnatu« arhivu nalaza čuvati vječno, a parafinske kocke najmanje 10 godina. O kojima se veličinama arhive radi može poslužiti primjer Kliničkog zavoda za patologiju »Ljudevit Jurak« Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice« u Zagrebu gdje se tijekom deset godina arhivira oko 600.000 uzoraka tkiva uklopljenih u parafinske kocke te oko 1,000.000 histoloških preparata. Trećina od ovog golemog broja odnosi se na maligne ili benigne tumore. Ove »banke« tumora mogu se rabiti i nakon 100 godina ako se dobro čuvaju i održavaju. To pokazuje primjer AIDS-a, kada je nastala potreba da se naknadno analiziraju slučajevi »sarcoma Kaposi« iz kraja prošlog stoljeća i početka ovog stoljeća, što je bilo moguće, koristeći se na primjer dobro očuvanim arhivima njemačkih zavoda za patologiju. U dobro opremljenim i financijski poduprtim zavodima za patologiju danas se čuvaju mnogobrojni uzorci tkiva, osobito tumora, duboko smrznutih u tekućem dušiku, što omogućuje naknadne sve razvijenije metode istraživanja i dijagnosticiranja.

7. Na kraju, zahvaljujući informatičkoj revoluciji, javlja se nesporna potreba da se kompjutorski, informatički, na temelju međunarodne klasifikacije bolesti i nomenklature, organiziraju baze podataka u odjelima i zavodima za patologiju, da se uklope u informatičku mrežu za cijelu Hrvatsku te povežu s Hrvatskim državnim registrom za rak. Naime iz svega navedenog jasno je da definitivnu dijagnozu tumora postavljaju patolozi, pa u skladu s time treba tu primarnu informaciju rabiti kao bazu za registar za rak u bolnicama, a zatim i za državni registar za rak.

Prof. dr. Mladen Belicza
predstojnik Kliničkog zavoda
za patologiju »Ljudevit Jurak«,
Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Zagreb

Prikazi knjiga
Book reviews

Spomenka Tomek-Roksandić, Josip Čulig: GERONTOLOŠKI ZDRAVSTVENO-STATISTIČKI LJETOPIS ZA HRVATSKU 2001./2002. GODINA, Zavod za javno zdravstvo Grada Zagreba, Centar za gerontologiju, Zagreb, 2002, str. 495, format A4, meki plastificirani uvez, ISSN 1334-0700

Skupina autora: prim. dr. sc. Spomenka Tomek-Roksandić, dr. med.; Goran Perko, dr. med.; Vesna Lamer, dr. med.; Hrvoje Radašević, prof.; Nika Fučkan, prof.; Marija Škes i Ljerka Kurtović, zaslužna je za objavljivanje ovog mnogima više nego korisnog ljetopisa i priručnika.

To nije samo obilna zdravstveno-statistička (dakle, znanstvena – jer svi su gerontološki podaci i pokazatelji produkt preciznoga mjerenja i definirane stručne metodologije) nego i drukčije dobrodošla knjiga za mnoga nezaobilazna područja ljudskoga djelovanja, od liječnika, obiteljske medicine, (javnog) zdravstva, gerontologije, gerijatrije, do socijalnog rada, (radnog) prava, edukacije, ekologije, ekonomije, graditeljstva, prometa i veza, gospodarstva (poljoprivrede, turizma), mirovinskog sustava, radne skrbi, epidemiologije, psihologije, farmacije, ergonomije, kineziologije, gerontotehnologije i dr.

Naravno da i Hrvatska prati konstantna demografska kretanja u skladu s naprednim razvijenim, civiliziranim, uglavnom zapadnim zemljama, što će reći tendenciju povećavanja populacije starijih ljudi, niskog nataliteta i morbiditeta perinatalne dobi.

Od pamtivijeka su stari ljudi imali poseban status u društvu, od fenomena kakav je bilo ritualno ubijanje staraca (lapot, etc.) do uglednih vijeća staraca (naziv za starorimski *senat* dolazi od riječi senilis).

Tako je već Aristotel smatrao da starost počinje sa 63 godine. Danas je po klasifikaciji UN-a prihvaćeno 65 godina u socijalnoj i zakonskoj politici, a 75 godina u psihološkoj procjeni.

U knjizi su posebno prikazani podaci za Zagreb (oko četvrtina pučanstva RH), i za cijelu Hrvatsku. Ljetopis je sadržajno podijeljen na 15 definiranih poglavlja, najvećim dijelom sastavljen od tablica, dijagrama, algoritama, grafikona, shema, slika, hodograma, 74 fotografija u boji i nekoliko članaka, tako da je knjiga veoma precizna, pregledna, funkcionalna, lišena narativnosti i bez nepotrebnog balasta. Na početku su nabrojeni provoditelji PZP-a gerijatrijskih bolesnika i vanjski suradnici Centra, a na kraju je navedeno i 25 naslova u godini 2001. i 2002. objavljenih znanstvenih i stručnih radova stručnih djelatnika Centra za gerontologiju.

Predgovor, naslovi i podnaslovi prevedeni su na engleski, neki i na njemački jezik (na potonji i 10. poglavlje: Rizični čimbenici bolesnog starenja). Rezultati pomne statističke obrade podastrti su sistematizirano i klasificirano, lako uočljivo i revijalno dani, te svjedoče o mnogo brižljivosti, mara, znanstvenog interesa, domišljatosti, stručnog pristupa, poznavanja materije, ulaženja u srž relevantnih stvari, truda članova Centra, tj. autora na izradi ovog Ljetopisa, a pod uredničkim nadzorom i odgovornošću prim. mr. sc. Josipa Čuliga, dr. med., ravnatelja Zavoda za javno zdravstvo grada Zagreba, kao i prim. mr. sc. Spomenke Tomek-Roksandić, dr. med., voditeljice Centra za gerontologiju Zavoda.

Knjiga pruža uvid u minuciozni, pedantni (jer ne može drukčije ni biti) rad voditelja, priprematelja, statističara, pratitelja, obrađivača informacija, priređivača, tj. navedenih djelatnika Centra.

Ljetopis na širem planu upozorava na značenje i stanje *(state of art)* naše gerontologije i gerijatrije, te rječito govori o velikoj javnozdravstvenoj i praktičnoj važnosti ovih područja za cijelu naciju i regiju. Jasno je vidljivo što se ovih godina (2001.–2002.) učinilo na tom području koje se bavi starijim dijelom cjelokupnoga stanovništva, koji je u stalnom porastu i predstavlja nemali, ali moralno obvezujući i svakako rješiv problem, ne samo naše (gledano globalizacijski), hrvatske države i zajednice u kojoj stariji ljudi žive i stvaraju.

Knjiga će u svakom pogledu pomoći kreatorima daljnje, poglavito zdravstvene i socijalne, ali i gospodarstvene politike zbrinjavanja, skrbi, njege i rehabilitacije ostarjelih građana, a koristit će i studentima, liječnicima, gerontolozima, ekolozima, epidemiolozima, farmakolozima, postdiplomantima, magistrantima, doktorantima iz raznih struka i interdisciplinarnih proučavanja, npr. ekonomije, sociologije, antropologije, psihologije, menedžmenta, ergonomije (zdravstvenog) turizma, medicine rada, prometa, interne i obiteljske medicine, psihogerijatrije itd. Koristi od ovog Ljetopisa imat će svakako i sve brojniji promotori aktivizma glede zdravog starenja, provoditelji praćenja zdravstvenih potreba i funkcionalne sposobnosti starijih ljudi, prevencije poremećaja i bolesti koje obilježavaju stariju dob, te podizanju staračke otpornosti i očuvanju funkcionalnih sposobnosti staračkog pučanstva.

Knjiga ostaje za budućnost za to razdoblje neiscrpni izvor gerontološko-zdravstveno-statističkih pokazatelja, gerontologijskih numeričkih vrijednosti, prikazanih figurativno i stručno-metodološki. Znanstvenici ove i sljedećih generacija poslužit će se Ljetopisom u izradi elaborata, radova, publikacija, planova, scenarija, projekata, doktorata, sve na osnovi ove velike kolekcije neefemernih podataka.

Spaciotemporarno ograničena na dvije godine i na starije žitelje naše zemlje i našega grada predstavlja uvid u takav segment, koji uvid ipak omogućuje retrospektivne i prospektivne studije velikoga značenja za daljnji rast, razvoj i sazrijevanje ne samo gerontologije i gerijatrije i ne samo ovoga vremena. Mnogo je transdisciplinarnih, krosdisciplinarnih i interdisciplinarnih područja obuhvaćeno u ovom Ljetopisu, te će u daljnjoj njihovoj interakciji u budućem, predstojećem životu koji nedvojbeno ima, oploditi i druge međuigre u kolopletu različitih znanosti i struka, a ne dobrobit primarne, sekundarne i tercijarne prevencije poremećenih procesa staračkih promijenjenih statusa u dijelu pučanstva u senijumu.

Ministar zdravlja mr. sc. dr. med. Andro Vlahušić, ravnatelj Zavoda za javno zdravstvo grada Zagreba prim. mr. sc. Josip Čulig, dr. med. i voditeljica Centra za gerontologiju Zavoda za javno zdravstvo grada Zagreba prim. mr. sc. Spomenka Tomek-Roksandić, dr. med., potpisuju Predgovor Gerontološkom ljetopisu (ISSN 1334-0700), izuzetno značajnom stručnom i znanstvenom doprinosu hrvatskoj medicinskoj publicistici.

prim. dr. sc. Ljubomir Radovančević
stalni sudski vještak za medicinu – psihijatriju
KBC Zagreb – Rebro
Psihijatrijska klinika Medicinskog fakulteta

Stjepan Sirovica: Iz prošlosti šibenskog zdravstva XIII. STOLJEĆE BORBE PROTIV TUBERKULOZE NA ŠIBENSKIM PROSTORIMA I DR. EMIL OFNER.

Primarijus dr. Stjepan Sirovica uredio je i publicirao još jednu u nizu knjigu iz povijesti šibenskoga zdravstva. Knjiga govori o stoljeću borbe protiv tuberkuloze na šibenskom prostoru, s posebnim osvrtom na ulogu prim. dr. Emila Ofnera. Knjigu je posvetio prim. dr. Emilu Ofneru i trojici uglednih liječnika: dr. Ivo Veronek, dr. Vladimir Mogut i dr. Adalbert Georgijević.

… Tuberkulozu se smatralo sramnom bolešću, čitave su obitelji izumirale a da nisu odale »tajnu« svog naslijeđa. Ako bi se tko odlučio ići u bolnicu, jedino bi dolazio u obzir interni odjel, gdje bi se ta bolest nekako zamaskirala.

Ovim riječima prim. dr. Emila Ofnera autor i urednik započinje ovo djelo, a koncepcija je stručno-beletristička. Knjigu započinje pitanjima: zašto, kako i kada? Autor je u njoj sintetizirao jednu zaraznu bolest, društveno-medicinski ambijent i stav prema toj bolesti, s posebnim osvrtom na Šibensko područje. Prikazao je epidemiološku situaciju učestalosti i kretanja tuberkuloze na šibenskom području, odnos liječnika, drugih zdravstvenih radnika, društvene javnosti i napose bolesnika s tuberkulozom prema toj bolesti. Posebna je psihoemocionalna reakcija prema tuberkulozi bila u bolesnika i u stanovništva na ovom prostoru, što je prikazano kao »Strašni moralni šok…«, »Imati tuberkulozu bila je sramota…«, »Karcinom je nesreća, tuberkuloza sramota, lues zločin«, »Bolest ljubavi i bijede«, a poseban emocionalni odnos prema toj bolesti iznesen je u pjesmi »Tužna je nedjelja«.

Organizirana zdravstvena zaštita i liječenje tuberkuloze u Šibeniku počinje godine 1924. osnivanjem prvih stacionarnih odjela za liječenje plućne tuberkuloze u okviru Opće bolnice. Oni se kasnije pretvaraju u Odjel za plućne bolesti i tuberkulozu, a Antituberkulozni dispanzer osniva se godine 1945. Liječenjem bolesnika od tuberkuloze u povijesti su se bavili brojni šibenski liječnici (od dr. Bože Peričića, dr. Nikole Lalića, dr. Filipa Colombania do dr. Vuka Jovanovića). Zdravstvena zaštita bolesnika s tuberkulozom posebno se usavršava dolaskom prim. dr. Emila Ofnera u Šibenik. On uvodi nove terapijske i dijagnostičke metode, među kojima treba posebno spomenuti kiruršku terapiju (ftiziokirurgija) plućne tuberkuloze i fluorografiju. Tablica na koricama knjige govori koliki je napredak učinjen u ranom otkrivanju bolesti. Iz tablice je vidljivo da je fluorografija godine 1961., 1962. i 1963. urađena u 105 569 osoba. To je u to vrijeme gotovo ukupno stanovništvo šibenskog područja (Šibenik, Drniš, Knin i sva ostala naselja). Tako je široka i sveukupna depistaža jedne bolesti rijetka u medicinskoj praksi.

Knjiga sadrži brojne priloge liječnika različitih specijalnosti, medicinskih sestara, rentgenskih tehničara, psihologa, novinara, društveno-političkih djelatnika, bolesnika i drugih osoba, koji su dali svoje viđenje tuberkuloze kao bolesti i javnozdravstvenog problema.

Knjiga je objavljena u vlastitoj nakladi u 300 primjeraka, mekog uveza, a sadrži 420 stranica s većim brojem ilustracija. Predstavlja još jedan doprinos povijesti medicine i spoznajama o medicinskom i javnozdravstvenom značenju jedne bolesti, ovaj put tuberkuloze.

Autoru i uredniku zahvaljujemo na još jednom vrijednom i korisnom djelu i očekujemo nova.

prim. mr. sc. Eugenio Stoini