Izvorni radovi
Original articles

RAŠIRENOST RIZIČNIH PONAŠANJA UČENIKA SREDNJIH ŠKOLA

THE INCIDENCE OF RISK BEHAVIOURS IN HIGH SCHOOL STUDENTS

MARIJANA JAKIĆ, ZDENKA JARIĆ-KLINOVSKI, VESNA LEKO, MARKO JAKIĆ*

Deskriptori: Adolescentno ponašanje; Rizično ponašanje; Učenici – statistički podaci; Hrvatska – epidemiologija

Sažetak. Rizična ponašanja djece, njihova učestalost i vrsta, plod su utjecaja nasljednih i okolinskih čimbenika. U ovom radu ispitivana su rizična ponašanja (uporaba duhana, alkohola i droga te seksualna aktivnost) srednjoškolaca, veza njihovih rizičnih ponašanja s nekim rizičnim ponašanjima njihovih roditelja (uporaba duhana i alkohola) i međusobne veze među pojedinim rizičnim ponašanjima. U tu svrhu obrađeno je 1009 (ženskih 426, muških 583) od 1144 anketirana učenika završnih razreda pet gimnazija i četiriju strukovnih srednjih škola, u dobi od 15 do 19 godina (17,50±0,70 godina). U periodu koji je prethodio anketiranju (3 mjeseca) 55,80% anketiranih učenika je pušilo, 74,13% uzimalo alkoholna pića, 18,43% probalo drogu, a spolni odnos imalo bilo kada u prethodnom razdoblju 44,10% anketiranih ispitanika. Djeca pušača (n=563) i sama češće puše (χ^2-test=17,06, p<0,01), češće uzimaju alkoholna pića (χ^2-test=16,58, p<0,01) i više ih je seksualno aktivno (χ^2-test=9,84, p<0,01) od djece nepušača (n=446). Djeca čiji roditelji uzimaju alkoholna pića (n=240) i sama češće piju (χ^2-test=20,14, p<0,01), češće uzimaju droge (χ^2-test=27,02, p<0,01), češće puše (χ^2-test=5,99, p<0,01) i više ih je seksualno aktivno (χ^2-test=8,33, p<0,01) od djece čiji roditelji ne uzimaju alkoholna pića (n=769). Uočeno je grupiranje pojedinih rizičnih ponašanja pa je tako 287 učenika (28,44%) istodobno pušilo, uzimalo alkoholna pića i bilo seksualno aktivno. U gotovo svakog desetog ispitanika sreću se sva četiri rizična ponašanja (100 – 9,91%). Bez i jednog rizičnog ponašanja je tek svaki 7. ispitanik (136 – 13,48%) iz čega proizlazi da je od 7 ispitanika 6 njih s bar jednim rizičnim ponašanjem (873 – 86,52%). U zaključku možemo reći da na rizična ponašanja srednjoškolaca značajan utjecaj imaju i rizična ponašanja njihovih roditelja. Zbog toga preventiva mora biti bar dvosmjerna, usmjerena ne samo prema učenicima nego i prema njihovim roditeljima.

Descriptors: Adolescent behavior; Risk-taking; Students – statistics and numerical data; Croatia – epidemiology

Summary. Health-risk behaviour in children, its kind and frequency, result from genetic and environmental factors. This survey examined health-risk behaviours (smoking, alcohol drinking and drug abuse, sexual experience) in high school students, the relation of their health-risk behaviours with certain health-risk behaviours in their parents (smoking, alcohol abuse), and interrelations among the examined types of risky behaviours. The study included 1009 of 1144 inquired students (426 girls, 583 boys) of high school (of 5 grammar schools and 4 trade schools) aged 15–19 years (17.50±0.70 years). In the period of time preceding the inquiry (3 months) 55.80% of the students smoked, 74.13% of them drank alcohol, 18.43% took drugs, whereas 45.09% of them previously had sexual intercourse. Children of smokers (n=563) smoke more often (chi-square=17.06, p<0.01), drink alcohol more often (chi-square=16.58, p<0.01), and have sexual experience more often (chi-square=9,84, p<0.01) in comparison with children of non-smokers (n=446). Children of parents who drink alcohol (n=240) drink it themselves more often (chi-square=20.14, p<0.01), take drugs more often (chi-square=27.02, p<0.01), smoke more often (chi-square=5.99, p<0.01), and have sexual experience more often (chi-square=8.33, p<0.01) in comparison with children of non-drinking parents (n=769). Certain kinds of health-risk behaviours show a tendency to form clusters, i. e. among the examinees, there are 287 students (28.44%) smoking, drinking alcohol and with sex experience at the same time. Almost every tenth examinee has all four health-risk behaviours (100 students, 9.91%). Only every seventh student has none of the health-risk behaviours (136 students, 13.48%), making 6 of 7 examinees positive in at least one of the risky behavioural types (873 students, 86.52%). In conclusion, the paper confirms a strong influence of parental health-risk behaviours on their children's health-risk behaviours. Therefore, preventive measures should be at least bidirectional, addressed not only to students, but to their parents as well.

Liječ Vjesn 2004;126:115–120

Rizična ponašanja mladih plod su utjecaja nasljednih, genskih i okolinskih čimbenika.[1–12] Brojna istraživanja, pogotovo ona monozigotnih i dizigotnih blizanaca pokazala su da jedni genski čimbenici određuju početak rizičnih ponašanja, a drugi njihova perzistiranja.[1,3–12] Vjerojatnije je da se nasljeđuje istodobno više rizičnih ponašanja. Zbog toga je među osobama s rizičnim ponašanjima znatan broj s dva ili više njih.[3,7,9,11] Najčešće se sreću osobe koje i puše i uzimaju alkohol. Pri određivanju genskog udjela u nastanku pojedinog rizičnog ponašanja zapaža se da on ovisi o spolu i dobi osobe u vrijeme pojave tog ponašanja. Međutim, rezultati su ponekad oprečni. Tako, primjera radi, Heath i sur.[5] nalaze da je početak pušenja u žena i muškaraca mlađih od 30 godina pod snažnim utjecajem genskih, a u starijih muškaraca čimbenika okoline. Koopmans i sur.[11] u svom su radu dokazali da je početak pušenja i uzimanja alkohola u blizanaca, u dobi od 12 do 16 godina, pod većim utjecajem okolinskih, a u starijih genskih čimbenika. Genski čimbenici utječu na pojavu rizičnih ponašanja direktno ili indirektno preko odabira dominantnog vršnjaka.[1]

U nastanku rizičnih ponašanja okolinskim čimbenicima ponekad pripada dominantna uloga.[1,4–6,8,11] Od okolinskih čim-

* **Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije** (mr. sc. Marijana Jakić, dr. med.; Zdenka Jarić-Klinovski, dr. med.; Vesna Leko, dr. med.), **Odjel za dijalizu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Osijek** (prim. mr. sc. Marko Jakić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. M. Jakić, Zavod za javno zdravstvo, Franje Krežme 1, 31000 Osijek

Primljeno 5. ožujka 2003., prihvaćeno 29. siječnja 2004.

benika najveće značenje pripada roditeljima i dominantnim vršnjacima. Utjecaj roditelja veći je što su mladi mlađi, a vršnjaka kada su mladi nešto stariji.

U pokušaju objašnjenja nastanka pojedinih rizičnih ponašanja Jessor i Jessor[13] uvode pojam sindroma problematičnog ponašanja i smatraju da je rizično ponašanje mladih samo jedna njegova karakteristika. Zuckerman[14] smatra da rizična ponašanja češće prihvaćaju mladi koji traže uzbuđenja. Catalono i sur.[15] vjeruju da svaka osoba ima svoje zaštitne i rizične čimbenike za prihvaćanje rizičnih ponašanja i da prihvaćanje ili neprihvaćanje tih ponašanja ovisi o njihovoj kompleksnoj ravnoteži. Williams i Perry[16] smatraju da prevagu zaštitnih čimbenika može učiniti komunikacija mladih i njihovih roditelja, jasna spoznaja štetnih posljedica rizičnih ponašanja i promjena utjecaja dominantnih vršnjaka. Zbog toga su rizična ponašanja pod utjecajem demografskih i socioekonomskih razlika, društvenih i kulturnih čimbenika.[7,18]

Rizična ponašanja nisu samo uporaba duhana, alkohola, droga i seksualne aktivnosti nego i niz drugih ponašanja koja povećavaju rizik od nastanka bolesti ili invalidnosti (fizička neaktivnost, suicidalne namjere ili realizacije, tučnjave, neuporaba u automobilu pojasa za suvozače i nezdrava prehrana). Kao što je već navedeno postojanje jednog rizičnog ponašanja pruža veliku šansu za nastanak i niza drugih.[3,7,9,11,19–22]

Proučavanje tipova, učestalosti i razloga nastanka rizičnih ponašanja mladih treba biti sekundarni cilj istraživanja. Primarni cilj trebao bi biti usmjeren smanjenju njihove učestalosti. Ali, treba priznati da se primarnom cilju ne može pristupiti bez znanja o vrsti, učestalosti i razlogu nastanka rizičnog ponašanja.

U ovom radu ispitivali smo učestalost najčešćih rizičnih ponašanja (uporaba duhana, alkohola i droga i seksualna aktivnost) učenika završnih razreda srednjih škola, dakle u dobi u kojoj utjecaj roditelja na ova ponašanja nije dominantan, s ciljem da se iz nekih rizičnih ponašanja roditelja (uporaba duhana i alkohola) objasni eventualna veza s rizičnim ponašanjima njihove djece. Nadalje, pokušali smo utvrditi je li jedno rizično ponašanje predispozicija i za nastanak drugih rizičnih ponašanja.

Ispitanici i metode

Ispitivanjem je obuhvaćeno 1144-ero učenika završnih razreda trogodišnjih i četverogodišnjih srednjih škola. Opći podaci o ispitaniku (dob, spol, ocjena s kojom je završen prethodni razred), njegovim rizičnim ponašanjima (uporaba duhana, alkohola, droge i seksualna aktivnost), o dva rizična ponašanja njegovih roditelja (uporaba duhana i alkohola) i o stručnoj spremi roditelja dobiveni su anonimnom dobrovoljnom pismenom anketom učinjenom krajem 2001. godine, nakon što su učenici bili upoznati s osnovnim ciljem ispitivanja. Učenici koji u vrijeme anketiranja nisu bili u školi nisu naknadno anketirani.

Učenici su bili polaznici pet gimnazija i četiriju strukovnih srednjih škola, u dobi od 16 do 19 godina.

Od 1144 anketirana učenika dobiveni su kompletni podaci, s odgovorima na sva postavljena pitanja, od njih 1009 (426 učenica – 42,22%, 583 učenika – 57,78%), prosječne dobi 17,50± 0,70 godina. Strukovne škole pohađala su 562, a gimanzije 447 učenika. Obrađeni su samo anketni listići učenika s kompletnim podacima.

Anketni listić bio je sastavljen tako da je učenicima nudio mogući odgovor o postojanju svakog od 4 rizična ponašanja, ali i pobliže pojedinosti o njima. Tako na primjer, kada se ispitivalo pušenje, postavljena su dva pitanja (1. Jeste li u prethodna 3 mjeseca ikada pušili cigarete? i 2. Koliko puta, ako je odgovor na prethodno pitanje da?) i ponuđeni mogući odgovori na njih (Da/Ne na prvo, a povremeno/do 10 cigareta na dan/10–20 cigareta na dan/više od 20 cigareta na dan na drugo). Slično su složena pitanja i odgovori i za ostala rizična ponašanja učenika (1. Jeste li u prethodna 3 mjeseca ikada uzimali alkoholna pića? Da/Ne, 2. Koliko puta, ako je odgovor na prethodno pitanje da?, s ponuđenim odgovorima: prigodno/povremeno/svakodnevno i 3. Jeste li u prethodna 3 mjeseca ikada bili opijeni?; Jeste li u prethodna 3 mjeseca ikada uzimali sredstva okarakterizirana kao droge? – marihuanu/LSD/heroin/ljepilo/drugo – Da/Ne i 2. Koliko puta i koje od nabrojenih sredstava, ako je odgovor na prethodno pitanje da?, s ponuđenim odgovorima: jedanput/više puta; 1. Jeste li ikada u životu imali spolni odnos? Da/Ne. Ako je odgovor na prethodno pitanje Da, jeste li se pri tom koristili zaštitnim sredstvima? Da/Ne. 3. Ako je odgovor na prethodno pitanje Da, kojima?).

Podaci o dva rizična ponašanja roditelja dobiveni su iz ponuđenih odgovora učenika na ova pitanja: 1. Puše li Vaši roditelji? Da (majka/otac/oboje)/Ne, 2. Uzimaju li Vaši roditelji alkoholna pića? Da (majka/otac/oboje)/Ne i 3. Smatrate li nekog od svojih roditelja alkoholičarom? Da (otac/majka/oboje)/Ne.

Prema stručnoj spremi obrazovanijeg roditelja roditelji su podijeljeni u jednu od 4 skupine: nižu, srednju, višu i visoku stručnu spremu.

Dobiveni rezultati izraženi su kao pojedinačne vrijednosti, frekvencije, aritmetičke sredine i standardne devijacije. Obrađeni su Studentovim t-testom i χ^2-testom. Statistička značajnost procijenjena je na razini od 1 i 5% ($p<0,01$ i $p<0,05$).[23]

Rezultati

Od 1009 ispitanih učenika završnih razreda 9 srednjih škola, prosječne dobi 17,50±0,70 godina, u prethodna 3 mjeseca pušilo je više od polovice (563 – 55,80%), alkoholna pića uzimalo njih gotovo 3/4 (748 – 74,13%), a droge gotovo svaki 5. ispitanik (186 – 18,43%). Spolni odnos imala je bilo kada, u razdoblju prije ispitivanja, gotovo polovica ispitanika (455 – 45,09%). Zbog toga što neke strukovne škole traju 3 godine učenici srednjih strukovnih škola (n=562) bili su prosječno statistički značajno mlađi od gimnazijalaca (n=447) (17,39± 0,75 : 17,62±0,54; t=5,66; $p<0,01$).

Od ukupnog broja ispitanika najviše njih pušilo je do 10 cigareta na dan (208 – 20,61%). Nešto manje pušilo je povremeno (176 –17,44%) ili 10–20 cigareta na dan (143 – 14,17%). Više od 20 cigareta pušio je vrlo malen broj ispitanika (36 – 3,57%), ali je to ipak jedan na 16 pušača.

Od ukupnog broja ispitanika najviše njih je alkoholna pića uzimalo povremeno (452 – 44,80%). Broj ispitanika koji su uzimali alkoholna pića svakodnevno je malen (15 – 1,49%. Čak je 417 učenika u prethodna 3 mjeseca bilo opijeno (41,33%).

Od ukupnog broja ispitanika drogu je probalo samo jedanput njih 71 (7,04%), a više puta njih 115 (11,40%). Od onih koji su uzimali drogu najviše je onih koji su uzimali marihuanu (169 od 186 ispitanika – 90,87% ili 16,75% od ukupnog broja ispitanika). LSD je uzimalo 6, ecstasy 5, heroin i hašiš po jedan ispitanik. Pet ispitanika probalo je više od jedne vrste droge.

Od ukupnog broja ispitanika koji su prije ispitivanja imali spolni odnos bilo kada zaštitna sredstva rabilo je njih gotovo 70% (307 – 67,47%).

Usporedba učestalosti rizičnih ponašanja učenika završnih razreda strukovnih srednjih škola (n=562: ž=143 – 25,44%, m=419 – 74,56%) i gimnazija (n=447: ž=284 – 63,53%, m=163 – 36,47%) pokazala je da učenici strukovnih srednjih škola češće puše (χ^2-test=3,85; $p<0,05$) i da je više njih bilo seksualno aktivno (χ^2-test=15,11; $p<0,01$) od gimnazijalaca (tablica 1). Nije bilo statistički značajne razlike udjela učenika koji su uzimali alkoholna pića ili droge između učenika završnih razreda strukovnih srednjih škola i gimanzija.

Usporedba učestalosti rizičnih ponašanja između učenika (n=583) i učenica (n=426) završnih razreda srednjih škola po-

Tablica 1. *Rizična ponašanja učenika završnih razreda strukovnih (A) i općih srednjih škola (B)*
Table 1. *Health-risk behaviours in students of the last class of trade schools (A) and grammar schools (B)*

	A (n=562)		B (n=447)		χ^2-test Chi-square
	Da/Yes n (%)	Ne/No n (%)	Da/Yes n (%)	Ne/No n (%)	
Pušenje/Smoking					
Bilo kada u prethodna 3 mjeseca Any time in preceding 3 months	330 (58,72)	232 (41,28)	233 (52,13)	214 (47,87)	3,85*
Povremeno Sometimes	87 (26,36)		89 (38,20)		2,99
Manje od 10 cigareta na dan Less than 10 cigarettes daily	128 (38,79)		79 (33,91)		3,79
10–20 cigareta na dan 10–20 cigarettes daily	90 (27,27)		53 (22,75)		3,30
Više od 20 cigareta na dan More than 20 cigarettes daily	25 (7,58)		12 (5,14)		2,12
Alkohol/Alcohol					
Bilo kada u prethodna 3 mjeseca Any time in preceding 3 months	402 (71,66)	159 (28,34)	346 (77,23)	102 (22,77)	3,75
Prigodno Occasionally	245 (60,95)		207 (59,83)		0,55
Povremeno Sometimes	146 (36,31)		135 (39,02)		1,69
Svakodnevno Every day	11 (2,74)		4 (1,15)		2,97
Opijeni u prethodna 3 mjeseca Drunk in preceding 3 months	223 (55,47)		194 (56,07)		1,15
Droga/Drug abuse					
Bilo kada u prethodna 3 mjeseca Any time in preceding 3 months	92 (16,40)	469 (83,60)	94 (20,98)	354 (79,02)	3,18
Jedanput Once	40 (43,48)		31 (32,98)		0,01
Više puta More than once	52 (56,52)		63 (67,02)		5,20*
Seksualna aktivnost *Sexual activity*	284 (50,62)	277 (49,38)	171 (38,17)	277 (61,83)	15,11**

* p<0,05; ** p<0,01
broj stupnjeva slobode N=1; degree of freedom N=1

kazuje da između njih nema statistički značajne razlike učestalosti pušača (χ^2-test=2,29; p>0,05) (m:ž=313:250), onih koji uzimaju alkoholna pića (χ^2-test=2,25; p>0,05) (m:ž=443:305), sredstva okarakterizirana kao droge (χ^2-test=2,20; p>0,05) (m:ž=117:69) ili onih koji su bilo kada prije testiranja imali spolne odnose (χ^2-test=0,11; p>0,05) (m:ž=266:189).

Od 1009 učenika bar jedan roditelj je pušač u njih 563 (55,79%). Ova djeca su, prema χ^2-testu, i sama statistički značajno češće pušači, češće uzimaju alkoholna pića i više ih je seksualno aktivno od djece čiji ni jedan roditelj nije pušač. Nije bilo statistički značajne razlike udjela onih koji uzimaju sredstva okarakterizirana kao droge između dvije proučavane skupine učenika (tablica 2).

Od 1009 učenika bar jedan roditelj uzima alkoholna pića u njih 240 (23,79%). Djeca čiji bar jedan roditelj uzima alkoholna pića, prema χ^2-testu, i sama statistički značajno češće uzimaju alkoholna pića i drogu od djece čiji ni jedan roditelj ne uzima alkoholna pića. Između ove dvije skupine ispitanika nije bilo statistički značajne razlike udjela učenika pušača, a ni onih koji su bilo kada prije testiranja imali spolne odnose (tablica 3).

Od 1009 učenika njih 47 (4,66%) imalo je roditelje s nižom, 586 (58,08%) sa srednjom, 186 (18,43%) s višom i 190 (18,83%) s visokom stručnom spremom. Prema χ^2-testu, usporedbom podskupina nastalih prema stručnoj spremi obrazovanijeg roditelja, nije bilo statistički značajne razlike udjela učenika koji puše (χ^2-test=4,52; p>0,05), uzimaju alkoholna pića (χ^2-test= 7,07; p>0,05) ili koji su bilo kada prije testiranja imali spolne odnose (χ^2-test=0,76; p>0,05). Učenici čiji su roditelji imali višu ili visoku stručnu spremu statistički su značajno češće uzimali drogu od učenika čiji su roditelji imali nižu ili srednju stručnu spremu (χ^2-test=12,10; p<0,01).

Ispitivani srednjoškolci su prethodni razred završili s prosječnom ocjenom 3,78±0,82. Najviše učenika završilo je prethodni razred s vrlo dobrim uspjehom (398 – 39,44%). S dobrim uspjehom prethodni razred završilo je 357 (35,38%), s odličnim 215 (21,31%), a s dovoljnim 33 učenika (3,27%). Samo je 6 učenika ponavljalo prethodni razred (0,60%). Učenici strukovnih srednjih škola imali su od gimnazijalaca značajno nižu prosječnu ocjenu na kraju prethodnog razreda (3,49±0,81:4,13± 0,76; t=13,18; p<0,01). Među učenicima s boljim ocjenama na kraju prethodnog razreda bilo je statistički značajno manje pušača (χ^2-test=48,90; p<0,01), znatno manje onih koji su uzimali droge (χ^2-test=13,10; p<0,05) i onih koji su bilo kada prije testiranja imali spolne odnose (χ^2-test=30,90; p<0,01), a jednako onih koji su uzimali alkohol (χ^2-test=3,96; p>0,05).

Od ispitivanih rizičnih ponašanja najčešće se u jednog učenika nađu pušenje i alkohol. Čak 482 ispitanika (47,77%) istodobno puši i uzima alkohol. Alkohol je često praćen i učestalijom seksualnom aktivnosti pa je tako 380 (37,66%) ispitanika uzimalo alkohol i bilo seksualno aktivno. Pušenje je rjeđe praćeno seksualnom aktivnosti. Ova dva rizična ponašanja imala su 323 (32,01%) učenika. I alkohol i droge uzimalo je 175 (17,34%) učenika, pušilo i uzimalo droge 155 (15,36%), a uzimao droge i bio seksualno aktivan 121 (11,99%) učenik. Od 1009 ispitanika u njih 287 (28,44%) nađena su po tri rizična ponašanja (pušenje, uzimanje alkohola, seksualna aktivnost). Sva 4 rizična ponašanja nađena su u gotovo svakog 10. ispitanika (100 – 9,91%). Bez i jednog rizičnog ponašanja je samo 136 ispitanika (13,48%).

Tablica 2. *Rizična ponašanja učenika završnih razreda srednjih škola čiji su roditelji pušači (A) ili nepušači (B)*
Table 2. *Health-risk behaviours in students of the last class of high school with regard to presence of smoking in their parents smokers (A), or non smokers (B)*

	A (n=563)		B (n=446)		χ^2-test Chi-square
	Da/Yes n (%)	Ne/No n (%)	Da/Yes n (%)	Ne/No n (%)	
Pušenje/Smoking	347 (61,63)	216 (38,37)	216 (48,43)	230 (51,57)	17,06**
Alkohol/Alcohol drinking	446 (79,22)	117 (20,78)	302 (67,71)	144 (32,29)	16,58**
Droga/Drug abuse	113 (20,07)	450 (79,93)	73 (16,37)	373 (83,63)	2,03
Seksualna aktivnost/Sexual activity	279 (49,56)	284 (50,44)	176 (39,46)	270 (60,54)	9,84**

* p<0,05; ** p<0,01
broj stupnjeva slobode N=1; degree of freedom N=1

Tablica 3. *Rizična ponašanja dviju skupina učenika završnih razreda srednjih škola (A – učenici čiji roditelji uzimaju alkohol i B – učenici čiji roditelji ne uzimaju alkohol)*
Table 3. *Health-risk behaviours in students of the last class of high school with regard to alcohol drinking in their parents (A – children of parents who drink alcohol, B – children of parents who do not drink alcohol)*

	A (n=240)		B (n=769)		χ^2-test Chi-square
	Da/Yes n (%)	Ne/No n (%)	Da/Yes n (%)	Ne/No n (%)	
Pušenje/Smoking	146 (60,83)	94 (39,17)	417 (54,23)	352 (45,77)	2,98
Alkohol/Alcohol drinking	205 (85,42)	35 (14,58)	226 (29,39)	543 (70,61)	20,14**
Droga/Drug abuse	72 (30,00)	168 (70,00)	114 (14,82)	655 (85,18)	27,02**
Seksualna aktivnost/Sexual activity	117 (48,75)	123 (51,25)	338 (43,95)	431 (56,05)	1,51

* p<0,05; ** p<0,01
broj stupnjeva slobode N=1; degree of freedom N=1

Rasprava

Na osnovi rezultata dobivenih vlastitim ispitivanjem možemo zaključiti da su rizična ponašanja učenika završnih razreda srednjih škola izuzetno učestala. Naime, od 1009 ispitanih učenika prosječne dobi 17,50±0,70 godina, u prethodna 3 mjeseca pušilo je više od polovice (563 – 55,80%), alkoholna pića uzimalo njih gotovo 3/4 (748 – 74,13%), a droge gotovo svaki 5. ispitanik (186 – 18,43%). Spolni odnos imala je bilo kada, u razdoblju prije ispitivanja, gotovo polovica ispitanika (455 – 45,09%).

U sličnom ispitivanju, koje je obuhvatilo 1940 učenika srednjih škola, s dominantnim udjelom učenica (58,70%), provedenim dvije školske godine prije našeg ispitivanja, u Primorskoj-goranskoj regiji, pušilo je 40,20% ispitanika, alkohol uzimalo 60,60%, a drogu probalo 22,80% njih.[24] Precizna usporedba s našim rezultatima nije moguća, jer nije navedena prosječna dob ispitanika. Valja pretpostaviti da su bili mlađi i da je zbog toga među njima manje pušača i onih koji su uzimali alkohol. Međutim, nemoguće je ovim objasniti zašto među njima ima ipak nešto više onih koji su probali drogu. Još jedno provedeno ispitivanje u toj istoj regiji, u isto vrijeme, sa sličnim rezultatima (45% ispitanika povremeno ili stalno puši, 38% svakodnevno uzima alkohol, 26% ih je probalo drogu) pokazalo je i da postoji čvrsta veza između rizičnih ponašanja pa tako svi korisnici težih droga istodobno puše, uzimaju alkoholna pića i lake droge.[25]

Ispitivanje provedeno na još većem uzorku u našoj zemlji (5447 učenika 1. razreda srednjih škola – 2651 djevojčica, 2796 dječaka) pokazalo je da 24,90% ispitanika puši svakodnevno, 43,10% povremeno, da je alkohol probalo njih 77,80%, da povremeno pije 11,80%, a da je s marihuanom eksperimentiralo 14,80% ispitanika. Nadalje, rezultati pokazuju da su rizična ponašanja povezana s čimbenicima mentalnog zdravlja pa je tako nisko samopoštovanje povezano s pušenjem, a agresivno ponašanje, depresija i osobna neprilagođenost s uzimanjem alkohola i droga.[26]

Takakura i sur.[18] našli su značajno manje rizičnih ponašanja među japanskim srednjoškolcima. Od 1317 učenika (žene 673, muškarci 644), dobi 15–18 godina pušilo je njih 17,40%, alkohol uzimalo 38,40%, a 20% je već imalo spolne odnose. Nadalje, 10,10% ispitanika ozbiljno je razmišljalo o samoubojstvu, 41,40% bilo fizički neaktivno, 3,30% pokušalo smanjiti tjelesnu težinu, a gotovo svaki treći ispitanik nije se koristio pojasom na mjestu suvozača. Učenici češće puše, uzimaju alkohol i drogu, a učenice češće pomišljaju na samoubojstvo, češće su fizički neaktivne i češće pokušavaju smanjiti svoju tjelesnu težinu. Iako je broj rizičnih ponašanja velik, 51,90% ispitanika nije imalo ni jedno rizično ponašanje. Jedno rizično ponašanje imalo je 27,60% ispitanika, dva 13,60%, a tri samo njih 6,90%. Učenici strukovnih srednjih škola imali su 13 puta veći rizik od nastanka rizičnog ponašanja od učenika općih srednjih škola.

Lee i sur.[27] proučavali su rizična ponašanja velike skupine (n=15 448) učenika strukovnih (n=3) škola i gimnazija (n=21) u Hong Kongu, u dobi od 10 do 19 godina. Našli su da učenici strukovnih škola u usporedbi s gimnazijalcima češće puše (35,10%:21,20%, p<0,01), češće uzimaju alkoholna pića (16,00%:11,30%, p<0,01) i da ih je bilo više seksualno aktivno (6,50%:2,90%, p<0,01). Veću učestalost rizičnih ponašanja među učenicima strukovnih škola objašnjavaju nespremnošću učitelja da se pozabave i psihološkim problemima učenika od kojih roditelji mnogo očekuju.

Jedno istraživanje provedeno u Sjedinjenim Američkim Državama pokazalo je da je i među učenicima osnovnih škola, dobi 10–14 godina, učestalost rizičnih ponašanja vrlo velika. Naime, 36,50% ispitanih učenika pokušalo je pušiti (neki od njih svakodnevno više od 5 cigareta), gotovo polovica je uzimala alkohol (49,80%), 13,40% imalo spolne odnose, 24,40% ozbiljno razmišljalo o samoubojstvu, a više od polovice (53,30%) tijekom prethodne godine sudjelovalo je u tučnjavi. Od onih koji su pušili prvu cigaretu zapalilo je njih 30,80% prije navršene 9. godine. Od onih koji su uzimali alkohol 47% je to učinilo također prije navršene 9. godine. Gotovo 40% onih sa seksualnim iskustvom imalo je spolne odnose prije navršene 11. godine.[28]

U Sjedinjenim Američkim Državama prevalencija pušenja među odraslim je stabilna od 1990. godine i iznosi oko 25%. Daleko je iznad željene prevalencije za 2010. godine, od 15%.[29] Samo 3–5% odraslih pušača svake godine prestane pušiti.[30] No, od 1991. do 1999. godine porasla je prevalencija pušača među mladim Amerikancima s 27,50 na 34,80%[31] pa je teško povjerovati da će se ostvariti željena prevalencija pušača u idućim godinama. Nadalje, djeca koja odrastaju u obitelji pušača imaju dva puta veću šansu da i sama budu pušači.[1,32–35] Prema podacima dobivenim nedavno provedenim ispitivanjem proizlazi da se jednak broj skrbnika pušača i nepušača protivi pušenju svoje djece, njih 93%. Međutim, dok je 60% skrbnika nepušača vjerovalo da to može i realizirati, samo je 47% skrbnika pušača vjerovalo u takvu mogućnost.[38]

Jedno istraživanje provedeno u Sjedinjenim Američkim Državama pokazalo je da je 1997. godine prosječna dob u kojoj su učenici prvi put uzeli alkohol iznosila 13,20 godina.[39] Više od polovice učenika 8., otprilike 3/4 10. i 81% učenika 12. razreda uzimalo je alkohol.[40] Cilj je Amerikanaca da se, između ostaloga, prosječna dob prve uporabe alkohola poveća za 3 godine i da se smanji broj onih koji uzimaju alkohol za 10%.[29] Poznato je naime da oni koji prvi put kušaju alkohol prije 14. godine 4 puta češće postaju ovisnici o alkoholu od onih koji prvi put to učine nakon 20. godine života.[41]

Dominantni vršnjaci ili najbolji prijatelji imaju značajan utjecaj na učestalost nekih rizičnih ponašanja. Jedno istraživanje velike skupine učenika 5.–8. razreda pokazalo je da se šansa za pušenje povećava 6 puta ako je najbolji prijatelj pušač.[37] Vršnjaci pušača su češće pušači od vršnjaka nepušača.[1]

Naši rezultati, kao i rezultati drugih istraživača, pokazuju da postoje i razlike učestalosti rizičnih ponašanja među učenicima strukovnih i srednjih škola i gimnazija.[18,27] To sigurno nije zato što u strukovnim srednjim školama dominiraju muškarci, skloniji rizičnim ponašanjima,[18] jer je istraživanje pokazalo da nema razlike učestalosti između rizičnih ponašanja učenika i učenica. Moguće je da je to zbog različitog utjecaja roditelja, bilo zbog njihova zvanja i zanimanja, učestalosti njihovih rizičnih ponašanja, ali i škole kao posebne edukativne sredine. Iako nismo ispitivali utjecaj dominantnih vršnjaka, iz veze rizičnih ponašanja učenika i nekih rizičnih ponašanja njihovih roditelja, možemo zaključiti da je utjecaj na rizična ponašanja djece, usvojena davno prije ispitivanja, vrlo stabilan i jak.

Proučavajući eventualnu vezu rizičnih ponašanja učenika s naobrazbom njihovih roditelja, našli smo da djeca čiji roditelji imaju viši stupanj naobrazbe samo češće uzimaju drogu. Moguće je da je zaključak pogrešan, jer smo u obzir uzimali samo naobrazbu roditelja s višom stručnom spremom. Prema Sakomanu[42] 36% očeva ovisnika i 56% očeva ovisnica o drogi imaju visoko, fakultetsko naobrazbu. Japanci nalaze negativnu statističku značajnu korelaciju između pušenja i stručne spreme roditelja. Amerikanci uočavaju ovakvu vezu ne samo za pušenje nego i za druga rizična ponašanja.[43] Međutim, radovi Donovana i sur.[44] odnosno Bazen-Enquista i sur.[45] govore da je veza između naobrazbe i rizična ponašanja njihove djece vrlo slaba.

U zaključku možemo reći: naši rezultati pokazuju da je učestalost nekih rizičnih ponašanja (pušenje, uporaba alkohola i droge, seksualna aktivnost) među učenicima završnih razreda srednjih škola u našoj sredini vrlo velika, da postoje značajne razlike između učestalosti rizičnih ponašanja učenika strukovnih srednjih škola i gimnazija, da se razlike ne mogu objasniti samo većim brojem muškaraca u strukovnim školama i da se i u ovoj dobi osjeća utjecaj roditelja i nekih njihovih rizičnih ponašanja. Očito je da je utjecaj roditelja na rizična ponašanja njihove djece vrlo rano uspostavljen i da se u ovoj dobi ne gubi. Zbog svega toga, kada se pokušava smanjiti učestalost rizičnih ponašanja učenika srednjih škola, aktivnost mora biti usmjerena na učenike, njihove roditelje, utjecajne vršnjake i prijatelje i školu koju pohađaju.

LITERATURA

1. *White VM, Hopper JL, Wearing AJ, Hill DJ.* The role of genes in tobacco smoking during adolescence and young adulthood: a multivariate behaviour genetic investigation. Addiction 2003;98(8):1087–100.
2. *Li MD, Cheng R, Ma JZ, Swan GE.* A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. Addiction 2003;98(1):23–31.
3. *Hopfer CJ, Stallings MC, Hewitt JK.* Common genetic and environmental vulnerability for alcohol and tobacco use in a volunteer sample of older female twins. J Stud Alcohol 2001;62(6):717–23.
4. *Koopmans JR, Slutske WS, Heath AC, Neale MC, Boomsma DI.* The genetics of smoking initiation and quantity smoked in Dutch adolescent and young adult twins. Behav Genet 1999;29(6):383–93.
5. *Heath AC, Kirk KM, Meyer JM, Martin NG*. Genetic and social determinants of initiation and age at onset of smoking in Australian twins. Behav Genet 1999;29(6):395–407.
6. *Stallings MC, Hewitt JK, Beresford T, Heath AC, Eaves LJ*. A twin study of drinking and smoking onset and latencies from first use to regular use. Behav Genet 1999;29(6):409–21.
7. *Hetterna JM, Corey LA, Kendler KS*. A multivariate analysis of the use of tobacco, alcohol and caffeine in a population based of male and female twins. Drug Alcohol Depend 1999;57(1):69–78.
8. *Han C, McGue MK, Iacono WG*. Lifetime tobacco, alcohol and other substance use in adolescent Minnesota twins: univariate and multivariate behavioral genetic analysis. Addiction 1999;94(7):981–3.
9. *True WR, Xian H, Scherrer JF, Madden PAF et al*. Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in men. Arch Gen Psychiatry 1999;56(7):655–61.
10. *Kendler KS, Neale MC, Sulivan F, Corey LA, Gardner CO, Prescott CA*. A population-based twin study in women of smoking and nicotine dependence. Psychol Med 1999;29(2):299–308.
11. *Koopmans JR, Vandoornen LJP, Boomsma DI*. Associations between alcohol use and smoking in adolescent and young adult twins – a bivariate genetic analysis. Alcholism: Clinical and Experimental Research 1997; 21(3):537–46.
12. *Swan GE, Carmelli D, Cardon LR*. Heavy consumption of cigarettes, alcohol and coffee in male twins. J Studies Alcohol 1997;58(2):182–90.
13. *Jessor R, Jessor SL*. Problem behavior and psychosocial development: a longitudinal study of youth. Academic Press: 1977. New York.
14. *Zuckerman M*. Sensation seeking: Beyond the optimal level of arousal. Hillsdale, NJ. Lawrence Erlbaum; 1979.
15. *Catalono RF, Kosterman R, Hawkins JD, Newcomb MD, Abbott RD.* Modeling the etiology of adolescent substance use: a test of the social development model. J Drug Issues 1996;26(2):429–55.
16. *Williams CL, Perry CL*. Lessons from project Northlands: Preventing alcohol problems during adolescence. Alcohol Health Res World 1998; 22(2):107–116.
17. *Neumark-Sztainer D, Story M, French S, Casuto N, Jacobs DR, Resnick MD*. Patterns of health-compromising behaviors among Minnesota adolescents: sociodemographic variations. Am J Public Health. 1996;86(11): 1599–606.
18. *Takakura M, Nagayama T, Sakihara S, Willcox C*. Patterns of healt-risk behavior among Japanese high school Students. J School Health 2001; 71(1):23–9.
19. *Kok FJ, Matroos AW, van der Ban AW, Hautvast JGAJ*. Charasteristics of individuals with multiple behavioral risk factors for coronary heart disease: the Netherlands. Am J Public Health. 1982;72(9):986–91.
20. *Prattala R, Karisto A, Berg MA*. Consistency and variation in unhealthy behavior among Finnish men. Soc Sci Med 1994;39(1):115–22.
21. *Raitakari OT, Leino M, Raikkonen K et al*. Clustering of risk habits in young adults: the cardiovascularrisk in young Finns study. Am J Epidemiology. 1995;142(1):36–44.
22. *Tuinstra J, Groothoff JW, Van Den Heuvel WJA, Post D*. Socioeconomic differences in health risk behavior in adolescence: do they exist? Soc Sci Med 1998;47(1):67–74.
23. *Božikov J, Ivanković D, Kern J, Kopjar B, Luković G, Vuletić S*. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb. 1991.
24. *Barićev-Novaković Z, Barbir A, Jonjić A, Grubišić-Greblo H, Ruso Z.* Raširenost bolesti ovisnosti u srednjim školama. Zbornik – IX. kongres obiteljske medicine. Dubrovnik 2002:260–4.
25. *Burić-Modrčin J, Dabo J, Tomac V, Jonjić A, Mićović V*. Raširenost uporabe sredstava ovisnosti u srednjoškolske mladeži. Zbornik sažetaka. III. hrvatski kongres školske i sveučilišne medicine. Zagreb. 2001. str. 71.
26. *Kuzman M*. Čimbenici mentalnog zdravlja i ovisnička ponašanja u mladih. Zbornik sažetaka. III. hrvatski kongres školske i sveučilišne medicine. Zagreb. 2001. str. 9.

27. *Lee A, Tsang CKK, Lee S, To C*. A YRBS survey of youth risk behaviors at alternative high schools and mainstream high schools in Hong Kong. J Shool Health 2001;71(9):443–7.
28. *Fetro YV, Coyle KK, Pham P*. Health-risk behaviors among middle school students in a large majority-minority school district. J School Health 2001:71(1):30–7.
29. US Dept of Health and Human Services, Office of Public Health and Science. Healthy People 2010. Washington, DC; 2000.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Smoking cessation during previous year among adults – United States, 1990. and 1991. MMWR. 1993;42(26):504–7.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Youth Risk Behavior Surveillance, United States 1999. MMWR. 2000;49(SSOS):1–96.
32. *Oei TP, Burton A*. Attitudes toward smoking in 7- to 9-year old children. Int J Addictions 1990;25(1):43–52.
33. *Jackson C*. Cognitive susceptibility to smoking and initiation of smoking during childhood: a longitudinal study. Prev Med 1998;27(1):129–34.
34. *Greenlund KJ, Johnson CC, Webber LS, Berenson GS*. Cigarette smoking atitudes and first use among third- through sixth-grade students: The Bogalusa Hearth Study. Am J Public Health. 1997;87(8):1345–8.
35. *Robinson LA, Klesges RC, Zbikowski SM, Glaser R*. Predictors of risk for different stages of adolescent amoking in a biracial sample. J Consult Clin Psychol. 1997;65(4):653–62.
36. *Peters J, Hedley AJ, Lam TH, Betson CL, Wong CM*. A comprehensive study of smoking in primary school children in Hong Kong: implications for prevention. J Epidemiol Community Health. 1997;51(3):239–45.
37. *Johnson CC, Li D, Perry CL, Elder JP, Feldman HA et al*. Fifth through eight grade longitudinal predictors of tobacco use among a racially diverse cohort: CATCH. J School Health 2002;72(2):58–64.
38. *Tilson EC, McBride CM, Albright JB, Sargent JD*. Attitudes toward smoking and family-based health promotion among rural mothers and other primary caregivers who smoke. J School Health. 2001;71(10):489–94.
39. *Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG*. National survey results on drug use from the monitoring the future study, 1975.–1995. Rockville, MD: National Institute on Drug Abuse. 1996;1–341.
40. Pacific Institute for Research and Evaluation. Costs of Underage Drinking. Washington, DC: Us Dept of Justice. 1999.
41. *Grant BF, Dawson DA.* Age of onset of alcohol use and its associaton with DSM-IV alcohol abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. J Subst Abuse. 1997;9:103–10.
42. *Sakoman S*. Zlouporaba droga u Hrvatskoj i pristup njezinu suzbijanju. U: Schwebel R. Reći ne nije dovoljno. Zagreb. 1995. XI–LXXXVII.
43. *Lowry R, Kann L, Collins JL, Kolbe LJ*. The effect of socioeconomic status on chronic disease risk behaviors among US adolescents. JAMA. 1996;276(10):792–7.
44. *Donovan JE, Jessor R*. Structure of problem behavior in adolescence and young adulthood. J Consult Clin Psychol 1985;53(6):890–904.
45. *Bazen-Enquist K, Edmundson EW, Parcel GS*. Structure of health risk behavior among high school students. J Consult Clin Psychol. 1996;64 (4):764–75.

DIJAGNOSTIČKI REZULTATI DUPLEKS ULTRASONOGRAFIJE ARTERIJE KAROTIS U PRIVATNIM ORDINACIJAMA GRADA ZAGREBA

DIAGNOSTIC RESULTS OF THE CAROTID ARTERY DUPLEX ULTRASONOGRAPHY PERFORMED IN THE PRIVATE OFFICES IN ZAGREB TOWN

ANDRIJA HEBRANG, TOMISLAV MAČEK, DRAGO JANUŠ, VINKO VIDJAK, ZORAN BRNIĆ, ANTE GRGA, MIRKO ŠARLIJA, DUBRAVKO HLEVNJAK*

Deskriptori: Arterija karotis, stenoza – dijagnostika; Magnetska angiografija – metode; Dupleks ultrasonografija

Sažetak. U radu se ispituje dijagnostička vrijednost dupleks ultrasonografije (DU) arterije karotis u bolesnika s cerebrovaskularnom insuficijencijom izvedene u dijelu privatnih liječničkih ordinacija grada Zagreba. Istraživanje je provedeno na svim pacijentima koji su u trogodišnjem razdoblju upućeni na digitalnu suptrakcijsku angiografiju (DSA) moždanih arterija, a prethodno su u procesu obrade podvrgnuti DU pregledu istih arterija u jednoj od privatnih ordinacija (ukupno 12 ordinacija). U tom razdoblju je na DSA upućeno 127 bolesnika (100 muških i 27 žena, dob 28–79 godina, srednja dob 62 godine života) na temelju DU izvedenog u privatnim ordinacijama. Pacijenti koji su DU imali u ostalim (neprivatnim) ordinacijama nisu predmet ovog istraživanja. Metoda ispitivanja je usporedba nalaza DU s nalazima DSA kao metode zlatnog standarda. Istraživanje su prospektivno obavila tri radiologa, koji prije izvođenja DSA nisu znali prethodni nalaz DU. Analizirani su patološki nalazi supraaortalnih arterija s posebnim osvrtom na značajne stenoze (70%–99%) ekstrakranijalnog dijela arterije karotis, obliteraciju i ulcerirane plakove. Rezultati pokazuju da je u otkrivanju značajnih stenoza arterije karotis koje su indikacija za kirurški zahvat ili PTA (stenoze od 70% do 99%) DU imao osjetljivost od samo 63%, specifičnost 79%, pozitivnu prediktivnu vrijednost 60% a negativnu prediktivnu vrijednost 81%. U razlikovanju obliteracije a. karotis interne od suptotalne stenoze DSA je prikazala 18 obliteracija, a DU 20, od čega je bilo 9 lažno pozitivnih nalaza i 7 lažno negativnih (osjetljivost 36%). Ulceraciju plaka DU je dijagnosticirao samo u 3 od 37 bolesnika, uz dva lažno pozitivna i 36 lažno negativnih nalaza. Dobiveni rezultati metodu DU primijenjenu u 12 ispitivanih privatnih ordinacija čine dijagnostički nepouzdanom, a cijenu izvođenja neopravdanim troškom. Moguće uzroke treba tražiti u nedovoljnoj edukaciji i manjkavoj regulaciji uvjeta pod kojima se može obavljati DU dijagnostika moždanih arterija.

Descriptors: Carotid stenosis – diagnosis; Magnetic resonance angiography – methods; Ultrasonography, doppler, duplex

Summary. The purpose of the investigation was to evaluate the diagnostic value of duplex ultrasonography (DU) of the cerebral arteries in the patients with cerebrovascular insufficiency performed in private offices in Zagreb town. The investiga-

* **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KB Merkur, Zagreb** (prof. dr. sc. Andrija Hebrang, dr. med.; Tomislav Maček, dr. med.; Drago Januš, dr. med.; mr. sc. Vinko Vidjak, dr. med.; dr. sc. Zoran Brnić, dr. med.), **Klinika za kirurgiju, KB Merkur, Zagreb** (doc. dr. sc. Ante Grga, dr. med.; mr. sc. Mirko Šarlija, dr. med.; Dubravko Hlevnjak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. A. Hebrang, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KB Merkur, Zajčeva 19, 10 000 Zagreb

Primljeno 6. rujna 2001., prihvaćeno 21. lipnja 2003.

tion was performed for all patients referred to digital subtraction angiography (DSA) after Du examination performed in one of private offices (in total, 12 offices) during the period of three years. During mentioned period 127 patients were examined (100 male, 67 female, age 28–79 y, mean 62 y) according to DU exams performed in private offices. Other patients, who had DU examinations in offices other than private, were not examined in present investigation. The method of investigation was prospective comparison between DSA and DU findings, where DSA was used as the gold standard. The investigation was performed by three radiologists prospectively. They did not know DU findings before performing DSA. The pathological findings of the supraaortal arteries and especially significant stenoses (70%–99%) of the extracranial part of the carotid arteries, obliteration and ulcerated plaques were examined. For the significant stenoses of the carotid arteries, which are indication for operative treatment, DU showed sensitivity of only 63%, specificity 79%, positive predictive value 60% and negative predictive value 81%. The diagnostic difference between occlusion and subtotal stenosis of the carotid artery was also very important. DSA showed 18 occluded arteries, while DU presented 20, nine of them false positive and seven false negative (sensitivity 36%). DU diagnosed ulcerated plaque in only three out of 37 patients, including two false positive and 36 false negative results. According to results presented here, DU of the carotid arteries performed in analysed practices are not reliable and the price of DU presents expense without benefit. The insufficient education of the doctors and defective regulations of the private practices are the possible reasons for such results.

Liječ Vjesn 2004;126:120–123

Moždani udar među vodećim je uzrocima smrtnosti u svim zemljama, a u 20–30% slučajeva uzrokovan je stenotičko-obliterativnim promjenama ekstrakranijalnih dijelova arterije karotis koje su dostupne kirurškom liječenju ili intervencijskim radiološkim metodama angioplastike i ugradnje stenta.[1,2] Poznate svjetske studije objektivno su utvrdile značajno smanjenje broja ishemičnih moždanih udara ako se operativno liječi ekstrakranijalna stenoza arterije karotis veća od 70% širine lumena[3,4] pa dijagnostika ovih promjena dobiva na značenju. Osim postojanja stenoze, potrebno je točno utvrditi i postotak suženja lumena te prisutnost udruženih rizika kao što su intrakranijalna stenoza ili postojanje ulceracije na aterosklerotskom plaku. Najobjektivniji uvid u ekstrakranijalne arterije daje angiografija, ali je invazivna. Do prije desetak godina incidencija komplikacija angiografije mozga bila je 1–3%, a nakon uvođenja metode digitalne suptrakcijske angiografije (DSA) komplikacije padaju na manje od 0,5%, ali se ne mogu potpuno izbjeći.[5] Posljednjih desetak godina za otkrivanje uzroka cerebralne ishemije razvija se dupleks ultrasonografija (DU) koja je neinvazivna, zahtijeva jeftiniju opremu i može se izvoditi u ambulantim uvjetima.

Glavni problem DU ekstrakranijalnih arterija je visoka ovisnost metode o znanju i iskustvu pregledavača, ali i o opremi.[6] Općenito, osjetljivost joj je prema navodima u literaturi vrlo različita i kreće se između 85% i 97%, a specifičnost između 87% i 90%.[7–9] U usporedbi s histološkim nalazom točnost joj je 88%.[10] Zbog visoke točnosti i neinvazivnosti DU je preuzela ulogu glavne metode odabira prije upućivanja na invazivnu angiografsku dijagnostiku, a u nekim je slučajevima i jedina metoda na temelju koje se odlučuje za operativno liječenje ili protiv njega. Izvodeći svakodnevno DU, MR angiografiju i DSA ekstrakranijalnih moždanih arterija te uspoređujući njihove rezultate, primijetili smo značajno odstupanje jedne skupine DU nalaza od rezultata očekivanih prema svjetskoj literaturi. Odnosi se to na bolesnike koji dolaze iz dijela privatnih ordinacija u kojima se provodi DU dijagnostika. Za cilj ovoga rada postavili smo odgovor na pitanje koliko su pouzdani dijagnostički zaključci koji dolaze iz tih ordinacija, kakva im je podudarnost s angiografijama te koliko se ti nalazi mogu upotrijebiti za odluku o daljnjem postupanju s bolesnikom i jesu li ekonomski opravdani.

Ispitanici i metoda istraživanja

Ispitivanje je obavljeno prospektivnom usporedbom DU nalaza arterije karotis iz privatnih ordinacija grada Zagreba s angiografskim nalazima. U trogodišnjem razdoblju od 1. svibnja 1998. do 30. travnja 2001. godine na angiografiju moždanih arterija u Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KB »Merkur« upućeno je 127 bolesnika koji su prethodno bili podvrgnuti DU u jednoj od spomenutih ordinacija. Ispitivanje obuhvaća sve bolesnike iz privatnih ordinacija koji su u navedenom razdoblju upućeni na angiografiju. Ukupno je bilo 12 takvih ordinacija različitih specijalnosti (neurološke, internističke i radiološke) koje posluju samostalno ili u sklopu poliklinika. Bolesnici koji su preangiografsku DU obradu imali u ordinacijama koje su u državnom ili županijskom vlasništvu isključeni su iz ovog ispitivanja. Svi bolesnici imali su simptome moždane ishemije, a na angiografsku obradu upućivali su ih vaskularni kirurzi ili neurolozi nakon odgovarajuće kliničke obrade, a na temelju prethodnih DU pregleda u ispitivanim ordinacijama. Metodu DSA upotrijebili smo kao zlatni standard jer je kao takva prihvaćena u literaturi.[11,12] Ispitivanje se odnosilo na usporedbu stupnja stenoze arterije karotis komunis i arterije karotis interne, jer se na temelju metoda njihova prikaza postavlja indikacija za aktivno liječenje. Istodobno smo uspoređivali i nalaze ovih dviju dijagnostičkih metoda na ostalim supraaortalnim arterijama koje mogu sudjelovati u ishemiji mozga te pojavu ulceracije plaka jer i ti nalazi utječu na izbor metode liječenja. Ukupno smo usporedili nalaze 127 bolesnika, dakle 254 pojedinačne arterije karotis. Među ispitivanim bolesnicima bilo je 100 muškaraca i 27 žena prosječne dobi 62 godine (raspon 28–79 godina života).

Metoda ispitivanja bila je usporedba DU nalaza s DSA. Usporedbu je obavljao isti radiolog koji je izvodio DSA. Prije dijagnostičkog zahvata izvođač nije poznavao rezultat prethodne ambulantne DU. O tehnici izvođenja DU u ispitivanim ordinacijama nemamo nikakvih podataka. Tijekom provedbe ispitivanja angiografije su izvodila tri radiologa, a određivanje stupnja stenoze na angiogramu obavljeno je uvijek istom North American tehnikom.[13,14] DSA je u svih bolesnika izvedena Seldingerovom tehnikom i obuhvatila je pregledni aortogram te selektivne prikaze intrakranijalnih dijelova obih arterija karotis u jednoj projekciji, a selektivne prikaze s povećanjem račvišta a. karotis komunis u dvije projekcije. Nalaze DSA a. karotis komunis i interne podijelili smo na one bez znakova ateroskleroze, na stenoze 1–69% širine lumena te na skupinu sa stenozom 70–99% širine lumena. Posebno smo uspoređivali obliteracije a. karotis interne, jer ona za razliku od suptotalne stenoze nije indikacija za aktivno liječenje operacijom ili angioplastikom. Ispitivali smo i slaganje nalaza ulceracije aterosklerotskog plaka arterije karotis. Za ostale arterije bilježili smo samo hemodinamski značajne stenoze veće od 50% širine lumena, jer za njih ne vrijedi pravilo operabilnosti stenoze veće od 70% lumena i više kao što je to slučaj s arterijom karotis.[3,4] Patološke promjene na intrakranijalnim arterijama nismo uspoređivali jer je njihov opis u DU nalazima bio zastupljen u neznatnom broju bolesnika. Kvaliteta angiografskog prikaza svake od 254 karotidne arterije bila je dovoljna za preciznu procjenu stupnja stenoze.

Rezultati

Broj pozitivnih normalnih i patoloških nalaza za pojedine supraaortalne arterije, kao i broj lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza pokazuje tablica 1. Najveće razlike pronašli smo u stupnjevanju stenoze a. karotis komunis ili interne, gdje je DU imao 55 lažno pozitivnih i 24 lažno negativna nalaza blažih stenoza (1%–69% širine lumena) te 35 lažno pozitivnih nalaza i 31 lažno negativni nalaz jačih stenoza (70%–99% širine lumena). Za klinički važnu dijagnozu obliteracije a. karotis interne, koja isključuje mogućnost operativnog liječenja, DU je dao 9 lažno pozitivnih i 7 lažno negativnih nalaza uz vrlo nisku osjetljivost od 36%, što je moglo značajno utjecati na sudbinu tih bolesnika. DU nije mogao otkriti većinu ulceracija aterosklerotskih plakova na račvištu arterije karotis komunis. Prikazao je samo 3 ulceracije, od čega 2 lažno pozitivne, dok je DSA otkrila 37 ulceracija. Od 20 stenoza vertebralnih arterija DU prikazao je samo jednu. Značajne stenoze trunkusa brahiocefalikusa DU je otkrio u samo trećine bolesnika (2 od ukupno 6). U analiziranoj skupini nije bilo bolesnika sa stenozom arterije supklavije.

Budući da se najčešća patološka promjena, stenoza a. karotis komunis ili interne, može aktivno liječiti operacijom ili angio-

Tablica 1. *Broj normalnih i patoloških nalaza dobivenih metodama DSA i DU i broj lažnih DU nalaza u usporedbi s DSA*
Table 1. *The number of normal and pathological findings presented by DSA and DU and number of false DU findings in comparison to DSA*

Arterija Artery	N		Nalaz/Finding DSA	 DU	DU* lažno/DU false + positive	 – negative
A. karotis komunis i interna Common and internal carotid artery	254	normalan nalaz normal finding	87	50	9	46
		stenoza 1%–69% stenosis 1%–69%	65	96	55	24
		stenoza 70%–99% stenosis 70%–99%	84	88	35	31
A. karotis interna Internal carotid artery	254	obliteracija obliteration	18	20	9	7
Bifurkacija a. karotis Carotid bifurcation	254	ulceracija ulceration	37	3	2	36
A. vertebralis Vertebral artery	254	stenoza >50% stenosis >50%	20	1	0	19
Trunkus brahiocefalikus Brachiocephalic trunk	127	stenoza >50% stenosis >50%	6	2	0	0

DU* = dupleks ultrasonografija/duplex ultrasonography

Tablica 2. *Broj pozitivnih i negativnih nalaza otkrivenih metodom DU u usporedbi s DSA za 70%–99%-tne stenoze ekstrakranijalnog dijela a. karotis*
Table 2. *The number of positive and negative findings presented with DU in comparison to DSA for high-grade 70%–99% stenoses of the extracranial carotid artery*

Angiografija Angiography	Dupleks ultrasonografija/Duplex ultrasonography Pozitivna/Positive	 Negativna/Negative
Pozitivna/Positive 84	53	31
Negativna/Negative 170	35	135

plastikom, važno je analizirati ne samo lažno pozitivne već i lažno negativne nalaze ovih promjena. Kao pozitivni angiografski nalaz uzeli smo stenozu 70%–99% širine lumena, jer je indikacija za invazivno liječenje. Broj pozitivnih i negativnih DU nalaza ove skupine bolesnika prikazuje tablica 2. Iz ovih podataka izračunani su lažno pozitivni i lažno negativni nalazi. Pojedinačnom usporedbom svakog DU nalaza iz tablice 2. s DSA proizlazi da su za klinički najvažniji nalaz, stenozu a. karotis za 70%–99% širine lumena, metodom DU dijagnosticirana 53 stvarno pozitivna nalaza, 35 lažno pozitivnih nalaza, 135 stvarno negativnih nalaza i 31 lažno negativni nalaz. Iz tih podataka proizlazi da je za postavljanje indikacije za invazivnu terapiju a. karotis osjetljivost DU 63%, specifičnost 79%, dok je pozitivna prediktivna vrijednost 60%, a negativna prediktivna vrijednost 81%.

Rasprava

U ovom istraživanju usporedili smo rezultate DU ekstrakranijalnih dijelova moždanih arterija s nalazima DSA za bolesnike koji su ultrazvučnu dijagnostičku obradu imali u 12 zagrebačkih privatnih liječničkih ordinacija. Ti rezultati pokazuju nedopustivo nisku osjetljivost, specifičnost i prediktivne vrijednosti koje značajno odstupaju od rezultata u literaturi. Za praksu je najvažnije utvrditi postojanje stenoze arterije karotis veće od 70% širine lumena. Osjetljivost metode DU u ispitivanim ordinacijama za ovu vrst stenoze iznosila je vrlo niskih 63%, a specifičnost 79%. Očekivana vrijednost za osjetljivost bila je najmanje 85%, a za specifičnost čak 98%. Pozitivna prediktivna vrijednost u ispitivanoj skupini bila je svega 60%, a negativna prediktivna vrijednost 81% nasuprot literaturnim podacima koji postižu 90% odnosno 96%.[15] U svih 35 lažno pozitivnih nalaza postojala je stenoza, ali manja od 70% lumena. Ovakvi rezultati inače važnu dijagnostiku DU arterije karotis čine potpuno neupotrebljivom. U praksi to znači da će se odluka o daljnoj obradi bolesnika velikim dijelom temeljiti na netočnim dijagnostičkim podacima. Loši dijagnostički rezultati ne mogu se opravdati individualnim razlikama među pregledavačima, jer bi prosječni pregledavač koristeći se procjenom periorbitalnog protoka trebao barem približiti točnost od 95% kakvu ima dobro uvježbani pregledavač.[16]

Uočljivo neslaganje DU s angiografijom pronašli smo i za bolesnike kojima je trebalo razlučiti postojanje suptotalne stenoze arterije karotis od obliteracije. U ispitivanoj skupini metodom DU utvrđeno je 20 obliteracija od čega je čak 9 bilo lažno pozitivno. Osjetljivost DU za otkrivanje obliteracije a. karotis interne bila je 61%. Ovako niska osjetljivost ne dopušta nikakvo zaključavanje o obliteraciji arterije karotis ako su bolesnici obrađivani u jednoj od ispitivanih ordinacija.

Ulceracije aterosklerotskog plaka na ekstrakranijalnom dijelu arterije karotis imaju dijagnostičko značenje u procjeni izvora mikroembolija koje uzrokuju prolazne ishemijske napade. U našoj skupini ispitanika DSA je utvrdila 37 arterija s

ulceracijom, dok je metodom DU pronađena ulceracija u samo tri bolesnika, od čega je u dvojice nalaz bio lažno pozitivan. Prema tome, broj otkrivenih ulceracija bio je nedopustivo nizak (osjetljivost samo 2,7%). Takav nalaz također značajno odstupa od podataka u literaturi, gdje se navodi za ulceracije veće od 2 mm osjetljivost DU od 58%,[17] a prema nekim autorima i do 87%.[10]

Analiza rezultata pokazuje da se odluka o daljnjem postupanju s bolesnikom ne može temeljiti na nalazima DU arterije karotis ako je pregled izveden u privatnim ambulantama iz kojih su dolazili pacijenti na angiografiju. Posebno se to odnosi na prosudbu značajnosti stenoze, jer je DU pokazao 35 lažno pozitivnih i 31 lažno negativni rezultata (tablica 2), što znači 66 ozbiljnih pogrešaka na 84 stvarno pozitivna nalaza. Na temelju takvih DU nalaza značajnih stenoza 31 bolesnik (24,4%) bio bi neopravdano isključen iz daljnje obrade, a 35 bolesnika (27,5%) bilo bi nepotrebno podvrgnuto daljnjoj invazivnoj obradi. Procjena indikacije za operativno liječene arterije karotis na temelju analiziranih DU nalaza nije moguća zbog ovako velike dijagnostičke pogreške, za razliku od podataka u literaturi koji navode da bi se samo temeljem DU nalaza kontroliranih ultrazvučnih centara postavila pogrešna operativna indikacija u 7% bolesnika.[18] Uzimajući u obzir cijenu pretrage, zbog takvih je rezultata DU u ispitivanim ordinacijama neopravdano trošenje financijskih sredstava. Na temelju ovog ispitivanja nije moguće točno utvrditi broj nepotrebno izvedenih angiografija, jer se indikacija nije temeljila samo na DU nalazima nego i na kliničkoj slici. Uzmemo li u obzir samo lažno pozitivne nalaze stenoza većih od 70% i obliteracija arterije karotis, na angiografiju su nepotrebno upućena 44 bolesnika (34,6%). Ukupan broj svih lažno pozitivnih nalaza bio je 110 na ukupno 254 ispitivane arterije karotis (43,3%), što ne opravdava ovakvu upotrebu DU kao metode probira. Uz nisku osjetljivost ispitivanih DU nalaza od samo 63% nepotrebno i neopravdano gubi se povjerenje u ovu dijagnostičku metodu. Ispitivanje je obuhvatilo samo privatne ordinacije iz kojih su u analiziranom trogodišnjem razdoblju dolazili bolesnici na DSA te se ne odnosi na sve privatne ordinacije koje provode DU dijagnostiku moždanih arterija. Jasno je da ovi rezultati ne isključuju i postojanje vrlo kvalitetnih DU nalaza u privatnim ordinacijama čiji nam bolesnici nisu dostupni u ovom ispitivanju. Krivnju za loše dijagnostičke rezultate ne treba tražiti u obliku vlasništva ispitivanih ordinacija, nego u organizaciji njihova rada. Vjerojatni uzroci dobivenim nezadovoljavajućim rezultatima kriju se u nedostatku edukacije liječnika i manjkavoj zakonskoj regulativi njihova rada. Rezultati upućuju na ozbiljne organizacijske probleme u primjeni jedne vrlo važne dijagnostičke metode. Dozvolu za izvođenje DU moždanih arterija trebao bi dobiti samo onaj liječnik koji je pod nadzorom obavio nekoliko stotina pregleda u licenciranoj ustanovi, a potvrde koje dokazuju samo teorijsko poznavanje ove dijagnostičke metode trebalo bi ukinuti. Nakon uvođenja metode svaka bi ordinacija trebala biti pod stalnom kontrolom kvalitete rada i broja obavljenih pregleda. U takvim uvjetima točnost metode DU moždanih arterija približila bi se rezultatima koje postižu kontrolirani dijagnostički centri.

LITERATURA

1. *Eisenberg R, Nemzek W, Moore W et al.* Relationships of transient ischemic attack and angiographically demonstrable lesions of the carotid artery. Stroke 1977;8:483–6.
2. *Theron J, Payelle GG, Coskun O, Huet HF, Guimaraens L.* Carotid artery stenosis: Treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. Radiology 1996;201:627–36.
3. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with highgrade stenosis. N Engl J Med 1991;325:445–53.
4. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Clinical advisory: Carotid endarterectomy for patients with asymptomatic internal artery carotid stenosis. Stroke 1994;25:2523–34.
5. *Leffers AM, Wagner A.* Neurologic complications of cerebral angiography. Acta Radiol 2000;41:204–10.
6. *Fillinger MF, Baker RJ, Zwolak RM et al.* Carotid duplex criteria for a 60% or greater angiographic stenosis: variation according to equipment. J Vasc Surg 1996;24:856–64.
7. *Steinke W, Hennerici M, Rautenberg W et al.* Symptomatic and asymptomatic high-grade carotid stenosis in dopler color-flow imaging. Neurology 1992;42:131–7.
8. Sitzer M, Furst HS, Fisher H et al. Between-method correlation in quantifying internal carotid stenosis. Stroke 1993;24:1513–8.
9. *Bray JM, Galland F, Lhoste P et al.* Colour doppler imaging duplex sonography and angiography of carotid bifurcations. Prospective, double blind study. Neuroradiology 1995;37:219–24.
10. *Liberopoulos K, Kaponis A, Kokkinis K et al.* Comparative study of magnetic resonance angiography, digital subtraction angiography, duplex ultrasound examination with surgical and histological findings of atherosclerotic bifurcation disease. Int Angiol 1996;15:131–7.
11. *Bladin CF, Alexandrov AV, Murphy J, Maggisano R, Norris JW.* Carotid stenosis index. A new method for measuring internal carotid artery stenosis. Stroke 1995;26:230–4.
12. *Remonda L, Heid O, Schroth G.* Carotid artery stenosis, occlusion and pseudooclusion: First-pass, gadolinium enhanced, three dimensional MR angiography – preliminary study. Radiology 1998;209:95–102.
13. *Farmilo JF, Scott DJA, Sole CEA et al.* Role of duplex scanning in the selection of patients for carotid endarterectomy. Br J Surg 1990;77:388–90.
14. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 1995;73:1421–9.
15. *Nicolaides AN, Shifrin EG, Bradbury A et al.* Angiographic and duplex grading of internal carotid stenosis: Can we overcome the confusion? J Endovasc Surg 1996;3:158–65.
16. *Demarin V.* Dopler sonografija, u: Demarin V. i sur. Moždani krvotok, Naprijed, Zagreb, 1994 (pp 107).
17. *Wolf KJ, Frobbe F.* Color duplex sonography, principles and applications. Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 1995 (pp 63).
18. *Krug B, Terstegge K, Neveling M, Zahringer M, Kugel H, Lackner K.* MRA in patients with cerebrovascular disease. Acta Radiologica 2000;41: 1–7.

OČNE MANIFESTACIJE LAJMSKE BORELIOZE U SJEVEROZAPADNOJ HRVATSKOJ

OCULAR MANIFESTATIONS OF LYME BORRELIOSIS IN NORTHWEST CROATIA

DRAGUTIN GOLUBIĆ, TOMISLAV VINKOVIĆ, DRAGUTIN TURK, JADRANKA HRANILOVIĆ, IVAN SLUGAN*

Deskriptori: Bakterijske očne infekcije – dijagnostika, farmakoterapija; Lyme borelioza – dijagnostika, komplikacije

Sažetak. Retrospektivno su analizirane očne manifestacije lajmske borelioze (LB) u sjeverozapadnoj Hrvatskoj u razdoblju od 1992. do 2001. godine. Dijagnoza lajmske borelioze temeljila se na anamnezi, kliničkim manifestacijama, epidemiološkim podacima o kontaktu s krpeljima, nalazima seroloških pretraga, imunoblot testu, rezultatu liječenja te isključivanju drugih mogućih uzroka infekcije oka. Od 11 bolesnika s kliničkim manifestacijama očne lajmske borelioze 6 je imalo korioretinitis, 2 iridociklitis, 1 papilitis, 1 okluziju arterije centralis retine, 1 retrobulbarni neuritis i 1 neuroretinitis. Dijagnostička potvrda LB u većine bolesnika učinjena je serološkim i/ili imunoblot testom. Posljednjih godina također je rađena izolacija kulturom i molekularna dijagnostika lančanom reakacijom polimerazom (PCR) u serumu i likvoru bolesnika s LB. Bolesnici su bili liječeni ceftriaksonom intravenski 2 g na dan 14–21 dan i/ili doksiciklinom 2×100 mg peroralno 2–4 tjedna. Uspješnost liječenja praćena je regresijom kliničkih simptoma (poboljšanjem vida zahvaćenog oka) i praćenjem promjene titra specifičnih protutijela u serološkim testovima. Autori preporučuju primjenu detaljnijih dijagnostičkih postupaka u dijagnostici bolesnika suspektnih na očnu boreliozu, dijagnostički algoritam (postupnik), u kojem, uz ostalo, važno mjesto ima podatak o boravku u endemskom području za LB, pozitivan kontakt s krpeljima i/ili podatak iz anamneze o preboljenom migrirajućem eritemu ili dugim simptomima koji upućuju na LB. U dijagnostičke svrhe potrebno je primijeniti imunoenzimatski test, odnosno potvrdni imunoblot test u serumu, likvoru, očnoj vodici, a kao definitivna potvrda etiologije bolesti može se učiniti izolacija kultivacijom te PCR iz istih dijagnostičkih uzoraka. Očna LB je nedovoljno dijagnosticirana bolest oka, i to vjerojatno zato što je oftalmolozi slabo poznaju i zbog slabe seropozitivnosti i seronegativnosti u kasnijoj fazi očne LB. To je posebno važno za visokoendemska područja za LB kao to je sjeverozapadna Hrvatska, koja je rubno područje šireg, srednjoeuropskog endemskog područja za LB.

Descriptors: Eye infections, bacterial – diagnosis, drug therapy; Lyme disease – diagnosis complications

Summary. Ocular manifestations in patients with Lyme borreliosis in northwest Croatia that occurred during the period between 1992 and 2001 were retrospectively analysed. The diagnosis of Lyme borreliosis was based on medical history, clinical manifestations, epidemiological data about tick contact, determinations of antibodies to Borrelia burgdorferi by serological assays, immunoblot analysis, therapeutic results and exclusion of other infectious agents of ocular disease. Of the eleven patients reported here with clinical manifestations of ocular Lyme borreliosis, 6 had chorioretinitis, 1 papillitis, 2 iridocyclitis, 1 occlusion of the arteriae centralis retinae, 1 neuritis retrobulbaris and 1 neuroretinitis. Diagnostic confirmation of LB was in most patients done by serological tests and/or by immunoblot method in serum. In the last few years we have also done culture and molecular diagnostic methods polymerase chain reaction (PCR)) in serum and cerebrospinal fluid. The patienst were treated with 2 g of ceftriaxon IV per day for 14–21 days and/or with doxucyclin orally in a daily dose of 2×100 mg for 2–4 weeks. The therapeutic effect was followed up by regression of clinical symptoms (better visual acuity of the infected eye) and in changing of the specific antibody titer in serological tests. The authors emphasise the more detailed diagnostic proceedings of ocular Lyme borreliosis in patients with suspected Lyme borreliosis, an algorithm which contains data about residence in endemic area for LB, positive contact with ticks and/or the history of erythema migrans or any other Lyme borreliosis-like symptoms. For diagnostic confirmation it is necessary to use enzymeimmunoassay and immunoblot methods in serum, cerebrospinal fluid and aqueous humor, and isolation by culture or PCR can be used in the same diagnostic samples. Ocular Lyme borreliosis is an underdiagnosed disorder, because it is often unrecognised by ophtalmologists and due to weak seropositivity and seronegativity in the late ocular Lyme borreliosis. This is especially important in a highly endemic area for Lyme borreliosis like northwest Croatia, a border area of the central European andemic area ofr Lyme borreliosis.

Liječ Vjesn 2004;126:124–128

Lajmska borelioza (LB) najčešća je krpeljima prenosiva zoonoza, a javlja se diljem svijeta. To je multisistemska bolest koju uzrokuje spiroheta *Borrelia burgdorferi* (B.b.).[1] Uzročnik je najprije izoliran u krpelja, potom izoliran i kultiviran iz uzoraka kože, krvi i likvora u oboljelih od lajmske borelioze.[1,2] Glavni prijenosnik uzročnika B. burgdorferi u širem europskom prostoru su krpelji *Ixodes spp*. pa je i pojavljivanje lajmske borelioze povezano s rasprostranjenošću tog krpelja.[3] Osnovni rezervorar uzročnika su sisavci, a širenju ove bolesti pridonose i ptice. Inficiranost krpelja borelijama kreće se od 0 do 55% u srednjoj Europi, dok je u sjeverozapadnoj Hrvatskoj taj postotak 45%.[1] O inficiranosti humane populacije govori nam postotak pozitivnosti seroprevalencije u općoj populaciji, a koja se u europskim zemljama kreće od 3 do 17%,[5] dok je u sjeverozapadnoj Hrvatskoj nađena 9% ELISA-testom,[6] a u visokorizičnoj populaciji šumskih radnika čak više od 40% ELISA-testom.[7]

Klinički se lajmska borelioza manifestira nizom znakova i simptoma koje možemo prema vremenskom pojavljivanju podijeliti na 3 stadija – I. stadij s lokalnim manifestacijama, II. stadij s afekcijom pojedinih organskih sustava te III. kronični ili perzistentni stadij s kroničnim promjenama pojedinih organa ili organskih sustava.[8] Najtipičniji i najčešći klinički simptom LB je eritem migrans koji se javlja dosta rano nakon uboda inficiranog krpelja (3 do 32 dana). Uz migrirajući eritem mogu se javiti gripozni simptomi kao što su vrućica, glavobolja, sla-

* **Županijska bolnica Čakovec, Djelatnost za infektologiju** (prim. dr. sc. Dragutin Golubić, dr. med.; Tomislav Vinković, dr. med.), **Djelatnost za oftalmologiju** (Dragutin Turk, dr. med.; Jadranka Hranilović, dr. med.; mr. sc. Ivan Slugan, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. D. Golubić, Djelatnost za infektologiju, Županijska bolnica Čakovec, I. G. Kovačića 1e, 40 000 Čakovec

Primljeno 12. veljače 2003., prihvaćeno 9. prosinca 2003.

bost, mialgije i artralgije. Ekstrakutane manifestacije u različitim stadijima bolesti uključuju migratorni i poliartikularni artritis, srčane manifestacije kao što su aritmije i miokarditis te različite neurološke manifestacije koje uključuju simptome afekcije kranijalnih i perifernih živaca, radikulopatiju a zahvaćenost središnjega živčanog sustava može se manifestirati kao meningitis, mijelitis, encefalitis ili pak kronična encefalopatija.[8,9]

Očne manifestacije LB objavljuju se dosta rijetko, ali pojavom ove bolesti u drugim krajevima i poboljšanom i pristupačnijom dijagnostikom može se očekivati i povećan broj dijagnosticiranih očnih borelioza. U nekim zemljama postotak očnih manifestacija lajmske borelioze iznosi do 11%,[10] a u sjeverozapadnoj Hrvatskoj iznosi 5%.[6] Mogu biti zahvaćeni svi dijelovi oka, a ovisno o afekciji pojedinog dijela oka javit će se i određeni simptomi očne borelioze. Ako je zahvaćen prednji očni segment, bolest će se manifestirati upalnim promjenama kao što su folikularni konjunktivitis,[11] skleritis,[12,13] keratitis,[14] iritis,[15] a ako je zahvaćen stražnji segment oka, tada se bolest manifestira kao korioiditis,[10] retinitis,[16] retinalni vaskulitis,[17] neuroretinitis.[18] Kao neurooftalmička manifestacija može se javiti neuropatija optikusa te nervusa okulomotorijusa i abducensa.[19,20] Također mogu u isto vrijeme biti zahvaćeni svi dijelovi oka, a tada se radi o panoftalmitisu.[21]

U ovom smo radu analizirali slučajeve s očnim manifestacijama LB u sjeverozapadnoj Hrvatskoj, s posebnim osvrtom na kliničke manifestacije, dijagnostičke postupke i terapeutski pristup u ovih bolesnika. Također je predložen postupnik za dijagnostički pristup u bolesnika sa suspektnom očnom borelioozom.

Bolesnici i metode

Retrospektivno je analizirano 11 bolesnika s očnim manifestacijama lajmske borelioze koji su liječeni u djelatnosti za infektologiju Županijske bolnice Čakovec u desetogodišnjem razdoblju (od 1992. do 2001. godine). Analizirani su spol i dob bolesnika, kontakt s krpeljem te prisutnost kutanih i/ili ekstrakutanih kliničkih manifestacija lajmske borelioze (erythema migrans, acrodermatitis chronica atroficans, neurološke ili zglobne manifestacije bolesti te sindrom kroničnog umora). U svakog bolesnika rađen je kompletni oftalmološki pregled: inspekcija vanjskog segmenta oka, visus, očni tlak, očna pozadina, perimetrija po Goldmanu, biomikroskopija prednjeg segmenta oka. Funkcionalna kvaliteta vida bilježena je kvantitativno, i to 1,00 kao 100%-tni vid, a za svako smanjenje vida bilježena je vrijednost ispod 1,00. U jednog bolesnika s korioiditisom i retinitisom rađena je fluorescentna angiografija oka. (Metoda prikaza krvnih žila očne pozadine u bolesnika kojemu je prethodno intravenski injiciran fluorescein kao kontrastno sredstvo. Na taj se način prikazuju promjene na očnoj pozadini u obliku hipo i hiperfluorescencije, što je posebno pogodno za bolesti koje se manifestiraju kao vaskulitisi).[22] Kontrolni očni pregledi rađeni su svaka dva tjedna u prva 2 mjeseca bolesti, a potom svaka 2 mjeseca tijekom 2 godine. U bolesnika s neuroretinitisom rađena je analiza likvora uz određivanje prisutnosti intratekalne produkcije specifičnih protutijela na antigene *B. burgdorferi*.

Od dijagnostičkih testova lajmske borelioze rađen je indirektni imunofluorescentni test tvrtke Bio Merieoux Lyme spot (granični titrovi za IgM≥80, odnosno za IgG≥160). Zatim Enzyme immunoassay (IgM i IgG) Sorin Biomedica Diagnostics (jednokratni visok titar ili četverostruki porast titra). Potvrdni imunoblot (Westernblot) test (IgM i IgG) DAKO A/S. Također je određivana prisutnot specifičnih protutijela na antigene *B. burgdorferi* u likvoru. Bolesnici su praćeni u duljem razdoblju, jednu i više godina, uz oftalmološku kontrolu kliničkog stanja oka te kontrolu funkcionalne kvalitete vida. Serološko testiranje na prisutnost specifičnih protutijela na *B. burgdorferi* rađeno je svaka 2–4 mjeseca, ukupno do 2 godine od početka bolesti.

Osim opetovano pozitivnih rezultata seroloških testova na prisutnost specifičnih protutijela na *B. burgdoferii*, dijagnozu bolesti smo bazirali na epidemiološkim podacima, kliničkoj

Tablica 1. *Klinički i laboratorijski podaci bolesnika s očnom boreliozom*
Table 1. *Clinical and laboratory data of patients with ocular Lyme borreliosis*

No.	Dob Age (god./yrs)	Spol Gender	Kontakt s krpeljem Tick contact	Očne manifestacije Ocular manifestations	Serologija IFT IgM/IgG	Serologija ELISA EIA	Imunoblot Immunoblot	Likvor CSF
1.	29	M	–	Chorioretinitis oc. dex.	Tot. 160 80/160		N.U. N.D.	N.U. N.D.
2.	12	Ž/F	–	Chorioretinitis oc. dex.	Tot. 80 –/80		+ N.D.	N.U. N.D.
3.	41	Ž/F	+/–	Chorioretinitis oc. dex.	Tot. 2560 –/640		N.U. N.D.	N.U. N.D.
4.	20	Ž/F	+	Occlusio arteriae centralis retinae oc. dex.	Tot. 320 –/320		N.U. N.D.	N.U. N.D.
5.	17	Ž/F	–	Neuritis retrobulbaris oc. sin.	Tot. 1280 160/320		N.U. N.D.	N.U. N.D.
6.	29	M	–	Iridocyclitis oc. sin.	Tot. 160 80/320		N.U. N.D.	N.U. N.D.
7.	24	M	–	Iridocyclitis oc. sin.	Tot. 320 160/320		N.U. N.D.	N.U. N.D.
8.	32	M	+	Chorioretinitis centralis oc. dex.	Tot. 1260 –/640	ELISA 110/150	N.U. N.D.	N.U. N.D.
9.	57	Ž/F	+	Chorioretinitis centralis oc. dex.	Tot. 320 160/160		N.U. N.D.	N.U. N.D.
10.	18	Ž/F	+	Chorioretinitis oc. sin.		ELISA 110/150	N.U. N.D.	N.U. N.D.
11.	30	Ž/F	+	Neuroretinitis oc. sin.		EIA 18/47	++	IgM 0 IgG 18

IFT – imunofluorescentni test/Immunofluorescent test; EIA – imunoenzimski test/enzyme immunoassay; N.U./N.D. – nije učinjeno/not done

Tablica 2. *Antibiotska terapija nakon dijagnosticiranja lajmske borelioze i odgovor na terapiju*
Table 2. *Antibiotic therapy after diagnosis of ocular borreliosis and therapeutic response*

No.	Antibiotska terapija Antibiotic therapy	Odgovor na terapiju Response to therapy	Kontrola vida/Visual acuity Prva/First	 Zadnja/Latest
1.	Doxycyclin 2×100 mg 2×14 dana/days	Postupno poboljšanje Slow improvement	D.O./R.E. 0,20 L.O./L.E. 1,00	D.O./R.E. 0,90
2.	Doxycyclin 2×100 mg 3×14 dana/days	Postupno poboljšanje Slow improvement	D.O./R.E. 0,10 L.O./L.E. 1,00	D.O./R.E. 0,90
3.	Doxycyclin 2×100 mg 3×14 dana/days	Postupno poboljšanje Slow improvement	D.O./R.E. 0,10 L.O./L.E. 1,00	D.O./R.E. 1,00
4.	Doxycyclin 2×100 mg 2×14 dana/days	Postupno poboljšanje Slow improvement	D.O./R.E. 0,05 L.O./L.E. 1,00	D.O./R.E. 0,80
5.	Ceftriaxon 2 g.i.v., 2×14 dana/days Doxycyclin 2×10 mg, 1×14 dana/days	Brzo poboljšanje Fast improvement	D.O./R.E. 1,00 L.O./L.E. 0,01	 L.O./L.E. 1,00
6.	Ceftriaxon 2 g.i.v. 2×14 dana/days	Poboljšanje Improvement	D.O./R.E. 1,00 L.O./L.E. 0,20	 L.O./L.E. 1,00
7.	Doxycyclin 2×100 mg 2×14 dana/days	Poboljšanje Improvement	D.O./R.E. 1,00 L.O./L.E. 0,10	 L.O./L.E. 0,90
8.	Doxycyclin 2×100 mg 2×14 dana/days	Poboljšanje Improvement	D.O./R.E. 0,80 L.O./L.E. 1,00	D.O./R.E. 1,00
9.	Doxycyclin 2×100 mg 2×14 dana/days	Postupno poboljšanje Slow improvement	D.O./R.E. 1,00 L.O./L.E. 0,50	 L.O./L.E. 0,90
10.	Doxycyclin 2×100 mg 2×14 dana/days	Postupno poboljšanje Slow improvement	D.O./R.E. 0,20 L.O./L.E. 1,00	D.O./R.E. 0,90
11.	Ceftriaxon 2 g.i.v. 1×21 dan/days Doxycyclin 2×100 mg, 1×14 dana/days	Poboljšanje Improvement	D.O./R.E. 1,00 L.O./L.E. 0,20	 L.O./L.E. 1,00

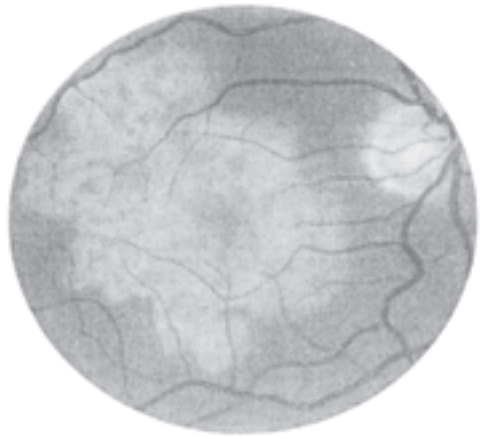
D.O./R.E. – desno oko/right eye; L.O./L.E. – lijevo oko/left eye

slici te na povoljnome terapijskom odgovoru na specifičnu antibiotsku terapiju. Serološkim pretragama isključili smo druge moguće uzročnike bolesti oka kao što su: treponema palidum, toksoplazma, toksokara, citomegalovirus, (CMV), Epstein-Barrov virus (EBV), herpessimpleks virus (HSV). Nažalost, molekularne metode dijagnostike, kao što je PCR (lančana reakcija polimerazom) u većine bolesnika nismo mogli učiniti, jer nam tada ova dijagnostička metoda nije bila dostupna. Tek u dijagnostičkoj obradi zadnjeg bolesnika učinjena je PCR likvora, a rezultat je bio negativan.

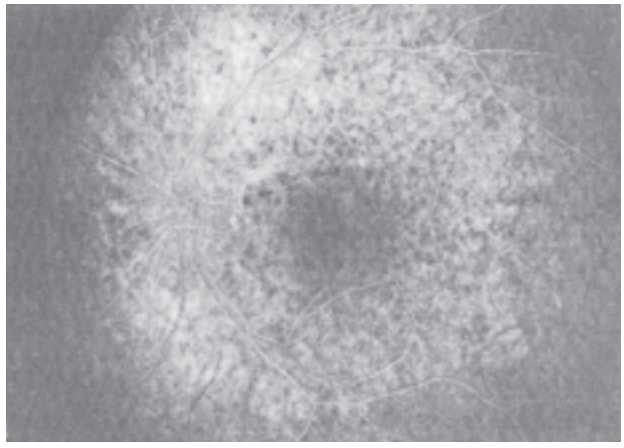
Rezultati

U desetogodišnjem razdoblju praćenja bolesnika s lajmskom boreliozom nađeno je 11 bolesnika s očnim manifestacijama ove bolesti. Bila je jednaka zastupljenost obaju spolova, točnije 6 ženskog i 5 muškog spola. Prosječna dob bolesnika bila je 34,5 godina, a dobni raspon od 12 do 57 godina.

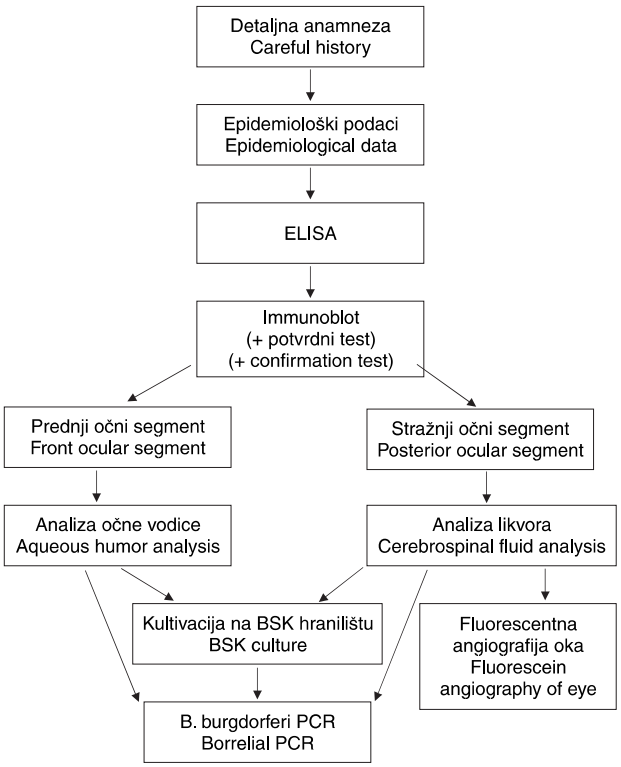
Jasno pozitivan podatak o ubodu krpelja dalo je 6 bolesnika, negativan odgovor 3 bolesnika i 2 nesiguran podatak o ubodu krpelja. Svi su bolesnici iz sjeverozapadne Hrvatske, endemskog žarišta za lajmsku boreliozu. Od kliničkih manifestacija očne borelioze najčešće je dijagnosticiran korioretinitis (7 bolesnika), zatim iridociklitis u dva bolesnika, a po jedan bolesnik imao je okluziju arteriae centralis retinae te neuroretinitis oka. Funkcionalni gubitak vida u naših bolesnika prije terapije utvrđen je numerički u vrijednosti od 0,01 do 0,80. U svih bolesnika nađena su specifična protutijela na *B. burgdorferi*, u nekih graničnog titra, u nekih povišenog, a u nekih obje frakcije (IgM i IgG) u visokom titru. Sumarno su podaci iznijeti na tablici 1. U bolesnika s graničnim i nižim titrovima specifičnih protutijela rađen je imunoblot test, kojim smo u tih bolesnika potvrdili etiologiju bolesti (bolesnici br. 2 i 11). Kontrolna serologija rađena je 4–8 tjedana nakon prvog testiranja. Dominantni simptomi u naših bolesnika bili su znakovi upale stražnjeg segmenta oka, kao što su korioretinitis, neuroretinitis, vaskulitis, a jedna od tipičnih promjena na očnoj pozadini kod korioretinitisa (bolesnik br. 3) vidi se na slici 1. Od preboljelih ekstraokularnih manifestacija LB u naših bolesnika nađen je



Slika 1. Chorioretinitis u očnoj boreliozi (bol. br. 3)
Figure 1. *Chorioretinitis as ocular Lyme borreliosis (Pat. 3.)*



Slika 2. Nalaz fluorescentne angiografije očne pozadine (bol. br. 3)
Figure 2. *Fluorescencein fundus angiography (Pat. 3.)*



Slika 3. *Algoritam dijagnostičkih postupaka očne lajmske borelioze*
Figure 3. *Diagnostic proceedings algorithm of ocular Lyme borreliosis*

periferni neuritis, neuralgije, artralgije, mialgije, glavobolja i sindrom kronČnog umora. Fluorescentnom angiografijom potvrđena je dijagnoza korioretinitisa u dva naša bolesnika, uz nalaz hipo i hiperfluorescentne mrlje, a koje upućuju na oštećenje pigmentnog epitelnog sloja i epitelnu fibrozu (slika 2).

Nakon serološke potvrde dijgnoze bolesnici su liječeni antibioticima prema tablici 2. Prije ove antibiotske terapije bolesnici su primali lokalnu kortikosteroidnu terapiju na oftalmologiji (deksametazon kapi, odnosno retrobulbarno injekcije deksametazona od 0,4%. Bolesnici br. 5 i 11 liječeni su ceftriaksonom 2 g intravenski u 1 ili 2 terapeutska ciklusa po 14 dana, a zatim peroralnom primjenom doksiciklina, također u jednom ili više ciklusa po 14 dana u dozi 2×100 mg na dan. U svih bolesnika došlo je do poboljšanja vida, a u pet bolesnika do kompletnog oporavka funkcije oka, što je potvrđeno kontrolom visusa i perimetrijom po Goldmanu, uz funkcionalnu kvalitetu vida 0,90–1,00 (90–100%). U petero bolesnika došlo je do brzog, odnosno postupnog poboljšanja vida od 0,05 do 0,80 na 0,90–1,00 u tijeku 2–4 tjedna od početka terapije. U ostalih šest bolesnika oporavak vida registriran je sporije, a što se utvrdilo 2–6 mjeseci nakon početka terapije.

Rasprava

Svi bolesnici su iz sjeverozapadne Hrvatske, endemskog područja za lajmsku boreliozu, premda nisu svi potvrdili pozitivan kontakt s krpeljima niti su svi imali prethodno znakove bolesti koji bi upućivali na boreliozu. To su u ovom području eritema migrans, neuritis perifernih ili kranijalnih živaca, neuralgije, mialgije, artralgije, sindrom kroničnog umora.[6] Posebno to vrijedi za Hrvatsku sjeverno od rijeke Save.[23] Interesantan je slučaj 17-godišnje bolesnice (br. 5 na tablici 1) s retrobulbarnim neuritisom koja je dvije godine ranije liječena u jednoj pedijatrijskoj klinici u Zagrebu s otpusnom dijagnozom idiopatskoga perifernog neuritisa i neadekvatno liječena, a radilo se boreliozi. Nakon determinacije povišenih vrijednosti titrova specifičnih protutijela na *B. burgdorferi* i parenteralne primjene ceftriaksona u dva ciklusa od 14 dana, dolazi do brzog oporavka vida zahvaćenog oka, a i do izlječenja perifernog neuritisa.

Također treba diferencijalno dijagnostički uzeti u obzir i druge bolesti koje mogu imitirati očnu LB, a to su: multipla skleroza, sarkoidoza, vaskulitis, limfom, Guillain-Barreov sindrom, Bechetova bolest. Od infektivnih agensa koji uzrokuju bolesti oka, uz *B. burgdorferi*, u našem području dolazi u obzir niz drugih uzročnika, kao što su: treponema palidum, toksoplazma, toksokara, HIV, CMV, EBV, HSV.

Zbog kameleonske prirode ove bolesti dijagnostika lajmske borelioze ne može se bazirati samo na prisutnim kliničkim manifestacijama bolesti, što nerijetko dovodi do pogrešne dijagnoze i pogrešne terapije.[24,25] Da bi se što prije došlo do ispravne dijagnoze lajmske borelioze i time provela ciljana etiološka terapija, na temelju vlastitih iskustava i podataka iz dostupne literature, predlažemo algoritam dijagnostičkih postupaka za očnu boreliozu, a što je prikazano na tablici 3.

Kod sumnje na LB potrebno je u prvom redu u bolesnika pomno uzeti anamnezu, posebno o prethodno preboljenim bolestima koje upućuju na moguću LB, a to su u sjevernoj Hrvatskoj najčešće migrirajući eritem, neuroborelioza, i to neuritis perifernih ili kranijalnih živaca.[6] Posebno su važni epidemiološki podaci, tj. podaci o kretanju u endemskom području za LB i kontaktu s krpeljima. Ovi su podaci posebno važni za dijagnostiku rane faze lajmske borelioze.

Serološkim testovima utvrđuje se prisutnost specifičnih protutijela (IgM i IgG-frakcije) na pojedine antigene *B. burgdorferi*, a koja se javljaju od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci nakon infekcije. Testovi za detekciju ovih protutijela koji su najčešće u rutinskoj primjenjeni su indirektni imunofluorescentni test (IFT), imunoenzimatski testovi (EIA i ELISA), a kao potvrdni test rabi se imunoblot test, točnije westernblot.[26,27] Interpretacija ovih seroloških nalaza nije uvijek jednostavna, jer su česti negativni nalazi, a mogući su i lažno pozitivni serološki nalazi.[28]

U bolesnika s očnom neuroboreliozom potrebno je učiniti analizu likvora u kojem se mogu naći promjene koje upućuju na upalnu reakciju u likvorskom prostoru, a dodatna mikrobiološka analiza likvora, kultivacija na specijalnom hraništu, daje siguran dokaz borelijske infekcije.[29] Pri sumnji na rani oblik očne borelioze prednjeg segmenta oka pravi dokaz borelijske infekcije je izolacija *B. burgdorferi* iz očne vodice, a Steere je 1985. opisao izolaciju *B. burgdorferi* iz staklovine u bolesnika s panoftalmitisom.[21]

U naših bolesnika, kao i u drugih autora,[18] očni oblik bolesti javlja se češće u kasnijoj fazi lajmske borelioze, kada je i serološka dijagnoza nesigurna,[17,30] a što je rezultat imunološke »privilegiranosti« pojedinih lokalizacija u organizmu kao što su središnji živčani sustav i oko. Štoviše, Preac-Muršić i suradnici dokazali su kultivacijom bioptata šarenice perzistenciju *B. burgdorferi* u intraokularnom tkivu u bolesnika s panuveitisom, unatoč prethodnom liječenju antibioticima.[15]

Metodama molekularne biologije također se može dokazati infekcija s *B. burgdorferi* i to određivanjem borelijske DNK amplifikacijskim metodama u pojedinim uzorcima kao što su likvor, očna vodica, staklovina, bioptati pojedinih dijelova oka, a isto tako i iz uzoraka tjelesnih tekućina: krv, serum, zglobna tekućina, urin.[31] Ovom se metodom određuju dijelovi DNK borelija u ispitivanim uzorcima, pa se može rabiti i za testiranje liječenih bolesnika. No nedostatak ove metode je nedovoljna standardizacija te mogući lažno pozitivni i lažno negativni rezultati.[32,33] U Hrvatskoj također postoji mogućnost primjene molekularnih metoda u dijagnostici lajmske borelioze, i to u Hrvatskom zavodu za transfuziju u Zagrebu fluorescentnom

angiografijom mogu se utvrditi promjene kod korioretinitisa,[18] točnije nađu se oštećenja očne pozadine, odnosno hipo i hiperfluorescentne mrlje na očnoj pozadini, kao što se vidi na slici 2.

Pomnom evaluacijom kliničkih simptoma bolesti i ispravnom interpretacijom dijagnostičkih metoda obrade bolesnika, i to timskim radom oftalmologa i infektologa, može se doći do ispravne dijagnoze, očne lajmske borelioze.

Na terapijski uspjeh u liječenju lajmske borelioze utječe niz čimbenika kao što su: osjetljivost *B. burgdorferi* na primjenjeni antibiotik, klinički stadij bolesti, virulencija uzročnika, veličina inokuluma, lokalizacija borelija u organizmu te, ne na kraju, vlastita obrana makroorganizma.[34] Antibiotska terapija ponekad rezultira neuspjehom, uglavnom zbog nedovoljnog trajanja terapije ili neadekvatne doze lijeka, a na što vjerojatno djeluju i intracelularno smještene borelije.[35] Pragmatična terapija očne borelioze bazira se na rezultatima dosadašnjih istraživanja, stadiju bolesti i prisutnome kliničkom sindromu.[36] U ranoj fazi LB i upalnim promjenama prednjeg segmenta oka može se primijeniti peroralna terapija doksiciklinom 2×100 mg u ciklusu od 14 dana ili amoksicilinom 3×500–1000 mg 14 dana, odnosno azitromicinom 10 mg/kg 5 dana, poglavito u djece u dobi do 12 godina. Očne manifestacije lajmske borelioze ipak se češće javljaju u kasnijim stadijima bolesti. U drugom i trećem stadiju bolesti, posebno kad je zahvaćen stražnji segment oka te ako se radi o oftalmoneuroboreliozi sa zahvaćenošću kranijalnih živaca, terapiju treba provesti parenteralnim putem i to ceftriaksonom 1×2 na dan 14–21 dan ili cefotaksimom u dozi od 3×2 g ili penicilinom G 18–24 milijuna jedinica na dan, intravenski podijeljeno u 4 doze. Eventualno se mogu dodati kortikosteroidi, i to lokalno u obliku 0,1%-tne otopine dekametazona ili 0,5%-tne odnosno 1%-tne otopine hidrokortizona za kapi pri upali prednjeg segmenta oka. Pri upalnim promjenama stražnjeg segmenta oka daju se retrobulbarno injekcije deksametazona 0,4% odnosno 0,5 ml hidrokortizona, a također se mogu kortikosteroidi dati sistemski, u prosjeku 60–120 mg 1–3 puta na dan tijekom 1–2 dana.[36,37] Prevencija očne boreloze, kao i ostalih kliničkih manifestacija bazira se u prvom redu na prevenciji uboda krpelja u endemskom području za lajmsku boreliozu, dakle, području Republike Hrvatske sjeverno od 45. paralele, kao što je već ranije detaljno opisano.[6,38] Zaključno je potrebno naglasiti da je očna borelioza nedovoljno dijagnosticirana bolest u Republici Hrvatskoj, a među razlozima tomu su, između ostalog, i to što oftalmolozi nedovoljno poznaju ovu bolest te slaba seropozitivnost i seronegativnost u kasnoj fazi ove bolesti. Kod dugotrajne upalne bolesti oka, posebno stražnjeg segmenta oka, kao što je posteriorni uveitis, retinitis ili neuritis, u endemskom području za lajmsku boreliozu, kao što je to sjeverna Hrvatska, potrebno je misliti i na očnu boreliozu. Temeljem skromnog vlastitog iskustva te koristeći se iskustvom pojedinih autora iz literature, koji rabe moderne dijagnostičke metode, predlažemo primjenu algoritma u dijagnosticiranju ove bolesti. Adekvatnom primjenom preporučene antibiotske terapije u kombinaciji s lokalnom kortikosteroidnom terapijom može se u mnogih bolesnika definitivno izliječiti očna borelioza i na taj način spasiti vid mnogim bolesnicima.

LITERATURA

1. *Steere AC*. Lyme disease. N Eng J Med 1989;321:586–96.
2. *Barbour AG*. Isolation and cultivation fo Lyme disease spirochetes. Yale J Biol Med 1984;57:521–5.
3. *Stanek G, Satz N, Strle F, Wilske B*. Eidemiology of Lyme borreliosis. U: Weber K, Burgdorfer WQ, ur. Aspects of Lyme borreliosis, Berlin: Springer Verlag, 1993:358–70.
4. *Rijpkema S, Golubić D, Molkenboer M, Verbeek-De Kruif, Schellekens*. Identification of four genomic groups of Borrelia burgdorferi sensu lato in Ixodes ricinus collected in a Lyme borrreliosis endemic regin in northern Croatia. Exp Appl Acarol 1996;20:23–30.
5. *Strle F, Stantić-Pavlinić M*. Lyme disease in Europe. N Engl J Med 1996; 334:803.
6. *Golubić D, Rijpkema S, Tkalec-Makovec N, Ružić E*. Epidemiologic, ecologic and clinical characteristics of Lyme borreliosis in northwest Croatia. Acta med Croat 1998;52:7–13.
7. *Burek V, Mišić-Majerus Lj, Maretić T*. Antibodies to *B. burgdorferi* in various population groups in Croatia. Scand. J Infect Dis 1992;24(5):683–4.
8. *Steere AC*. Lyme disease. N Engl J Med 1989;321(9):586–96.
9. *Pavia CS*. Overview of pathogenic spirochetes. J Spiroch Tick-Borne Dis 1994;1:3–11.
10. *Wil CM, Bialasievicz AA, Ruprecht KW, Naumann GOH*. Bilaterale akute konfluirende Chorioiditis disseminata bei Borrelia burgdorferi-Infektion. Klin Mbl Augenheilk 1989;194:88–96.
11. *Mombaerts IM, Mautgal PC, Konckaert DC*. Bilateral follicular conjuncitivitis as a manifestation of Lyme disease. Am J Ophthalmol 1991; 112(1):96–7.
12. *Flach AJ, Lavoie PE*. Episcleritis, conjunctivitis, and keratitis as ocular manifestations of Lyme disease. Ophthalmology 1990;97:973–5.
13. *Krist D, Wenkel H*. Posterior scleritis associated with *Borrelia burgdorferi* (Lyme disease) infection. Ophthalmology 2002;109:143–5.
14. *Baum J, Bartsa M, Weinstein P, Groden, J, Asward M*. Bilateral keratitis as manifestation of Lyme-disease. Am J Ophthalmol 1988;105:75–7.
15. *Preac-Muršič V, Pfister HL, Spiegel HL, Burk R, Wilske B, Reinhardt S, Bohmer R*. First Isolation of *Borrelia burgdorferi* from an Iris Biopsy. J Clin Neuro-ophthalmol 1993;13(3):155–61.
16. *Schonherr U, Land GE, Meythaler FH*. Bilaterale Lebersche Neuroretinitis stellata bei Borrelia burgdorferi-Serokonversion. Klin Mbl Augenheilkd 1991;198:44–7.
17. *Smith JL, Winward KE, Nicholson DF, Albert DW*. Retinal vasculitis in Lyme borreliosis. J Clin Neuro-ophthalmol. 1991;11(1):7–15.
18. *Karma A, Seppala I, Mikkila H, Kaakkola S, Viljanen M, Tarkkanen A*. Diagnosis and clinical characteristics of ocular Lyme borreliosis. Am J Ophthalmol 1995;119(2):127–35.
19. *Bialasiewicz AA, Huk AA, Druschky KF, Nauman GOH*. Borelia burgdorferi-Infektion mit beideseitiger Neuritis nervi optici und intrazerebralen Demyelinisierungsherden. Klin Mbl Augenheilk. 1989;195:91–4.
20. *Tothermel H, Hedges TR III, Steere AC*. Optic neuropathy in children with Lyme disease. Pediatrics 2001;108(2):477–91.
21. *Steere AC, Duray PH, Kaufman DJH, Wormser GP*. Unilateral blindness caused by infection with the Lyme spirochete, Borrelia burgdorferi. Ann. Intern. Med. 1985;103:382–5.
22. *Čupak, K, ur*. Oftalmologija, Zagreb: Nakladni zavod Globus; 1994, str. 195–208.
23. *Borčić B, Kaić B, Kralj V*. Some epidemiological data on TBE and Lyme borreliosis in Croatia. Zentralbl. Bakteriol. 1999;289:540–7.
24. *Peuckert W*. Lyme borreliose: unterdiagnostizirt? – ubertherapiert. Monatschr Kinderheilkd. 1990;138:190–5.
25. *Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian E*. The overdiagnosis of Lyme disease. JAMA 1993;269:1812–6.
26. *Tugwell P, Dennis DT, Weinstein A, W. i sur*. Laboratoy evaluation in the diagnosis of Lyme disease Ann Inter Med 1997;127:1109–23.
27. *Mikkila H, Karma A, Viljanen M, Seppala I*. The laboratory diagnosis of ocular Lyme borreliosis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1999;237(3): 225–30.
28. *Sigal LH*. Pitfallas in the diagnosis and management of Lyme disease. Arthritis rheum 1998;41:195–204.
29. *Preac-Muršič V, Wilske B, Schierz G*. European *Borrelia burgdorferi* isolated from humans and ticks: culture condition and antibiotic susceptibility. Zentralbl Bakt Hyg 1986;A263:112–8.
30. *Walberg P, Grandlund H, Nyman D, Panelius N, Seppala I*. Late Lyme borreliosis: epidemiology, diagnosis and clinical features. Ann Med 1993; 25:349–52.
31. *Schmidt BL*. PCR in laboratory diagnosis of human *Borrelia burgdorferi* infections. Cl Microbiol Rev 1997;10:185–201.
32. *Rosa PA, Schwan TG*. A specific and sensitive assay for the Lyme disease spirochete Borrelia burgdorferi using the polymerase chain reaction. J Infect Dis 1989;160:1018–29.
33. *Zore A, Ružić-Sabljić E, Maraspin V i sur*. Sensitivity of culture and polymerase chain reaction for the etiologic diagnosis of erythema migrans. Wien Klin Wochenschr 2002;114(13–14):606–9.
34. *Preac-Muršič V*. Therapie der Lyme-Borreliose und Empfindlichkeit von Borrelia burgdorferi gegen Antibiotika in vitro. U: Suss J. ur. Durch Zecken ubertragbare Erkrankungen. 2. Potsdamer Symposium 1993. Weller Verlag, Schriesheim, 1994;137–153.
35. *Ma Y, Sturock A, Weis JJ*. Intracellular lozalization of Borrelia burgdorferi within human endothelial cells. Infect. Immunol 1991;59:671–8.
36. *Oschman , Kraiczy, P, Halperin J, Brade V*. Lyme borreliosis and Tick-Brone Encephalitis. Bremen: UNI-MED, 1999:112–8.
37. *Wormser GP, Nadelman RB, Datwyler RJ i sur*. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. Clin Infect Dis 2000;31(Suppl 1):SI–4.
38. *Golubic D, Hegeduš-Jungvirth M, Golubić R*. Lajmska borelioza u djece u sjeverozapadnoj Hrvatskoj. Pediatr Croat 2000;44:1251–155.

LETALNI GRANULOM SREDINE LICA

LETHAL MIDLINE GRANULOMA

NEVEN SKITARELIĆ, MARA DOMINIS, ZLATKO MATULIĆ,
JOSIP DUJELLA, BORIS DŽELALIJA*

Deskriptori: Letalni granulom sredine lica – dijagnostika, patologija; T-stanični limfom – dijagnostika, patologija

Sažetak. Letalni granulom sredine lica rijedak je klinički sindrom. Radi se o destruktivnom procesu sredine lica koji može biti simptom različitih zloćudnih, zaraznih ili autoimunih bolesti. Raznolika etiologija zahtijeva od kliničara dobro poznavanje ovoga problema te uporabu brojnih dijagnostičkih postupaka. Prikazan je slučaj letalnoga granuloma sredine lica kod bolesnika u dobi od 34 godine, karakteriziranog destrukcijom mekih česti sredine lica i nosa te perforacijom nepca i osteolizom koštanih struktura nosa, maksilarnog i etmoidnog sinusa. Za dokaz patohistološke dijagnoze T-limfoma nužna je bila imunohistokemija tkiva uzetog probatornom biopsijom. Iradijacijska terapija ukupnom dozom zračenja od 5600 cGy, pokazala je vrlo dobar terapijski učinak. Tri godine nakon iradijacijske terapije pacijent je i dalje u remisiji.

Descriptors: Granuloma, lethal midline – diagnosis, pathology; Lymphoma, T-cell – diagnosis, pathology

Summary. Lethal midline granuloma is a rare clinical syndrome. In clinical practice the destructive process of the facial midline may appear as a symptom of various infective, malignant or autoimmune diseases. A physician must have a good knowledge of the problem in order to make a rational approach to diagnosis. The present paper discusses the case of a 34-yearold patient with destructive changes of midline, nose, perforating of palatal cleft and destruction of bone structure of nose, maxillary and ethmoid sinus. For histopathologic diagnosis of T-lymphoma it was necessary to make immunohistological study of the biopsy specimen. Irradiation therapy with total dose of 5600 cGy showed an extremely good therapeutic result. Three years after irradiation therapy the patient is still in a remission.

Liječ Vjesn 2004;126:129–132

Nekrotične lezije gornjeg dijela respiracijskog sustava oduvijek su spadale među najkontroverznije bolesti glave i vrata. Sindrom destruktivnoga granuloma sredine lica (SDGSL) klinički je termin kojim se opisuju bolesti karakterizirane progresivnom ulceracijom i destrukcijom gornjeg dijela respiracijskog sustava, a koje najčešće za posljedicu imaju smrt bolesnika.[1] Bolešću su u pravilu zahvaćeni: nos, paranazalne šupljine, meka tkiva središnje crte lica i nepce.

Stanovita zbrka u terminima potpuno je razumljiva s obzirom na činjenicu da velik broj kliničkih entiteta može imati za posljedicu razaranje sredine lica. U širem smislu sindrom obuhvaća sve neoplastičke, autoimune i zarazne bolesti karakterizirane opisanim promjenama.[2] Od zaraznih bolesti, ulceronekrotične promjene sredine lica mogu uzrokovati: tuberkuloza, sifilis, sindrom stečene imunodeficijencije (SSID) te infekcija nekim vrstama parazita i gljiva.[3–5]

Patohistološki, SDGSL najčešće obuhvaća ove kliničke entitete: Wegenerovu bolest, ne-Hodgkinov limfom i polimorfnu retikulozu.[1,6]

Neke od navedenih bolesti javljaju se u lokaliziranoj, a neke u diseminiranoj formi. Raznolika etiologija zahtijeva od kliničara dobro poznavanje ovoga sindroma te uporabu raznolikih dijagnostičkih i terapijskih postupaka. Nepostojanje preciznih dijagnostičkih i terapijskih protokola dodatno otežava rad kliničaru.[2] Svaki bolesnik mora se promatrati zasebno, a svaka pojedina bolest koja može imati za posljedicu opisane promjene na licu mora se isključiti na osnovi kliničkih i laboratorijskih pretraga.

Pravodobna i učinkovita terapija izravno utječe na tijek i prognozu bolesti.

Prikaz slučaja

Bolesnik u dobi od 34 godine primljen je na Otorinolaringološki odjel Opće bolnice u Zadru, pod dijagnozom granulomatoznih promjena u nosnom kavumu i epifarinksu, s ciljem dijagnostičke obrade i liječenja.

Zbog učestalih tonzilitisa bolesnik je u dobi od 26 godina tonzilektomiran. Nakon operacije često bi promukao, a imao je i stalnu suhoću ždrijela. Tri mjeseca prije prijma osjetio je pogoršanje smetnja, praćeno obilnom gnojnom sekrecijom iz nosa, otokom mekih tkiva nosa, gubitkom osjeta mirisa, a kasnije i gubitkom okusa.

Kod prijma bolesnik je bio pokretan, priseban, orijentiran u prostoru i vremenu, eupnoičan, kontaktibilan, nerazgovijetnog, hiperrinofoničnoga glasa. Tijekom posljednjih nekoliko mjeseci prije prijma smršavio je oko pet kilograma. Tjelesna temperatura bolesnika bila je povišena do 38,5°C. Bolesnik se žalio na bolnost korijena nosa i lijevoga oka.

Sredina lica, nos, gornja usnica i obje vjeđe na lijevom oku bolesnika bili su crveni i izrazito edematozni, a gotovo cijela lijeva strana nosa bila je razorena ulceronekrotičnim procesom. Rinoskopski, obje su nosnice bile sužene zbog otoka i izraženog celulitisa, ispunjene putridnim krustama. Kolumela nosa bila je u cijelosti razorena širenjem destruktivnog procesa (slika 1). Orofaringoskopski, vidjela se perforacija tvrdog nepca veličine 2×1,5 cm, kroz koju se pogled pružao u nosnu šupljinu. Indirektoskopski glasnice su bile simetrične, zadebljane, neravnih i nazubljenih rubova. Palpatorni i ultrazvučni nalaz vrata bio je uredan, bez znakova povećanja limfnih čvorova.

* **Odjel za bolesti uha, nosa i grla te kirurgiju lica, vrata i čeljusti, Opća bolnica Zadar** (dr. sc. Neven Skitarelić, dr. med.; doc. dr. sc. Zlatko Matulić, dr. med.), **Odjel za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Merkur** (prof. dr. sc. Mara Dominis, dr. med.), **Odjel za patološku anatomiju, Opća bolnica Zadar** (prim. Josip Dujella, dr. med.), **Odjel za zarazne bolesti, Opća bolnica Zadar** (doc. dr. sc. Boris Dželalija, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. N. Skitarelić, Odjel za bolesti uha, nosa i grla te kirurgiju lica, vrata i čeljusti, Opća bolnica Zadar, Bože Peričića 5, 23 000 Zadar

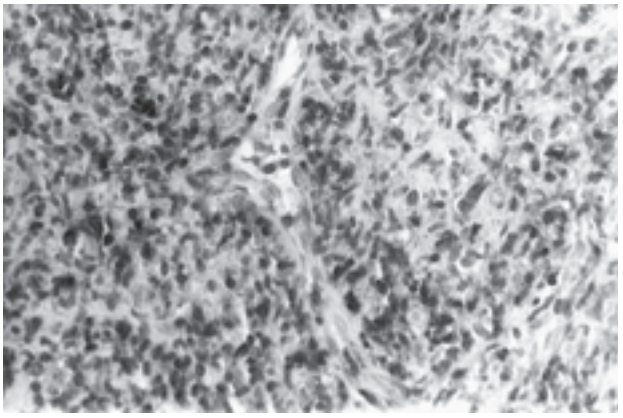
Prihvaćeno 18. rujna 2003.



Slika 1. *Bolesnik s letalnim granulomom sredine lica prije radioterapije*
Figure 1. *Patient with lethal midline granuloma before irradiation therapy*



Slika 2. *CT paranazalnih šupljina s izraženom osteolizom prednjih celula etmoida, septuma, vomera i prodorom u lijevu orbitu*
Figure 2. *CT of paranasal sinuses with osteolysis of ethmoid anterior cells, nasal septum, vomer and penetration to the left orbit*



Slika 3. *Biopsijom dobiveno tkivo nosne sluznice, pokazuje CD3-pozitivne tumorske stanice, od kojih su neke smještene u krvnim žilama. ABC-AP metoda, X 90*
Figure 3. *Nasal biopsy specimen revealing CD3 positive tumor cells, some of them are in vessels. ABC-AP method, X 90*

Na osnovi kliničke slike i tijeka bolesti te izraženih promjena kod bolesnika, postavila se sumnja na granulomatoznu bolest sredine lica, zloćudne etiologije.

Laboratorijski nalazi nakon učinjenih pretraga pokazali su: ubrzanu sedimentaciju eritrocita 69/h, leukocitozu 16 000/mm^3 sa skretanjem ulijevo, hemoglobin 12,2 g/dl, povišeni C-reaktivni protein 73 mg/l. Analiza kompletnog urina, mikrobiološke pretrage urina, glukoze u krvi, ureje, kreatinina, natrija, kalija, alaninaminotransferaza, aspartataminotransferaza, željeza, bakra, reumatskih faktora, pretrage na parazite, imunoproteini, ukupni proteini te pojedine frakcije proteina, pokazali su vrijednosti u granicama normale.

Radiogram srca i pluća, ultrazvučna pretraga abdomena, periferni razmaz krvi, punkcija koštane srži i kompjutorizirana tomografija (CT) abdomena pokazali su također uredne nalaze. Hemokulture uzete u više navrata bile su sterilne. Učinjeni testovi na: tuberkulozu, sindrom stečene imunodeficijencije (SSID), virusni hepatitis B i C, Epstein-Barrov virus (EBV), citomegalovirus (CMV), herpes simpleks virus tip 2 (HSV-2) te antineutrofilna citoplazmatska autoantitijela (c-ANCA) bili su negativni. Ponovljena citološka i mikrobiološka pretraga na gljive bila je također negativna.

CT paranazalnih šupljina pokazala je osteolizu vomera i donje nosne školjke te medijalnog zida lijevoga maksilarnog sinusa. Također je izražena početna osteoliza prednjih celula etmoida (slika 2).

Mikrobiološkim obriscima nosnih šupljina izolirani su *Proteus mirabilis, Staphylococcus aureus* i *Streptococcus* grupe D.

Učinjena serološka analiza enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA)-testom na herpes simpleks virus tip 1 (HSV-1) pokazala je visoko pozitivan titar IgG i nizak titar IgM u ispitivanome parnom serumu.

Materijal uzet za biopsiju iz lezije u nosu fiksiran je u 10%-tnome formalinu te uklopljen u parafinske blokove i standardno bojen (HE, Giemsa, PAS).

Patohistološka pretraga nosne sluznice svjetlosnim mikroskopom pokazala je infiltraciju polimorfnim staničnim infiltratom s brojnim histiocitima, limfocitima to mjestimičnim plazma-stanicama, eozinofilima i pojedinačnim imunoblastima. Tkivo u ispitivanom preparatu bilo je dobro prokrvljeno malenim krvnim žilama s hiperplastičnim endotelom. Učinjena je i indirektna imunohistokemija metodom ABC-alkalne fosfataze. Ponuđeni su biljezi za T-limfocite (CD3), B-limfocite (CD20) i NK-stanice (CD57), kao i za EBV-latentni antigen (EBV-LMP 1, DAKO), od kojih jedino biljeg za B-limfocite nije bio pozitivan u ispitivanom uzorku (slika 3).

Zbog celulitisa orbite, nosa i gornje usne provedeno je parenteralno antibiotsko liječenje prema antibiogramu te ispiranje nosnih šupljina mlakom fiziološkom otopinom. Osmog dana liječenja bolesnik je postao afebrilan, a vrijednosti leukocita i diferencijalne krvne slike bile su u granicama normale. Sedimentacija se postupno snizila na polovicu ranije vrijednosti.

Bolesnik je upućen na radioterapijsko liječenje, koje je provedeno s 200 cGy po frakciji zračenja, do ukupne doze od 5600 cGy. Širina polja zračenja iznosila je 8×11 cm. Nakon radioterapije kod bolesnika dolazi do remisije bolesti. Tri godine nakon provedenog liječenja bolesnik je i dalje u remisiji, bez znakova recidiva bolesti.

Rasprava

Prvi slučaj SDGSL opisao je McBride prije više od stotinu godina.[7] Stewart je 1933. god. prvi istaknuo karakterističnu granulomatoznu sliku bolesti u histološkom preparatu uzetom od oboljelih.[8] Od toga vremena u literaturi su prikazani brojni slučajevi ovog sindroma, a nazočnost SDGSL zabilježena je u gotovo svim dijelovima svijeta.[9–12]

Pojava sindroma izuzetno je rijetka, a ispitivanja učestalosti na Okinavi pokazala su 0,7‰ incidenciju među oboljelima s bolestima uha, grla i nosa.[13] Ispitivana dob oboljelih u seriji od 58 bolesnika kretala se u rasponu od 7 do 93 godine života.[14] Recentni slučaj bolesti iz literature upućuje na pojavu sindroma i u ranijoj dječjoj dobi od navedene, već kod djeteta od tri godine.[15] Ipak, većina oboljelih su muškarci u petom i šestom desetljeću života.[3,14]

S kliničkog stajališta radi se o sindromu karakteriziranom progresivnim stvaranjem ulceracija i destrukcijom gornjih dišnih putova, koji nema jedinstvenu etiologiju. Najčešće zahvaća: nos, paranazalne šupljine, nepce i meko tkivo lica, pri čemu se destruktivni proces širi s oboljele sluznice na hrskavicu i kost.[16]

Od zaraznih bolesti ulceronekrotične promjene sredine lica mogu uzrokovati: tuberkuloza, sifilis, SSID te infekcije nekim vrstama parazita i gljiva.[3–5] Iznimno rijetko ovakve promjene mogu se naći osim kod zaraznih i zloćudnih bolesti i kod dijabetičara.[17] Kod našeg bolesnika mikrobiološke i serološke pretrage isključile su nazočnost: tuberkuloze, sifilisa, SSID, infekcije parazitima i gljivama te eventualni dijabetes.

Većina autora još uvijek SDGSL patohistološki dijeli na ove entitete: Wegenerovu bolest, ne-Hodgkinov limfom te polimorfnu retikulozu.[1,6,18] Unatoč tomu, danas se pojam polimorfne retikuloze sve više povezuje s T-staničnim limfomom[19,20] pa je stoga patohistološka obrada i usmjerena na razlikovanje dvaju osnovnih entiteta: Wegenerove bolesti i ne-Hodgkinova limfoma.[21,22]

Iako je Wegenerova granulomatoza sistemna bolest, karakterizirana nekrotizirajućim granulomima, patohistološke osobine ponovljenih biopsija tkiva kod našega bolesnika nisu pokazale nazočnost vaskulitisa. Brojni autori[1,23,24] dokazali su nazočnost c-ANCA u aktivnoj formi Wegenerove granulomatoze i kod 95% oboljelih. Serološkom obradom kod svojeg bolesnika nismo dokazali nazočnost visokospecifičnih c-ANCA. Također, za kliničku sliku Wegenerove granulomatoze karakteristično je da su zahvaćena dva i više organskih sustava,[25] što kod opisanog bolesnika nije bio slučaj.

Brojni radovi upućuju na važnost malignih limfoma u bolesnika sa SDGSL kao najčešćih uzročnika destrukcije sredine lica.[14,26,27] Maligni limfomi nosa čine od 2,2 do 6,8% ukupnog broja ekstranodalnih limfoma.[27] Učestalost ekstranodalnih limfoma kod oboljelih od SSID znatno je viša i javlja se kod 68% do 85% oboljelih.[28]

Najčešće ishodište ne-Hodgkinova limfoma je limfatično tkivo glave i vrata.[26] U literaturi su opisani slučajevi SDGSL nastali u sklopu limfoma B-stanica, s leukemičnom transformacijom.[29] Uz limfome B-stanica koji su najčešći uzrok SDGSL,[14] opisani su i brojni slučajevi ekstranodalnih T-staničnih limfoma praćenih istom simptomatologijom, destrukcijom sredine lica.[22,30] Klinički, T-stanični limfomi primarno su lokalizirani u nosu, a iz nosa se šire u paranazalne šupljine. B-limfomi nasuprot tomu pokazuju veći afinitet za paranazalne šupljine i očnu šupljinu, a poslije se mogu širiti i na nos.[14] Radi uvida u proširenost angiocentrične lezije na koštanom tkivu paranazalnih šupljina, nosne pregrade i orbite važno je učiniti CT snimke sredine lica.[31,32]

Kod našeg bolesnika patohistološka pretraga svjetlosnim mikroskopom postavila je sumnju na letalni granulom sredine lica, dok je konačna patohistološka dijagnoza T-limfoma postavljena imunohistokemijskom pretragom bioptičkog materijala u kojem su dokazane CD3 i CD57-stanice. I drugi autori dokazali su nazočnost tih stanica kod T-staničnog limfoma.[20,33] Imunohistokemijska pretraga tkiva dobivenog biopsijom danas je imperativ u etiološkoj dijagnostici letalnoga granuloma sredine lica.[11,12,30,34]

Unatoč činjenici da je etiologija SDGSL raznolika, novija istraživanja upućuju na važnu ulogu EBV-a u nastanku sindroma.[35–37] Kod oboljelih od SDGSL uzrokovanih B i T-staničnim limfomima, EBV dokazan je imunohistokemijski, u tkivu dobivenom biopsijom[9,20] i u serumu oboljelih.[35,38] Kod našeg bolesnika dokazan je visok titar IgG na HSV-1 u serumu, a uz to, imunohistokemijom je u uzorku tkiva dokazan EBV-latentni protein membrane.

Superinfekcije različitim bakterijskim uzročnicima dodatno otežavaju opće stanje bolesnika sa SDGSL.[18] Mogućnost nastanka celulitisa, bakteriemije i sepse iziskuje parenteralnu primjenu antibiotika u liječenju ovakvih bolesnika. Nerijetko ovakve infekcije dovode do smrtnog ishoda.[11,39] I bolesnik opisan u našem prikazu inicijalno se javio sa slikom celulitisa, uzrokovanog miješanom bakterijskom florom. Kao što je već rečeno, nije zabilježen prodor uzročnika u krv, a antibiotska terapija određena prema antibiogramu ubrzo je dovela do smirenja znakova celulitisa.

Terapija visokim dozama zračenja pokazala je vrlo dobar učinak kod prikazanog bolesnika.

Dobar učinak zračenja na tijek bolesti dokazan je i u istraživanjima drugih autora.[1,34,40] Tri godine nakon završetka terapije bolesnik je i dalje u potpunoj remisiji.

Prognoza bolesti općenito uzevši je loša, iako su opisani slučajevi remisije bolesti u trajanju od tri[41] do dvanaest godina[42] nakon provedenog liječenja. Ovaj podatak upućuje na važnost redovitih kontrola i dugotrajnog praćenja bolesnika.

Sheahan je 2001. god.[43] opisao slučaj bolesnika s destrukcijom sredine lica kod kojega je postavljena dijagnoza T-staničnog limfoma, ali je bolesnik odbio predloženo liječenje te ono nije ni provedeno. Sljedećih šest godina nakon postavljene dijagnoze bolesnik je živio bez znatnijih zdravstvenih tegoba te bez ikakve, pa i suportivne terapije. Uz iznenadno pogoršanje bolest je završila smrtnim ishodom, unatoč primijenjenoj agresivnoj kemoterapiji tijekom recidiva bolesti.

Neki autori opisuju mogućnost transformacije osnovne bolesti u agresivnu NK-staničnu leukemiju/limfom (ANKSL/L) u intervalu od više godina nakon provedene terapije zračenjem. Soler i suradnici[44] opisali su dva slučaja nastanka ANKSL/l kod oboljelih s prethodnom dijagnozom SDGSL. Na osnovi kliničkih, morfoloških i imunofenotipskih karakteristika oboljelih autori su zaključili da je ANKSL/L terminalna posljedica evolucije SDGSL. Oba bolesnika umrla su u kratkom razdoblju, od jednog do tri mjeseca, nakon pojave ANKSL/L.

Smrt nerijetko nastaje i kao posljedica sekundarne infekcije, krvarenja zbog erozije velike krvne žile te zbog iscrpljenosti i kaheksije bolesnika.[11,39]

Niska učestalost i relativno male serije bolesnika otežavaju prospektivna i retrospektivna istraživanja ovog sindroma. Zbog svega navedenoga nužna su daljnja ispitivanja etiologije pojedinih bolesti obuhvaćenih ovim sindromom, poboljšanje imunohistokemijskih metoda pretrage tkiva te stvaranje jedinstvenih protokola liječenja. Svaki novi registrirani slučaj SDGSL doprinos je boljem razumijevanju ovog još nedovoljno istraženog sindroma.

LITERATURA

1. *Berrettini S, Segnini G, Bruschini P i sur.* Lethal midline granuloma: a case of Ki-1 lymphoma. Rev Laryngol Otol Rhinol Bord 1993;114(1):37–42.
2. *Rosignoli M, Pezzuto RW, Galli J, D Alatri L*. Midline granuloma and Wegener's granulomatosis. Acta Otorhinolaryngol Ital 1992;12(Suppl 38): 1–46.
3. *Norton AJ*. Angiocentric lymphoma. Current Diagnostic Pathology 1994; 1:158–66.
4. *Cottrell DA, Mehra P, Mallory JC, Ghali GE*. Midline Palatal Perforation. J Oral Maxillofac Surg 1999;57:990–5.
5. *Vidal E, Dean A, Alamillos F, Salas J, Lopez R.* Lethal midline granuloma in a human immunodeficiency virus-infected patient. Am J Med 2001; 111(3):244–5.
6. *Pickens P, Modica L*. Current concepts of the lethal midline granuloma syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg 1989;100(6):623–30.
7. *McBride P*. Case of rapid destruction of the nose. J Laryngol Otol 1879; 12:64–6.
8. *Stewart JP*. Progressive lethal granulomatous ulceration of the nose. J Laryngol Otol 1933;48:657–701.
9. *Mishima K, Horiuchi K, Kojya S, Takahashi H, Oshawa M, Aozasa K*. Epstein-Barr Virus in Patients with Polymorphic Reticulosis (Lethal Midline Granuloma) from China and Japan. Cancer 1994;73(12):3041–6.
10. *Cabane J, Raphael M, Lamas G i sur.* Origin of Malignant Centrofacial Granulomas: Surface markers and Gene Rearrangement of Malignant Cells. Laryngoscope 1991;101:998–1001.
11. *De Gioanni PP, Bosco GF, Modica R*. Midline granuloma. A clinical case report. Minerva Stomatol 1993;42(3):107–12.
12. *Lippman SM, Grogan TM, Spier CM i sur.* Lethal Midline Granuloma With a Novel T-Cell Phenotype as Found in Peripheral T-Cell Lymphoma. Cancer 1987;59:936–9.
13. *Kojya S, Itokazu T, Maeshiro N i sur.* Lethal midline granuloma in Okinawa with special emphasis on polymorphic reticulosis. Jpn J Cancer Res 1994;85(4):384–8.
14. *Cuadra-Garcia I, Proulx G, Wu CL, Wang CC, Pilch B, Harris NL, Ferry JA*. Sinonasal lymphoma: A Clinicopathologic Analysis of 58 Cases From the Massachusetts General Hospital. Am J Surgic Pathol 1999;23(11): 1356–60.
15. *Kakihara T, Imai C, Hotta H, Ikarashi Y, Tanaka A, Uchiyama M*. Centrofacial malignant T-cell lymphoma exibiting recurrent fever and skin ulcer in a 3-year-old girl. Pediatr Hematol Oncol 2002;19(8):575–80.
16. *Deubel M, Riemenschneider H, Ohnsorge P*. A case of »midline granuloma« in a 29-year old patient. HNO 1996;44(4):207–12.
17. *Torre V, Bucolo S, Galletti B, Cavallari V*. Midfacial granuloma syndrome or an inflammatory non-specific disease? A case report. J Oral Pathol Med 2001;30:190–2.
18. *Weymuller EA, Rice DH*. Surgical Management of Infectious and Inflamtory Disease U: Cummings CW, Fedrickson JM, Harker LA, Schuller DE, ur. Otolaryngology Head and Neck Surgery. II. ed. St. Louis: Mosby Year Book; 1993, str. 955–64.
19. *Yamanaka N, Harabuchi Y, Kataura A*. Genotypic analysis of lethal midline granuloma. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho 1992; 95(12):1950–8.
20. *Aozasa K, Ohsawa M, Tomita Y, Tagawa S, Yamamura T*. Polymorphic Reticulosis is a Neoplasm of Large Granular Lymphocytes with CD 3+ Phenotype. Cancer 1995;75:894–901.
21. *Borges A, Fink J, Villablanca P, Eversole R, Lufkin R*. Midline Destructive Lesions of the Sinonasal Tract: Simplified Terminology Based on Histopathologic Criteria. Am J Neuroradiol 2000;21:331–6.
22. *Koch M, Blatterspiel GJ, Niedobitek G, Constantinidis J*. Angiocentric T/NK cell lymphoma: a special clinical-pathological entity of lethal midline granuloma. A case report. Laryngorhinootologie 2001;80(7):410–5.
23. *Prus V, Šram K, Fuštar V*. Antineutrofilna citoplazmatska autoantitijela (ANCA) – u bolesnika sa sustavnim bolestima vezivnog tkiva. Reumatizam 1994;41(2):9–11.
24. Fireside conference 19. Wegener's granulomatosis and lethal midline granuloma. Rhinol Suppl 1992;14:269–73.
25. *Grum CM, Lynch JP*. Tracheobronchial and Esophageal Manifestations of Systemic Disease U: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Schuller DE, ur. Otolaryngology Head and Neck Surgery. II. ed. St. Louis: Mosby Year Book; 1993, str. 2297–319.
26. *Yamanaka N, Harabuchi Y, Sambe S i sur.* Non-Hodgkin's Lymphoma of Waldeyer's Ring and Nasal Cavity. Clinical and Immunologic Aspects. Cancer 1985;56:768–76.
27. *Liepert DR, Kudryk WH, Jewell LD*. Nasal T-cell lymphoma: a case presentation. J Otolaryngol 1994;23(1):32–5.
28. *Carbone A, Gaidano G, Gloghini A, Tirelli U, Rinaldo A, Ferlito A*. Morphologic patterns and molecular pathways of AIDS-related head and neck and other systemic lymphomas. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996;105: 495–9.
29. *Hirota J, Osaki T, Yoneda K et al*. Midline malignant B-cell lymphoma with leukemic transformation. Cancer 1992;70(12):2958–62.
30. *Lu SY, Chen WJ, Eng HL*. Lethal midline granuloma: a report of three cases. Changgeng Yi Xue Za Zhi 2000;23(2):99–106.
31. *Cabane J, Marsot-Dupuch K*. Malignant granuloma of the mid-face: value of X-ray computed tomography/MRI imaging. Ann Radiol Paris 1991;34: 81–5.
32. *Marsot-Dupuch K, Cabane J, Raveau V, Aoun N, Tubiana JM*. Lethal midline granuloma: impact of imaging studies on the investigation and management of destructive mid facial disease in 13 patients. Neuroradiology 1992;34(2):155–61.
33. *Dictor M, Cervin A, Kalm O, Rambech E*. Sinonasal T-cell lymphoma in the differential diagnosis of lethal midline granuloma using in situ hybridization for Epstein-Barr virus RNA. Mod Pathol 1996;9(1):7–14.
34. *Costa J, Delacretaz F*. The midline granuloma syndrome. Pathol Annu 1986;21:159–71.
35. *Harabuchi Y, Yamanaka N, Kataura A i sur.* Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. Lancet 1990; 335:128–30.
36. *Borisch B, Hennig I, Laeng RH, Waelti ER, Kraft R, Laissue J*. Association of the Subtype 2 of the Epstein-Barr Virus with T-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma of the Midline Granuloma Type. Blood 1993;82(3):858–64.
37. *Kanavros P, Briere J, Emile JF, Gaulard P*. Epstein-Barr virus in T and natural killer (NK) cell non-Hodgkin's lymphomas. Leukemia 1996;10 (Suppl 2):84–7.
38. *Yamazaka M, Unno K, Yaguchi H, Nishikawa C, Tsuboi R, Ogawa H*. A case of angiocentric T-cell lymphoma presenting as lethal midline granuloma. Dermatology 1995;191(4):336–8.
39. *Friedmann I*. McBride and the midfacial granuloma syndrome. J Laryngol Otol 2002;116:882–92.
40. *Tsokos M, Fauci AS, Costa J*. Idiopathic midline destructive diseases (IMDD): a subgroup of patients with »midline granuloma« syndrome. Am J Clin Pathol 1982;77:162–8.
41. *Thalacker U, Takacsi Nagy L, Godeny M, Szilagy T*. Difficulties in recognition and treatment of lethal midline granuloma and otolaryngologic and radiotherapeutic practice. Laryngorhinootologie 1993;72(2):57–9.
42. *Kren L, Depowski P, Wu A*. Sinonasal (angiocentric) T/NK lymphoma: report of a case with a 12-years history free of recurrent/residual disease and a sudden deterioration. Cesk Patol 2002;38(3):113–6.
43. *Shehan P, Donnelly M, O'Reilly S, Murphy M, Path MRC.* T/NK cell non-Hodgkin's lymphoma of the sinonasal tract. J Laryngol Otol 2001;115: 1032–5.
44. *Soler J, Bordes R, Ortuno F i sur.* Aggressive natural killer cell leukemia/lymphoma in two patients with lethal midline granuloma. B J Hematol 1994;86:659–62.

POBOLJŠAVA LI UČINKOVITIJA HEMODIJALIZA ODGOVOR NA CIJEPLJENJE PROTIV VIRUSA HEPATITISA B?

DOES EFFICIENT HAEMODIALYSIS IMPROVE THE RESPONSE TO HEPATITIS B VIRUS VACCINATION?

VEDRAN KOVAČIĆ, MILENKA ŠAIN, VALENTINA VUKMAN*

Deskriptori: Hemodijaliza; Hepatitis B – prevencija; Hepatitis B vakcine – imunologija; Hepatitis B antitijela – u krvi

Sažetak. Bolesnici na kroničnoj hemodijalizi (BKHD) slabije odgovaraju na cijepljenje rekombinantnim cjepivom protiv virusa hepatitisa B (HBV). Želeći pokazati koji čimbenici na to utječu, proveli smo ovu studiju. Ispitanici su bili 30 BKHD. Svi ispitanici su cijepljeni s 4×40 μg rekombinantnog cjepiva u razmacima 0, 1, 2 i 6 mjeseci. Ispitanici su podijeljeni u skupine prema razini stvorenih protutijela (HbsAt): nereaktori (<10 i.j./L), slabi reaktori (10–100 i.j./L) i dobri reaktori (>100 i.j./L). Između reaktora i nereaktora na cijepljenje nađena je statistički značajna razlika u učinkovitosti dijalize (Kt/V) (p=0,027). Multivarijatnom analizom varijanci nađena je značajna razlika među skupinama nereaktora, slabih i dobrih reaktora u vrijednostima Kt/V (p=0,028) i dobi ispitanika (p=0,080). Pokazana je pozitivna korelacija između razine HBsAt i Kt/V (r=0,46; p=0,006), a negativna između razine HBsAt i: dobi ispitanika (r=–0,40; p=0,026), postojanja šećerne bolesti (r=–0,32; p=0,041), broja leukocita u krvi (r=–0,31; p=0,050) i indeksa tjelesne mase (r=–0,42; p=0,011). Višestruka linearna regresija pokazala je najveću korelaciju između razine HBsAt i Kt/V (p=0,002) uz negativnu korelaciju između razine HBsAt i dobi ispitanika (p=0,047). Neučinkovita dijaliza i starija dob povezane su sa slabim odgovorom na cijepljenje protiv HBV-a u BKHD. Na razinu protutijela stvorenih cijepljenjem najviše utječe Kt/V.

Descriptors: Renal dialysis; Hepatitis B – prevention and control; Hepatitis B vaccines – immunology; Hepatitis B antibodies – blood

Summary. Patients on chronic haemodialysis (PCHD) elicit a weaker response to vaccination with recombinant hepatitis B virus vaccine. We conducted this study to demonstrate factors which could affect response to HBV vaccination. Subjects were 30 PCHD. All subjects were vaccinated with 4×40 μg recombinant HBV vaccine given i.m. at intervals 0, 1, 2, and 6 months. Subjects were divided into groups according to the level of antibody (HbsAb): nonresponders (<10 i.u./L), weak responders (10–100 i.u./L), and good responders (>100 i.u./L). A statistically significant difference was found between responders and nonresponders in the dialysis efficiency (Kt/V) (p=0.027). A multivariate analysis of variance unveiled a significant difference between the groups of nonresponders, weak and good responders in the Kt/V value (p=0.028), and the subject age (p=0.080). Positive correlation between HBsAb level and Kt/V (r=0.46; p=0.006), and negative correlations between HBsAb and: subject age (r=–0.40; p=0.026), existence of diabetes (r=–0.32; p=0.041), blood leukocyte number (r=–0.31; p=0.050), and body mass index (r=–0.42; p=0.011) were demonstrated. A multiple linear regression analysis demonstrated the most significant positive correlation between HBsAb level and the Kt/V values (p=0.002), and negative correlation between HBsAb level and the subject age (p=0.047). The HBV vaccination response was weaker in PCHD with inefficient dialysis and older age. Efficient haemodialysis most significantly improves the response to vaccination.

Liječ Vjesn 2004;126:133–137

Bolesti jetre izazvane virusom hepatitisa B (HBV) veliki su problem u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi (BKHD). Zaraza HBV-om nastaje na dijalitičkim odjelima prijenosom s bolesnika na bolesnika, zatim transfuzijama krvi te zbog ponovne uporabe dijalizatora.[1] Iako je incidencija hepatitis B površinskog antigena (HBsAg)-pozitivnih BKHD sve manja zbog bolje procijepljenosti, boljih mjera zaštite i manje uporabe transfuzija, ona ipak u razvijenim zemljama iznosi oko 0,1%, uz prevalenciju HBsAg-pozitivnih BKHD oko 1,2%.[2] Dodatni je problem postojanje okultnih zaraza HBV-om koje ostaju serološki neprepoznate unatoč postojanju genoma HBV-a u krvnim mononuklearnim stanicama. Procjenjuje se da je takvih zaraza među BKHD oko 7,5%.[3] Zato je preporučeno cijepljenje svih BKHD, kao i osoblja u dijalitičkim odjelima. Cijepljenje se provodi u pravilu rekombinantnim cjepivom.[4,5] BKHD se cijepe dvostruko većim količinama cjepiva nego opća populacija: 40 μg rekombinantnog cjepiva u razmacima 0, 1, 2 i 6 mjeseci uz dodatna cijepljenja u slučaju pada razine protutijela.[6]

U odnosu na opću populaciju, uremički su bolesnici slabiji reaktori na to cjepivo. Tako na cijepljenje protiv HBV-a odgovori oko 98% opće populacije, a samo do 70% BKHD, unatoč dvostrukim količinama cjepiva.[7] Oni pak BKHD koji odgovore na cjepivo imaju nižu razinu i kraće održavanje razine protutijela dostignute cijepljenjem nego opća populacija.[4] Razina protutijela (HBsAt) u krvi smatra se zaštitnom ako je veća od 10 i.j./L, iako ima stavova da je kod BKHD zaštitna razina HBsAt iznad 100 i.j./L. Tako visoku razinu protutijela dosegne tek oko 54% BKHD.[8] Slab odgovor na cijepljenje protiv virusa hepatitisa B u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem treba tražiti u općoj slabosti imunosnog sustava koja postoji u takvih bolesnika, a osobito u smanjenju stanične imunosti, što je povezano s defektom stanica koje predočavaju antigen (osobito je važna funkcionalna i ekspresijska manjkavost B7-2 (CD 86) kostimulacijske molekule na površini monocita) te smanjenjem lučenja citokina (osobito IL 2).[9,10] Girndt

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

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. V. Kovačić, Dom zdravlja, 21220 Trogir

Primljeno 24. rujna 2002., prihvaćeno 27. studenoga 2003.

i sur.[11] dokazali su da je snižena razina B7-2-molekule kod BKHD povezana s oslabljenom proliferacijom limfocita T i sa slabijim odgovorom na cijepljenje protiv virusa hepatitisa B.

Nereaktori na cjepivo protiv virusa hepatitisa B (BKHD cijepljeni s najmanje 4×40 μg rekombinantnog cjepiva protiv HBV-a, a nakon cijepljenja imaju manje od 10 i.j./L HBsAt) u stalnoj su opasnosti od zaraze virusom hepatitisa B. Predložen je niz postupaka koji kod takvih bolesnika dovode do serokonverzije.[12]

Kako bismo pokazali koji čimbenici utječu na odgovor na cijepljenje protiv HBV-a, proveli smo ovu studiju na skupini BKHD.

Ispitanici i postupci

Ispitanici su bili 30 BKHD, 20 muškaraca i 10 žena, koji se liječe kroničnom hemodijalizom duže od jedne godine (4,20± 3,61 godina). Ispitanici prije cijepljenja nisu imali HBsAg, HBsAt, HCVAt (protutijela na hepatitis C virus) i HIV At (protutijela na virus humane imunodeficijencije), a vrijednost transaminaza u krvi bile su im normalne. Svi ispitanici cijepljeni su s 4×40 μg rekombinantnog cjepiva protiv HBV-a (*Engerix B,* SmithKline Beecham Biologicals s.a., Rixensart, Belgija) u deltoidni mišić u razmacima 0, 1, 2 i 6 mjeseci. Ispitanici kojima je 3 mjeseca nakon tako provedenog cijepljenja razina protutijela (HBsAt) bila niža od 10 i.j./L dobili su dodatnu dozu cjepiva (40 μg rekombinantnog cjepiva protiv HBV-a im.). Ispitanici koji su 3 mjeseca nakon dodatne doze imali i dalje razinu protutijela nižu od 10 i.j./L smatrani su nereaktorima na cjepivo. Reaktori su podijeljeni na skupinu slabih reaktora (oni kojima je razina HBsAt 3 mjeseca nakon posljednje doze cijepljenja bila 10–100 i.j./L) i u skupinu dobrih reaktora (oni kojima je razina HBsAt 3 mjeseca nakon posljednje doze cijepljenja bila viša od 100 i.j./L).

Uzorci krvi uzeti su 3 mjeseca nakon posljednje doze cjepiva (primarne ili dodatne). Krv je uzimana prije priključenja ispitanika na stroj za dijalizu i davanje heparina, a uzorak krvi na kraju dijalize uzet je tako da je protok krvi smanjen na 50 ml/min te je nakon 2 minute uzet uzorak krvi iz arterijskog dijela sustava. Mjere ishoda bile su: razina HBsAg u krvi (u i.j./L), hemoglobin (g/L), ureja prije i poslije hemodijalize, kalcij, fosfor, alkalna fosfataza, kalij (sve u mmol/L), ukupni proteini i albumini u serumu (u g/L), leukociti u krvi (×10^9/L krvi). Sekundarna mjera ishoda bila je učinkovitost pojedine dijalize izražena kao Kt/V (Keshaviah) računan kao Kt/V= 1,162×ln (koncentracija ureje u krvi prije/koncentracija ureje u krvi nakon hemodijalize), u izrazu je ln prirodni logaritam.[13] Za pojedinog ispitanika promatrani su: spol, dob, postojanje šećerne bolesti, količina konvencionalnog heparina po postupku dijalize (u i.j.), tjedna količina supkutano danog eritropoetina (u i.j.), tjelesna masa nakon hemodijalize (u kg) i indeks tjelesne mase (BMI) računan kao BMI=tjelesna masa/tjelesna visina^2 (u kg/m^2). Među ispitanicima bilo je sedmero dijabetičara (4 tipa II, 3 tipa I).

Ispitanici su dijalizirani tri puta na tjedan na niskoprotočnim dijalizatorima Plivadial 18, Plivadial 15 (»Pliva d.d.«, Zagreb, Hrvatska) i Idemsa 28 H (»Idemsa«, Segovia, Španjolska).

Trajanje pojedine dijalize bilo je 3,5–5 sati, srednja doza sustavne heparinizacije po dijalizi 4950±1282,17 i.j., temperatura dijalizne tekućine bila je 35,5–36,6°C, a sastav dijalizne tekućine ovakav: bikarbonat 32–35, Na 138–145, K 2, Ca 1,25–1,75 mmol/L, kod pet bolesnika i glukoza 5,5 mmol/L. Uvjeti dijalize tijekom trajanja studije bili su za svakog ispitanika nepromijenjeni.

Nijedan ispitanik nije uzimao imunosupresive, H1-antihistaminike, kortikosteroide ili druge lijekove koji mogu promijeniti imunoreaktivnost. Nitko od ispitanika nije imao nuspojava na cjepivo.

Uspoređene su međusobno skupine slabih reaktora, dobrih reaktora i nereaktora. Sve mjere ishoda i parametri dijalize uspoređeni su s razinom HBsAt.

Koristili smo se spektrofotometrijskim enzimskim laboratorijskim metodama.

Tablica – Table 1. *Razlike među skupinama ispitanika / Differences between subject*

	Svi ispitanici All subjects (x±SD)	Svi reaktori All responders (x±SD)	Nereaktori Nonresponders (x±SD)	Dobri reaktori Good responders (x±SD)	Slabi reaktori Weak responders (x±SD)
Broj ispitanika/Subjects number	30	22	8	13	9
Dob/Age	60,33±9,16	60,45±10,31	60,00±5,29	56,85±8,91	65,67±10,42
Razina HBsAt/Level of HBsAb	277,23±374,74	377,09±393,38	2,63±3,89	616,08±345,50	31,89±17,16
Godine liječenja dijalizom Years on dialysis treatment	4,20±3,61	4,64±3,96	3,00±2,20	5,31±4,19	3,67±3,61
Heparinizacija po hemodijalizi Heparinisation per dialysis (i.u.)	4950,00±1282,17	4909,09±1359,59	5062,50±1116,04	4500,00±1384,44	5500,00±1145,64
Eritropoetin na tjedan Erythropoietin per week (i.u. s.c.)	3733,33±2049,95	3500,00±2017,78	4375,00±2133,91	3461,54±2183,86	3555,56±1878,24
Ureja prije dijalize Urea before dialysis (mmol/L)	29,37±7,34	29,07±7,39	30,31±7,65	29,15±7,10	28,96±8,23
Ureja nakon dijalize Urea after dialysis (mmol/L)	11,23±4,06	10,56±3,73	13,08±4,61	9,80±3,08	11,67±4,47
Kt/V	1,15±0,27	1,21±0,23	1,00±0,32	1,29±0,24	1,09±0,18
Ukupne serumske bjelančevine Total serum protein (g/L)	65,7±6,11	65,43±5,51	65,58±7,97	65,04±5,15	65,99±6,28
Albumin (g/L)	38,91±6,55	38,18±6,47	40,93±6,79	38,69±6,28	37,44±7,06
Hemoglobin (g/l)	107,10±14,74	106,00±15,62	110,13±12,39	105,15±17,31	107,22±13,73
Kalcij/Calcium (mmol/L)	2,40±0,25	2,39±0,24	2,44±0,28	2,44±0,26	2,33±0,21
Fosfor/Phosphorus (mmol/L)	1,78±0,69	1,77±0,72	1,82±0,61	1,64±0,71	1,97±0,74
Alkalna fosfataza (i.j./L) Alkaline phosphatase (IU/L)	108,70±71,68	112,91±61,24	97,13±99,14	117,31±61,76	106,56±63,61
Leukociti/Leukocytes (×10^9/L)	6,22±1,68	6,14±1,54	6,46±2,12	5,80±1,26	6,62±1,84
Kalij/Potassium (mmol/L)	5,90±0,67	5,91±0,74	5,85±0,45	5,91±0,84	5,92±0,60
Suha masa/Dry weight (kg)	72,31±11,83	71,45±12,33	74,66±10,73	69,09±11,43	74,87±13,45
BMI (kg/m^2)	24,98±3,17	24,75±3,32	25,63±2,83	24,43±3,51	25,21±3,17

Razina HBsAt određivana je ELISA-tehnikom (engl. *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), modifikacijom s mikročesticama. Tjelesna masa i visina mjerene su antropometrijskim mjernim instrumentima.

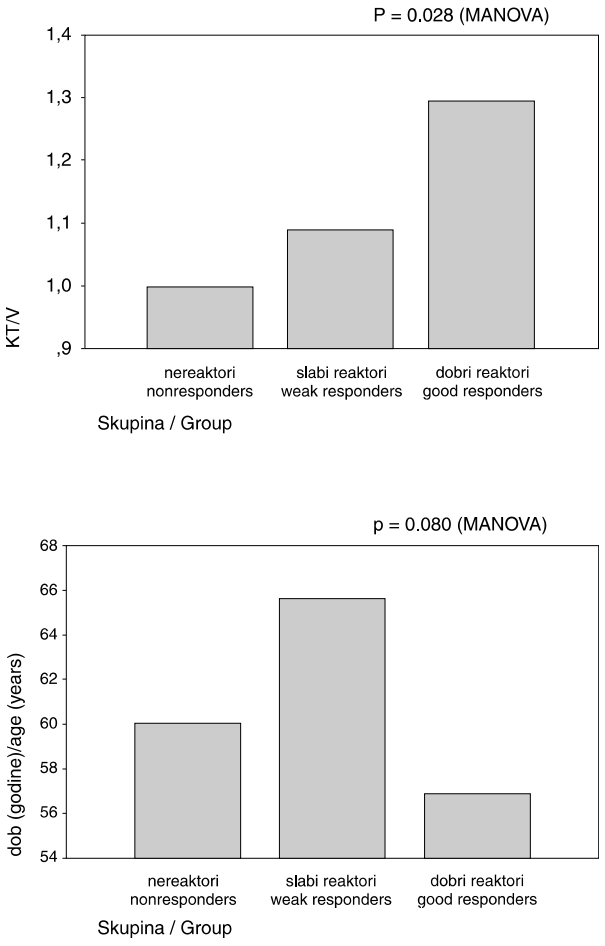
Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija. Normalnost raspodjele kušana je Shapiro-Willkovim W-testom. Statističke metode bile su jednostrana multivarijatna analiza varijanci (MANOVA), višestruka linearna regresija, test značajnosti Pearsonova koeficijenta korelacije i parcijalne korelacije, Studentov t-test aritmetičkih sredina za neovisne uzorke, odnosno Mann-Whitneyev U-test te opisna statistika. Nalazi su smatrani statistički značajnima ako je $p<0,05$.

Rezultati

Mjere ishoda i obilježja svih ispitanika prikazani su na tablici 1. Od 30 cijepljenih bilo je 8 nereaktora (26,67%) i 22 reaktora (73,33%), od toga slabih 9, a dobrih 13.

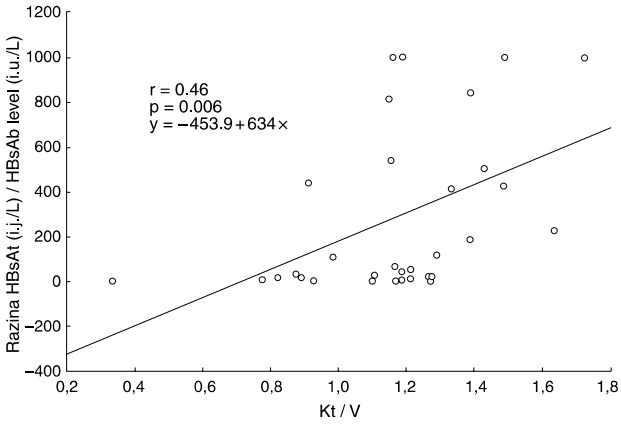
Između svih reaktora (dobrih i slabih) i nereaktora na cijepljenje nađena je statistički značajna razlika aritmetičkih sredina jedino u učinkovitosti dijalize izraženoj kao Kt/V (1,21±0,23 prema 1,00±0,32; t=2,02; p=0,027).

Jednostranom multivarijatnom analizom varijanci (MANOVA) ispitali smo razlike u mjerama ishoda i osobinama ispitanika među skupinama nereaktora, slabih i dobrih reaktora. Značajna razlika između tih skupina postojala je jedino u vrijednostima Kt/V (F=4,10; p=0,028) i dobi ispitanika (F=1,162; p=0,080). Raspodjela vrijednosti Kt/V i dobi ispitanika među skupinama vidljiva je na slici 1. Skupine se nisu značajno razlikovale u drugim obilježjima i mjerama ishoda ispitanika.



Slika 1. *Razlike u učinkovitosti dijalize (Kt/V) i dobi među skupinama ispitanika*

Figure 1. *Differences in dialysis efficiency (Kt/V) and age between subject groups*



Slika 2. *Pravac linearne regresije između razine HBsAt i Kt/V*

Figure 2. *Regression line between HBsAb level and Kt/V values*

Pearsonovom korelacijom nađena je statistički značajna pozitivna korelacija između razine HBsAt i Kt/V (r=0,46; p=0,006), a statistički značajna negativna korelacija između HBsAt i: dobi ispitanika (r=–0,40; p=0,026), postojanja šećerne bolesti (r=–0,32; p=0,041), broja leukocita u krvi (r=–0,31; p=0,050) i BMI-a (r=–0,42; p=0,011). Zbog mogućeg međuodnosa varijabla napravili smo niz parcijalnih korelacija između razine HBsAt s jedne strane te Kt/V, dobi, BMI, broja leukocita i postojanja dijabetesa s druge strane, pri čemu smo našli značajnu pozitivnu korelaciju jedino između Kt/V i HBsAt (r=0,53; p=0,002) te negativnu između dobi ispitanika i HBsAt (r=–0,41; p=0,02) (ostale navedene varijable u parcijalnoj korelaciji bile su kontrolne).

Kako bismo procijenili koja mjera ishoda ili obilježje ispitanika najviše utječe na razinu HBsAt, primijenili smo višestruku linearnu regresijsku analizu sa spolom, dobi, šećernom bolešću, tjednim eritropoetinom, hemoglobinom, Kt/V, albuminima, leukocitima i BMI-om kao nezavisnim varijablama u regresijskom modelu. Regresijski model bio je statistički značajan (r=0,75; F=3,43; p=0,011). Najveću i statistički značajnu pozitivnu korelaciju s razinom HBsAt u regresijskom modelu imao je Kt/V (β_{st}=0,75; p=0,002), a značajnu negativnu korelaciju s HBsAt imala je dob ispitanika(β_{st}=–0,42; p=0,047). Druge mjere ishoda i obilježja ispitanika u regresijskom modelu nisu značajno utjecali na razinu HBsAb. Pravcem linearne regresije na slici 2. prikazan je međuodnos Kt/V i razine HBsAg.

Rasprava

BKHD se zbog oslabjelog imunosnog odgovora cijepe dvostrukim količinama cjepiva (40 µg rekombinantnog cjepiva protiv HBV).[14] Dvostruke količine cjepiva daju se bolesnicima oslabljene imunosti, npr. kroničnim alkoholičarima.[15] Unatoč tomu, postotak BKHD koji odgovore na cijepljenje protiv HBV-a, a cijepljeni su intramuskularno s 40 µg rekombinantnog cjepiva protiv HBV-a u razmacima 0, 1, 2 i 6 mjeseci, tek je oko 70%.[16] Samo 60% BKHD koji su cijepljeni kao i opća populacija s 20 µg rekombinantnog cjepiva protiv HBV-a intramuskularno u razmacima 0, 1 i 6 mjeseci odgovori na cijepljenje.[17] BKHD koji slabo odgovore na cijepljenje rekombinantnim cjepivom protiv HBV-a također slabo odgovore i na cijepljenje protiv tetanusa i influence.[18] U BKHD koji su slabije odgovorili na cijepljenje protiv HBV-a nađene su ove pro-

mjene imunosnog sustava: smanjen broj receptora na CD4 T-limfocitima, njihov oslabljen proliferativni odgovor na izlaganje HBsAg i manji broj receptora za interleukin (IL)-1b i IL-6 te smanjena količina IL-2, interferona-γ, IL-4 i athezijskih molekula u serumu.[19]

Danas su predložene mnoge inačice cijepljenja kojima se kod BKHD koji ne odgovore na uobičajen način cijepljenja protiv HBV-a pokušava poboljšati odgovor. Tako je predložen intradermalni put unošenja cjepiva (5–20 μg u različitim vremenskim razmacima, od 1× na mjesec do 1× na tjedan, 5–12 puta) umjesto uobičajenog intramuskularnog načina unosa. Tako postignuta razina protutijela viša je i postojanija nego ona dobivena cijepljenjem intramuskularnim putem, a spol i dob utječu na takav način cijepljenja.[2,20–23] Taj način cijepljenja je jeftiniji jer se rabi manja količina cjepiva.[21] Dodavanjem imunomodulatora i citokina pokušava se također poboljšati odgovor na cijepljenje protiv HBV-a: γ-interferona,[24] timopentina,[25] interleukina 2[26] i faktora stimuliranja kolonija makrofaga i granulocita.[27] Odgovor na cijepljenje poboljšava i unošenje većeg dijela HBV-genoma koji sadržava pre-S2 bjelančevinu.[28] Predloženo je i cijepljenje uremičara na početku bolesti dok nije započeto s hemodijalizom s pretpostavkom boljeg odgovora.[29] Žene bolje odgovaraju na cijepljenje od muškaraca.[8] Stariji BKHD i oni s dijabetesom imaju slabiji odgovor u odnosu na bolesnike liječene hemodijalizom.[32] I tkivni antigeni imaju ulogu u odgovoru na cijepljenje: BKHD s HLA A2 bolje reagiraju na cijepljenje rekombinantnim cjepivom protiv HBV-a, a oni s HLA DR3, DR7 i DQ2 su slabiji reaktori.[33] Učestalost HLA A1, B8, DR3, DR7 i DQ2 veća je u nereaktora na cijepljenje.[21] Popratna zaraza HCV-om slabi odgovor na cijepljenje protiv HBV-a,[8,34] ali ima i proturječnih dokaza.[35] Na odgovor postignut cijepljenjem protiv HBV-a negativno djeluje i neuhranjenost (izražena kao koncentracija albumina, prealbumina i predijalizne ureje u krvi ili mjerena antropometrijski).[31,36]

Iako je već opisan povoljan učinak učinkovitosti dijalize izražene kao Kt/V na poboljšanje općeg imunosnog stanja,[37,38] dosad nije opisan izravan utjecaj učinkovitosti hemodijalize (Kt/V) na odgovor postignut cijepljenjem rekombinantnim cjepivom protiv HBV-a. Uremički bolesnici pokazuju slabost funkcije pomoćničkih limfocita T uzrokovanu prije svega izmijenjenom funkcijom stanica koje predočavaju antigen i nastalu zbog smanjenog izražaja i djelovanja kostimulatorne molekule B7-2 (CD 86) na površini monocita.[11] Koncentracija i funkcija molekule B7-2 kod uremičara može se poboljšati visokoučinkovitim postupcima dijalize (Kt/V>1,16).[39] Kod bolesnika koji se liječe kroničnom hemodijalizom postoji dodatni razlog nedostatne funkcije stanica koje predočavaju antigen nastale zbog njihove pretjerane upalne pobude izazvane samim postupcima hemodijalize. Pokazatelji ovakvog stanja su prekomjerna razina citokina (IL-1beta, IL-6), od kojih neki djeluju i na sazrijevanje pomoćničkih limfocita T (IL-12). Smatra se da na ovaj patofiziološki koloplet povoljno djeluje povećanje učinkovitosti postupaka hemodijalize, kao i uporaba biokompatibilnih dijalizatora.[40]

U ovoj studiji pokazana je statistički značajna povezanost učinkovitosti dijalize (izražene kao Kt/V) na razinu protutijela na površinski antigen HBV-a nastalih cijepljenjem (slika 1. i 2). Štoviše, u regresijskom modelu pokazali smo kako razina HBsAt najviše ovisi o učinkovitosti dijalize izražene kao Kt/V. To pokazuje snažan utjecaj učinkovitosti dijalize na imunosno stanje kod BKHD, odnosno na odgovor postignut cijepljenjem *Engerixom B.* To nije čudno jer je vrijednost Kt/V vrlo važan pokazatelj stanja bolesnika na hemodijalizi i u izravnoj je ovisnosti s pobolom i smrtnošću tih bolesnika.[41,42] Vrijednost Kt/V koja pokazuje ostvarenu količinu pojedine dijalize dobije se iz Gotch-Sergentova urejnoga kinetičkog modela i računa se iz predijalizne i postdijalizne koncentracije ureje u krvi.[43] Ona pokazuje ne samo dijalitičko uklanjanje malih molekula kao što je ureja već i onih većih, poput β_2-mikroglobulina.[44]

Statistički značajna razlika među skupinama ispitanika u dobi, kao i značajna negativna korelacija između dobi i razine HBsAt u regresijskom modelu upućuje na poznatu činjenicu da stariji BKHD imaju lošiji odgovor na cijepljenje protiv HBV-a, vjerojatno kao posljedicu lošijeg imunosnog stanja.

Zaključno, možemo očekivati slabiji odgovor na cijepljenje protiv HBV-a u onih BKHD koji imaju neučinkovitu dijalizu i starije su životne dobi. Na razinu protutijela stvorenih cijepljenjem najjači pozitivan učinak ima povećanje količine dijalize. Zato kod bolesnika koji pokazuju slab ili nikakav odgovor na cijepljenje rekombinantnim cjepivom protiv HBV-a treba prvo pokušati povećati učinkovitost hemodijalize, a tek onda razmotriti jednu od predloženih intradermalnih inačica cijepljenja.

LITERATURA

1. *Hung KY, Chen WY, Yang CS, Lee SH, Wu DJ.* Hepatitis B and C in hemodialysis patients. Dial Transplant 1995;24:135–9.
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;32:1041–5.
3. *Oesterreicher C, Hammer J, Koch U i sur.* HBV and HCV genome in peripheral blood mononuclear cells in patients undergoing chronic hemodialysis. Kidney Int 1995;48:1967–71.
4. *Buti M, Viladomiu L, Jardi R i sur.* Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. Am J Nephrol 1992; 12:144–7.
5. *Johnson DW, Fleming SJ.* The use of vaccines in renal failure. Clin Pharmacokinet 1992;22:434–46.
6. *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;23:537–42.
7. *Palmovic D, Crnjakovic-Palmovic J.* Vaccination against hepatitis B: Results of the analysis of 2000 population members in Croatia. Eur J Epidemiol 1994;10:541–7.
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;16:95–7.
9. *Dumann H, Meyer zum Buschenfelde KH, Kohler H.* Hepatitis B vaccination and interleukin-2 receptor expression in chronic failure. Kidney Int 1990;38:1164–8.
10. *Girndt M, Kohler H, Schiedhelm-Weick E, Meyer zum Buschenfelde KH, Fleischer B.* T cell activation defect in hemodialysis patients: evidence for a role of the B7/CD28 pathway. Kidney Int 1993;44:359–65.
11. *Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Kohler H.* Defective expression of B7-2 (CD86) on monocytes of dialysis patients correlates to the uremia-associated immune defect. Kidney Int 2001;59:1382–9.
12. *Zannolli R, Morgese G.* Hepatitis B vaccine: Current issues. Ann Pharmacother 1997;31:1059–67.
13. National Kidney Foundation – Dialysis Outcome Quality Initiative (NKF-DOQI): Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. Am J Kidney Dis 1997;30:22–63.
14. *Mitwalli A.* Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose scheduling. Nephron 1996;73:417–20.
15. *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;103:217–22.
16. *Rault R, Freed B, Nespor S, Bender F.* Efficacy of different hepatitis B vaccination strategies in patients receiving hemodialysis. ASAIO J 1996; 41:717–9.
17. *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;61:352–4.
18. *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;26:454–60.
19. *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;9:144–52.
20. *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;19:455–60.

21. *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;12:1204–11.
22. *Chang PC, Schrander-van der Meer AM, Van Dorp WT, Van Leer E.* Intracutaneous versus intramuscular hepatitis B vaccination in primary non-responding haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1996; 11:191–3.
23. *Waite NM, Thomson LG, Goldstein MB.* Successful vaccination with intradermal hepatitis B vaccine in hemodialysis patients previously non-responsive to intramuscular hepatitis B vaccine. J Am Soc Nephrol 1995; 5:1930–4.
24. *Quiroga JA, Castillo I, Porres JC i sur.* Recombinant gamma-interferon as adjuvant to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. Hepatology 1990;12:661–3.
25. *Donati D, Gastaldi L.* Controlled trial of thymopentin in hemodialysis patients who fail to respond to hepatitis B vaccination. Nephron 1988;50: 133–6.
26. *Meuer SC, Dumann H, Buschenfelde KH, Kohler H.* Low-dose interleukin-2 induces systemic immune responses against HBsAg in immunodeficient non-responders to hepatitis B vaccination. Lancet 1989;1:15–8.
27. *Kapoor D, Aggarwal SR, Singh NP, Thakur V, Sarin SK.* Granulocyte-macrophage colony-stimulting factor enhances the efficacy of hepatitis B virus vaccine in previously unvaccinated haemodialysis patients. Viral Hepat 1999;6:405–9.
28. *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;45:180–2.
29. *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;157:332–7.
30. *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 12:223–8.
31. *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;11:1559–63.
32. *Khan AN, Bernardini J, Rault RM, Piraino B.* Low seroconversion with hepatitis B vaccination in peritoneal dialysis patients. Peritoneal Dial Int 1996;16:370–3.
33. *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;17:73–80 (sažetak).
34. *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;41:113–6.
35. *Cheng CH, Huang CC, Leu ML, Chiang CY, Wu MS, Lai PC.* Hepatitis B vaccine in hemodialysis patients with hepatitis C viral infection. Vaccine 1994;15:1353–7.
36. *Lombardi M, Pizzarelli F, Righi M, Cerrai T, Dattolo P, Nigrelli S.* Hepatitis B vaccination in dialysis patients and nutritional status. Nephron 1992; 61:266–8.
37. *Skroeder NR, Kjellstrand P, Holmquist B, Nilsson U, Jacobson SH.* Increased amounts of C3a and the terminal complement complex at high dialysis blood-flow: The relation with dialysis efficiency. Nephron 1996; 72:523–9.
38. *Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ.* Immunologic function and survival in hemodialysis patients. Kidney Int 1998;54:236–44.
39. *Girndt M, Sester U, Sester M, Kaul H, Kohler H.* Impaired cellular immune function in patients with end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant 1999;14:2807–10.
40. *Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Kohler H.* Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. Kidney Int Suppl 2001;78:S206–11.
41. *Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G.* Effecets of dose of dialysis on morbidity and mortality. Am J Kidney Dis 1994;23:661–9.
42. *Sobh MA, Sheashaa H, Tantawy AEH, Ghoneim MA.* Study of effect of optimization of dialysis and protein intake on neuromuscular function in patients under maintance hemodialysis treatment. Am J Nephrol 1998; 18:399–403.
43. *Gotch FA.* Kt/V is the best dialysis dose parametar. Blood Purif 2000;18: 276–85.
44. *Gotch FA, Sargent JA, Keen ML.* Whither goest Kt/V? Kidney Int Suppl 2000;76:3–18.

USPOREDBA OTVORENE I LAPAROSKOPSKE KOLECISTEKTOMIJE U LIJEČENJU AKUTNOG KOLECISTITISA

COMPARISON OF OPEN AND LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN THE TREATMENT OF ACUTE CHOLECYSTITIS

LJUBO BEGIĆ, ŽELJKO GLAVIĆ, DAMIR ŠIMLEŠA, ANTUN RUKAVINA, DUJO GVERIĆ, SREĆKO SABALIĆ*

Deskriptori: Kolecistitis – kirurgija; Kolecistektomija – statistički podatci; Laparoskopska kolecistektomija – statistički podaci

Sažetak. U radu su analizirani i uspoređeni rezultati liječenja akutnog kolecistitisa otvorenim i laparoskopskim načinom u sedmogodišnjem periodu. U sedmogodišnjem periodu (od 1994. do 2000.) operirano je 311 bolesnika zbog kliničke slike akutnog kolecistitisa. Otvorena kolecistektomija učinjena je kod 162 (52,09%) bolesnika, a laparoskopska kod 149 (47,91%). U obje grupe bolesnika vrijeme od pojave kliničkih simptoma do operacije te prijeoperacijska obrada i priprema bili su jednaki. U grupi bolesnika operiranih otvorenom metodom operacija je trajala 93 (±SD) minute, a u grupi laparoskopski operiranih 114 (±SD) minuta. Bolesnici operirani otvorenom metodom primili su 5,83 (±SD) ampule i 3,75 (±SD) tableta analgetika, a laparoskopski operirani 3,2 (±SD) ampule i 2,1 (±SD) tabletu po bolesniku. Antibiotik je primalo 149 bolesnika operiranih otvorenom metodom 4,9 (±SD) dana i 68 laparoskopski operiranih bolesnika 2,29 (±SD) dana. Bolesnici operirani otvorenom metodom boravili su u bolnici 9,55 (±SD) dana i na bolovanju proveli 43 (±SD) dana, a laparoskopski operirani su u bolnici bili 4,35 (±SD) dana i na bolovanju 16 (±SD) dana. Bolji klinički rezultati i brži povratak svakodnevnim aktivnostima upućuju na značajnu prednost laparoskopske kolecistektomije. Analiza rezultata pokazuje da su ukupni troškovi liječenja zaposlenih i

* **Opća županijska bolnica Požega** (Ljubo Begić, dr. med.; doc. dr. sc. Željko Glavić, dr. med.; Damir Šimleša, dr. med.; prim. dr. sc. Antun Rukavina, dr. med.; Dujo Gverić, dr. med.; Srećko Sabalić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. Lj. Begić, Opća županijska bolnica, 34 000 Požega
Primljeno 24. ožujka 2003., prihvaćeno 20. ožujka 2004.

radno aktivnih bolesnika značajno niži kod laparoskopski operiranih, zbog kraćeg bolničkog liječenja, kraćeg trajanja bolovanja i bržeg oporavka.

Descriptors: Cholecystitis – surgery; Cholecystectomy – statistics and numerical data; Cholecystectomy, laparoscopic – statistics and numerical data

Summary. The paper analyses and compares the results of the treatment of acute cholecystitis with open and laparoscopic approach in a seven-year period. From 1994 to 2000, 311 patients with clinical picture of acute cholecystitis were operated. Open cholecystectomy was done in 162 (52.09%) patients, and laparoscopy in 149 (47.91%). In both patient groups the time from the onset of clinical symptoms to the surgery, and preoperative workup and preparation, were the same. In patients with open surgery the procedure lasted 93 (±SD) minutes, and in those with laparoscopic surgery 114 (±SD) minutes. Those operated with open method received 5.83 (±SD) ampules and 3.75 (±SD) tablets of analgesics, and those with laparoscopic surgery 3.2 (±SD) ampules and 2.1 (±SD) tablets per patient. Antibiotics were administered to 149 patients with open surgery for 4.9 (±SD) days and to 68 of those with laparoscopic surgery for 2.29 (±SD) days. Patients with open surgery stayed in the hospital 9.55 (±SD) days and were on sick leave 43 (±SD) days, and those with laparoscopy spent 4.35 (±SD) days in hospital and were 16 (±SD) days on sick leave. In conclusion, better clinical results and faster return to everyday activities point to the significant advantage of laparoscopic cholecystectomy. Analysis of the results shows that total costs of treatment of working patients are significantly lower than of those with laparoscopic surgery, due to shorter hospital stay, shorter sick leave, and faster recovery.

Liječ Vjesn 2004;126:137–140

Početkom devedesetih godina prošlog stoljeća laparoskopska kirurgija je prihvaćena kao metoda izbora za liječenje bilijarne kalkuloze u većini zdravstvenih ustanova u Hrvatskoj.[1]

Nakon svladavanja kirurške tehnike, osim za terapiju kroničnoga kalkuloznog kolecistitisa, laparoskopska se kolecistektomija počela primjenjivati i u liječenju akutnog kolecistitisa.

Bolesnici i metode

U sedmogodišnjem periodu (od 1994. do 2000.) na kirurškom odjelu Opće županijske bolnice Požega učinjeno je 1288 kolecistektomija. Laparoskopskom metodom operirana su 824 (63,97%) bolesnika, a otvorenim načinom 464 (36,03%) bolesnika. Zbog kliničke slike akutnog kolecistitisa, koji je potvrđen patohistološkom analizom operirano je 311 (24,14%) bolesnika. Otvorena kolecistektomija primijenjena je kod 162 (52,09%) bolesnika, a laparoskopska kolecistektomija kod 149 (47,91%) bolesnika s akutnim kolecistitisom. Kod svih bolesnika učinjena je prijeoperacijska laboratorijska i ultrazvučna obrada i priprema. Bolesnicima koji su operirani otvorenom metodom učinjena je gornja medijalna laparotomija, standardna kolecistektomija i drenaža suphepatalnog prostora. Pri laparoskopskoj kolecistektomiji bolesnici su bili u ginekološkom položaju, pneumoperitoneum je postignut Veressovom iglom ili je troakar postavljen kroz malu supraumbilikalnu inciziju, ako je bolesnik imao prethodne operacije u gornjem dijelu abdomena. Kod svih bolesnika postavljena su četiri troakara. Kako bi se smanjila napetost žučnog mjehura punkcija je učinjena kroz petmilimetarski troakar desno supkostalno. Postavljen je dren suphepatalno i izveden na otvor pet-milimetarskog troakara paraumbilikalno desno. Žučni mjehur je odstranjen kroz supraumbilikalnu inciziju, a ako je postojala opasnost od perforacije, stavljen je u plastičnu vrećicu. Svi odstranjeni žučni mjehuri su patohistološki analizirani.

Kod obje grupe operiranih bolesnika analizirani su: vrijeme od pojave kliničkih simptoma do operacije, duljina poslijeoperacijskog boravka u bolnici, intraoperacijske komplikacije, rane i kasne poslijeoperacijske komplikacije, broj i veličina kamenaca, potrošnja antibiotika i analgetika, broj previjanja rane, trajanje nesposobnosti za rad, troškovi operacije, troškovi bolničkog liječenja i ukupni troškovi liječenja.

Ukupni troškovi liječenja prikazani su kao zbroj troškova prijeoperacijske pripreme bolesnika, troškova operacije, troškova poslijeoperacijskog boravka, utrošenih antibiotika i analgetika, materijala za previjanje, troškova poslijeoperacijske rehabilitacije (bolovanja) i troškova poslijeoperacijskih komplikacija. Izračunani su za svakog pojedinog bolesnika prema postojećim cijenama Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

Statistička analiza: Egzaktni podaci uspoređeni su s pomoću χ^2 testa. Nepravilno distribuirani podaci uspoređeni su Wilcoxonovim testom, a normalno distribuirani podaci s pomoću Studentova t-testa. Razlika je smatrana statistički značajnom ako je p-vrijednost iznosila <0,01. Analiza je učinjena s pomoću Med-Calc statističkog programa (Med Calc Software, Mariakerke, Belgija).

Rezultati

Analizirano je 311 bolesnika operiranih zbog kliničke slike akutnog kolecistitisa u sedmogodišnjem periodu (od 1994. do 2000.), a svi odstranjeni žučni mjehuri su patohistološki pregledani.

Bilo je 109 (35,05%) muškaraca, prosječne dobi 58,4 godine i 202 (64,95%) žene prosječne dobi 56,8 godina (raspon 18–89).

Otvorenom kolecistektomijom operirana su 162 (52,09%) bolesnika. Vrijeme od pojave kliničkih simptoma do operacije iznosilo je 3,98 dana (raspon 1–15). Tijekom prva 72 sata operirano je 89 (54,94%) bolesnika, od trećeg do sedmog dana 49 (30,25%), a nakon sedmog dana 24 (14,81%) bolesnika. Povišenu tjelesnu toplinu imalo je 76 (46,91%) bolesnika, a leukocitozu iznad 10 000 88 (54,32%) bolesnika. Kliničku i laboratorijsku sliku ikterusa imalo je osam (4,94%) bolesnika, a sedam (4,32%) bolesnika imalo je akutni pankreatitis. Učinjenim ultrazvučnim pregledom kod 152 (93,83%) bolesnika potvrđena je dijagnoza, a kod 10 (6,17%) bolesnika nalaz je bio nesiguran. U ovoj grupi prosječno trajanje operacije iznosilo je 93 minute (raspon 49–157). Ukupno 149 (91,98%) bolesnika primalo je antibiotik prosječno 4,9 dana (raspon 1–27). Za analgeziju su ordinirane prosječno 5,83 ampule (raspon 2–10) i 3,75 tableta (raspon 1–8) po bolesniku. Intraoperacijskog mortaliteta kao ni komplikacija (ozljeda žučnih vodova, jačih krvarenja, ozljeda intraabdominalnih organa) nije bilo. Kod svih bolesnika postavljen je signalni dren. Incizija i eksploracija zajedničkoga žučnog voda učinjena je kod 14 (8,64%) bolesnika. Kod 12 (7,4%) bolesnika odstranjeni su kamenci, učinjena intraoperacijska biligrafija i T-drenaža, a kod dva (1,23%) bolesnika biliodigestivna anastomoza. Multiple kamence u žučnom mjehuru imalo je 113 (69,75%) bolesnika, solitarni kamenac 44 (27,16%) bolesnika, a pet (3,09%) bolesnika nije imalo kamenaca. Tijekom prvih 30 dana nakon operacije pet (3,09%) bolesnika umrlo je od kardio-respiratorne dekompenzacije udružene s bronhopneumonijom, jedan (0,64%) bolesnik umro je od posljedica bilijarnog peritonitisa nakon

tri reoperacije, a jedan (0,64%) zbog plućne embolije. Infekcija rane nastala je kod 22 (13,59%) bolesnika, dok je prosječan broj previjanja iznosio 3,31 (raspon 1–12) po bolesniku. Produžena bilijarna sekrecija koja je spontano prestala pojavila se kod četiri (2,47%) bolesnika. Tri (1,85%) bolesnika su reoperirana: jedan zbog athezivnog ileusa, drugi zbog bilijarnog peritonitisa, a treći zbog formiranog suphepatičkog apscesa. Prosječno vrijeme boravka u bolnici nakon operacije iznosilo je 9,55 dana (raspon 6–44). Kila u ožiljku je nastala kod sedam (4,32%) bolesnika. Kod pet (3,09%) bolesnika kila je bila na mjestu laparotomijske incizije, a kod dva (1,23%) na mjestu drenaže. U radnom odnosu bio je 41 bolesnik (26,24%), a prosječno vrijeme bolovanja iznosilo je 43 dana (raspon 26–79).

Laparoskopski je operirano 149 (47,91%) bolesnika, a prosječno vrijeme od pojave kliničkih simptoma do operacije iznosilo je 3,23 dana (raspon 1–10). U prva 72 sata operirano je 87 (58,39%) bolesnika, od trećeg do sedmog dana 47 (31,54%), a nakon sedam dana 15 (10,07%) bolesnika. Ultrasonografija je kod svih 149 bolesnika potvrdila nalaz. Povišenu tjelesnu toplinu (iznad 37,5°C) imalo je 59 (39,6%) bolesnika, a leukocitozu iznad 10 000 imala su 63 (42,28%) bolesnika. Akutni pankreatitis, koji je potvrđen laboratorijski imala su dva (1,34%) bolesnika, a ni jedan nije imao ikterus ni sumnjivu koledoholitijazu. U ovoj grupi 68 (45,64%) bolesnika primalo je antibiotik 2,29 dana (raspon 1–12), a prosječno su dobivali 3,2 ampule (raspon 0–6) i 2,1 tabletu (raspon 0–4) analgetika po bolesniku. Vrijeme operacije iznosilo je 114 minuta (raspon 44–169). U prvih 30 dana nakon operacije nije umro ni jedan bolesnik. Kod 14 (9,4%) bolesnika učinjena je konverzija u klasični zahvat zbog nejasnih anatomskih odnosa u Calotovu trokutu. Reoperirana su četiri (2,68%) bolesnika, svi unutar 72 sata nakon operacije. Dva (1,34%) reoperirana su zbog masivnog krvarenja iz lože žučnog mjehura, što je riješeno samo toaletom i drenažom, a dva (1,34%) zbog obilne žučne sekrecije na dren. Žuč je istjecala kroz ductus cisticus s kojeg su skliznule metalne kvačice. Više kamenaca u žučnom mjehuru imalo je 119 (79,87%) bolesnika, 27 (18,12%) bolesnika imalo je solitarni kamenac, a tri (2,01%) bolesnika nisu imali kamence.

Prosječan broj previjanja iznosio je 1,72 (raspon 1–5) po bolesniku, dva (1,34%) bolesnika imala su infekciju rane na supraumbilikalnoj inciziji, a pet (3,35%) bolesnika dobilo je kilu na tom mjestu. Prosječno su bolesnici boravili u bolnici 4,35 dana (raspon 2–19) nakon operacije. U radnom odnosu bila su 42 (28,14%) bolesnika, a prosječno vrijeme bolovanja iznosilo je 16 dana (raspon 7–27).

Prilikom statističke obrade iz obje grupe bolesnika izostavljeni su bolesnici s teškim komplikacijama osnovne bolesti, ikterusom i akutnim pankreatitisom.

Usporedba dviju grupa pokazuje da je vrijeme hospitalizacije i vrijeme bolovanja značajno kraće ($p<0,001$) u grupi laparoskopski operiranih bolesnika. U toj grupi značajno je manja ($p<0,001$) potrošnja antibiotika, analgetika i zavojnog materijala.

Nije zabilježena statistički značajna razlika u učestalosti kao ni u cijeni liječenja kasnih poslijeoperacijskih komplikacija.

Analiza troškova pokazuje da su u grupi laparoskopski operiranih bolesnika značajno veći ($p<0,001$):

a) troškovi same operacije, ako se rabe jednokratni troakari (880 $ prema 380 $). Ako se prilikom operacije rabe višekratni troakari, razlika se smanjuje i nije statistički značajna.
b) troškovi bolničkog liječenja (1118 $ prema 873 $), uz uporabu jednokratnih troakara
c) ukupni troškovi liječenja nezaposlenih bolesnika (1430 $ prema 1316 $), kojima nisu uračunani troškovi bolovanja i oporavka, a kod operacije su rabljeni jednokratni troakari.

Kada se uzmu u obzir zaposleni i radno aktivni bolesnici, onda su u toj grupi značajno niži ($p<0,001$):

a) troškovi bolovanja (486 $ prema 1198 $) i
b) ukupni troškovi liječenja (1604 $ prema 2071 $).

Rasprava

Pri laparoskopskom liječenju akutnog kolecistitisa služili smo se istovrsnom kirurškom tehnikom kao i kod kroničnog kolecistitisa uz napomenu da smo uvijek radili s četiri troakara, dok smo kod kroničnog kolecistitisa približno trećinu operacija učinili tehnikom s tri troakara.[2] Incizije i troakare na trbušnoj stijenci uvijek smo nastojali postaviti dovoljno udaljene jedan od drugoga kako bismo imali što šire vidno polje i kako bismo lakše radnim instrumentima pristupili na žučni mjehur. On je uvijek napet, pun upalnog sadržaja, mjestimično gangrenozan, pa smo odmah nakon pristupanja u trbušnu šupljinu učinili punkciju i na taj način smanjili tlak u njoj. Nakon toga su manipulacije žučnim mjehurom mnogo lakše, a smanjuje se i opasnost od perforacije stijenke prilikom hvatanja instrumentom. Pri samom izvođenju kolecistektomije postoje tri momenta koji predstavljaju posebnu poteškoću i koji mogu kompromitirati i sam zahvat i poslijeoperacijski tijek. Prvi je problem u prepoznavanju i prepariranju ductusa cisticusa i arterije cisticae, tako da uvijek treba imati na umu da se te strukture prepariraju u edematoznom, a ponekad i nekrotičnom tkivu. Drugi je problem sigurno postavljanje metalnih kvačica na te strukture, a treći je korektno prepariranje žučnog mjehura iz lože i odvajanje od jetrenog tkiva na način koji ne izaziva jaču krvavu ni žučnu sekreciju.[1,2] Strukture smo preparirali monopolarnom električnom kukicom i ultrazvučnim nožem, a pri radu smo se uvijek služili sukcijsko-irigacijskom pumpom i obvezno postavljali dren. U ispitivanim grupama raspored po spolu, dobi, kliničkoj slici, laboratorijskim i ultrazvučnim pokazateljima bio je sličan.

Što se tiče vremena od pojave simptoma do operacije imali smo sličan stav,[3] tako da je u obje grupe više od 50% bolesnika operirano unutar početna 72 sata. Odgađanjem operacije samo se pogoršavaju lokalni uvjeti operiranja. Od 14 učinjenih konverzija iz laparoskopske u otvorenu metodu samo su dvije bile kod bolesnika operiranih unutar prva 72 sata, a sve ostale kod bolesnika koji su imali simptome bolesti duže od sedam dana. Isti je slučaj kod četiri reoperirana bolesnika (dva zbog žučne sekrecije, a dva zbog krvarenja) iz grupe laparoskopski operiranih jer su i oni operirani više od tri dana od pojave simptoma.

Značajnijih intraoperacijskih komplikacija (ozljede krvnih žila, žučnih vodova, intraabdominalnih organa) nije bilo ni u jednoj grupi bolesnika, a rane poslijeoperacijske komplikacije ne razlikuju se značajno.[4] Infekcija rane je značajno češća u grupi operiranih otvorenom metodom, a u grupi laparoskopski operiranih učestalost infekcije ne razlikuje se od podataka za laparoskopske operacije kod kroničnog kolecistitisa.[5,6]

Smrtnosti u grupi laparoskopski operiranih nije bilo, kako navode i mnogi autori,[7–9] a mortalitet u grupi klasično operiranih može biti povezan s činjenicom da se tu radi o dvije istodobne operacije; jedna na samom intraabdominalnom organu, a druga, ništa manje teška, na trbušnoj stijenci.[10–12] Broj previjanja i potrošnja materijala za previjanje, kao i potrošnja antibiotika i analgetika značajno su veći u grupi operiranih otvorenom metodom. Ta je činjenica ponekad više povezana s laparotomijskom ranom nego sa samom kolecistektomijom.

Trajanje operacije je veće u grupi laparoskopski operiranih, što se podudara s radovima drugih autora,[4,6] a razlika iskustvom postaje sve manja. Vrijeme hospitalizacije je značajno kraće u grupi laparoskopski operiranih, što navode i drugi autori.[13–15]

Analizirajući troškove liječenja, vidimo da je sama laparoskopska kolecistektomija skuplja od otvorene operacije (880 $ prema 380 $), ako se radi s četiri jednokratna troakara i na opisani način.[16,17] Kraćim poslijeoperacijskim boravkom, manjom potrošnjom antibiotika, analgetika i materijala za previjanje ta se razlika dodatno smanjuje, ali su bolnički troškovi laparoskopske kolecistektomije, zbog skuplje operacije, još i sad veći (1430 $ prema 1316 $). Razlika u troškovima može se smanjiti uporabom višekratnih troakara i radom s tri troakara. Bez uporabe jednokratne plastične vrećice za sigurnije odstranjenje materijala iz trbušne šupljine razlika u troškovima operacije više nije ni statistički značajna. Kada se uzme u obzir kraće vrijeme oporavka, brži povratak na posao, manje dodatnih operacija zbog ventralne kile, liječenje akutnog kolecistitisa laparoskopskom metodom jeftinije je od otvorene metode (1604 $ prema 2071 $). To se osobito odnosi na bolesnike koji su u radnom odnosu, ali i na one radno aktivne koji se bave samostalnim radom.[7,9,13,15]

Rezultati ovoga rada pokazuju da je laparoskopska kolecistektomija metoda izbora i za liječenje akutnog kolecistitisa. Prema našim iskustvima i rezultatima ovoga rada potrebno je učiniti brzu prijeoperacijsku obradu i operirati unutar prva 72 sata nakon pojave kliničke slike.

LITERATURA

1. *Čala Z, Velnić D, Cvitanović B, Rašić Ž, Perko Z*. Laporoscopic cholecystectomy: results after 1000 procedures. Acta Med Croatica 1996;50: 147–9.
2. *Čala Z*. Laparoscopic cholescystectomy: an original three-troacar techniqe. World J Surg 1996;20:117–8.
3. *Rettner DW, Ferguson C, Warshaw AL*. Factors associated with successful laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. Ann Surg 1993;217: 233–6.
4. *Unger SW, Rosenbaum G, Unger HM, Edelman DS*. A comparison of laparoscopic and open treatment of acute cholecystitis. Surg Endosc 1993; 7:408–11.
5. *Deziel DJ, Milikan KW, Economou SG, Doolas A, Ko ST, Airan MC*. Complications of laparoscopic cholecystectomy: a national survey of 4292 hospitals and an analysis of 77604 cases. Am J Surg 1993;165:9–14.
6. *Perissat J*. Laparoscopic cholecystectomy: the European experience. Am J Surg 1993;165:444–9.
7. *Kum CK, Goh PM, Isaac JR, Tekant Y, Ngoi SS*. Laparoscopic cholecystectomy for treatment of acute cholecystitis. Br J Surg 1994;81:1651–4.
8. *Soper NJ, Stockmann PT, Dunegan DL, Ashley SW*. Laparoscopic cholecystectomy, the new »gold standard«. Arch Surg 1992;127:917–23.
9. *Zucker KA, Flowers JL, Bailey RW, Graham SM, Buell J, Imbembo AL*. Laparoscopic management of acute cholecystitis. Am J Surg 1993;165: 508–14.
10. *McSherry CK*. Cholecystectomy: the gold standard. Am J Surg 1989;158: 174–8.
11. *Morgenstern L, Wond L, Berci G*. Twelve hunderd open cholecystectomies before the laparoscopic era: a standard for comparison. Arch Surg 1992; 127:400–3.
12. *Roslyn JJ, Binns GS, Hughes EFX, Saunders-Kirkwood K, Zinner MJ, Cates JA*. Open cholecystectomy: a contemporary analysis of 42 747 patients. Ann Surg 1993;218:129–37.
13. *Cox MR, Wilson TG, Luck AJ, Jeans PL, Padbury RT, Toouli J*. Laparoscopic cholecystectomy for acute inflammation of the gallbladder. Ann Surg 1993;218:603–34.
14. *Lo CM, Fan ST Liu CL, Lai ECS, Wong J*. Early decision for conversion of laparoscopic to open cholecystectomy for treatment of acute cholecystitis. Am J Surg 1997;173:513–7.
15. *Lo CM, Liu CL, Lai EC, Fan ST, Wong J*. Early *versus* delayed laparoscopic cholecystectomy for treatment of acute cholecystitis. Ann Surg 1996;223:37–42.
16. *Cuschieri A*. Cost effectiveness of endoscopic surgery. Health Econ 1993; 2:367–9.
17. *Wenner J, Graffner H, Lindell G*. A financial analysis of laparoscopic and open cholecystectomy. Surg Endosc 1995;9:702–5.

Vijesti
News

POČETNI TEČAJ IZ AKUPUNKTURE

2.–6. studenoga 2004. god.

Organizator: Hrvatsko društvo za akupunkturu

Obavijesti i prijava: Mr. sc. dr. Jasna Lukić-Nagy, tel. 01/4830-317.

Mjesto održavanja: Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, Zagreb

Pregledi
Reviews

NOVE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA INZULINOM

NEW POSSIBILITIES IN INSULIN THERAPY

BRANKO NOVAK, ŽELJKO METELKO*

Deskriptori: Inzulin – terapijska upotreba, analozi i derivati, primjena i doziranje; Šećerna bolest – farmakoterapija

Sažetak. U posljednjih nekoliko godina prisutan je značajan napredak u razvoju novih lijekova za šećernu bolest. U liječenju inzulinom glavne su novosti inzulinski analozi s novim, povoljnijim farmakokinetskim i farmakodinamskim osobinama. Razvijaju se i novi načini aplikacije inzulina, koji će omogućiti primjenu inzulina bez igle. U ovom su članku prikazane navedene novosti.

Descriptors: Insulin – therapeutic use, analogs and derivatives, administration and dosage; Diabetes mellitus – drug therapy

Summary. In the last few years huge progress in the development of new drugs for diabetes is present. In insulin therapy there have also been novelties with the arrival of new insulins (insulin analogues) specially designed to have better pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. New possibilities for insulin delivery are in development, which could spare the patients from painful injections. These novelties are reviewed in this article.

Liječ Vjesn 2004;126:141–146

Inzulinski analozi

Liječenje inzulinom nezaobilazni je dio liječenja osoba sa šećernom bolešću tipa I, a isto tako nužno u liječenju određenog broja osoba s tipom II. Cilj liječenja šećerne bolesti je održavanje razine glikemije što bliže normalnoj razini (kao u zdravih osoba) da bi se spriječio ili odgodio razvoj kroničnih komplikacija šećerne bolesti.[1,2] S druge strane, u osoba liječenih inzulinom hipoglikemije su često ograničavajući čimbenik u postizanju navedenih vrijednosti glikemije.[3]

Da bi se postigla regulacija glikemije približna onoj u zdravih osoba, farmakokinetska svojstva egzogeno primijenjenog inzulina trebala bi omogućiti profil inzulinemije najsličniji onom u zdravih osoba. To znači brzi porast koncentracije inzulina u krvi nakon primjene, kratko trajanje visokih vrijednosti inzulinemije uz brzi pad nakon toga, za skupinu kratkodjelujućih inzulina. Dugodjelujući pripravci trebali bi imati jednoliko djelovanje bez značajnih vršnih vrijednosti tijekom 24 sata.

Pročišćeni svinjski i humani inzulinski pripravci nisu mogli potpuno zadovoljiti ove zahtjeve.[4,5] Zbog toga su se različitim načinima pokušala promijeniti farmakokinetska svojstva humanog inzulina. Promjenom primarne sekvencije aminokiselina mijenja se i tercijarna struktura molekule. Te promjene mogu djelovati na sposobnost asocijacije molekula analoga inzulina, ali i na duljinu vezanja analoga inzulina za inzulinski receptor ili afinitet analoga inzulina prema receptoru za IGF-1. Produljeno vezanje analoga inzulina za inzulinski receptor ili pojačan afinitet za IGF-1-receptor mogu uzrokovati pojačano mitogeno djelovanje analoga inzulina.[6] Takvo karcinogeno djelovanje utvrđeno je u glodavaca koji su primali analog inzulina Asp B10.[7,8]

Razvijeno je više od tisuću analoga humanog inzulina, od čega je 20 bilo ispitivano na ljudima.[9] Od toga broja danas su tri analoga inzulina u svakodnevnoj kliničkoj primjeni, jedan treba uskoro biti registriran u SAD-u i Europskoj uniji, a jedan se ispituje u trećem razdoblju kliničkih ispitivanja.

Ultrabrzodjelujući (ultrakratkodjelujući) analozi humanog inzulina

Regularni (kristalni) humani inzulin nalazi se u otopini u obliku heksamera. Nakon supkutane primjene do disocijacije i resorpcije dolazi nakon raspada heksamera prvo u dimere, a zatim u monomere.[10,11] Zbog toga do vršne koncentracije i djelovanja u plazmi dolazi 45–120 minuta nakon supkutane primjene. Takav profil djelovanja različit je od promjena lučenja endogenog inzulina u zdravih osoba nakon stimulacije betastanica hranom. Zbog toga inzulin treba aplicirati najmanje 15–30 minuta prije obroka, a između obroka potreban je međuobrok da bi se izbjegla hipoglikemija između obroka zbog produljenog trajanja inzulinemije, kao posljedice produljenog djelovanja kratkodjelujućih inzulina.

Idealni brzodjelujući inzulin trebao bi imati vršno djelovanje nakon 30–60 minuta i prestanak djelovanja nakon oko 180 minuta.[12]

Dva su takva pripravka danas u kliničkoj uporabi: inzulin lispro i inzulin aspart. Treći pripravak – glulizin nalazi se u procesu registracije u Europskoj uniji i Sjedinjenim Američkim Državama. Na tablici 1. prikazane su farmakokinetske osobine kratkodjelujućih humanih i ultrakratkodjelujućih inzulinskih analoga.

U inzulinu lispru zamijenjen je redoslijed 28. i 29. aminokiseline u B-lancu (prolin-lizin u lizin-prolin). Takva promjena redoslijeda aminokiselina mijenja strukturu molekule, koja postaje sličnija molekuli IGF-1. Istodobno se smanjuje afinitet za povezivanje molekula u dimere i heksamere.[9] Inzulin lispro ima profit u plazmi nakon aplikacije sličniji profilu endogenog inzulina u zdravih osoba.[13] Brže dolazi do porasta inzulinemije nakon aplikacije, a vršne vrijednosti su više nego kod humanog inzulina.[14,15] Pokazalo se da inzulin lispro bolje sprečava postprandijalni porast koncentracije glukoze u krvi od humanog inzulina, a bez porasta rizika od naknadnih hipoglikemija.[16–23] Ta je razlika značajna i kada je lispro apliciran neposredno prije obroka, u usporedbi s humanim inzulinom apliciranim 30–45 minuta prije obroka.[18] Postprandijalne hiperglikemije su ne samo čimbenik koji pridonosi ukupnoj lošoj

* **Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma, Institut »Vuk Vrhovac«** (mr. sc. Branko Novak, dr. med.; prof. dr. sc. Željko Metelko, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. B. Novak, Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma, Institut »Vuk Vrhovac«, Dugi dol 4a, 10000 Zagreb

Primljeno 22. prosinca 2003., prihvaćeno 29. travnja 2004.

Tablica 1. *Farmakokinetske osobine kratkodjelujućeg humanog i ultrakratkodjelujućih inzulinskih analoga*
Table 1. *Pharmacokinetic properties of regular human insulin and rapid acting analogues*

Vrsta inzulina Type of insulin	Početak djelovanja Beginning of action	Vršne vrijednosti u plazmi Plasma peak levels	Trajanje djelovanja Duration of action
Kratkodjelujući humani inzulin Regular human insulin	30–60 minuta minutes	1–2 sata hours	4–6 sati hours
Inzulin lispro Insulin lispro	15 minuta minutes	1–2 sata hours	2–4 sata hours
Inzulin aspart Insulin aspart	10–20 minuta minutes	1–2 sata hours	3–5 sati hours

reguliranosti već i nezavisni prediktivni čimbenik kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.[24–28]

U nekoliko velikih multicentričnih studija s osobama s tipom I dijabetesa nije zamijećeno ukupno poboljšanje regulacije prema mjerenju HbA1c.[18,19] Liječenje regularnim inzulinom promijenjeno je u liječenje analogom inzulina, bez prilagođavanja doze bazalnog inzulina te je kratko djelovanje inzulinskog analoga vjerojatno bilo uzrok »bijega« – porasta glukoze u krvi prije sljedeće doze analoga. Tomu u prilog govori i činjenica da se dodatkom male količine (30%) NPH-inzulina analogu izbjegao fenomen »bijega« glukoze prije obroka.[29]

U nekoliko manjih studija u kojima je uspoređivan inzulin lispro neposredno prije obroka s regularnim inzulinom 30 minuta prije obroka zapaženo je statistički značajno smanjenje HbA1c za 0,3–0,8%, a bez porasta učestalosti hipoglikemija.[22,30,31]

Uz inzulin lispro zapažen je manji broj hipoglikemija nego uz regularni inzulin, a osobito noćnih. Smanjenje učestalosti hipoglikemija nije bilo povezano uz porast HbA1c niti broj doza bazalnog inzulina.[20] Hipoglikemije uz inzulin lispro javljaju se oko 90 minuta nakon primjene, dok se hipoglikemije uz regularni inzulin javljaju obično kasnije, kada je obrok potpuno resorbiran.[22]

Bolesnici su naveli da su prednosti inzulina lispra aplikacija neposredno prije obroka[32] te manji broj hipoglikemija.[22,30]

Afinitet molekule inzulina lispra za IGF-1-receptor veći je u odnosu na humani inzulin.[6] Kliničko značenje takvog povećanog afiniteta nije poznato, iako je uz inzulin lispro u nekoliko trudnica zapažena brža progresija dijabetičke retinopatije.[33]

Inzulin aspart ima na 28. mjestu B-lanca prolin zamijenjen aspartatom. Time se mijenja naboj molekule inzulina i dolazi do brže disocijacije nakon aplikacije.

Farmakokinetski i farmakodinamski profil inzulina asparta i inzulina lispra su slični, iako postoje neke manje razlike. Izgleda da inzulin aspart djeluje nešto dulje od inzulina lispra.[34] S time u skladu dolazi i do manje izraženog »bijega« glukoze prije obroka (tj. porasta prije sljedeće doze inzulina zbog prestanka djelovanja prethodne doze).[23,35]

Afinitet molekule prema IGF-1-receptoru i mitogeni potencijal inzulina asparta sličan je onomu humanog inzulina.[6] Afinitet vezanja za inzulinski receptor, mitogeni i metabolički potencijal inzulinskih analoga prikazan je na tablici 2.

U kliničkim pokusima inzulin aspart, primijenjen neposredno prije obroka djelovao je drugačije od humanog inzulina primijenjenog 30 minuta prije obroka u smanjenju postprandijalnog porasta glukoze u krvi,[36–39] a došlo je i do smanjenja broja noćnih hipoglikemija.[38,39] U jednoj je studiji s 90 osoba s tipom I šećerne bolesti utvrđeno značajno smanjenje broja hipoglikemija uz bolje profile glukoze u krvi i bolju kontrolu postprandijalnih glikemija.[39]

Tablica 2. *Vezanje za receptore, metabolički i mitogeni potencijal inzulinskih analoga*
Table 2. *Insulin receptor binding, metabolic and mitogenic potency of insulin analogues*

	Afinitet za inzulinski receptor Affinity for insulin receptor	Metabolički potencijal Metabolic potency	Afinitet za IGF-I-receptor Affinity for IGF-I receptor	Mitogeni potencijal Mitogenic potency
Humani inzulin Human insulin	100	100	100	100
Inzulin lispro Insulin lispro	84±6	82±3	156±16	66±10
Inzulin aspart Insulin aspart	92±6	101±2	81±9	58±22
Inzulin glargin Insulin glargin	86±3	60±3	641±51	783±13
Inzulin detemir Insulin detemir	~18–46	~27	16±1	~11

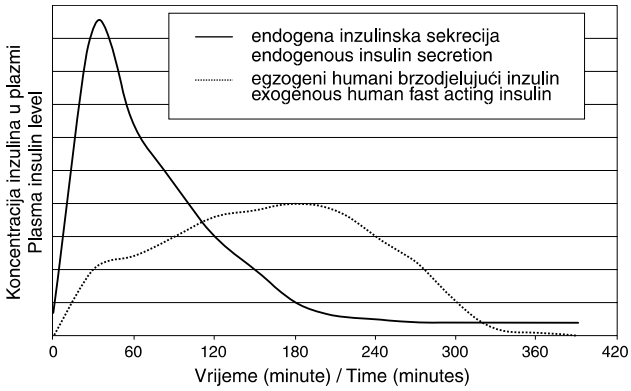
Treći pripravak – glulizin – ima dvije zamijenjene aminokiseline: na poziciji B3 nalazi se lizin, a na poziciji B29 glutamin. Mitogena i metabolička svojstva glulizina identična su onima humanog inzulina.[40] Farmakokinetska i farmakodinamska svojstva glulizina vrlo su slična onima inzulina lispra.[41]

Dugodjelujući analozi humanog inzulina

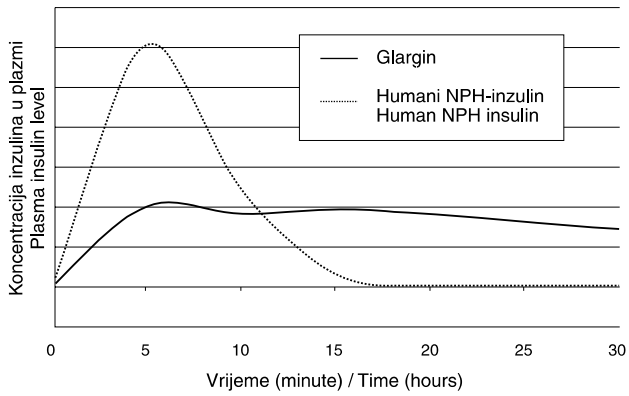
Humani inzulin produženog djelovanja treba zadovoljiti bazalne potrebe za inzulinom tijekom 24 sata, a posebno natašte i između obroka. Osnovni tipovi inzulina s produženim djelovanjem su NPH (protamin cink-inzulin) i cink-inzulin. Dva su osnovna problema pri uporabi inzulina produženog djelovanja. Prvo, radi se o suspenzijama gdje je potrebno dobro i pravilno miješanje prije primjene, što omogućuje pogreške.[42] Osim toga postoji varijabilnost u resorpciji i vremenu postizanja vršnih vrijednosti u plazmi između različitih bolesnika, ali i kod svakog pojedinog bolesnika.[43–46] Ni jedan od tih pripravaka nema dovoljno dugo djelovanje da zadovolji bazalne potrebe tijekom 24 sata.[47,48] U bazal-bolusnom principu kojim se koristimo pri intenziviranom liječenju produženo postprandijalno djelovanje regularnog inzulina može premostiti potrebe za bazalnim inzulinom između obroka tijekom dana. Medutim, s uvođenjem novih, ultrakratkodjelujućih analoga humanog inzulina kratkoća djelovanja inzulina dovodi do manjka inzulina prije sljedećeg obroka, pa se pojavila i potreba za povećanjem broja doza NPH-izulina u intenziviranom liječenju.[31] Poseban je problem neadekvatan farmakokinetski profil NPH-inzulina u večernjoj dozi. Najizraženije djelovanje NPH-inzulina je 5–7 sati nakon primjene.[49] Ako se večernja doza primijeni prije spavanja (oko 22 h), najizraženije djelovanje inzulina bit će između 3 i 5 sati sljedeće jutro, u doba kada su potrebe za inzulinom najmanje. Zbog toga je u to doba najveći rizik od hipoglikemije. Oko 50% svih hipoglikemija u osoba s tipom 1 šećerne bolesti liječenih intenziviranom terapijom događa se noću. Međutim, između 5 i 8 sati ujutro osjetljivost na inzulin se smanjuje, a smanjuje se i koncentracija inzulina u krvi te se javlja fenomen zore.[50,51]

Da bi se izbjegli navedeni nedostatci humanih inzulinskih pripravaka s produženim djelovanjem, pokušao se razviti analog humanog inzulina produženog djelovanja koji ne bi imao izražene vršne koncentracije u plazmi. Jedna od metoda kojom se može produžiti djelovanje inzulina je pomicanje izoelektrične točke s pH 5.4 u vrijednosti bliže neutralnom pH. Na taj je način dobiven glargin.

Inzulin glargin je analog humanog inzulina u koji su na C-terminalni kraj B-lanca dodana dva arginina, a na A-21 poziciji je glicin zamijenjen argininom. Izoelektrična točka glar-



Slika 1. *Farmakokinetika endogene sekrecije i egzogenog supkutano primijenjenog humanog inzulina*
Figure 1. *Pharmacokinetics of endogenous insulin secretion and exogenous human insulin*



Slika 2. *Farmakokinetika humanog NPH-inzulina i inzulina glargina*
Figure 2. *Pharmacokinetics of human NPH insulin and insulin glargine*

gina je na pH 6.7. pH otopine farmakološkog pripravka je 4.0, pri kojem je glargin potpuno otopljen. Pri neutralnom pH tkiva (nakon aplikacije) dolazi do mikroprecipitacije kristala inzulina te je ulazak u krvotok usporen, a dodatno ga usporava i cink koji se nalazi u otopini.[52]

Afinitet vezanja glargina za inzulinski receptor jednak je kao i humanog inzulina, dok je afinitet prema IGF-receptoru 3–14 puta veći (kliničko značenje činjenice u ljudi nije poznato).[6] Nakon supkutane aplikacije glargin postiže maksimalnu aktivnost za 4–5 sati i ona je nakon toga konstantna bez značajnih vršnih vrijednosti[53] – slika 2.

U istraživanju provedenom na 534 osobe s tipom I šećerne bolesti jedna ili dvije doze NPH-inzulina bile su zamijenjene jednom večernjom dozom glargina. U skupini bolesnika liječenih glarginom bilo je značajno manje noćnih hipoglikemija, manje simptomatskih hipoglikemija i manje teških hipoglikemija (s vrijednosti GUK<2.0 mmol/l). Osobe liječene glarginom pokazale su tendenciju boljoj percepciji hipoglikemija i hiperglikemija, kao i veće zadovoljstvo liječenjem. Srednja doza glargina bila je 23.8 jedinica, dok je srednja doza NPH-inzulina bila 31.3 jedinice.[54]

I u više drugih istraživanja u osoba s tipom I i s tipom II šećerne bolesti uočena je manja učestalost hipoglikemija i značajan pad glikemije natašte, dok značajnih promjena u razini HbA1 nije bilo.[32,55–57]

U tipu II šećerne bolesti glargin je ispitivan kao monoterapija te u kombinaciji sa sulfonilurejom, metforminom, sulfonilurejom i metforminom ili akarbozom.[32]

Tablica 3. *Farmakokinetske osobine dugodjelujućeg humanog inzulina i dugodjelujućih inzulinskih analoga*
Table 3. *Pharmacokinetic properties of long-acting human insulin and long-acting insulin analogues*

Vrsta inzulina Type of insulin	Početak djelovanja Beginning of action	Vršne vrijednosti u plazmi Peak plasma levels	Trajanje djelovanja Duration of action
Ultratard	4 sata hours	8–24 sata hours	18–28 sati hours
Glargin	4–5 sati hours	–	>24 sata hours
Detemir	4–6 sati hours	–	oko 20 sati about 20 hours

Inzulin detemir nalazi se u III. razdoblju kliničkih istraživanja. U njega je treonin na poziciji B30 odstranjen, a na lizin na poziciji B29 dodan ostatak C14 masne kiseline (mirinoične). Produženo djelovanje nastaje kao posljedica formiranja heksamera i reverzibilnog vezanja na albumin. Oko 98% inzulina detemira u plazmi je vezano na albumin, a samo slobodna frakcija ima sposobnost vezanja na receptor i pokazuje hormonsku aktivnost. Detemir je topljiv pri neutralnom pH te supkutani depo ostaje u otopljenom stanju. Resorpcijska površina depoa je stoga veća i manja je varijabilnost u resorpciji.[58]

Afinitet detemira za inzulinski receptor nešto je manji nego afinitet humanog inzulina, a i afinitet prema IGF-1-receptoru i mitogeni potencijal su također manji.[6] Hipoglikemijski potencijal je oko 4 puta manji nego kod NPH-inzulina te je za jednak hipoglikemijski efekt potrebna 4 puta viša doza.[59] Iako inzulin detemir ima visoki afinitet za albumin, interakcije s lijekovima koji se vežu za albumin nisu zamijećene.[60] Varijabilnost farmakokinetskih parametara u iste osobe je za detemir manja nego za NPH-inzulin.[61] Detemir ima jače djelovanje na jetru nego na periferna tkiva od humanog inzulina.[62,63]

Farmakokinetske osobine dugodjelujućega humanog inzulina i dugodjelujućih inzulinskih analoga prikazane su na tablici 3.

Predmiješani pripravci s inzulinskim analozima

Nakon uvođenja brzodjelujućih analoga humanog inzulina, pojavile su se i bifazične mješavine s inzulinskim analozima. U njima je NPH-komponenta također analog kao i brzodjelujuća komponenta, jer inače zbog izmjene Zn-iona među molekulama inzulina dolazi do mijenjanja farmakokinetskih svojstava mješavine. Postoje mješavine s niskim (25–50%) i s visokim (75%) udjelom brzodjelujuće komponente.

U bolesnika s tipom II šećerne bolesti potrebno je pri prelasku i odlučivanju o vrsti inzulinske terapije imati na umu sposobnosti bolesnika da usvoji i provodi pojedini tip terapije, a isto tako i potrebu određenog bolesnika za striktnom kontrolom glikemije i opasnost od mogućih hipoglikemija u vezi sa striktnom glukoregulacijom.[64] Iako mješavinom analoga nije moguće postići finu regulaciju glikemije kao uz intenziviranu terapiju klasičnim bazal-bolusnim principom, ipak se postiže bolje smanjenje postprandijalnih hiperglikemija nego mješavinama humanog inzulina te su stoga pogodne za bolesnike kojima je intenzivirana terapija prekomplicirana, a terapijom bifazičnim mješavinama humanog inzulina ne postižu zadovoljavajuću regulaciju glikemije.[65–68] Pri tome nije bilo zapaženo više hipoglikemija.[69] Uz bolju regulaciju glikemije zapažen je manji pad glukoze u krvi tijekom umjerene tjelesne aktivnosti nego kod mješavina s regularnim humanim inzulinom.[70] Tako se kod bolesnika koji bifazičnim humanim inzulinom nisu postizali zadovoljavajuću regulaciju može uz primjenu bifazičnog

Tablica 4. *Farmakokinetske osobine predmiješanog humanog inzulina (30/70) i inzulinskog analoga (inzulin aspart 30/70)*
Table 4. *Pharmacokinetic properties of premixed human insulin (30/70) and premixed human insulin analogue (insulin aspart 30/70)*

Vrsta inzulina Type of insulin	Početak djelovanja Beginning of action	Vršne vrijednosti brzodjelujuće komponente Peak levels of fast acting component	Maksimalno djelovanje NPH--komponente Maximal action of NPH component	Trajanje djelovanja Duration of action
Humani bifazični 30/70 Human biphasic 30/70	30–60 minuta minutes	~110 minuta minutes	2–8 sati hours	8–12 sati hours
Inzulin aspart 30/70 Insulin aspart 30/70	10–20 minuta minutes	60–95 minuta minutes	2–8 sati hours	do 14 sati hours

analoga kombiniranu s modifikacijom u prehrani i uz tjelovježbu postići poboljšanje u regulaciji. Farmakokinetske osobine predmiješanih analoga u odnosu na humani predmiješani inzulin prikazane su na tablici 4.

Novi načini primjene inzulina

Jedan od glavnih nedostataka inzulina, pogotovo sa stajališta bolesnika, jest način njegove primjene, koji podrazumijeva supkutano injiciranje. Takav način primjene zahtijeva s jedne strane edukaciju bolesnika o načinu davanja injekcija i pravilima higijene vezanim s time, a s druge strane svladava otpor bolesnika prema takvom tipu terapije. Stoga bi drugi oblici primjene inzulina, koji bi bili jednostavniji i ugodniji za bolesnike, značili bitan korak u poboljšavanju kvalitete života bolesnika sa šećernom bolesti.

Enteralna primjena

Dva su pravca u razvoju inzulina za peroralnu primjenu.

Jedna tehnologija koristi se nosačima koji omogućuju prolaz inzulina kroz membrane. Nakon resorpcije dolazi do odvajanja inzulina od nosača. Na 63. kongresu Američkoga dijabetološkog društva, u lipnju 2003. predstavljene su dvije studije s enteralnim inzulinom toga tipa. U prvoj je studiji 11 mg oralnog pripravka (oko 300 jedinica) uspoređeno s 0,6 mg (15 jedinica) kristalnog inzulina. Rezultati su pokazali odgovarajući pad u koncentraciji glukoze u krvi, kao i uski vremenski raspon do vršne razine inzulina u krvi (27,0±9 minuta za 11 mg oralnog pripravka u usporedbi sa 160,5±82,78 minuta za 0,6 mg kristalnog inzulina supkutano).[71]

Rezultati druge studije upućuju na to da jedna doza oralno primijenjenog inzulina na večer suprimira endogenu sekreciju inzulina tijekom noći i na taj način rasterećuje beta-stanice.[72]

Druga se tehnologija bazira na polimeriziranju, čime se postiže stabiliziranje inzulina i usporava enzimatska razgradnja te poboljšava resorpcija. Inzulin ulazi u portalnu cirkulaciju u visokoj koncentraciji, što više nalikuje na fiziološku sekreciju i postiže visoke koncentracije u jetri. Djelujući ponajprije u jetri, trebalo bi smanjiti učestalost hipoglikemija. Zbog jednostavne primjene očekuje se bolja suradljivost bolesnika. Preparat se nalazi u H. fazi kliničkih pokusa i pokazao je brzu i o dozi ovisnu apsorpciju te snižavanje koncentracije glukoze, kao i smanjivanje postprandijalnih porasta glukoze u krvi.[73]

Parenteralna primjena

Oralna primjena – aerosol (Oralin)

Razvijen je inzulin u obliku aerosola za primjenu preko bukalne sluznice. Tim se putem postiže brza resorpcija inzulina, koji pokazuje sličnu farmakokinetiku kao inzulin lispro. Istraživanja su u tijeku i za sada pokazuju da je inzulin u obliku aerosola uspješan u kontroli glikemije u bolesnika s tipom II i sekundarnim zatajenjem, sam ili u kombinaciji s tiazolidindionima. Preparat je nazvan Oralin i aplicira se s pomoću aplikatora RapidMist. Aplikator nalikuje na aplikatore aerosola koji se primjenjuju kod bronhalne astme. Aerosol se raspodijeli po bukalnoj sluznici i orofarinksu gdje se resorbira. Kliničke su studije pokazale da je Oralin usporediv s inzulinom u obliku injekcija u uspješnosti snižavanja glukoze u krvi, bilo sam ili u kombinaciji s oralnim antidijabeticima.[74]

Inhalacija (resorpcija preko pluća)

Više farmaceutskih tvrtki nastoji proizvesti inzulin za primjenu putem inhalacije. Jedan pristup rabi brzodjelujući inzulin u obliku praška za oralnu inhalaciju. Inhalator se sastoji od prozirnog plastičnoga cilindra, koji u svojoj bazi ima sistem za kompresiju zraka. Inzulin se umeće u obliku malenih vrećica-blistera, koje se zatim probuše iglom te se inzulin aerosolizira u čestice veličine manje od 5 mikrona. Radi se o brzodjelujućem inzulinu koji se pokazao uspješnim za prandijalnu kontrolu glikemije u tipu I i tipu II šećerne bolesti.[75,76] Drugi pristup podrazumijeva nebulizirani tekući inzulin. Uređaj s pomoću sustava s klipom i jednokratne fino perforirane membrane nebulizira otopinu inzulina u kapljice veličine 2–3 mikrometra. Tijekom primjene uređaj pokazuje bolesniku koliko duboko i brzo mora udisati te započinje sa stvaranjem aersola tek kada bolesnik počne pravilno disati. Farmakokinetika tako primijenjenog inzulina slična je onoj humanog inzulina[77] i pokazao se jednako uspješnim u kontroli glikemije u intenziviranoj terapiji kod bolesnika s tipom II šećerne bolesti kao i kratkodjelujući humani inzulin.[78]

Osim navedenih sistema još su dva sistema za inhalacijsku primjenu inzulina u razvoju.

Prednosti alveolarne resorpcije u odnosu na oralnu su veća površina alveola i tanja membrana, dok je nedostatak u poteškoćama da se proizvede aerosol dostatno sitnih čestica koje mogu doprijeti do alveola.

Jedna od glavnih mana inhalacijske primjene inzulina je u tome što samo oko 30% primijenjenog inzulina bude apsorbirano, što uvelike povećava troškove liječenja.

Transdermalna primjena inzulina

Jedan je način primjene inzulina preko kože s pomoću transdermalnih »patcheva«. Na kožu se prvo postavi elektronski athezivni »patch«, koji vaporizira površne stanice kože i stvori mikropore, kroz koje inzulin može prolaziti. Nakon toga se na to mjesto aplicira »patch« s inzulinom. Takav način primjene osigurava bazalnu razinu inzulina 12 sati.[79]

Drugi je način transdermalne primjene inzulina uz pomoć tjelešaca nazvanih transformeri, koja su slična liposomima, ali zbog drukčijeg sastava membrane su deformabilnija i lakše prolaze kroz kožu. Membrana im se sastoji većim dijelom od

fosfolipida i imaju hidrofilnu unutrašnjost u kojoj se prenosi lijek. Pokusi s transdermalnom primjenom inzulina (Transferosulin) u bolesnika s tipom I šećerne bolesti pokazali su sličan profil djelovanja kao u humanog dugodjelujućeg inzulina (Ultratard), ali sa znatno manjim intraindividualnim razlikama u apsorpciji.[80]

Umjetna beta-stanica

Godine 2002. na kongresu Američkog društva za dijabetes (ADA) pokazani su prvi rezultati ispitivanja uređaja sa zatvorenim krugom, koji oponaša funkciju gušterače. Uređaj se sastoji od senzora koji se implantira u cirkulaciju u blizinu desnog atrija (određuje glukozu elektrokemijskom enzimatskom metodom) spojenog s implantabilnom inzulinskom pumpom. Uređaj je ispitivan u Lapeyronie Hospital u Francuskoj. Senzor je ispitivan 6 mjeseci i pokazao je dobru korelaciju s vrijednostima glukoze u kapilarnoj krvi (kumulativna r-vrijednost 0,83–0,93). Cijeli zatvoreni sistem za sada je testiran u kraćim periodima (dva dana). Rezultati su pokazali bolju kontrolu glikemije (50% više vremena trajanja idealnih vrijednosti glikemije 3,9–6,8 mmol/1 nego kod intenzivirane terapije) i redukciju broja hipoglikemija za više od 50%.[81]

Zaključak

Napredak u farmakologiji omogućio je primjenu inzulina s novim farmakokinetskim i farmakodinamskim svojstvima. Edukacija i samokontrola ostaju i dalje važni čimbenici u uspješnom liječenju osoba sa šećernom bolesti, ali u osoba koje primaju inzulin sada postoje veće mogućnosti prilagođavanja liječenja bolesniku i njegovim potrebama, a ne samo prehrane i tjelovježbe farmakokinetskim svojstvima inzulinskog pripravka. Zahvaljujući tomu, danas gotovo svaka osoba sa šećernom bolesti koja se liječi inzulinom može dobiti terapijsku shemu pojedinačno prilagođenu njezinim potrebama, koja će joj omogućiti dovoljno dobru i striktnu regulaciju glikemije, smanjiti rizik od kroničnih komplikacija, i to sve uz najmanji mogući rizik od pojavljivanja hipoglikemija i odgovarajuću kvalitetu života.

LITERATURA

1. *Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U*. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;303:1313–8.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment od diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977–86.
3. *Pampanelli S, Fanelli C, Lalli C i sur*. Long-term intensive insulin therapy in IDDM: effects on HbA1c, risk for severe and mild hypoglycaemia, status of counterregulation and awareness of hypoglycaemia. Diabetologia 1996;39:677–86.
4. *Zinman B*. The physiological replacement of insulin: an elusive goal. N Engl J Med 1989;321:363–70.
5. *Brange J, Owens DR, Kang S, Volund A*. Monomeric insulins and their experimental and clinical implications. Diabet Care 1990;13:923–54.
6. *Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen Ai sur.* Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. Diabetes 2000;49:999–1005.
7. *Hansen BF, Danielsen GM, Drejer K*. Sustained signalling from the insulin receptor after stimulation with insulin analogues exhibiting increased mitogenic potency. Biochemical Journal 1996;315:271–9.
8. *Jørgensen LN, Dideriksen LH, Drejer K*. Carcinogenic effect of human insulin analogue B10Asp in female rats. Diabetologia 1992;35:A3.
9. *Heise T, Heinemann L*. Rapid and long-acting analogues as an approach to improve insulin therapy: an evidence-based medicine assessment. Current Pharmaceutical Design 2001;7:1303–25.
10. *Kang S, Brange J, Birch A*. Subcutaneous insulin absorption explained by insulin's physicochemical properties. Evidence from absorption studies of soluble human insulin and insulin analogues in humans. Diabetes Care 1991;14:942–8.
11. *Hildebrandt P, Sejrsen P , Nielsen SL*. Diffusion and polymerisation determine the insulin absorption from subcutaneous tissue in diabetic patients. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 1985;45:685–90.
12. *Barnett AH, Owens DR*. Insulin analogues. Lancet 1997;349:47–51.
13. *Heinemann L, Heise T, Jorgensen LN, Starke AAR.* Action profile of the rapid acting insulin analogue: human insulin B28Asp. Diabet Med 1993; 10:535–9.
14. *Miličević Z, Profozić V, Wyatt J i sur*. Intramuscular injection of insulin lispro or soluble human insulin; pharmacokinetics and glucodynamics in Type 2 diabetes. Diabetic medicine 2001;18:562–6.
15. *Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodworth JR*. [LYS(B28)PRO (B29)]-Humaninsulin, a rapidly adsorbed analog of human insulin. Diabetes 1994;43:396–402.
16. *Heinemann L, Heise T, Wahl LC*. Prandial glycaemia after a carbohydrate-rich meal in type I diabetic patients: using the rapid acting insulin analogue [Lys(B28, Pro(B29)] human insulin. Diabetic Medicine 1996; 13:625–9.
17. *Pampanelli S, Torlone E, Lalli C i sur.* Improved postprandial metabolic control after subcutaneous injection of a short-acting insulin analog in IDDM of short duration with residual pancreatic beta-cell function. Diabetes Care 1995;18:1452–9.
18. *Anderson JH, Brunelle RL, Keohane P*. Mealtime treatment with insulin analogue improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Archives of Internal Medicine 1997;157:249–1255.
19. *Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA*. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. Clinical Therapeutics 1997;19:62–72.
20. *Holleman F, Schmitt H, Rottiers R*. Reduced frequency of severe hypoglycaemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. Diabetes Care 1997;20:1827–32.
21. *Ahmed AB, Home PD*. Optimal provision of daytime NPH insulin in patients using the insulin analog lispro. Diabetes Care 1998;21:1707–13.
22. *Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P*. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analogue lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. Diabetes Care 1999;22:468–77.
23. *Gale EA*. A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with Type 1 diabetes on intensified insulin therapy. Diabetic Medicine. 2000;17:209–14.
24. *Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A*. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Funagata Diabetes Study. Diabetes Care 1999;22:920–4.
25. *Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Chitson P, Zimmet PZ*. Isolated postchallenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. Diabetologia 1999;42:1050–4.
26. *de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG i sur.* Hyperglycaemia is associated with allcause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. Diabetologia 1999;42:926–31.
27. *Barren-Connor E, Ferrara A.* Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men: the Rancho Bernardo Study. Diabetes Care 1998;21:1236–9.
28. *Hanefeld M, Fischer S, Julius U i sur.* Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. Diabetologia 1996;39:1577–83.
29. *Torlone E, Pampanelli S, Lalli C et al*. Effects of short-acting insulin analogue [LYS(B28), PRO(B29)] on post-prandial blood glucose control in IDDM. Diabet Care 1996;19:945–52.
30. *Del Sindaco P, Ciofetta M, Lalli C i sur.* Use of the short-acting insulin analogue lispro in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus: importance of appropriate replacement of basal insulin and time-interval injection-meal. Diabet Med 1998;15:592–600.
31. *Ebeling P, Jansson P, Smith U, Lalli C, Bolli GB, Doivisto VA.* Strategies toward improved control during insulin lispro therapy in IDDM. Diabetes Care 1997;20:1287–9.
32. *Yki-Jarvinen H, Ziemen M, Dressler A, HOE 901/3002 Study Group.* Less nocturnal hypoglycemia and better post-dimer glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. Diabetes Care 2000;23: 1130–6.
33. *Kitzmiller JL, Main E, Ward B, Theiss T, Peterson DL*. Insulin lispro and the development of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy. Diabetes Care 1999; 22:874–5.
34. *Lindholm A, Jacobsen LV.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart. Clinical Pharmacokinetics 2001;40:641–59.
35. *Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P*. Improved glycemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. UK Insulin Aspart Study Group. Diabetes Care 1998;21:1904–9.
36. *Tamás GY, Marre M, Astorga R*. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised

multinational study. Diabetes Research and Clinical Practice 2001;54: 105–14.
37. *Lindholm A, McEwen J, Riis AP*. Improved postprandial glycemic control with insulin aspart. A randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes. Diabetes Care 1999;22:801–5.
38. *Raskin P, Guthrie RA, Leiter L*. Use of insulin aspart, a fast-acting analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2000;23:583–8.
39. *Home PD, Lindholm A, Riis A*. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. Diabetic Medicine 2000;17:762–70.
40. *Rakatzi I, Ramrath S, Ledwig D i sur.* A novel insulin analog with unique properties: LysB3,G1uB29 insulin induces prominent activation of insulin receptor substrate 2, but marginal phosphorylation of insulin receptor substrate 1. Diabetes 2003;52:2227–38.
41. *Becker RHA, Frickl AD, Wessels DH, Scholtz HE*. Evaluation of the pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of insulin glulisine – a novel, rapid-acting, human insulin analogue. Diabetologia 2003;46:A-268.
42. *Jehle PM, Micheler C, Jehle DR*. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) in pens. Lancet 1999;354:1604–7.
43. *Binder C*. Absorption of injected insulin. Acta Pharmacol Toxicol 1969; 27(Suppl. 2):1–84.
44. *Lauritzen T, Pramming S, Deckert T, Binder C*. Pharmacokinetics of continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetologia 1983;24:326–9.
45. *Lauritzen T, Faber OK, Binder C*. Variation in insulin absorption and blood glucose concentration. Diabetologia 1979;17:291–5.
46. *Lauritzen T, Pramming S, Gale EAM, Deckert T, Binder C*. Absorption of isophane (NPH) insulin and its clinical implications. BMJ 1982;285: 159–62.
47. *Hildebrandt P, Berger A, Volund A, Kuhl C*. The subcutaneous absorption of human and bovine ultralente insulin formulations. Diabet Med 1985; 2:355–9.
48. *Francis AJ, Harming I, Alberti KGMM*. Human ultralente insulin: a comparison with porcine lente insulin as a twice daily insulin in insulin-dependent diabetic patients with fasting hyperglycaemia. Diabetes Res Clin Pract 1986;3:263–8.
49. *Heinemann L, Richter B*. Clinical pharmacology of human insulin. Diabetes Care 1983;16(Suppl. 3):90–100.
50. *Lorenz RA, Santiago JV, Siebert C, Cleary PA, Heyse S*. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. Am J Med 1991;90:450–9.
51. *Bendtson I*. Nocturnal hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Dan Med Bull 1995;42:269–84.
52. *Bolli GB, Owens DR*. Insulin glargine. Lancet 2000;356:443–5.
53. *Dreyer M, Pein M, Schmidt Chr, Heidtmann B, Schlunzen M, Rosskamp D*. Comparison of the pharmacokinetics/dynamics of Gly(A21)-Arg(B31, B32)-human-insulin (HOE7IGT) with NPH-insulin following subcutaneous injection by using euglycaemic clamp technique (Abstract). Diabetologia 1994;37(Suppl. 1):A78.
54. *Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL i sur.* Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. Diabetes Care 2000;23:639–43.
55. *Raskin P, Halle J-P, Klaff L, Donley D, Bergenstal R, Mecca T*. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2000;23:1666–71.
56. *Schoenle E, HOE 901/3003 Study Group*. Insulin glargine (HOE 901) lowers fasting blood glucose in children with type I diabetes mellitus without increasing the risk of hypoglycemia (abstract). Diabetologia 1999; 42(suppl 1):A235.
57. *Rosenstock J, Donley DW, Schwartz SL, Edwards MB, Clark CM Jr, Park GD*. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. Diabetes Care 2001;24:631–6.
58. *Hamilton-Wessler M, Ader M, Dea M*. Mechanism of protracted metabolic effects of fatty acid acylated insulin, NN304, in dogs: retention of NN304 by albumin. Diabetologia 1999;42:1254–63.
59. *Brunner GA, Sendhofer G, Wutte A*. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of long-acting insulin analogue NN304 in comparison to NPH insulin in humans. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes 2000;108:100–5.
60. *Kurtzhals P, Havelund S, Jonassen I, Markussen J*. Effect of fatty acids and selected drugs on the albumin binding of a long-acting, acylated insulin analogue. Journal of Pharmaceutical Sciences 1997;86:1365–8.
61. *Strange P, McGill J, Mazzeo M*. Reduced pharmacokinetic variability of a novel, long-acting insulin analog. Diabetes 1999;48:A103.
62. *Hamilton-Wessler M, Buchanan TA, Haahr H*. Suppression of splanchnic glucose production by insulin detemir in humans reflects change in NEFA availability. Diabetologia 2001;44:A207.
63. *Hordern V, Wright J, Umpleby M*. Stable isotope studies show effect of insulin detemir and NPH on hepatic glucose output and peripheral glucose uptake after subcutaneous administration in healthy subjects. Diabetes 2001;50:A504.
64. *Metelko Z*. Rational insulin treatment in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetologia Croatica 1992;21:43–58.
65. *Weyer C, Heise T, Heinemann L*. Insulin aspart in a 30/70 premixed formulation. Pharmacodynamic properties of a rapid-acting insulin analogue in stable mixture. Diabetes Care 1997;20:1612–4.
66. *Malone J K, Yang H, Woodworth JR*. Humalog Mix25 offers better mealtime glycaemic control in patients with type 1 or type 2 diabetes. Diabetes & Metabolism 2000;26:481–7.
67. *Roach P, Strack T, Arora V, Zhao Z*. Improved glycaemic control with the use of self-prepared mixtures of insulin lispro and insulin lispro protamine suspension in patients with types 1 and 2 diabetes. International Journal of Clinical Practice 2001;55:177–82.
68. *Jacobsen LV, Sogaard B, Riis A*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart. European Journal of Clinical Pharmacology 2000;56:399–403.
69. *Boehm BO, Home PD, Behrend C, Kamp NM, Lindholm A*. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in Type 1 and Type 2 diabetic patients. Diabetic Medicine 2002;19:393–9.
70. *Herz M, Profozić V, Arora V i sur.* Effects os a fixed mixture of 25% insulin lispro and 75% NPL on plasma glucose during and after moderate physical exercise in patients with type 2 diabetes. Current medical Research & Opinion 2002;18:188–193.
71. *Kapitza C, Arbit E, Abbas R i sur.* Oral Insulin: Proof of Concept in Type 2 Diabetic Patients. American Diabetes Association's 63rd Scientific Sessions, Abstract No 159-OR. Available from: http://www.diabetes.org/am03/.
72. *Kidron M, Goldberg M, Dinh S, Arbit E, Bar-On H*. Safety of Orally Administered Insulin/4-CNAB at Bedtime. American Diabetes Association's 63rd Scientific Sessions, Abstract No 12-LB. Available from: http://www.diabetes.org/am03/.
73. *Kipnes M, Dandona P, Tripathy D, Still JG, Kosutic G*. Control of postprandial plasma glucose by an oral insulin product (HIM2) in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2003;26:421–6.
74. *Moth P, Mihic M, Lewin A*. The evolving role of oral insulin in the treatment of diabetes using a novel RapidMist System. Diabetes/Metabolism Research Reviews 2002;18:538–42.
75. *Cefalu WT, Skyler JS, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng S, Gelfand RA.* Inhaled Insulin Study Group. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus.nnals of Internal Medicine 2001;134:203–7.
76. *Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA i sur*. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. Lancet 2001;357:331–5.
77. *Kapitza C, Hompesch M, Thomsen LK, Heise T.* Intra-Subject Variability of Pulmonary Insulin via the AERxreg Insulin Diabetes Management System Versus Subcutaneous Insulin. Diabetes 2002;51:A103.
78. *Hermansen K, ROumlNnemaa T, Petersen Ah, Adamson U*. Intensive Treatment with Pulmonary Insulin Using the AERxreg Insulin Diabetes Management System – A Proof of Concept Trial in Type 2 Diabetic Patients. Diabetes 2002;51:A48.
79. *Smith AM, Woods TJ, Williams DJ, Delcher HK, Eppstein JA, Mcrae MS*. Transdermal Basal Insulin Delivery through Micropores. Diabetes 2002;51:A47.
80. *Cevc G*. Transdermal Drug Delivery of Insulin with ultradeformable Carriers, Transfersomes. Clinical Pharmacokinetics 2003;42:461–74.
81. *Renard E, Shah R, Miller M i sur.* Accuracy of Real-Time Blood Glucose Measurement by Long-Term Sensor System Allows Automated Insulin Delivery in Diabetic Patients. Diabetes 2002;51:A126.

NOVIJE SPOZNAJE O FIZIOLOŠKIM SVOJSTVIMA I UČINCIMA BUBREŽNOG DOPAMINA

RECENT ASPECTS OF PHYSIOLOGICAL FEATURES AND EFFECTS OF RENAL DOPAMINE

MIRA ĆUK, ĐURO ĆUK, ŠTEFICA DVORNIK,
OZREN MAMULA, MARIJA MATANIĆ MANESTAR*

Deskriptori: Dopamin – fiziologija; Bubreg – fiziologija; Dopaminski receptori – fiziologija; Prijenos signala; Natriureza; Krvni tlak

Sažetak. Tijekom posljednjih desetak godina pouzdano je utvrđeno da dopamin, klasični neurotransmiter središnjeg i perifernoga živčanog sustava, djeluje također poput autokrinog, parakrinog i/ili endokrinog čimbenika perifernih, izvanživčanih tkiva. Svrha je ovoga rada prikazati neke novije spoznaje o fiziološkim svojstvima i učincima dopamina bubrežnog podrijetla. Bubrežni dopamin stvara se u epitelnim stanicama proksimalnih tubula. Novostvoreni se dopamin izlučuje iz tih stanica prolazeći kroz apikalni stanični rub i bazolateralnu membranu. Dopamin izaziva svoje unutarbubrežne učinke podražujući specifične membranske receptore različito izražene duž nefrona i drugih strukturnih komponenata bubrežnog tkiva. Ti su receptori razdijeljeni u pet tipova. D1 i D5-receptori potiču, a D2, D3 i D4-receptori koče aktivnost adenilil ciklaze. Bubrežni dopamin sudjeluje u održavanju ravnoteže elektrolita i vode regulirajući njihovo izlučivanje. To se ostvaruje njegovim djelovanjem na bubrežnu hemodinamiku i tubularni epitelni transport. Važnost bubrežnog dopamina kao natriuretičkog hormona proistječe iz njegove sposobnosti kočenja aktivnosti većine natrijskih prenositelja (Na^+K^+ATPaza, Na^+/H^+-razmjenjivač) u cjelokupnom nefronu. Brojna klinička i animalna, eksperimentalna istraživanja pokazuju da dopamin koordinira učinke antinatriuretičkih i natriuretičkih čimbenika te tako upućuje na to da je intaktni bubrežni dopaminski sustav posebice važan pri održavanju homeostaze soli i krvnoga tlaka. Retencija soli uzrokuje porast bubrežnoga dopaminskog tonusa. Ta je funkcija, zbog smanjenog stvaranja dopamina u bubregu i/ili poremećenog funkcijskog združivanja D1-receptora i G-proteina, narušena u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom i stanovitim animalnim modelima genetičke hipertenzije. Bolje poznavanje molekularnih promjena u tim poremećajima pridonijet će sigurno razvoju specifičnih dijagnostičkih i terapijskih pristupa u esencijalnoj, kao i u sekundarnim oblicima hipertenzije.

Descriptors: Dopamine – physiology; Kidney – physiology; Receptors, dopamine – physiology; Signal transduction; Natriuresis; Blood pressure

Summary. During the past decade, it has become evident that dopamine acts not only as a classical neurotransmitter in the central and peripheral nervous system but also as an autocrine, paracrine and/or endocrine substance in peripheral, non-neuronal tissues. This work is aimed to review some of the recent aspects related to the physiological features and effects of renal origin dopamine. Renal dopamine is synthesized in the proximal tubule epithelial cells. Newly formed dopamine leaves the cellular compartment by crossing the apical cell border and the basolateral membrane side. Dopamine exerts its intrarenal action *via* specific cell surface receptors, differentially expressed along the nephron and other structural components of renal tissue. These receptors have been classified into five types. D1 and D5 receptors are linked to stimulation, while D2, D3 and D4 receptors are linked to inhibition of adenylyl cyclase. Renal dopamine affects electrolyte and fluid balance by regulation of renal excretion of electrolytes and water through actions on renal hemodynamics and tubular, epithelial transport. The importance of intrarenally produced dopamine as a natriuretic hormone is reflected by its capacity to inhibit the majority of sodium transporters (Na^+K^+ATPase, Na^+/H^+-exchanger) in the entire nephron. Numerous clinical and animal, experimental observations suggest that dopamine coordinates the effects of antinatriuretic and natriuretic factors and indicate that the intact renal dopamine system is of major importance for maintenence of sodium homeostasis and systemic blood pressure. Sodium retention leads to an increase in renal dopamine tonus. This function is, due to deficient renal dopamine production and/or a D1 receptor G-protein coupling defect, lost in human essential hypertension and in some animal models of genetic hypertension. A better knowledge of molecular bases of these changes may contribute to the development of specific diagnostic and therapeutic approaches in essential as well as secondary forms of hypertension.

Liječ Vjesn 2004;126:147–155

Dopamin (DA) biološki je aktivan monoamin koji, zajedno sa svojim pretečnim molekulama, biosintetskim i metaboličkim enzimima, membranskim prenositeljima te specifičnim receptorima, čini dopaminski sustav. U brojnim se *in vivo* i *in vitro* istraživanjima već odavno, međutim, nazrijeva da je taj sustav podijeljen u dva, anatomski i funkcionalno, različita dijela. Tako se dopaminski sustav unutar središnjega živčanog sustava ubraja u prvi, središnji dio. Drugomu perifernom dijelu, pripada dopaminski sustav zamiješen u tkivima izvan središnjega živčanog sustava.[1–5] Prema uvriježenu mišljenju, u središnjem dijelu dopaminskog sustava DA se stvara u neuronskim skupinama mezencefalona (A8-A10), diencefalona (A11-A14), preoptičkog područja (A15), njušne lukovice (A16) i mrežnice (A17). Osim djelovanja poput pretečne molekule, iz koje se, uz pomoć dopamin-β-hidroksilaze (engl. *dopamine-β-hydroxylase,* DBH) te feniletanolamin-N-metiltransferaze (engl. *phenylethanolamine-N-methyltransverase,* PNMT), stvaraju noradrenalin (NA) i/ili adrenalin (A), svojim klasičnim, neurotransmiterskim učincima središnji DA sudjeluje u mehanizmima koji nadziru motoričku aktivnost, kognitivne funkcije te ponašanje. Djelujući pak poput neuroendokrinog čimbenika koji koči prolaktin (engl. *prolactin inhibiting factor,* PIF), središnji DA sudjeluje i u hipotalamičkome nadzoru toničkog oslo-

* **Zavod za fiziologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci** (prof. dr. sc. Mira Ćuk, dr. med.), **Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinički bolnički centar Rijeka** (prim. Đuro Ćuk, dr. med.; Ozren Mamula, dr. med.), **Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Rijeka** (doc. dr. sc. Štefica Dvornik, dipl. ing. med. biokem.), **Zavod za anesteziologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Rijeka** (mr. sc. Marija Matanić Manestar, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Ćuk, Zavod za fiziologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Branchetta 22, 51000 Rijeka
Primljeno 26. srpnja 2003., prihvaćeno 12. veljače 2004.

bađanja prolaktina iz adenohipofize. Narušeno djelovanje središnjeg DA etiološki je udruženo s razvojem, primjerice, ekstrapiramidalnih neurodegenerativnih bolesti *(Parkinson),* shizofrenije, *Touretteova* sindroma te hiperprolaktinemije.[1,2,6–9] U perifernom dijelu dopaminskog sustava DA se stvara i u neuronima perifernoga živčanog sustava (autonomni gangliji, srž nadbubrežne žlijezde, karotidna tjelešca) i u stanicama izvanživčanih tkiva (bubreg, želudac, egzokrini dio gušterače). Djelovanje perifernog, posebice izvanživčanog DA slabije je obrazloženo. Čini se da svojim autokrinim, parakrinim te, moguće, endokrinim učincima periferni, izvanživčani DA sudjeluje, primjerice, u nadzoru elektrolitskog sastava i volumena tjelesnih tekućina, sistemskoga krvnog tlaka te sekrecijskih, reapsorpcijskih i/ili cjelidbenih procesa sluznice probavnog trakta.[3–5,10–15] Svrha je ovoga rada prikazati novije spoznaje o fiziološkim svojstvima i učincima perifernog, izvanživčanog DA bubrežnog podrijetla. Te spoznaje nedvojbeno pridonose boljemu razumijevanju nekih poremećaja protjecanja krvi kroz bubrežno tkivo, prometa natrija s ekspanzijom izvanstanične tekućine i volumena cirkulirajuće krvi te lučenja i djelovanja tubuloaktivnih i/ili vazoaktivnih čimbenika s lokalnim i sistemskim promjenama tonusa arteriola, uključenih, primjerice, u razvoj hipertenzije i pridruženih joj patoloških stanja.[12–14,16–22]

Stvaranje dopamina u stanicama proksimalnih tubula nefrona

U bubrežnom tkivu DA se stvara iz plazmatskog L-3,4-dihidroksifenilalanina (engl. *L3,4-dihydroxyphenylalanine,* L-DOPA). Prolazeći glomerularnim kapilarama, ta se molekula slobodno filtrira kroz glomerularnu membranu. Iz glomerularnog filtrata ona se, uz pomoć natrij-ovisnog unositelja apikalne membrane, unosi u stanice proksimalnih tubula. U svojem citosolu te stanice sadržavaju obilnu količinu dekarboksilaze L-aromatskih aminokiselina (engl. *aromatic acid decarboxylase,* AADC). Stoga, uz pomoć AADC, brzom dekarboksilacijom unijete L-DOPA, u njima nastaje DA.[10–13,16,21,23] Raspoloživost L-DOPA sigurno je »usko grlo« pri stvaranju DA u citosolu tubularnih stanica. Referentna vrijednost njezine koncentracije u plazmi odraslih, zdravih osoba, relativno je visoka i iznosi 9 nmol/L (1500 pg/ml).[10–13,16,21,23,24] Stvaranje DA u stanicama proksimalnih tubula nadziru i drugi endogeni (adenozin, glukokortikoidi, tiroksin, simpatička aktivnost) i/ili egzogeni čimbenici. Tako unos hrane bogate proteinima te, posebice, opterećenje solju, značajno povećavaju stvaranje DA. To pospješuje i primjena *gludope* (engl. *γ-L-glutamyl-L-DOPA*), koja se uz pomoć γ-glutamiltranspeptidaze (engl. *γ-glutamyltranspeptidase,* γ-GT), smještene na apikalnoj membrani stanica proksimalnih tubula, pretvara u L-DOPA.[13,16,21,25–29] Narušeno stvaranje DA u stanicama proksimalnih tubula nefrona udruženo je, vjerojatno, s razvojem hipertenzije. To potkrjepljuju brojni podaci dobiveni ponajprije u genetičkim modelima animalne hipertenzije, poput spontano hipertenzivnih štakora (engl. *spontaneously hypertensive rats,* SHR) i/ili štakora s hiporeninemičnom esencijalnom hipertenzijom, osjetljivim na sol (engl. *Dahl salt-sensitive rats, Dahl* SSR).[12–14,16–21] Smanjeno stvaranje DA u bubrežnoj kori utvrđeno je i pri novijim ispitivanjima *Wistar-Kyoto* štakora, tretiranih *streptozotocinom* te posljedično razvijenim inzulin-ovisnim dijabetes melitusom (engl. *insulin-dependent diabetes mellitus,* IDDM).[30]

Lučenje dopamina iz stanica proksimalnih tubula nefrona

Premda način pohrane novostvorenog DA u stanicama proksimalnih tubula nefrona nije u cijelosti obrazložen, poznato je da se jednim dijelom iz njih luči, a preostalim postaje podložan brzoj metaboličkoj degradaciji. Tako se, uz pomoć monoaminooksidaze-A (engl. *monoaminoooxidase,* MAO-A), novostvoreni DA obilno deaminira u 3,4-dihidroksifenilacetilnu kiselinu (engl. *3,4-dihydroxyphenylacetic acid,* DOPAC), a uz pomoć katekol-O-metil-transferaze (engl. *catechol-O-methyltransferase,* COMT) tek neznatno metilira u 3-metoksitiramin (engl. *3-methoxytyramine,* 3-MT). Iz tih se razgradnih molekula djelomice stvara homovanilična kiselina (engl. *homovanillic acid,* HVA) koja se, uz DOPAC i 3-MT, potom oslobađa u lumen tubula.[10–13,16,21,31]

Svojim lučenjem kroz apikalnu, četkastu membranu tubularnih stanica, novostvoreni DA ulazi u lumen tubula te u njemu djeluje poput autokrinog i/ili parakrinog čimbenika. Uz DOPAC, 3-MT i/ili HVA, glomerularnim filtratom prispijeva potom u mokraću. Referentna vrijednost DA u mokraći odraslih, zdravih, normotenzivnih osoba iznosi 200 μg na 24 sata. Ta je vrijednost u bolesnika s hiporeninemičnom, esencijalnom hipertenzijom, u usporedbi s normoreninemičnim, normotenzivnim osobama, smanjena. Smanjena količina DA zamijećena je i u mokraći bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom te kongestivnim zatajenjem srca.[10–13,16–21,24,31–33]

Lučenjem kroz bazolateralnu membranu tubularnih stanica novostvoreni DA dospijeva u mikrookolišne, intersticijske prostore te u njima djeluje poput autokrinog i/ili parakrinog čimbenika. Jednim dijelom, novostvoreni se DA iz tih prostora, uz pomoć organskih kationskih unositelja (engl. *organic cation transporters,* OCTs) učvršćenih u bazolateralnoj membrani, ponovno unosi u stanice proksimalnih tubula. To pridonosi prostornom ograničavanju djelovanja, odnosno klirensu DA u intersticijskoj tekućini bubrežnog parenhima. Drugim dijelom, novostvoreni DA iz intersticijskih prostora, putem peritubularnih kapilara, vjerojatno izravno ulazi u vensku krv te sistemski krvotok i/ili se pak slijeva u limfne drenažne žile kojima neizravno ulazi u cirkulaciju. Čini se stoga da, uz DA podrijetlom iz perifernih živčanih tkiva te nekih izvanživčanih, izvanbubrežnih tkiva, i DA bubrežnog podrijetla pridonosi ukupnoj količini cirkulacijskog DA. Tako, pristižući plazmom do ciljnih stanica, u njima, možda, djeluje poput endokrinog čimbenika.[10–13,16,21,23,31,34] Od prije mnogo vremena sigurno je, naime, utvrđeno da, poput drugih katekolamina, DA cirkulira u plazmi. Njegov je biološki poluživot, međutim, veoma kratak i iznosi približno jednu minutu. DA se iz plazme, uz pomoć membranskih unositelja, brzo unosi u stanice različitih tkiva (noradrenalinski neuroni i glija-stanice simpatičkih ganglija, endotelne stanice plućnih kapilara, hepatociti, stanice sluznice crijeva, miociti atrija i ventrikula srca, glatke mišićne stanice stijenke krvnih žila) i/ili se metabolički degradira. Uz MAO, COMT i DBH u metaboličkoj degradaciji plazmatskog DA sudjeluju i drugi enzimi. U njih se ubrajaju sulfotransferaze te eritrocitne glukuronidaze. Tako sulfokonjugacijom nastaje DA-sulfat, a glukurokonjugacijom DA-glukuronid.[5,10,11,31–37] Bazalna razina ukupnog DA u plazmi odraslih, zdravih osoba, određena radioenzimskim tehnikama i/ili visoko učinkovitom tekućom kromatografijom (engl. *high performance liquid chromatography,* HPLC) s elektrokemijskom detekcijom, ekvivalentna je koncentraciji A te iznosi približno 135-270 pmol/L (25–50 μg/ml). U humanoj se plazmi razlikuju pretežito dva metabolička oblika DA, slobodan, nekonjugirani DA te DA-sulfat. Drži se da je slobodan DA biološki aktivna molekula, koja predstavlja tek 2% od ukupne količine plazmatskog DA. Suprotno tomu, DA-sulfat je biološki inaktivna molekula koja predstavlja 98% od ukupne količine plazmatskog DA.[5,6,25,32,35–41]

Način djelovanja bubrežnog dopamina u ciljnim stanicama

Poput središnjeg te perifernog DA živčanog podrijetla i izvanživčani, bubrežni DA izaziva svoje biološke učinke vežući

se sa specifičnim, u plazmatskoj membrani ciljnih stanica učvršćenim, receptorima. Ti su receptori razdijeljeni u dvije skupine. U prvu se ubrajaju dopamin-1 (D1) i dopamin-5 (D5) receptori, dok drugoj pripadaju dopamin-2 (D2), dopamin-3 (D3) te dopamin-4 (D4) receptori.[1,2,13,16,18,21]

Raspon koncentracija unutar kojega se endogeni DA veže za svoje receptore nalazi se od niskih nanomolarnih do niskih mikromolarnih vrijednosti. Te se vrijednosti, pri bazalnim uvjetima, dosežu lokalno, primjerice, u bubrežnom tkivu. To je različito pikomolarnim vrijednostima DA utvrđenim, pri bazalnim uvjetima, u plazmi. Valja naglasiti da se u stanjima (uspravan položaj tijela, dugotrajno stajanje, tjelesni napor, različiti oblici emocionalnoga stresa, šok, hipoglikemija, uzimanje većih količina soli) koja povećavaju njegovu lokalnu, tkivnu i/ili sistemsku, plazmatsku koncentraciju, endogeni DA veže i s α_1, α_2 i/ili β_1-adrenergičnim te sa serotoninskim receptorima. Slični se učinci postižu i farmakološki visokim koncentracijama, egzogenog, terapijski primijenjenoga DA.[42–46]

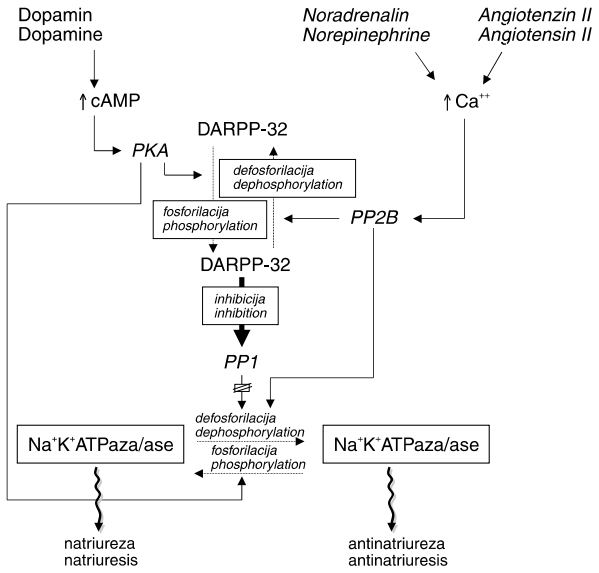
Rasprostranjenost i izražaj dopaminskih receptora u stanicama bubrežnog tkiva

Uz pomoć, primjerice, *western-blotting* (engl. *blot,* mrlja) analize, metode lančane reakcije polimerazom (engl. *polymerase chain reaction,* PCR) i/ili lančane reakcije polimerazom s obrnutom transkripcijom (engl. r*everse transcriptase-polymerase chain reaction,* RT-PCR) te imunocitokemijske tehnike sa specifičnim poliklonskim protutijelima, rasprostranjenost i izražaj dopaminskih receptora, i u stanicama bubrežnog i izvanbubrežnih, perifernih tkiva ljudi i/ili eksperimentalnih životinja (štakor, miš), dobro je istražena.[5,10–16] Tako su, primjerice, u bubrežnom tkivu D1 i D5-receptori zamijećeni na apikalnoj i bazolateralnoj membrani tubularnih stanica. Njihov je izražaj, međutim, značajno veći u stanicama proksimalnog tubula negoli u Henleovoj petlji (medularni, uzlazni debeli dio), distalnom tubulu te sabirnoj cijevi. Posebice valja istaknuti da je u stanicama proksimalnih tubula izražaj D1-receptora značajno veći u odnosu na D5-receptore. Osim D1 i D5-receptora u bazolateralnoj membrani stanica proksimalnih tubula zamijećeni su i D2, D4 te, u velikom broju, D3-receptori, a u bazolateralnoj membrani stanica sabirnih (kortikalnih te medularnih) cijevi, zastupljeni su, pak, u velikom broju i D4-receptori.[13,14,16,21,22,31] Osim u tubularnim, D1, D3 te D4-receptori zamijećeni su u mezangijskim, glomerularnim te jukstaglomerularnim stanicama. Usto D1 i D5-receptori se nalaze, pored receptora za druge vazoaktivne čimbenike poput, primjerice, α te β-adrenergičnih agonista, angiotenzina II (Ang II), acetilkolina, serotonina (engl. *5-hydroxy tryptamine,* 5-HT), histamina i/ili bradikinina, u membranama glatkih mišićnih stanica renalnih arterija. Oni su u posebice velikom broju izraženi u otporničkim žilama bubrega. U endotelnim stanicama te u sloju adventicije tih žila utvrđeni su i D2, D3 te D4-receptori. Nazočnost DA-receptora utvrđena je i u presinaptičkim membranama simpatičkih, postganglijskih živčanih završetaka koji inerviraju različita područja bubrežnog parenhima.[13,14,16,21,22,31,44–50]

Signalni putovi i učinak D1 i D5-receptora

D1 i D5-receptori sastavljeni su od sedam transmembranskih domena povezanih izvanstaničnim i unutarstaničnim petljama. Ti su receptori funkcionalno združeni s heterotrimernim, stimulacijskim G-proteinima (engl. *G-protein coupled receptor,* GPCR) koji ih posrednički vežu s različitim unutarstaničnim efektorskim čimbenicima.[13,16,21,44,45,51–53]

Uvriježeni unutarstanični signalni put D1 i D5-receptora je put adenilil ciklaze (engl. *adenylyl cyclase,* AC) (slika 1). Aktivacijom AC pospješuje se razgradnja adenozin trifosfata (engl.



Slika 1. *Unutarstanični signalni put D1 i D5-receptora u stanicama proksimalnih tubula (za pojedinosti vidi tekst)*

Figure 1. *Intracellular signaling pathway of D1 and D5 receptors in the proximal tubular cells (for details see the text)*

adenosine triphosphate, ATP) te stvaranje i unutarstanična razina cikličnog adenozin monofosfata (engl. *cyclic adenosine monophosphate,* cAMP). cAMP se veže s protein kinazom A (engl. *protein kinase A,* PKA) te, izazivajući disocijaciju regulacijske i katalitične podjedinice, potiče njezinu učinkovitost. Aktivirana katalitična podjedinica PKA, pospješujući izravno fosforilaciju svojih ciljnih, specifičnih proteinskih supstrata, izaziva brojne, krakoročne učinke. Na taj se način, primjerice, u bazolateralnim membranama tubularnih stanica, izravno pospješuje fosforilacija te kratkoročna, reverzibilna inhibicija natrijsko-kalijske crpke (engl. *Na^+K^+ adenosine triphosphatase,* Na^+K^+ATPaza). Valja naglasiti, međutim, da u stanicama proksimalnih tubula, aktivirana katalitična podjedinica PKA pospješuje kratkoročnu inhibiciju Na^+K^+ATPaze i neizravnim putem izazivajući, primjerice, fosforilaciju i aktivaciju specifičnog, DA-om i cAMP-om reguliranog fosfoproteina-32 (engl. *dopamine-adenosine-monofophosfate regulated phosphoprotein-32,* DARPP-32). DARPP-32 je, naime, snažni, specifični inhibitor protein fosfataze-1 (engl. *protein phosphatase-1,* PP1). PP1 uobičajeno izaziva defosforilaciju te aktivaciju Na^+K^+ATPaze. Stoga aktivirani DARPP-32 inhibirajući PP1 sprječava zapravo defosforilaciju te, na taj način, usporava aktivaciju Na^+K^+ATPaze. U citosolu tubularnih stanica DARPP-32 se defosforilira te inaktivira s pomoću kalcij-ovisne protein fosfataze-2B (engl. *calcium dependent protein phosphatase-2B,* PP2B), tzv. kalcineurina. Na aktivnost kalcineurina utječe pak unutarstanični Ca^{++} odnosno raznovrsni izvanstanični signali poput onih izazvanih djelovanjem agonista α-adrenergičnih i/ili angiotenzinskih receptora. Ti agonisti povećavaju, naime, koncentraciju Ca^{++} u citosolu i aktiviraju PP2B te, stoga, izazivaju defosforilaciju DARPP-32. Tako, primjerice, NA i AII, s jedne strane, te DA, s druge strane, izazivaju nasuprotne učinke na unutarstanične mehanizme kojima se regulira Na^+K^+ATPaza i, posljedično, izlučivanje Na^+ mokraćom. To će biti nadalje obrazloženo. Aktivirana katalitična podjedinica PKA izaziva i dugoročne učinke. To se, možda ostvaruje neizravnim djelovanjem te podjedinice na deoksiribonukleinsku kiselinu (engl. *deoxyribonucleic acid,* DNA) te promjenu genskog izražaja.[2,13,16,21,42–45,51–55]

Osim puta AC, učinci aktivacije D1 i D5-receptora mogu biti posredovani i drugim signalnim putovima koji ne ovise

izravno o djelovanju cAMP. Tako, primjerice, D1 i D5-receptori pospješuju aktivaciju fosfolipaze C (engl. *phospholipase-C,* PLC). Aktivirana PLC izaziva cijepanje fosfatidilinozitol 4,5-difosfata (engl. *phosphatidylinositol 4,5-biphosphate,* PIP_2) na inozitol 1,4,5-trifosfat (engl. *inositol 1,4,5-triphosphate,* IP_3) i diacilglicerol (engl. *diacylglycerole,* DAG). DAG potom potiče aktivaciju protein kinaze C (engl. *protein kinaase C*, PKC) te njezinu brzu (unutar 20 sekunda) translokaciju, iz citosola u plazmatsku membranu. U plazmatskoj membrani PKC započinje fosforilacijske reakcije koje moduliraju aktivnost brojnih integralnih membranskih proteina. Tako se, vjerojatno, izaziva i inhibicija Na^+K^+ATPaze u tubularnim stanicama nefrona.[13,16,21,44,51–56]

Brojni učinci izazvani podraživanjem D1 i D5-receptora posredovani su i djelovanjem fosfolipaze A2 (engl. *phospholipase A2,* PLA2) te posljedičnim oslobađanjem arahidonske kiseline (engl. *arachidonic acid,* AA) i njezinih metabolita poput 20-hidroksiikozatetraenoičke kiseline (engl. *20-hydroxyeicosatetraenoic acid,* 20-HETE). Poznato je, naime, da aktivacijom klasičnih i/ili novih izooblika PKC, 20-HETE neizravno koči aktivnost Na^+K^+ATPaze. Aktivacija klasičnih PKC izooblika s pomoću 20-HETE, različno njihovoj aktivaciji s pomoću DAG, nije, međutim, ovisna o povećanoj unutarstaničnoj koncentraciji Ca^{++}.[11,13,16,21,44,56,57]

Pri bazalnim uvjetima, većina je D1 i D5-receptora smještena u citosolnom odjeljku tubularnih stanica. Dapače, drži se da je, pri tome, njihovo kruženje iz citosola u staničnu membranu, konstitucijski, veoma sporo. Stoga se ti receptori često nazivaju »tihim« (engl. *silent)* receptorima. Brzina se kruženja D1 i D5-receptora, međutim, tijekom homolognog i/ili heterolognog podraživanja ubrzava. Kruženje prema citoplazmatskoj membrani te učvršćivanje u nju pridonosi njihovoj senzitizaciji, odnosno regulaciji »prema gore« (engl. *up-regulation*). Uobičajeno je, međutim, da podraživanjem GPCR, pa stoga i podraživanjem D1 i D5-receptora, osim prijenosa informacije iz izvanstaničnog mikrookoliša na različite unutarstanične efektorske čimbenike, započinju i procesi koji su uključeni u njihovu povratnu desenzitizaciju te povezivanje sa signalnim putovima neovisnim o heterotrimernim G-proteinima. Pri tome desenzitizacija nastaje zbog odvajanja receptora i funkcionalno združenog mu G-proteina. To je u sprezi s fosforilacijom receptora izazvanom bilo proteinskim kinazama ovisnim o drugom glasniku bilo proteinskim kinazama vezanim uz G-protein (engl. *G-protein coupled receptor kinases,* GRKs). U stanju mirovanja GRKs se uobičajeno nalaze u citosolu i ne izazivaju fosforilaciju receptora. Međutim, tijekom aktivacije GPCR izazvane vezanjem specifičnog mu agonista, dok oslobođena α-podjedinica G-proteina izaziva različite biološke učinke, dotle se βγ-dimer povezuje s GRK te je učvršćuje u citoplazmatsku membranu. Tako GRK specifično fosforilira podraženi, s agonistom povezani, membranski receptor. Fosforilacija receptora izazvana s GRK pospješuje, međutim, i vezanje specifičnog endocitotičnog adaptacijskog proteina (β-arestin). Ta molekula uzrokuje internalizaciju receptora, odnosno njegovu pohranu u vezikule prekrivene klatrinom (endocitoza). Na taj se način vrši regulacija »prema dolje« (engl. *down-regulation*), odnosno desenzitizacija, primjerice, D1 te D5-receptora u epitelnim stanicama tubula nefrona.[13,21,54,58,59]

Učinkovitost D1 i D5-receptora mijenjaju i brojne egzogene molekule. U njih se ubrajaju one koje djeluju poput selektivnih agonista (*fenoldopam, piribedil, ibopamin, SKF 38393, YM 435*) ili selektivnih antagonista (*SCH 23390, SKF 83566, klozapin*). Valja naglasiti da učinkovitost D1 i D5-receptora mijenjaju i tzv. *antisense* oligonukleotidi. To su sintetičke jednolančane DNA, koje sadržavaju sekvencije komplementarne specifičnom genu. Sintetički se oligonukleotidi lijepe za neke dijelove vjesničke RNA (engl. *messenger ribonucleic acid,* mRNA) i priječe sintezu proteina poput, primjerice, predodređenih proteinskih sastavnica DA-receptora.[13,16,18,51,60–62]

Pored narušenog stvaranja bubrežnog DA, čini se da i poremećaji rasprostranjenosti, izražaja te podraživanja D1 i D5-receptora u bubrežnom tkivu, vjerojatno, značajno pridonose patogenetskim mehanizmima udruženim s razvojem hipertenzije. Tomu u prilog govore podaci o genskom, specifičnom poremećaju združenog djelovanja D1-receptora i njegova specifičnog G-proteina u stanicama proksimalnih tubula SHR i *Dahl* SSR. Prema novijim je istraživanjima sigurno utvrđeno da narušeno djelovanje D1-receptora i G-proteina, potaknuto citosolnom, specifičnom GRK (tip 4), pospješuje hiperfosforilaciju neovisnu o ligandu te inaktivaciju D1-receptora. Valja istaknuti da je narušena funkcija D1-receptora u stanicama proksimalnih tubula utvrđena i u hiperinzulinemičnih, pretilih *Zucker* štakora.[13,16,22,43–47,59,63,64]

Signalni putovi i učinak D2, D3 i D4-receptora

Poput D1 i D5-receptora i D2, D3 te D4-receptori sastoje se od sedam transmembranskih domena, povezanih izvanstaničnim i unutarstaničnim petljama. Ti su receptori, različito od D1 i D5-receptora, funkcionalno združeni s heterotrimernim, inhibicijskim G-proteinima. Njihovi signalni putovi nisu iscrpno proučeni. Drži se da D2, D3 te D4-receptori inhibiraju AC. Stoga se podraživanjem tih receptora, suprotno djelovanju D1 i D5-receptora, pospješuje aktivnost Na^+K^+ATPaze. Čini se da podraživanje D2, D3 i D4-receptora uzrokuje i aktivaciju PLA2 koja, oslobađajući AA i povećavajući stvaranje njezinih metaboličkih produkata, također inhibira Na^+K^+ATPazu. K tomu, drži se da ti receptori zatvaraju membranske Ca^{++} kanale i/ili pak otvaraju kanale za K^+. Valja naglasiti da D2 i D3-receptori pokazuju stanovitu aktivnost i u odsutnosti svojega specifičnog agonista (tzv. konstitucijska aktivnost). Poput D1 i D5-receptora i na učinkovitost D2, D3 i D5-receptora mogu utjecati egzogeni, selektivni agonisti *(bronzokriptin, pergolid, lisurid, karmoksirol, lergotril)* ili pak selektivni antagonisti *(domperidon, sulpirid, UH-232, metoklopramid, haloperidol).* Novija istraživanja rasprostranjenosti, izražaja te podraživanja D2, D3 i D4-receptora, u kori i/ili srži bubrega, izvršena u SHR i normotenzivnih *Wistar-Kyoto* štakora, upućuju na njihovu moguću ulogu u patogenezi hipertenzije.[13,16,42–44,54,61,64–66]

Učinci dopamina na bubrežne krvne žile

Izlučivši se kroz bazolateralnu membranu stanica proksimalnih tubula, DA prispijeva u mikrookolišne prostore bubrežnog parenhima te, *in situ,* izravno utječe na krvne žile. Tako podraživanjem Dl i D5-receptora, smještenih u membranama glatkih mišićnih stanica interlobularnih arterija te aferentnih i eferentnih arteriola, DA potiče njihovu dilataciju i stoga, smanjujući vaskularni otpor, povećava bubrežni protok krvi (engl. *renal blood flow,* RBF). Pri povećanom RBF-u, manja se frakcija plazme filtrira uzduž glomerularnih kapilara, zbog čega se sporije povisuje koloidno-osmotski tlak u glomerularnim kapilarama pa se, posljedično tomu, povećava i minutna glomerularna filtracija (engl. *glomerular filtration rate,* GFR). Na taj se način povećava stvaranje glomerularnog filtrata te izlučivanje mokraće (diureza). Tako izlučivanjem promjenjive količine mokraće bubrezi obavljaju važnu zadaću u nadzoru arterijskoga krvnoga tlaka. Važna uloga pri nadzoru RBF pridaje se i podraživanju D3-receptora bubrežnih krvnih žila. Selektivnim se podraživanjem tih receptora, međutim, izravno pospješuje konstrikcija u postglomerularnoj, eferentnoj arterioli. Pri snažnoj konstrikciji eferentnih arteriola povećava se otpor otjecanju krvi iz glomerularnih kapilara. Budući da pri tome povećanje koloidno-osmotskog tlaka nadmašuje povećanje hidro-

statskog tlaka u glomerularnim kapilarama, smanjuje se GFR. Zbog konstrikcije eferentnih arteriola i istodobnog smanjenja RBF smanji se i protok krvi kroz peritubularne kapilare, a to, pak, poveća reapsorpciju Na^+ i vode iz tubula.[10,13,16,21,31,42,44,46,67,68] Svojim *in situ* djelovanjem na presinaptičke, u membranama intersticijskih, postganglijskih autonomnih živčanih vlakana smještene D2, D3 i D4-receptore, smanjujući oslobađanje NA, DA pospješuje dilataciju bubrežnih krvnih žila te na taj način i neizravno utječe na RBF.[16,21,42]

Poznato je da osim endogenog, bubrežnog DA, izravne hemodinamske učinke u bubrežnom parenhimu izaziva i egzogeno primijenjeni DA. To je djelovanje, međutim, ovisno o dozi, bifazično.[13,16,21,42,46,60,67–69] Tako primijenjen u malim, tzv. bubrežnim dozama (0,5–2,0 μg/kg/min) DA selektivno podražuje svoje, specifične D1 i D5-receptore u mišićnim stanicama otporničkih žila te izravno potiče njihovu dilataciju. Zbog povećane perfuzije bubrežnog tkiva DA stoga posljedično povećava GFR te diurezu. Posebice valja naglasiti da je taj vazodilatacijski, odnosno diuretički učinak »bubrežnih« doza DA zamijećen pri ispitivanjima odraslih, zdravih, normovolemičnih osoba i zdravih eksperimentalnih životinja. U akutno životno ugroženih bolesnika (engl. *critically ill patients,* CIP), primjerice, s akutnim bubrežnim zatajenjem (engl. *acute renal failure,* ARF) taj je selektivni učinak DA značajno promijenjen, odnosno nezamijetan. Budući da u bolesnika s ARF DA, primijenjen u »bubrežnim« dozama, ne utječe na poboljšanje bubrežnih funkcija, smanjenje incidencije mortaliteta te potrebe za hemodijalizom, njegova se rutinska klinička primjena, u terapiji ARF, ne preporučuje.[16,21,42,46,69–72] Suprotno učincima »bubrežnih« doza, velike tzv. presoričke doze DA (>10,0 μg/kg/min) podražuju, međutim, α_1-adrenergične receptore mišićnih stanica te izazivajući konstrikciju, povećavaju otpor u bubrežnim krvnim žilama. Ispitivanjem farmakokinetike DA utvrđeno je da u tome djelovanju postoje, međutim, značajne razlike koje, vjerojatno, ovise o bazalnom tonusu mišićnih stanica stijenke krvnih žila.[21,42,44,46,60,69,70]

Valja naglasiti da ušavši u krvotok, egzogeno primijenjeni DA, osim unutarbubrežnih, djeluje i na izvanbubrežne, sistemske krvne žile te neizravno pridonosi promjenama bubrežne hemodinamike. Tako DA svojim »bubrežnim« dozama podražuje D1 i D5-receptore mišićnih stanica krvnih žila te uzrokuje dilataciju, selektivno izraženu u mezenterijskim krvnim žilama. Taj je hipotenzivni učinak udružen sa smanjenjem dijastoličkog tlaka. Suprotno tomu, svojim velikim, »presoričkim« dozama, djelovanjem na α_1-adrenergične receptore krvnih žila, DA izaziva snažnu perifernu konstrikciju te, posljedično, hipertenziju. Taj je presorički učinak udružen s porastom sistoličkoga tlaka.[16,41,42,44,47,49,69,70–73]

Ispitivanjem uloge Dl i D5-receptora u patogenezi ateroskleroze te učinka DA i specifičnih agonista *(SKF 38393* i *YM 435)* D1 i D5-receptora na migraciju, proliferaciju te hipertrofiju glatkih mišićnih stanica krvnih žila, izazvanu, primjerice, s čimbenikom rasta trombocitnog podrijetla (engl. *platelet-derived growth factor,* PDGF), utvrđeno je da DA te agonisti D1 i D5-receptora koče migraciju, proliferaciju i hipertrofiju glatkih mišićnih stanica krvnih žila. Ti se učinci postižu vjerojatno citosolnom aktivacijom PKA i/ili kočenjem aktivirane fosfolipaze D (engl. *phospholipase D,* PLD), PKC i protein kinazne aktivnosti aktivirane mitogenom (engl. *mitogen-activated protein kinase activity,* MAPK). Prema tome, sposobnost D1 i D5-receptora u sprječavanju migracije, proliferacije te hipertrofije glatkih mišićnih stanica krvnih žila upućuje na njihovu izuzetnu važnost u dugoročnom nadzoru sistemskoga krvnog tlaka.[47,73,74]

Osim djelovanja na sistemske krvne žile, u cirkulaciji nazočan, egzogeno primijenjeni DA utječe i na rad srca. Tako je utvrđeno da pri tzv. intermedijatnim, »kardijačnim« dozama (2,0-10,0 μg/min/kg), svojim izravnim djelovanjem na β_1-adrenergične receptore, DA povećava snagu kontrakcije te minutni volumen srca. Na taj način izazvano globalno povećanje perfuzije perifernih tkiva pridonosi, neizravno, i promjenama bubrežne hemodinamike. K tomu, pri ispitivanju učinaka *fenoldopama* u *Sprague-Dawley* štakora podvrgnutih konstrikciji abdominalne aorte s postavljanjem suprarenalne ligature, mjerenjem brojnih parametara poput, primjerice, težine cijelog srca i/ili lijevog ventrikula, dužine srca, debljine stijenke lijevog ventrikula i/ili debljine septuma, zamijećena je, u usporedbi s kontrolnom skupinom *sham* operiranih štakora, izražajnija hipertrofija lijevog ventrikula. Budući da je primjena *SCH 23390* izazvala, u tome modelu, parcijalnu regresiju srčanih hipertrofičnih promjena, čini se da je svojim narušenim djelovanjem DA, možda uključen i u patogenetske mehanizme udružene i s razvojem hipertrofije srčane stijenke.[16,21,41,42,44,46,47,49,50,69,70–73,75]

Učinci dopamina na epitelne stanice bubrežnih tubula

U zdravih, euvolemičnih, odraslih osoba dnevno je izlučivanje Na^+ mokraćom istovjetno dnevnom unosu Na^+ hranom. Pri tome se približno 26 000 mmol Na^+ iz plazme, kroz glomerularnu membranu, filtrira, približno 25 850 mmol Na^+ iz glomerularnog filtrata, uz pomoć primarnog i/ili sekundarnog aktivnog prijenosa te difuzijom kroz natrijske kanale tubularnih stanica, reapsorbira. Stoga se dnevno približno 150 mmol Na^+ izlučuje mokraćom. Količina reapsorbiranog te izlučenog Na^+ značajno se mijenja pri smanjenom ili velikom unosu Na^+ hranom. Svojim djelovanjem to određuju brojni čimbenici poput, primjerice, Ang II, NA, A, endotelina, paratiroidnog hormona, glukokortikoida, prostaglandina, aldosterona, glukagona, kalcitonina, arginin vazopresina (engl. *arginine vasopresine,* AVP), atrijskog natriuretskog peptida (engl. *atrial natriuretic peptide,* ANP), estrogena, bradikinina te glomerulotubularne ravnoteže i osmotskoga gradijenta izgrađenog protustrujnim mehanizmom. U nadzoru metabolizma Na^+ u bubrežnom tkivu sudjeluje i sam unutarbubrežni DA. Poznato je, naime, da, prije spomenutim djelovanjem na RBF i GFR, DA utječe na raspoloživost Na^+ u glomerularnom filtratu, a djelovanjem na Na^+K^+ATPazu te gotovo većinu drugih, združenih natrijskih nosača, poput, primjerice, Na^+/H^+-razmjenjivača i/ili $2Na^+/PO_4^{2-}$-suprenosača, u membranama epitelnih stanica različitih tubularnih odsječaka, utječe pak na reapsorpciju Na^+ iz glomerularnog filtrata.[12,1321,31,42,45,76]

Djelovanje dopamina na Na^+K^+ATPazu u tubularnim stanicama nefrona

Na^+K^+ATPaza je integralna membranska bjelančevina. Ta je molekula smještena isključivo u bazolateralnoj membrani epitelnih stanica svih dijelova nefrona (proksimalni tubul, Henleova petlja, distalni tubul, sabirna cijev). Bjelančevinski nosač Na^+K^+ATPaze je sastavljen od dviju zasebnih globularnih podjedinica. Dok manja, glikolizirana, β-podjedinica, možda, sidri bjelančevinski kompleks u lipidnom matriksu stanične membrane, dotle veća, katalitična, α-podjedinica, na dijelu koji strši u unutrašnjost stanice, sadržava tri receptorska mjesta za vezanje Na^+, a na dijelu koji strši u vanjski mikrookoliš sadržava dva receptorska mjesta za K^+. Neposredno uz vezno mjesto za Na^+ katalitična podjedinica pokazuje ATPaznu aktivnost te podliježe, poprimajući naizmjence dvije konformacije, dinamičnoj, cikličnoj fosforilaciji (inaktivno stanje) i/ili defosforilaciji (aktivno stanje).[12,13,16,21,55,76–79]

Poznato je da Na^+K^+ATPaza istodobno distribuira Na^+ i K^+ između unutarstaničnog i izvanstaničnog mikrookoliša. Stoga je ta crpka odgovorna za održavanje razlike u koncentracijama Na^+ i K^+ s obje strane stanične membrane (elektrokemijski gra-

dijent) te za uspostavljanje negativnog električnog potencijala unutar stanice (elektrogena crpka). Nadzirući citosolnu koncentraciju elektrolita, Na^+K^+ATPaza održava i osmotsku ravnotežu te tako stabilizira stanični volumen. U stanicama bubrežnih tubula ta crpka stvara energiju za transcelularni prijenos Na^+, omogućavajući tako izbacivanje Na^+ iz tubularnih stanica te njegovu reapsorpciju iz glomerularnog filtrata.[16,21,42,52,55,76–79]

U nadzoru aktivnosti Na^+K^+ATPaze tubularnih stanica sudjeluju njezini glavni, specifični ligandi, Na^+ i K^+. Kada se, naime, za unutarnji dio katalitične podjedinice vežu tri Na^+, a za vanjski dva K^+, aktivira se ATPazno djelovanje crpke. Tada se jedna molekula ATP hidrolitički razgradi do adenozin-difosfata (engl. *adenosine diphosphate,* ADP) i oslobodi se energija iz energijom bogate fosfatne veze. Drži se da ta energija uzrokuje konformacijsku promjenu molekule nosača, što izbacuje van Na^+, a ubacuje K^+. Za svaku hidroliziranu molekulu ATP, tri se Na^+ izbace iz stanice, a dva K^+ ubace u nju. Budući da je u bazalnim uvjetima, unutarstanična koncentracija Na^+ niska, ta crpka tada obično nije zasićena tim ligandom. Stoga bilo kakav porast koncentracije Na^+ u stanici dovodi do promjene konformacije crpke odnosno do njezine aktivacije.[16,21,42,52,55,76–79] Dugo se smatralo da je to jedini način nadzora aktivnosti Na^+K^+ATPaze. Novije spoznaje, međutim, pokazuju da osim tih specifičnih liganada te *uabaina,* koji se poput kompeticijskog inhibitora u izvanstaničnoj tekućini natječe s K^+ za isto vezno mjesto, aktivnost Na^+K^+ATPaze nadziru, sigurno, i drugi čimbenici poput katekolamina, unutarbubrežnih i/ili izvanbubrežnih hormona te nekih citoskeletnih, bjelančevinskih sastavnica.[55,76–79]

U nadzoru aktivnosti Na^+K^+ATPaze ključna se uloga pridaje i lokalno, u epitelnim stanicama proksimalnih tubula, stvorenom DA. Utvrđeno je, naime, da, prema ranije opisanom mehanizmu, podraživanjem svojih Dl i D5-receptora DA fosforilira te stoga kratkoročno i reverzibilno inhibira Na^+K^+ATPazu u bazolateralnim membranama tubularnih stanica. Kratkoročnom inhibicijom Na^+K^+ATPaze, posebice značajno izraženom u stanicama proksimalnih tubula, DA izaziva svoj snažni natriuretički učinak. Čini se da je upravo tim mehanizmom izazvan natriuretički učinak DA odgovoran za više od 60% ukupnoga dnevnog izlučivanja Na^+ mokraćom.[11,13,16,21,42,52,55,76]

Pri ispitivanju održavanja homeostaze soli u zdravih, odraslih osoba, natriuretički je učinak DA zamijećen tijekom normalnog unosa soli te, posebice, pri akutnom umjerenom i/ili akutnom prekomjernom opterećenju solju, odnosno u akutnoj volumnoj ekspanziji izvanstanične tekućine. Suprotno tomu, natriuretički učinak DA je u tih osoba beznačajan pri depleciji odnosno restrikciji soli te dehidraciji. U bolesnika s esencijalnom hipertenzijom i u animalnim modelima genetičke hipertenzije (SHR, *Dahl* SSR), pri akutnom, povećanom unosu soli, natriuretički se učinak DA, međutim, ne zamjećuje. Uzrok toga je, možda narušena kinetika kruženja i/ili agonist-neovisna hiperfosforilacija D1-receptora nastala genskom mutacijom aktivnosti neke GRK u citosolu tubularnih stanica.[13,16,21,42–47,55,76–83]

Međudjelovanje dopamina i drugih humoralnih čimbenika pri nadzoru aktivnosti Na^+K^+ATPaze u tubularnim stanicama nefrona

Pri nadzoru aktivnosti Na^+K^+ATPaze u bazolateralnim membranama epitelnih stanica gotovo svih tubularnih odsječaka nefrona, djelovanje se DA isprepleće s djelovanjem drugih, natriuretskih i antinatriuretskih, čimbenika bubrežnog i/ili izvanbubrežnog podrijetla. Drži se, stoga, da Na^+K^+ATPaza predstavlja »zajednički završni put« (engl. *final common pathway*) kojim se, u epitelnim stanicama tubula, vrši precizna i osjetljiva regulacija natriureze i, posljedično, diureze.[12,16,18,21,44,55,75,77–79]

Sinergističko i/ili antagonističko međudjelovanje DA i drugih humoralnih čimbenika ogleda se dvojakim, kratkoročnim i/ili dugoročnim učincima. Poznato je, primjerice, da, podraživanjem svojih specifičnih receptora te povećanom citosolnom koncentracijom cikličnoga gvanozin monofosfata (engl. *cyclic guanosine monophosphate,* cGMP), ANP pospješuje aktivaciju protein kinaze G (engl. *cGMP-dependent protein kinase,* PKG) koja, potom izravno fosforilira te inaktivira Na^+K^+ATPazu. Na taj se način, primjerice, u stanjima s povećanim volumenom plazme koči reapsorpcija Na^+ i vode u bubrežnim tubulima te povećava njihovo izlučivanje mokraćom. Iako je zamijećeno da ANP ubrzava kruženje D1 i D5-receptora iz citosola u citoplazmatsku membranu tubularnih stanica, točan mehanizam kratkoročnog, sinergističkog međudjelovanja DA i ANP, u nadzoru aktivnosti Na^+K^+ATPaze, nije u cijelosti razjašnjen. Međudjelovanje lokalnog, unutarbubrežnog DA i cirkulirajućeg, plazmatskog ANP sigurno, međutim, pridonosi uravnoteženom nadzoru metabolizma Na^+ te povezuje učinkovitost izvanbubrežnih natrijskih i volumnih, senzoričkih receptora s lokalnim, unutarbubrežnim receptorima.[12,21,55,84]

Suprotno kratkoročnom, sinergističkom međudjelovanju DA i ANP pri nadzoru aktivnosti Na^+K^+ATPaze, međudjelovanje DA i NA ogleda se, pak, kratkoročnim, antagonističkim učincima. Nakon vezanja s NA, α-adrenergični receptori tubularnih stanica povećavaju, naime, unutarstaničnu koncentraciju Ca^{++} te izazivaju aktivaciju PP2B. Tako aktivirani kalcineurin potom izravno pospješuje defosforilaciju Na^+K^+ATPaze te defosforilaciju i, posljedično, inaktivaciju DARPP32. Sprječavajući djelovanje DARPP32 na PP1, na taj se način potiče defosforilacija i aktivacija Na^+K^+ATPaze te izaziva antinatriuretički učinak. Podraživanjem svojih Dl i D5-receptora u tubularnim stanicama, DA se, sprječavajući prekomjernu retenciju soli i vode, suprotstavlja učincima NA zamijećenim, primjerice, tijekom aktivacije simpatičkoga živčanoga sustava.[12,21,55]

Svojim se kratkoročnim, antagonističkim učincima DA suprotstavlja i djelovanju AVP u tubularnim stanicama. Poznato je, naime, da AVP, povećavajući razinu cAMP-a te potičući fosforilaciju nekih dijelova *akvaporinskih* mjehurića znatno povećava propusnost stanica distalnih tubula i sabirnih cijevi za vodu, čime se omogući reapsorpcija velikih količina vode dok prolazi tim dijelovima nefrona. Tako se čuva voda u tijelu i stvara vrlo koncentrirana mokraća. Mehanizam kratkoročnog, antagonističkog međudjelovanja DA i AVP samo je djelomice razjašnjen. Čini se da u tome sudjeluju D4-receptori.[21,44]

U istraživanjima *in vitro* stanica proksimalnih tubula utvrđeno je i kratkoročno, antagonističko međudjelovanje unutarbubrežnog DA i 5-HT. Takvo je međudjelovanje, možda posljedica antagonističke prirode signala koji rezultira nakon aktivacije njihovih specifičnih receptora i/ili je posljedica kompetitivnog tipa inhibicije na različitim razinama biosintetskih i metaboličkih putova koji su zajednički za DA i 5-HT. Zamijećeno je, naime, da se 5-L-hidroksitriptofan (engl. *L-5-hydroxytryptophan,* L-5-HTP) i L-DOPA, tijekom svojega unosa u stanice proksimalnih tubula, koriste zajedničkim unositeljem. Valja istaknuti da MAO-A, osim već ranije opisane prjetvorbe DA u DOPAC, također pretvara i 5-HT u 5-hidroksiindolacetilnu kiselinu (engl. 5-*hydroxyindolacetic acid,* 5-HIAA). Inhibicija MAO-A selektivno i dvostruko pak povećava izlučivanje 5-HT u mokraći. Antagonističko međudjelovanje DA i 5-HT u nadzoru aktivnosti Na^+K^+ATPaze zamijećeno je i u novijim istraživanjima pri ispitivanju djelovanja 8-hidroksi-2-n-propilaminotetralina (engl. *8-hydroxy-2-n-propylaminotetraline,* 8-OH-DPAT). Djelujući poput agonista serotoninskih receptora, ta molekula pospješuje aktivnost Na^+K^+ATPaze. Čini se da je taj učinak, vjerojatno, posljedica ubrzanog kruženja crpke iz citosola u staničnu membranu.[85,86]

Važnu ulogu u nadzoru aktivnosti Na^+K^+ATPaze ima i dugoročno, antagonističko međudjelovanje DA i Ang II. Poz-

nato je, naime, da, poput NA, sistemski (cirkulacijski) i/ili lokalni (tkivni), unutarbubrežni Ang II, djelujući na svoje specifične receptore, povećava koncentraciju Ca^{++} u citosolu tubularnih stanica te aktivira PP2B i, stoga, posljedično defosforilira DARPP32. To potiče aktivnost Na^+K^+ATPaze te pospješuje reapsorpciju soli i vode. Svojim se djelovanjem DA suprotstavlja opisanim učincima Ang II te djeluje poput kontraregulacijskog hormona. Tomu u prilog govore istraživanja o fiziološkom i biokemijskom međudjelovanju DA i angiotenzinskih receptora u tubularnim stanicama. Utvrđeno je, naime, da DA značajno, podražujući svoje specifične receptore, za 67±7% smanjuje izražaj angiotenzinskih (AT1) receptora u stanicama proksimalnih tubula. Na taj se način mijenja osjetljivost tubularnih stanica za Ang II.[12,16,21,55,87,88] Valja naglasiti da su antagonistički učinci DA i Ang II zamijećeni i u razini jukstaglomerularnih stanica. Utvrđeno je da, podražujući svoje D1-receptore, DA povećava oslobađanje renina a, suprotno tomu, podražujući svoje D3 i D4-receptore koči oslobađanje renina iz jukstaglomerularnih stanica.[13,16,43,44,48,55,66] Antagonističko međudjelovanje DA i Ang II ogleda se i pri lučenju aldosterona. Za razliku od djelovanja Ang II, DA, naime, kočeći vjerojatno konverziju kortikosterona u 18-hidroksikortikosteron, sprječava lučenje aldosterona iz stanica kore nadbubrežne žlijezde, *in vitro,* induciranu s Ang II. Smanjenim oslobađanjem aldosterona smanji se i njegova koncentracija u serumu te stoga i njegovo izravno djelovanje na tubule. Tim se mehanizmom povećavaju natriureza i diureza. Tomu vjerojatno pridonosi i podraživanje D2, D3 te posebice D4-receptora, koji u kortikalnom i medularnom dijelu sabirnih cijevi izravno antagoniziraju djelovanje aldosterona.[44,46]

U nadzoru aktivnosti Na^+K^+ATPaze zamijećeno je i dugoročno, sinergistično međudjelovanje DA i bubrežnih prostaglandina. Drži se, naime, da DA, podražujući vjerojatno D4-receptore, značajno pospješuje aktivnost kalikrein-kininskog sustava te posebice stvaranje prostaglandina E_2 (PGE_2). PGE_2 sintetiziran u epitelnim stanicama sabirne cijevi inhibira Na^+K^+ATPazu te stoga, poput DA, uzrokuje natriuretički i diuretički učinak. Točan mehanizam djelovanja te molekule u tubularnim stanicama nije u cijelosti razjašnjen.[10,18,21]

Djelovanje dopamina na druge združene natrijske nosače u tubularnim stanicama nefrona

Valja naglasiti da osim djelovanja na Na^+K^+ATPazu, dokazi u *in vitro* i/ili *in vivo* studijama pokazuju, da DA, podraživanjem svojih D1 i D5-receptora, potiče endocitozu te tako kratkoročno koči i aktivnost Na^+/H^+-razmjenjivača. Prema uvriježenom mišljenju skupinu tih razmjenjivača čini nekoliko raznovrsnih molekula. U njih se, primjerice, ubrajaju izooblik 1 Na^+/H^+-razmjenjivača (engl. *Na^+/H^+ exchanger isoform 2,* NHE-1) tzv. domar (engl. *housekeeper),* smješten u bazolateralnoj membrani gotovo svih tubularnih, epitelih stanica, te izooblik 2 Na^+/H^+-razmjenjivača (engl. *Na^+H^+ exchanger isoform 2,* NHE-2), smješten u apikalnim membranama zasebnih odsječaka nefrona. Toj skupini pripadaju i izooblik 3 Na^+/H^+-razmjenjivača (engl. *Na^+H^+ exchanger isoform 3,* NHE-3), nazočan na apikalnoj membrani stanica proksimalnih tubula i debelog uzlaznog dijela Henleove petlje te izooblik 4 Na^+/H^+-razmjenjivača (engl. *Na^+/H^+ exchanger isoform* 4, NHE-4), zamijećen pretežito u srži bubrega.[89–91] Djelovanje se DA posebice odnosi na aktivnost NHE-3. Konformacija NHE-3 dobro je upoznata. Taj se razmjenjivač sastoji od dvanaest transmembranskih α-heliksa koji tvore oko polovice njegove molekularne mase. Preostalu polovicu čini duga citoplazmatska domena na C-terminalnom dijelu. Djelujući poput specifičnoga membranskog enzima, NHE-3 uobičajeno pospješuje transmembransku izmjenu Na^+ za protone, po načelu jedan za jedan. Na taj način, međutim, NHE-3 sudjeluje i u sprječavanju zakiseljenja citosola. Budući da većina bjelančevina najbolje funkcionira uz neku specifičnu pH-vrijednost, precizno nadziranje pH-vrijednosti u unutarstaničnim odjeljcima od ključnog je značenja za stanicu. Kada je, primjerice, pH citosola blizu neutralnog, afinitet NHE-3 za H^+ ione vrlo je malen, pa je on gotovo nedjelotvoran. Zakiseljenje staničnog citosola povećava, međutim, njegov afinitet za H^+. Tada ioni Na^+ ulaze u stanicu u zamjenu za ione H^+, a stanični pH raste prema neutralnom za regulaciju prenošenja Na^+ u tubularnim stanicama. Vežući na sebe N^+, taj razmjenjivač podliježe slijedu konformacijskih promjena koje omogućuju prenošenje Na^+ kroz membranu. NHE-3 djeluje zapravo poput sklopke koja nasumično i reverzibilno prolazi kroz dva konformacijska stanja. Pritom se vezno mjesto za prenošenu molekulu naizmjence izlaže izvanstaničnoj ili unutarstaničnoj tekućini. Vjerojatnost da se molekula veže za vezno mjesto stoga je veća s one strane membrane s koje je veća i koncentracija te molekule, pa se neto prenošenje molekule odvija niz elektrokemijski gradijent. NHE-3 rabi energiju oslobođenu tijekom kretanja Na^+ niz njegov elektrokemijski gradijent. Više od trećine Na^+ iz glomerularnog filtrata ulazi u epitelne stanice proksimalnih tubula uz pomoć NHE-3 razmjenjivača. Djelovanje DA na taj razmjenjivač posebice se odražava i na aktivnost Na^+K^+ATPaze. Rezultat djelovanja DA na NHE-3 je, naime, smanjenje koncentracije unutarstaničnog Na^+. Tako smanjenom koncentracijom Na^+ u stanici neizravno se smanjuje aktivnost Na^+K^+ATPaze u bazolateralnoj membrani.[12,13,16,21,31,44,76,79,89–91] Suprotno podraživanju D1 i D5-receptora čini se, međutim, da podraživanje D2, D3 te D4-receptora pospješuje aktivnost tog razmjenjivača.[11,13,16,21,31,42,44,52,76,79,89–91]

Djelovanje DA na združene natrijske nosače poput, primjerice, $2Na^+/PO_4^{2-}$-suprenosača i/ili Na^+/Cl^- suprenosača, nije u cijelosti upoznato. Čini se da djelujući na D1 te D4-receptore apikalne membrane tubularnih stanica, DA koči aktivnost tih suprenosača te tako sprječava reapsorpciju fosfata i NaCl u proksimalnom tubulu te u medularnom dijelu debelog uzlaznog kraka Henleove petlje. Na taj se način, djelovanjem DA, pospješuje natriuretički te fosfaturijski učinak. Usto, drži se da DA koči prenošenje Na^+ koje, u tubularnim stanicama, ovisi i o Na^+/Ca^{2+}-razmjenjivaču te Na^+/HCO_3^--suprenosaču.[21,44,76,92,93]

Zaključak

Brojna klinička iskustva te *in vivo* animalna i *in vitro* eksperimentalna istraživanja, pridonijela su novijim spoznajama o fiziološkim svojstvima i učincima DA bubrežnog podrijetla. Sigurno je utvrđeno da svojim autokrinim i/ili parakrinim te možda endokrinim, učincima DA izaziva promjene u perfuziji bubrežnog tkiva te filtraciji, reapsorpciji i/ili sekreciji nekih molekula (neorganski ioni, voda) uzduž pojedinih odsječaka nefrona. Tako svojim djelovanjem DA pridonosi bilo kratkoročnim bilo dugoročnim mehanizmima koji služe ponajprije u nadzoru homeostaze elektrolitskog sastava i volumena tjelesnih tekućina. Poznato je, međutim, da čak i maleni porast unosa soli, u odsutnosti prilagodbenih mehanizama, koji određuju promjene u brzini i količini reapsorpcije soli u tubularnim stanicama nefrona, uzrokuje retenciju soli. Budući da je upravo retencija soli jedan od zajedničkih čimbenika u etiopatogenezi hipertenzije, sprječavajući prekomjernu retenciju soli u bubrežnim tubulima, DA djeluje poput snažnog unutarbubrežnog, fiziološkog, antihipertenzivnog, protektivnog čimbenika. Suprotno tomu, svojim narušenim djelovanjem pri reapsorpciji soli DA djeluje poput snažnog, unutarbubrežnog, patofiziološkog, prohipertenzivnog, štetnog čimbenika. Upoznavanje fizioloških svojstava i učinaka DA bubrežnog podrijetla svakako pridonosi boljem razumijevanju njegova djelovanja poput etiološkog pokretača nekih patoloških procesa.

Uobičajeno je pak, da spoznaje o pokretanju te razvoju nekog patološkog procesa, od biokemijskih, supcelularnih i/ili staničnih oštećenja do humoralnih i tkivnih, funkcijskih te organskih poremećaja, pridonose postavljanju novih dijagnostičkih kriterija te uvođenju novih algoritama specifičnog farmakoterapijskog pristupa.

LITERATURA

1. *Saper CB.* Brain stem modulation of sensation, movement, and consciousness. U: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, ur. Principles of neural science. New York: McGraw-Hill 2000, str. 889–909.
2. *Kuhar MJ, Couceyro PR, Lambert PD.* Catecholamines. U: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD, ur. Basic neurochemistry – molecular, cellular and medical aspects. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999, str. 242–261.
3. *Austin L, Livett BG, Chubb IW.* Increased synthesis and release of noradrenaline and dopamine during nerve stimulation. Life Sci 1967;6:97–104.
4. *Neff NH, Karoum F, Hadjiconstantinou M.* Dopamine-containing small intensely fluorescent cells and sympathetic ganglion function. Federation Proc 1983;42:3009–3011.
5. *Lacković Z, Neff NH.* Evidence that dopamine is a neurotransmitter in peripheral tissues. Life Sci 1983;32:1665–74.
6. *Stokes AH, Hastings TG, Vrana KE.* Cytotoxic and genotoxic potential of dopamine. J Neurosci Res 1999;55(6):659–65.
7. *Duncan GE, Sheitman BB, Lieberman JA.* An integrated view of pathophysiological models of schizophrenia. Brain Res Brain Res Rev 1999; 29(2–3):250–64.
8. *Jankovic J.* Tourette's syndrome. N Engl J Med 2001;345(16):1184–92.
9. *Ben-Jonathan N, Hnasko R.* Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. Endocr Rev 2001;22(6): 724–63.
10. *Lee MR.* Dopamine and the kidney. Clin Sci (Lond) 1982;62(5):439–48.
11. *Goldstein DS.* Novel catecholaminergic systems. Adv Pharmacol 1998; 42:819–24.
12. *Holtback U, Kruse MS, Brismar H, Aperia A.* Intrarenal dopamine coordinates the effect of antinatriuretic and natriuretic factors. Acta Physiol Scand 2000;168(1):215–8.
13. *Carey MR.* Renal dopamine system – paracrine regulator of sodium homeostasis and blood pressure. Hypertension 2001;38:297–302.
14. *Jose PA, Eisner GM, Felder RA.* Role of dopamine receptors in the kidney in the regulation of blood pressure. Curr Opin Nephrol Hypertens 2002; 11:87–92.
15. *Vaugham CJ, Aherne AM, Lane E, Power O, Carey RM, O'Connell DP.* Identification and regional distribution of the D-lA receptor in the gastrointestinal tract. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2000;279(2): R599–R609.
16. *Hussain T, Lokhandwala MF.* Renal dopamine receptor function in hypertension. Hypertension 1998;32:187–97.
17. *Kuchel O.* Peripheral dopamine in hypertension and associated conditions. J Hum Hypertens 1999;13(9):605–15.
18. *O'Conell DP, Aherne AM.* Renal dopaminergic mechanisms and hypertension: a chronology of advances. Clin Exp Hypertens 2000;22(3):217–49.
19. *Ferreira A, Bettencourt P, Pestana M i sur.* Heart failure, aging, and renal synthesis of dopamine. Am J Kidney Dis 2001;38(3):502–9.
20. *Contreras F, Fouillioux C, Bolivar A i sur.* Dopamine, hypertension and obesity. J Hum Hypertens 2002;16(Suppl 1):S13–7.
21. *Aperia AC.* Intrarenal dopamine: a key signal in the interactive regulation of sodium metabolism. Annu Rev Physiol 2000;62:621–47.
22. *Jose PA, Eisner GM, Felder RA.* Dopamine and the kidney: a role in hypertension? Curr Opin Nephrol Hypertens 2003;12(2):189–94.
23. *Eldrup E, Richter EA, Hetland ML i sur.* Origin and significance of plasma dihydroxyphenylalanine. Adv Pharmacol 1998;42:851–4.
24. *Landsberg L, Young JB.* Physiology and pharmacology of autonomic nervous system (68). U: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL eds. Harrison's Principles of internal medicine. New York McGraw Hill 1997, str. 360–371.
25. *Takezako T, Noda K, Tsuji E, Koga M, Sasaguri M, Arakawa K.* Adenosine activates aromatic L-amino acid decarboxylase activity in the kidney and increases dopamine. J Am Soc Nephrol 2001;12(1):29–36.
26. *Aguire JA, Ibarra FR, Barontini M, Arrizuieta EE, Armando I.* Effect of glucocorticoids on renal dopamine production. Eur J Pharmacol 1999;370 (3):271–8.
27. *Del Compare JA, Aguirre JA, Ibarra FR, Barontini M, Armando I.* Effects of thyroid hormone on the renal dopaminergic system. Endocrine 2001;15 (3):297–303.
28. *Barendreght JNM, Pannerden LLAMV; Chang PC.* Modulation of natriuresis and renal dopamine excretion by sympathetic activity and the renin-angiotensin-aldosterone system. J Hum Hypertens 1994;8(10):747–54.
29. *Wang ZQ, Siragy HM, Felder RA, Carey RM.* Intrarenal dopamine production and distribution in the rat – physiological control of sodium excretion. Hypertension 1997;29(1 part 2):228–34.
30. *Carranza A, Karabatas L, Barontini M, Armando I.* Decreased tubular uptake of L-3,4,-dihydroxyphenylalanine in streptozotocin-induced diabetic rats. Horm Res 2001;55(6):282–7.
31. *Soares-da-Silva P, Viera-Coelho MA.* Nonneuronal dopamine. Adv Pharmacol 1998;42:866–9.
32. *Yoshimura M, Komori T, Nishimura M i sur.* Diagnostic significance of dopamine estimation using plasma and urine in patients with adrenal and renal insufficiency, renal transplantation and hypertension. Hypertens Res 1995;18(Suppl 1):S87–92.
33. *Hayashi M, Shimamoto K, Tsuchihashi K i sur.* Role of renal dopaminergic activity on renal sodium-water metabolism in congestive heart failure. Clin Exp Pharmacol Physiol 1996;23(10–11):874–7.
34. *Eisenhofer G.* The role of neuronal and extraneuronal plasma membrane transporters in the inactivation of peripheral catecholamines. Pharmacol Ther 2001;91(1):35–62.
35. *Van Loon GR.* Plasma dopamine: regulation and significance. Federation Proc 1983;42:3012–8.
36. *Boulton AA, Eisenhofer G.* Catecholamine metabolism – from molecular understanding to clinical diagnosis and treatment. Adv Pharmacol 1998; 42:273–92.
37. *Zabetian CP, Anderson GM, Buxbaum SG i sur.* A quantitative-trait analysis of human plasma-dopamine beta-hydroxylase activity; evidence for a major functional polymorphism at the DBH locus. Am J Hum Genet 2001;68(2):515–22.
38. *Eisenhofer G, Coughtrie MW, Goldstein DS.* Dopamine sulphate: an enigma resolved. Clin Exp Pharmacol Physiol 1999;Suppl 26:541–53.
39. *Musso NR, Gianrossi R, Pende A, Vergassola C, Lotti G.* Plasma dopamine response to sympathetic activation in man: a biphasic pattern. Life Sci 1990;47:619–26.
40. *Miura Y, Watanabe T, Noshiro T i sur.* Plasma free dopamine: physiological variability and pathophysiological significance. Hypertens Res 1995; 18(Suppl 1):S65–72.
41. *Snider SR, Kuchel O.* Dopamine: an important neurohormone of the sympathoadrenal system. Significance of increased peripheral dopamine release for the human stress response and hypertension. Endocr Rev 1983;4 (3):291–309.
42. *Olsen NV:* Effects of dopamine on renal haemodynamics, tubular function and sodium excretion in normal humans. Dan Med Bull 1998;45(3): 282–97.
43. *Amenta F, Ricci A, Rossodivita I, Avola R, Taybati SK.* The dopaminergic system in hypertension. Clin Exp Hypertens 2001;23(1–2):15–24.
44. *Bek MJ, Eisner GM.* Dopamine receptors in the hypertension. Mt Sinai J Med 2001;68(6):362–9.
45. *Amenta F, Ricci A, Tayebati SK, Zaccheo D.* The peripheral dopaminergic system: morphological analysis, functional and clinical applications. Ital J Anat Embryol 2002;107(3):145–67.
46. *Kellum JA, Janine M, Decker RN.* Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. Crit Care Med 2001;29(8):1526–31.
47. *Hussain T, Lokhandwala MF.* Renal dopamine receptors and hypertension. Exp Biol Med 2003;228(2):134–42.
48. *Yamaguchi I, Yao L, Sanada H i sur.* Dopamine D-lA receptors and renin release in rat juxtaglomerular cells. Hypertension 1997;29(4):962–8.
49. *Stamler SJ, Dzau VJ, Loscalzo J.* The vascular smooth muscle cell (3). U: Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, ur. Vascular medicine. Boston: Little, Brown and Company, 1992, str. 69–116.
50. *Ozono R, O'Connell DP, Wang ZQ i sur.* Localization of the dopamine D1 receptor protein in the human heart and kidney. Hypertension 1997; 30(3 Pt 2):725–9.
51. *Ogawa N.* Molecular and chemical neuropharmacology of dopamine receptor subtypes. Acta Med Okayama 1995;49(1):1–11.
52. *Aperia A, Eklof AC, Holtback U, Nowicki S, Sundelof M, Greengard P.* The renal dopamine system. Adv Pharmacol 1998;42:870–3.
53. *Zheng S, Yu P, Zeng C i sur.* G alpha(12)- and G alpha(13)-protein subunit linkage of D-5 dopamine receptors in the nephron. Hypertension 2003;41(3):604–10.
54. *Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P, ur.* Molecular biology of the cell. New York: Garland Science; 2002, str.831–906.
55. *Aperia A, Holtback LI, Syren ML, Svensson LB, Fryckstedt J, Greengard P.* Activation/deactivation of renal Na^+K^+ATPase: a final common pathway for regulation of natriuresis. FASEB J 1994;8:436–9.
56. *Nowicki S, Kruse MS, Brismar H, Aperia A.* Dopamine-induced translocation of protein kinase C isoforms visualized in renal epithelial cells. Am J Physiol Cell Physiol 2000;279(6):C1812–C1818.
57. *Maier KG, Roman RJ.* Cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in the control of renal function. Curr Opin Nephrol Hypertens 2001;10(1): 81–87.
58. *Ferguson SS.* Evolving concepts in G protein-coupled receptor endocytosis: the role in receptor desensitization and signaling. Pharmacol Rev 2001;53(1):1–24.
59. *Watanabe H, Xu J, Bengra C, Jose PA, Felder RA.* Desensitization of human renal D-1 dopamine receptors by G protein-coupled receptor kinase 4. Kidney Int 2002;62(3):790–8.

60. *Murphy MB, Murray C, Shorten GD.* Drug therapy: Fenoldopam – a selective peripheral dopamine – receptor agonist for the treatment of severe hypertension. New Engl J Med 2001;435(21):1548–57.
61. *Velasco M, Luchsinger A.* Dopamine: pharmacologic and therapeutic aspects. Am J Ther 1998;5(1):37–43.
62. *Weiss B, Zhang SP, Zhou LW.* Antisense strategies in dopamine receptor pharmacology. Life Sci 1997;60(7):433–55.
63. *Jose PA, Eisner GM, Felder RA.* Dopamine receptor-coupling defect in hypertension. Curr Hypertens Rep 2002;4(3):237–44.
64. *Umrani DN, Banday AA, Hussain T, Lokhandwala MF.* Rosiglitazone treatment restores renal dopamine receptor function in obese Zucher rats. Hypertension 2002;40(6):880–5.
65. *Shin Y, Kumar U, Patel Y, Patel SC, Sidhu A.* Different expression of D-2-like dopamine receptors in the kidney of the spontaneously hypertensive rat. J Hypertens 2003;21(1):199–207.
66. *Strange PE.* Agonism and inverse agonism at dopamine D-2-like receptors. Clin Exp Pharmacol Physiol 1999;26(Suppl S): S3–S9.
67. *Doggrell SA.* The terapeutic potential of dopamine modulators on the cardiovascular and renal systems. Expert Opin Investig Drugs 2002;11(5): 631–44.
68. *Bailey JM.* Dopamine – one size does not fit all. Anesthesiology 1999;92 (2):303–5.
69. *Taylor TB, Cockrill BA.* Renal-dose dopamine: a siren song? Lancet 1994; 344(8914):7–8.
70. *MacGregor DA, Smith TE, Prelipp RC, Butterworth JF, James RL, Scuderi PE.* Pharmacokinetics of dopamine in healthy male subjects. Anesthesiology 2000;92(2):338–46.
71. *Power DA, Duggan J, Brady HR.* Renal-dose (low-dose) dopamine for the treatment of sepsis-related and other forms of acute renal failure: ineffective and probably dangerous. Clin Exp Pharmacol Physiol 1999; Suppl 26:523–8.
72. *Laville M.* Review: low-dose dopamine does not prevent acute renal failure or reduce mortality or need for hemodialysis. ACP J Club 2002;136(1):p3.
73. *Murphy MB.* Dopamine: a role in the pathogenesis and treatment of hypertension. J Hum Hypertens 2000;14(Suppl 1):S47–50.
74. *Yasunari K, Kohno M, Kano H, Hanehira T, Minami M, Yoshikawa J.* Anti-atherosclerotic action of vascular D1 receptors. Clin Exp Pharmacol Physiol 1999;(Suppl 26):S36–40.
75. *Ganguly PK, Mukherjee K, Sahai A.* Renal dopamine receptors are involved in the development of cardiac hypertrophy. Mol Cell Biochem 1995;144(1):81–4.
76. *Greger R.* Physiology of renal sodium transport. Am J Med Sci 2000; 319(1):51–62.
77. *Kaplan JH.* Biochemistry of Na^+K^+ATPase. Annu Rev Biochem 2002;71: 511–35.
78. *Aperia A.* Regulation of sodium/potassium ATPase activity: impaired salt balance and vascular contractility. Curr Hypertens Rep 2001;3(2): 165–71.
79. *Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P, ur.* Molecular biology of the cell. New York: Garland Science; 2002, str.615–57.
80. *Barendreght JNM, Muizert Y, Pannerden LLAMVT, Chang PC.* Intrarenal production of dopamine and natriuresis following DOPA and saline infusions in healthy human volunteers. J Hum Hypertens 1995;9(3):187–94.
81. *Zeng C, Peiying Y, Asico LD, Hopfer U, Eisner GM, Jose PA.* D3 dopamine receptor up regulates and directly interacts with the D1 dopamine receptor in renal proximal tubular cells. Am J Hypertens 2002;15(4)(Suppl 1):pAll.
82. *Strazzullo P, Galetti F, Barba G.* Altered renal handling of sodium in human hypertension. Short review of the evidence. Hypertension 2003; 41:1000.
83. *Williams GH.* Arterial hypertension (209). U: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL eds. Harrison's Principles of internal medicine. New York McGraw Hill 1997, str. 973–85.
84. *Ogawa Y, Itoh H, Nakao K* Molecular biology and biochemistry of natriuretic peptide family. Clin Exp Pharmacol Physiol 1995;22:49–53.
85. *Soares da Silva P, Vieira Coelho MA, Pinto do O PC, Pestana M, Bertorello AM.* Studies on the nature of the antagonistic actions of dopamine and 5-hydroxytryptamine in renal tissues. Hypertens Res 1995;18(Suppl 1): S47–51.
86. *Budu CE, Efendiev R, Cinelli AM, Bertorello AM, Pedemonte CH.* Hormonal dependent recruitment of Na^+K^+ATPase to the plasmalemma is mediated by PKC beta and modulated by Na^+. Br J Pharmacol 2002;137 (8):1380–6.
87. *Cheng HF, Becker BN, Harris RC.* Dopamine decreases expression of type-1 angiotensin II receptors in renal proximal tubule. J Clin Invest 1996;97(12):2745–52.
88. *Zeng CY, Asico LD, Wang XL i sur.* Angiotensin II regulation of AT(1) and D-3 dopamine receptors in renal proximal tubule cells of SHR. Hypertension 2003,41(3 Part 2):724–9.
89. *Xu J, Li XX, Albrecht FE, Hopfer U, Carey RM, Jose PA.* Dopamine receptor G (s alpha) and Na^+H^+ exchanger interactions in the kidney in hypertension. Hypertension 2000;36(3):395–9.
90. *Hu CM, Fan L, Crowder LA, Karim-Jimenez Z, Murer H, Moe OW.* Dopamine actuely stimulates Na^+/H^+ exchanger (NHE3) endocytosis via clatrin-coated vesicles. J Biol Chem 2001;276(29):26906–15.
91. *Burckhardt G, Di Sole F, Helmle-Kolb C.* The Na^+/H^+ exchanger gene family. J Nephrol 2002;15(5):S3–21.
92. *Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J.* Proximal tubular phosphate reabsorption. molecular mechanisms. Physiol Rev 2000;80(4):1373–409.
93. *Blaustein MP, Lederer WJ.* Sodium/calcium excange: its physiological implications. Physiol Rev 1999;79(3):763–854.

PARANEOPLASTIČKI SINDROM POVEZAN S ANTIFOSFOLIPIDNIM PROTUTIJELIMA

PARANEOPLASTIC SYNDROME ASSOCIATED WITH ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES

DIANA KRMPOTIĆ, NADA ČIKEŠ, PAVAO KRMPOTIĆ*

Deskriptori: Paraneoplastički sindromi – imunologija, dijagnostika; Antifosfolipidna protutijela – imunologija; Antifosfolipidni sindrom – imunologija, dijagnostika; Tromboza – imunologija, etiologija

Sažetak. U bolesnika sa zloćudnim tumorima pojavljuju se simptomi koji se ne mogu objasniti masom primarnog tumora niti metastazama, lučenjem hormona niti imunosnim stanjem bolesnika. Skupina takvih poremećaja naziva se paraneoplastički sindrom. Bolesnici sa zloćudnim tumorima skloni su nastanku tromboza u svakom stadiju bolesti. Pretpostavlja se da bi pojava tromboza u bolesnika sa zloćudnim tumorima u sklopu sekundarnog antifosfolipidnog sindroma (APS-a) mogla biti primjer paraneoplatičke autoimunosti, tj. paraneoplastičkog sindroma. Poznato je da antifosfolipidna protutijela (APA), tj. antikardiolipinska protutijela (ACA) i cirkulirajući lupusni antikoagulans (LAC), mogu biti povezana s nastankom venskih i arterijskih

* **Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«** (mr. sc. Diana Krmpotić, dr. med.), **Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkoga bolničkog centra Zagreb** (prof. dr. sc. Nada Čikeš, dr. med.), **Klinički odjel psihofiziologije Psihijatrijske bolnice »Vrapče«** (mr. sc. Pavao Krmpotić, dr. med.)

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

Primljeno 27. prosinca 2001., prihvaćeno 12. veljače 2004.

tromboza. Više kliničkih opažanja o povezanosti APA i zloćudnih tumora upućuje na ulogu APA kao dodatnoga trombogenog mehanizma u nastanku paraneoplastičkog tromboembolizma.

Descriptors: Paraneoplastic syndromes – immunology, diagnosis; Antibodies, antiphospholipid – immunology; Antiphospholipid syndrome – immunology, diagnosis; Thrombosis – immunology, etiology

Summary. In patients with malignant tumour signs and symptoms develop that cannot be explained on the basis of the mass effect produced by either primary tumour or its metastases, production of a hormone associated with tissue type giving rise to the malignant tumour, or patieets' immune status. These symptom complexes are known as paraneoplastic syndrome. It is known that the patients with malignant tumours are prone to dvelop venous thromboembolism in any stage of their disease. It is suggested that thromboembolic manifestations in cancer patients may be part of the secondary antiphospholipid syndrome (APS) and an example of the paraneoplastic autoimmunity, eg., paraneoplastic syndrome. Antiphospholipid antibodies (APA), e.g., anticardiolipin antibodies (ACA) and circulating lupus anticoagulant (LAC) are known to predispose to venous and arterial thromboses. The growing number of clinical reports on the association of APA and malignant tumours suggests that APA may be one of contributory factors in the paraneoplastic thromboembolism occurring in malignancy.

Liječ Vjesn 2004;126:155–160

U bolesnika sa zloćudnim tumorom opisuje se paraneoplastički sindrom, tj skupina poremećaja koji se ne mogu objasniti tumorskim metastazama, posljedicama kompresije tumorskih masa, imunosnim stanjem, metaboličkim promjenama, infekcijom ili djelovanjem lijekova. Klinička očitovanja paraneoplastičkog sindroma mogu biti: sistemska (kaheksija, vrućica), endokrina (posljedica ektopičkog lučenja hormona kao što su kortikotropin, antidiuretski hormon, parathormon), neurološka (Eaton-Lambertov miastenički sindrom, subakutna senzorna neuropatija, polimiozitis, poliradikulitis), hematološka (leukomeoidna reakcija, trombocitoza, hiperkoagulabilnost, diseminirana intravaskularna koagulacija), vaskularna (migrirajući tromboflebitis, tzv. Trousseauov sindrom, venske i/ili arterijske tromboze), te dermatološka (pruritus, urtikarija, hiperpigmentacija). Mogu se pojaviti u svakom stadiju zloćudne bolesti, češće u uznapredovalim stadijima. Pretpostavljaju se dva osnovna patogenetska mehanizma nastanka paraneoplastičkog sindroma. Po prvom se razviju kliničke slike sindroma koji nastaju uz tumore koji po prirodi nisu endokrini, ali luče faktore rasta, peptidne hormone ili faktore s endokrinim efektima. Drugi patogenetski mehanizam uključuje patološki imunosni odgovor domaćina prema tumoru. Stvaraju se protutijela te stanični citotoksični odgovor usmjereni na tumorske antigene koji križno reagiraju s tkivom domaćina na sličan način kao u autoimunim bolestima nemalignog podrijetla (to je tzv. paraneoplastička autoimunost).[1] Poznati su paraneoplastički autoimuni neurološki sindromi za koje se na temelju dosadašnjih znanstvenih spoznaja pretpostavlja da nastaju kao posljedica autoimunog odgovora potaknutog tumorom.[2–4] U bolesnika s karcinomom pluća malih stanica može se pojaviti Eaton-Lambertov miastenički sindrom za koji su specifična protutijela protiv voltažnih kalcijskih kanala te paraneoplastički encefalomijelitis i senzorička neuropatija koji su povezani s prisutnošću antineuronalnih nuklearnih protutijela tipa 1 (anti-Hu-protutijela).[5–7] U bolesnika s Hodgkinovim limfomom opisana je paraneoplastička cerebelarna degeneracija i pojava protutijela protiv Purkinjeovih stanica.[8]

Paraneoplastički tromboembolizam podrazumijeva klinička očitovanja poremećaja zgrušavanja krvi koji nastaju protrombotičkim djelovanjem tumora. Povećano stvaranje trombina uočeno je u početnoj, kao i u uznapredovaloj fazi maligne bolesti. Trombogeneza je u malignim bolestima multifaktorska.[9] Pretpostavlja se da u nastanku tromboze u bolesnika sa zloćudnim tumorom uz mehanizme tumorskih stanica mogu sudjelovati antifosfolipidna protutijela (APA, od engl. antiphospholipid antibodies) trombogenim mehanizmima u sklopu paraneoplastičke autoimunosti.[10] APA su klinički važna zbog povezanosti s pojavom venskih i/ili arterijskih tromboza, tj. antifosfolipidnim sindromom (APS-om).[11] Smatra se da je APS autoimuni poremećaj u kojem protutijela uzrokuju protrombotičko stanje. U patohistološkoj se slici nalazi tromboza koja može nastati u krvnim žilama svih veličina i u bilo kojem organu. Najčešća su klinička očitovanja APS-a venske i/ili arterijske tromboze, spontani pobačaji i trombocitopenija. Ostale kliničke manifestacije APS-a mogu biti plućne tromboembolije, plućna hipertenzija, tromboza renalnih krvnih žila, trombi srčanih šupljina i zalistaka, Budd-Chiarijev sindrom, gangrena zbog okluzije perifernih arterija, cerebrovaskularne bolesti, multiinfarktna demencija, migrena.[12] Međutim, klinička slika APS-a razvije se u tek oko 30% osoba s nalazom APA.[13] Dakle, APS je skup kliničkih i patoloških nalaza povezanih s prisutnoću antifosfolipidnih protutijela. Razlikuju se primarni i sekundarni APS: Po definiciji, primarni APS isključuje postojanje druge osnovne bolesti, a sekundarni se APS nalazi u sklopu bolesti kao što su sistemni eritemski lupus (SLE) i druge autoimune bolesti, lupusni sindrom uzrokovan lijekovima, maligne bolesti te infekcije. Primarni APS uključuje tri skupine bolesnika: 1. bolesnice sa spontanim pobačajima, 2. bolesnici s recidivirajućim dubokim venskim trombozama i/ili tromboembolijama, 3. bolesnici s cerebrovaskularnim inzultom i tranzitornim ishemičkim atakama i/ili arterijskim trombozama (uključujući velike periferne krvne žile i srčani infarkt).[14–16] Premda su postavljeni kriteriji po kojima se razlikuje primarni od sekundarnog APS-a, međunarodna je multicentrična studija pokazala da im je zajednička većina kliničkih i laboratorijskih značajki.[17,18]

Je li pojava APA epifenomen osnovnog imunosnog poremećaja ili APA imaju patogenetsku ulogu u nastanku paraneoplastičkog tromboembolizma? Pretpostavlja se da bi APA mogla imati ulogu u patogfenezi imunosno posredovane tromboze u paraneoplastičkom sindromu. Više kliničkih opažanja o povezanosti APA i zloćudnih tumora upućuje na ulogu APA kao dodatnoga trombogenog mehanizma u nastanku paraneoplastičkog tromboembolizma. Pretpostavlja se da bi pojava tromboza u bolesnika sa zloćudnim tumorom mogla biti primjer paraneoplastičke autoimunosti, tj. paraneoplastičkog sindroma u sklopu sekundarnog APS-a.

O povijesti antifosfolipidnih protutijela

Proučavanje APA počinje 1907. godine kada je Wassermann upotrijebivši solni ekstrakt jetre fetusa s kongenitalnim sifilisom kao antigen za otkrivanje reaginskih protutijela postavio temelj dijagnostičkog testa za sifilis. Godine 1938. u Sjedinjenim je Američkim Državama u skrining programu za otkrivanje bolesnika sa sifilisom nađen velik broj zdravih osoba s pozitivnim testom na sifilis. Taj je fenomen nazvan biološki lažno pozitivan serološki test na fifilis, a opažen je u dva slučaja. U prvom je slučaju lažno pozitivan test na sifilis otkriven za vrijeme ili nakon zaraznih bolesti, a spontano je nestao nakon

izliječenja infekcije. U drugom je slučaju lažno pozitivan eraginski odgovor bez poznatog razloga perizistirao mjesecima ili godinama. Pangborn je 1941. godine dokazao da je antigen za koji se veće reaginsko protutijelo kiseli fosfolipid nazvan kardiolipin jer je dobiven alkoholnom ekstrakcijom iz srčanog mišića goveda. 1950-ih godina je Moore sa suradnicima utvrdio češće pojavljivanje autoimunih bolesti u skupini bolesnika s lažno pozitivnim testom na sifilis. Godine 1952. su Conley i Hartmann opisali dva bolesnika sa SLE i lažno pozitivnim testom na sifilis u čijoj su plazmi našli cirkulirajući antikoagulans koji *in vitro* inhibira koagulacijske reakcije ovisne o fosfolipidima na razini protromibinskog aktivatorskog kompleksa (koji čine faktor Xa, faktor Va, fosfolipidi i kalcijevi ioni). Feinstein i Rappaport su uveli naziv lupusni antikoagulans za ovaj stečeni koagulacijski inhibitor čija se antikoagulantna aktivnost mogla također naći u plazmi bolesnika s drugim bolestima osim SLE. Pri tome treba napomenuti da plazma bolesnika sa sifilisom ne pokazuje aktivnost lupusnog antikoagulansa. Lechner i Shapiro su frakcioniranjem plazme s lupusnom antikoagulantnom aktivnoću utvrdili frakcije IgG i/ili IgM izotipa protutijela. Lechner i Firkin sa suradnicima su pokazali da je moguće aktivnost lupusnog antikoagulansa plazmatskih frakcija IgG i IgM neutralizirati specifičnim anti-IgM i anti-IgG protutijelima. S vremenom se opazilo da se u bolesnika s laboratorijskim nalazom lupusnog antikoagulansa unatoč *in vitro* prisutnoj antikoagulantnoj aktivnosti plazme ne javljaju krvarenja, već da su skloni nastanku tromboze. Godine 1963. su Bowie i suradnici prvi opisali duboku vensku trombozu u bolesnika sa SLE i nalazom cirkulirajućega lupusnog antikoagulansa, 1965. godine Alarcon-Segovia i Osmudson periferne vaskularne incidente.[19] Hughes je prvi opisao povezanost pojave tromboza, spontanih pobačaja i cerebrovaskularne bolesti s nalazom lupusnog antikoagulansa kao antikardiolipinski sindrom (Hughesov sindrom).[20] Kasnija su istraživanja pokazala da se protutijela bolesnika s antikardiolipinskim sindromom mogu vezati i za druge fosfolipide osim kardiolipina pa se naziv antifosfolipidni sindrom smatra prikladnijim.

Antifosfolipidna protutijela

APA su heterogena skupina protutijela u koja se ubrajaju antikardiolipinska protutijela (ACA), cirkulirajući lupusni antikoagulans (LAC), a mogu se dokazati i lažno pozitivnim testom na sifilis. APA se mogu naći u bolesnika s primarnim i sekundarnim APS-om te u zdravih osoba kao dio spektra »prirodnih« (»Naturalnih«) protutijela različitih antigenskih specifičnosti bez poznate patofiziološke uloge i kliničkog značenja. »Prirodna« su autoantitijela uglavnom izotipa IgM i pokazuju široku križnu reaktivnost, dok su patogena (autoimuna) autoantitijela izotipa IgG i tek se ponekad nalaze u serumu zdravih osoba. APA su imunoglobulini svih izotipova (IgG, IgM, IgA) i supklasa (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) te pokazuju različitu zavidnost vezanja na antigene. U serumu istog bolesnika može se naći više imunoglobulinskih izotipova, kao i razne mješavine imunoglobulina u serumima različitih bolesnika.[21] U posljednje je vrijeme postignut značajan napredak u razumijevanju antigenske specifičnosti APA. APA se mogu vezati na anionske fosfolipide, komplekse anionskih fosfolipida s plazmatskim proteinima kao kofaktorima te na same plazmatske proteine. Plazmatski proteini koji mogu vezati anionske fosfolipide su beta2-glikoprotein (beta2-GPI), protrombin, protein C, protein S i faktor X (tablica 1). Međutim, nije poznato da li APA kao epitope prepoznaju proteinske kofaktore, kompleks proteinskog kofaktora i fosfolipida, neoantigene ili kriptogene antigene koji se otkrivaju u međusobnom djelovanju fosfolipida i proteinskih kofaktora. Većina se autora, ipak, slaže da se autoimuna APA ne vežu na anionske fosfolipide *per se*, nego na njihove komplekse s plazmatskim proteinom. Pretpostavlja se da plazmatski proteini mogu u kompleksu s fosfolipidima kao kofaktori pojačavati vezanje APA na fosfolipide.[22–27]

Tablica 1. *Reaktivnost protutijela prema plazmatskim proteinima koji vežu fosfolipide u standardnim antifosfolipidnim testovima*
Table 1. *Reactivity of antibodies to phospholipid binding plasma proteins in standard antiphospholipid antibody assays*

Protutijelo Antibody	Antikardiolipinski test Anticardiolipin antibody assay	Koagulacijski test Coagulation test
Anti-beta-2-glikoprotein I Anti-beta-2-glycoprotein I	Da Yes	Da/Ne Yes/No
Antiprotrombinska Anti-prothrombin	Ne No	Da Yes
Anti-protein C	Ne/No	Ne/No
Anti-protein S	Ne/No	Ne/No
Anti-faktor X Anti-factor X	Ne No	Da Yes

Tablica 2. *Metode otkrivanja antifosfolipidnih protutijela*
Table 2. *Methods of detection of antiphospholipid antibodies*

Tip protutijela Antibody type	Laboratorijski test Laboratory assay
Reagini Reagins	Aglutinacijski testovi Agglutination tests
Antikardiolipinska protutijela Anticardiolipin antibodies	Radioimunotest/Radioimmunoassay Enzimski imunotest/Enzyme linked immunosorbent assay
Lupusni antikoagulans Lupus anticoagulant	Koagulacijski test Coagulation test

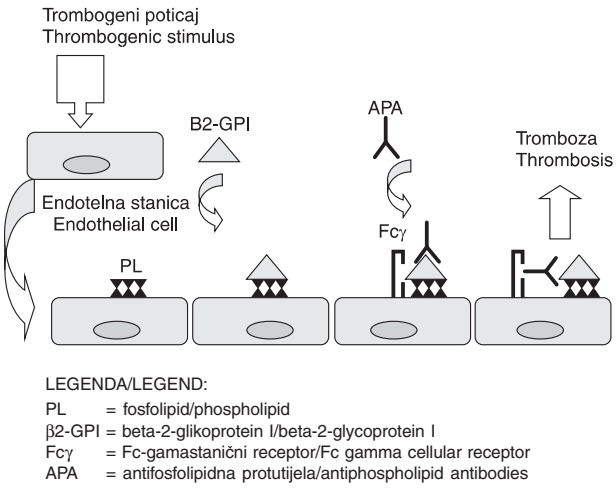
APA se mogu određivati antifosfolipidnim testovima (tablica 2). Lažno pozitivan test na sifilis, tj. reaginska protutijela otkrivaju se u netreponemskim aglutinacijskim testovima VDRL (prema engl. Venereal Disease Reserach Laboratory) i RPR (prema engl. Rapid Plasma Reagin Card). VDRL-antigen u aglutinacijskom testu na sifilis čini kolesterolska jezgra okružena kardiolipinom i fosfatidilkolinom u lamelarnom obliku. Protutijela prepoznaju epitop kardiolipina s fosfatidilkolinom koji važan za prostornu orijentaciju molekule kardiolipina. U testu RPR reagiska se protutijela vežu na modificirani VDRL-antingen koji se sastoji od koloidne suspenzije kardiolipina s lecitinom i kolesterolom te mikropartikulama ugljika. U prisutnosti reagina dolazi do aglutinacije. Test je kvalitativan i rezultati se očitavaju kao: reaktivna, slabo reaktivan i nereaktivan. Netreponemski testovi VDRL i RPR slabo su osjetljivi testovi za određivanje APA. Mogu pokazivati lažno pozitivne rezultate u autoimunim bolestima i nekim infekcijama.[19–28] ACA se mogu određivati u testovima RIA (prema engl. Radioimmunoassay) i ELISA (prema engl. Enzyme Linked Immunosorbent Assay).[19–29] Poznato je da ACA iz seruma bolesnika sa sifilisom bolje vežu mješavinu kardiolipina, fosfatidilkolina i kolesterola (tzv. VDRL-antigen) nego pročišćeni kardiolipin, dok ACA iz seruma bolesnika sa SLE bolje vežu kardiolipin u dvoslojnoj konfiguraciji.[19] LAC se određuje u koagulacijskom testu koji inhibira koagulacijske reakcije na razini protrombinskog aktivatorskog kompleksa. Antikoagulantna aktivnost LAC-a je fenomen *in vitro* i paradoksalno je povezana s pojavom tromboze, a ne krvarenja.[30] Danas se u laboratorijskoj dijagnostici APA rabe antikardiolipinski test ELISA i koagulacijski LAC-test. U oko 60% slučajeva APA se otkrivaju u oba testa, tj. kao ACA i LAC.[31] Ta nepotpuna podudarnost antifosfolipidnih testova ne javlja se zbog razlike u osjetljivosti testova, nego se smatra da su ACA i LAC različite populacije protutijela koje se djelomice preklapaju (engl. overlapping).

Opaženo je da se ACA vežu na komplekse fosfolipida s beta 2-GPI, a LAC na komplekse fosfolipida s protrombinom ili beta 2-GPI.[22,23] Smatra se da dokaz protutijela izotipa IgG-ACA te rjeđe IgM-ACA i/ili LAC-a pridonosi dijagnozi APS-a.[21–32]

Mehanizmi autoimune trombogeneze u antifosfolipidnom sindromu

APA su prikladan model za proučavanje imunološki posredovane trombogeneze. U animalnome modelu na miševima pasivnom i aktivnom imunizacijom APA-ima mogu se izazvati spontani pobačaji i trombocitopenija, ali ne nastaje tromboza.[33] Animalni model venske staze oponaša stanje u kojem prisutnosti APA podupire u krvi prevagu protrombotičkih procesa. Međutim, za početak stvaranja krvnog ugrušaka nije dovoljna prisutnost APA, već je potreban dodatni trombogeni poticaj kao što je venska staza ili oštećenje stijenke krvne žile. Pretpostavlja se, dakle, da u APS-u postoji više patofizioloških mehanizama nastanka tromboze (»multiple hit« pathogenesis).[34]

Hipoteza o nastanku tromboze u APS-u putem Fcγ-staničnih receptora pretpostavlja mehanizam »dvostrukog poticaja« (prema engl. »double hit« mechanism) (slika 1). Nakon oštećenja stanica endotela krvnih žila, trofoblasta ili trombocita izlažu se na površini stanica anionski fosfolipidi. Na tako izložene fosfolipide staničnih membrana mogu se vezati plazmatski proteini, kao na primjer beta2-GPI ili protrombin. Na plazmatske proteine vežu se APA iz krvi, zbijaju na staničnoj površini te nakon vezanja za Fcγ-stanične receptore potiču protrombotička zbivanja. Tako su u trombocitima sintetizira prokoagulans tromboksan A2, a na endotelu krvnih žila dolazi do ekspresije tkivnog faktora koji vezanjem na koagulacijski faktor VII potiče vanjski put zgrušavanja krvi.[35] Istraživanja Fcγ-staničnih receptora upućuju na gensku osnovu nastanka tromboze u APS-u. Salmon sa suradnicima postavio je hipotezu da se IgG2-APA u osoba s ekspresijom alela FcγRIIa-H131 mogu vezati za Fcγ–RIIa varijantu staničnog receptora te prepoznavati epitope na prethodno oštećenim trombocitima ili endotelnim stanicama putem protrombina, beta2-GPI, fosfolipida ili nekih drugih molekula. Prema tome, u osoba bez ekspresije FcγRIIa-H131 alela ne postoji odgovarajući Fcγ-stanični receptor pa se APA ne mogu tim putem vezati na trombocite ili endotelne stanice te ne uzrokuju nastanak tromboze.[36]



Slika 1. *Mogući mehanizam nastanka tromboze u antifosfolipidnom sindromu*

Figure 1. *Putative mechanism leading to thrombosis in the antiphospholipid syndrome*

Regulacija fosfolipidne asimetrije dvosloja stanične membrane važna je u procesu zgrušnjavanja krvi. Procesi aktivacije faktora X, pretvorba protrombina u trombin te put aktivacije proteina C u razgradnji aktiviranih koagulacijskih faktora Va i VIIIa zbivaju se na anionskim fosfolipidnim površinama. U fiziološkim se uvjetima anionski fosfolipidi nalaze na unutarnjem dijelu dvosloja stanične membrane. U patološkim uvjetima premještanjem negativno nabijenih fosfolipida iz unutarnjeg u vanjski sloj stanične membrane gubi se regulacija fosfolipidne asimetrije (tzv. remodeliranje). Fosfolipidi izloženi na vanjskoj strani membrane za vrijeme remodeliranja mogu poprimiti ulogu autoantigena (engl. self-antigen) na koje se mogu stvarati patogena APA. Isto tako bi stalno prisutne male količine anionskih fosfolipida iz oštećenog endotela krvnih žila, aktiviranih trombocita, trombocitnih partikula ili apoptotskih stanica mogle potaknuti imunosni sustav na stvaranje APA.[37,38]

Pretpostavlja se da APA mogu uzrokovati nastanak tromboze djelovanjem na endotelne stanice krvnih žila i trombocite te interakcijom s fosfolipidima i plazmatskim proteinima u procesu zgrušavanja krvi. APA mogu sprečavati sintezu prostaciklina u stanicama endotela inhibicijom fosfolipaze A2 pri čemu je nužna prisutnost kofaktora beta 2-Gpi atheriranog na membrani endotelnih stanica.[39] Uočeno je da APA sinergistički s tumor-nekrotizirajućim faktorom mogu povećavati sintezu i ekspresiju tkivnog faktora na površini endotelnih stanica koji nakon vezanja za koagulacijski faktor VII započinje vanjski put zgrušavanja krvi.[40] Nađeno je da APA mogu vezanjem na fosfolipide endotelnih stanica inhibirati trombomodulin i tako onemogućavati aktivaciju proteina C putem kompleksa trombin-trombomodulin.[41] Na endotelnim stanicama APA se mogu križno vezati za disaharidnu skupinu kompleksa heparin-heparan sulfata koju također prepoznaje antitrombin III, pa tako sprečavaju stvaranje kompleksa antitrombina III s trombinom na endotelnoj površini tj. djelovanje antitrombina III ovisno o heparinu.[42]

Membrana aktiviranih trombocita važan je izvor anionskog fosfolipida fosfatidilserina koji je u inaktivnoj fazi trombocita smješten na unutarnjoj strani stanične membrane. Poremećaj regulacije fosfolipidne asimetrije stanične membrane javlja se prilikom aktivacije trombocita *in vitro* fiziološkim aktivatorima kao što je, na primjer trombin, nakon čega se na površini trombocita izlože fosfatidilserin i fosfatidiletanolamin. Fosfatidilserin izložen na vanjskoj strani membrane trombocita pruža kataličku površinu za djelovanje koagulacijskih faktora iz krvi (aktivacija faktora X i protrombina). Osim toga, APA se mogu u prisutnosti plazmatskih proteina beta2-GPI ili protrombina vezati na anionske fosfolipide membrane trombocita te potaknuti oslobađanje tromboksana A2 koji djeluje prokoagulantno.[43]

Ulaženjem u interakciju s fosfolipidima i plazmatkim proteinima u procesu zgrušavanja krvi APA mogu inhibirati put aktiviranog proteina C i proteina S u razgradnji aktiviranih koagulacijskih faktora Va i VIIIa. APA mogu prepoznavati fosfolipidnu komponentu u kompleksu aktiviranog proteina C na vanjskoj strani dvosloja stanične membrane i inhibirati djelovanje aktiviranog proteina C. Pri tome proces aktivacije proteina C nije zapriječen te razina proteina C ne mora biti snižena.[44] Osim toga, u prisutnosti APA protein koji veže C4b-komponentu komplementa s afinitetom vezanja za anionske fosfolipide pojačano se veže za slobodni protein S te smanjuje njegovu razinu u plazmi.[44]

Kliničko značenje APA u tumorskoj bolesti

APA su klinički važna zbog povezanosti s APS-om tj. pojavom venskih i/ili arterijskih tromboza. Rijetko su prisutna u zdravih osoba, a u infekcijama se nalaze prolazno, najčešće su izotipa IgM te najvjerojatnije nastaju poliklonskom aktivacijom

protutijela, što govori u prilog da su APA epifenomen. Istraživanja o povezanosti APA s trombozom u SLE i primarnom APS-u upućuju, međutim, na njihovu patogenesku ulogu u nastanku tromboze u APS-u. Također je opaženo da bolesnici s malignom bolešću i APA-ima češće imaju tromboze. Pretpostavlja se da u nastanku tromboze u bolesnika sa zloćudnim tumorom uz mehanizme tumorskih stanica sudjeluju APA u sklopu paraneoplastičke autoimunosti.

U literaturi se nalazi veći broj retrospektivnih i manji broj prospektivnih studija o povezanosti APA i tromboze u bolesnika s primarnim APS-om i sekundarnim APS-om u SLE, dok se pojavi APS-a i kliničkom značenju APA u malignim bolestima većinom nalaze prikazi pojedinačnih slučajeva te istraživanja na skupinama bolesnika s različitim vrstama tumora. Prospektivna istraživanja APA u bolesnika s tumorom nisu brojna, skupine bolesnika obično nisu definirane prema tipu tumora, stadiju bolesti i terapijskom učinku, a broj ispitanika je malen te vrijeme praćenja kratko. Gotovo sve dosadašnje studije prikazuju rezultate određivanja APA nakon vremenski udaljenoga trombotičkog događaja. U tom slučaju ostaje nepoznato da li se APA u trenutku kliničke pojave tromboze mogu naći u serumu bolesnika te kolika je razina APA bila prije trombotičkog događaja.

Zuckerman i suradnici su prospektivnim istraživanjem u skupini od 216 bolesnika s dvadeset i devet različitih solidnih i hematoloških neoplazma ustanovili statistički značajnu prevalenciju ACA od 22% u usporedbi s kontrolnom skupinom zdravih osoba. Bolesnici s ACA-ima, imalo je venske tromboze i/ili plućne tromboembolije. Nije nađena statistička značajnost u pojavljivanju ACA i tromboze u odnosu na tip neoplazme, proširenost maligne bolesti i liječenje. U četiri bolesnika (dva s karcinomom debelog crijeva, jednog s karcinomom pluća i jednog s ne-Hodgkinovim limfonom) s povoljnim terapijskim učinkom nakon operacije u prva tri bolesnika te nakon citostatike polikemoterapije u četvrtog bolesnika, opažen je pad prije liječenja povišenih vrijednosti ACA. Do porasta razine ACA i pojave tromboze došlo je u relapsu maligne bolesti. Pad razine ACA u bolesnika s tumorom nakon uspješne resekcije tumora, odnosno citostatske polikemoterapije mogao bi se objasniti smanjenom antigenskom stimulacijom nakon smanjenja tumorske mase, odnosno imunosupresijom, tj. smanjenim stvaranjem ACA nakon citostatske polikemoterapije, što upućuje na autoimunu prirodu APA u sklopu paraneoplastičkog sindroma. Autori također smatraju da u prilog paraneoplastičke prirode ACA govori ponovna pojava ACA u pogoršanju maligne bolesti. Stoga pretpostavljaju da bi ACA uz druge trombogene faktore u bolesnika s tumorom mogla pridonijeti nastanku paraneoplastičkog tromboembolizma.[46]

U našem prospektivnom istraživanju skupine bolesnika s karcinomom pluća utvrđena je statistički značajna prevalencija IgG-ACA od 23% te pojava tromboze u 5,4% bolesnika. Pojavljivanje IgG-ACA nije se statistički značajno razlikovalo između boplesnika s trombozom i bolesnika bez nje, kao ni prema dobi, spolu i općem stanju bolesnika te tipu karcinoma pluća, stadiju bolesti, vrsti liječenja i ishodu bolesti. Međutim, u nekih je bolesnika nakon uspješnog liječenja došlo do pada povišene razine IgG-ACA izmjerene u trenutku postavljanja dijagnoze. U drugih smo bolesnika opazili da su nepovoljan terapijski odgovor i kliničko pogoršanje pratili porast razine IgG-ACA. Ni u nijednog bolesnika nije nađen pozitivan LAC u koagulacijskom testu. Stoga je moguće da se APA koja se u naših bolesnika stvaraju su sklopu tumorske bolesti, dakle, paraneoplastičkog antifosfolipidnog sindroma, a ne primarno autoimune bolest, ne mogu dokazati kao oba protutijela: ACA i LAC. Moguće je da se ACA potaknuta tumorom razlikuju od ACA povezanih s primarnim APS-om i sekundardnim APS-om u SLE, pa nužno ne pokazuju aktivnost LAC-a.[47,48]

Podaci iz literature o značajnoj prevalenciji APA u bolesnika s malignom bolešću te klinička opažanja dinamike razine APA s obzirom na antineoplastički terapijski učinak u pojedinačnim opisima bolesnika govore u prilog pretpostavci da APA mogu imati patogenetsku ulogu u nastanku sekundarnog APS-a u sklopu paraneoplastičke autoimunosti, tj. paraneoplastičkog sindroma. Prospektivna istraživanja APA na većem broju bolesnika sa zloćudnim tumorima pridonijela bi daljnjem razumijevanju paraneoplastičke autoimunosti te patofiziološke uloge i kliničkog značenja APA u tumorskoj bolesti.

LITERATURA

1. *Bunn PA, Ridgway EC*. Paraneoplastic syndromes. U: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg Sa. Cancer. Principles and practice of oncology. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott Comp. 1989;V2:1896–940.
2. *Mayer M, Čikeš N*. Paraneoplastički autoimuni neurološki sindromi. Liječ Vjesn 1998;120:32–7.
3. *Posner JB, Dalmau JO*. Paraneoplastic syndromes affecting the central nervous system. Annu Rev Med 1997;48:157–66.
4. *Lennon VA*. Paraneoplastic autoantibodies: The case for descriptive generic nomenclature. Neurology 1994;44:2236–40.
5. *Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, O'Suilleabhain PE, Windebank AJ, Woppmann A, Miljanich GP, Lambert EH*. Calcium-channel antibodies in Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. N Engl J Med 1995;332:1467–74.
6. *Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB*. Anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy, Medicine 1992;71:59–72.
7. *Adams RD, Victor M, Ropper AH*. Principles of Neurology. 6th ed. New York: McGraw Hill; 1997, str. 1471–2.
8. *Hammack J, Kotanides H, Rosenblum MK, Posner JB*. Paraneoplastic cerebellar degeneration II Clinical and immunologic findings in 21 patients with Hodgkin's disease. Neurology 1992;41:1938–43.
9. *Naschitz JE, Yeshurun D, Lev LM*. Thromboembolism in cancer. Cancer 1993;7:1384–90.
10. *Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, Moffatt K, Johmston M, Stevens P, Hirsh J*. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. Blood 1995;86:3685–91.
11. *McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA*. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. Adv Immunol 1991;193–280.
12. *Cervera R, Asherson RA, Lie JT*. Clinicopathologic correlations of the antiphospholipid syndrome. Sem Arthritis Rheum 1995;4:262–72.
13. *Roubey RAS*. Autoantibodies to phospoholipid-binding plasma proteins: a new view of lupus anticoagulants and other »antiphospholipid« autoantibodies. Blood 1994;84:2854–67.
14. *Hughes GRV*. The antiphospholipid syndrome: ten years on. Lancet 1993; 342:341–4.
15. *Khamashta MA, Asherson RA*. Hughes syndrome: antiphospholipid antibodies move closer to thrombosis in 1994. Br J Rheumatol 1995:34:493–4.
16. *Ames PRJ, Khamashta MA, Hughes GRV*. Clinical and therapeutic aspects of the antiphoslipid syndrome. Lupus 1995;4(suppl.1):S23–S25.
17. *Piette JC*. Exclusion criteria for the primary antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1992;19:988–9.
18. *Vianna JL*. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. Am J Med 1994; 96:4–9.
19. *McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA*. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. Adv Immunol 1991;193–280.
20. *Hughes GRV*. The Anticardiolipin syndrome. Clin Exp Rheumatol 1985; 4:285–6.
21. *Triplett DA*. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. A consequence, coincidence or cause? Arch Pathol Lab Med 1993;117:78–88.
22. *Roubey RAS*. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: a new view of lupus anticoagulants and other »antiphospholipid« autoantibodies. Blood 1994;84:2854–67.
23. *Gharavi AE*. Antiphospholipid cofactor. Stroke 1992;23(suppl.I):17–110.
24. *Galli M, Comfurius P, Maasen C, Hemker HC, de Baets MH, van Breda-Vriwsman PJC, Barbui T, Zwaal RFA, Bevers EM*. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. Lancet 1990;335:1544–7.
25. *Harper MF, Hayes, PM, Lentz BR, Roubey AS*. Characterization of β2-glycoprotein I binding to phospholipid membranes. Thromb Haemost 1998;80:610–14.
26. *Matsura E, Igarashi M, Igarashi Y, Katahira T, Nagae H, Ichikawa K, Triplett DA, Koike T*. Molecular studies on phospholipid-binding sites and crytic epitopes appearing on β2-glycoprotein I structure recognized by anticardiolipin antibodies. Lupus 1995;4(supl.1):S13–S17.
27. *Kandiah DA, Hunt JE, Krilij SA*. Epitope mapping studies of antiphospholipid antibodies and β-GPI using synthetic peptides. Lupus 1995;4 (suppl.1):S7–S11.

28. *McGrew Be, Ducros MJ, Stout GW, Falcone VH*. Automation of flocculation test for syphilis. Amer J Clin Pathol 1968,50:52–9.
29. *Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, Hughes GRV*. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. Ann Rheum Dis 1987;46:1–6.
30. *Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I*. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: and update. Thromb Haemost 1995;74:1185–90.
31. *Santoro SA*. Antiphospholipid antibodies and thrombotic predisposition: underlying pathogenic mechanisms. Blood 1994;83:2389–91.
32. *Lynch A, Marlar R, Murphy J, Davila G, Santos M, Rutledge J, Emlen W*. Antipohospoholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. Ann Intern Med 1994;120:470–5.
33. *Bakimer Rguilburd B, Zurgil N, Shoengeld Y*. The effect of intravenous gamma-globulin (IVG) on the induction of experimental antiphospholipid syndrome. Clin Immunol Immunopathol 1993;69:97–102.
34. *Greaves M, Ford I, Phipps J*. Thrombosis in the antiphospholipid syndromes: a »mutiple hit« pathogenesis involving antiendothelial cell antibodies. Thromb Haemost 1997;(suppl):359.
35. *Arnout J*. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: a hypothesis based on parallelisms with heparin-induced thrombocytopenia. Thromb Haemost 1996;75:536–41.
36. *Esmon NL Smirnov MD, Esmon CT*. Thrombogenic mechanisms of antiphospholid antibodies. Thromb Haemost 1997;78:79–82.
37. *Comfurius P, Bevers EM, Galli M, Zwaal ARFA*. Regulation of phospholipid asymmetry and induction of antiphospholipid antibodies. Lupus 1995;4(suppl.1):S19–S22.
38. *Cheng HM*. Apoptotic antigens, β2-glycoprotein I, and antiphospholipid antibodies. Blood 1996;88:4396.
39. *D'Cruz D, Hughes G*. Antibodies, thrombosis and endothelium. Br J Rheumatol 1994;33:2–4.
40. *Hasselaar P, Derksen RHWM, Oosting J, Blokzijl L, de Groot PG*. Synergistic effect of low doses of tumor necrosis factor and sera from patients with systemic lupus erythematosus on the expression of procoagulant activity by cultured endothelial cells. Thromb Haemost 1989;62:654–60.
41. *Cariou R, Tobelem G, Bellucci S, Soria J, Soria C, Maclouf J, Caen J.* Effect of lupus anticoagulant on antithrombogenic properties of endothelial cells – inhibition of thrombomodulin-dependent protein C activation. Thromb Haemost 1988;60:54–8.
42. *Shibata S, Harpel PC, Gharavi A, Rand J, Fillit H*. Autoantibodies to heparin from patients with antiphospholipid antibody syndrome inhibit formation of antithrombin III-thrombin complexes. Blood 1994;83:2532–40.
43. *Martinuzzo ME, Maclouf, J, Carreras LO, Levy-Toledano S*. Antiphospholipid antibodies enhance thrombin-induced platelet activation and thromboxane formation. Thromb Haemost 1993;70:667–71.
44. *Smirnov MD, Triplett DT, Comp PC, Esmon NL, Esmon CT*. On the role of phosphatidylethanolamine in the inhibition of activated protein C activity by antiphospholipid antibodies. J. Clin Invest 1995;95:309–16.
45. *Sorice M, Arcieri P, Griggi T, Circella A, Misasi R, Lenti L, Nucci D*. Inhibition of protein S by autoantibodies in patiensts with acquired protein S deficiency. Thromb Haemost 1996;75:555–9.
46. *Zuckerman E, Toubi E, Golan TD, Rosenwald-Zuckerman T, Sabo E, Shmuel Z, Yeshurun D*. Increased thromboembolic incidence in anticardiolipin-positive patients with malignancy. Br J Cancer 1995;72:447–51.
47. *Krmpotić D*. Prevalencija i kliničko značenje antifosfolipidnih protutijela u bolesnika s karcinomom pluća (magistarski rad). Zagreb, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2000, str. 83–85.
48. *Krmpotić D, Čikeš N, Pavelić Lj, Samaržija M*. Effects of chemotherapy and irradiation therapy on antiphospholipid antibodies in patiensts with lung cancer. Abstracts. VII International Congress on Immunorehabilitation, New York, April 14–17, 2001, str. 78.

Osvrti
Editorials

EDUKACIJA U ENDOSKOPSKOJ KIRURGIJI: TEČAJEVI ENDOSKOPSKE KIRURGIJE U SPLITU

EDUCATION IN ENDOSCOPIC SURGERY: COURSES OF ENDOSCOPIC SURGERY IN SPLIT, CROATIA

ZDRAVKO PERKO, ŽELJKO MIMICA, ZORAN ČALA, NIKICA DRUŽIJANIĆ, DAMIR KRALJEVIĆ, ANTE PETRIČEVIĆ, IVO BAĆA*

Deskriptori: Kirurgija – edukacija; Gastrointestinalna endoskopija; Kontinuirana medicinska edukacija – metode

Sažetak. Edukacija u endoskopskoj kirurgiji veoma je važna. Ona se može provoditi u endoskopskim *trainerima*, na umjetnim materijalima ili organima životinja; na anesteziranim životinjama; tijekom asistencija ili operacija uz nadzor iskusnog operatera. U edukaciji važnu ulogu imaju i endoskopski tečajevi. U Splitu su održana tri takva tečaja. Posljednji je trajao pet dana i obrađivao šest različitih tema. U usporedbi s tečajem 2001. godine, tečaj u 2002. godini imao je više sudionika, više predavača, a predavanja, vježbe i operacije dulje su trajale. Polaznici su bili zadovoljni kvalitetom tečaja te su u anonimnoj anketi na kraju tečaja ocijenili predavanja, vježbe, operacije te sami tečaj prosječnim ocjenama od 4,1 do 4,7. U zaključku se može reći da se nužna edukacija u endoskopskoj kirurgiji kvalitetno može raditi i u obliku tečajeva, jer na njima polaznici stječu odgovarajuće početno teoretsko i praktično znanje. Tečajeve je potrebno stalno usavršavati i modernizirati, što osigurava njihovu dobru kvalitetu te zainteresiranost i angažiranost polaznika.

Descriptors: Surgery – education; Endoscopy, gastrointestinal; Education, medical, continuing – methods

Summary. Education is very important in endoscopic surgery. It can be performed on endoscopic trainers, live animals, and animal organs, using tissue samples or non-natural materials. Practical work and education can also be performed during the assistance or operating under the supervision. Endoscopic training courses have the important rule, too. We organized three endoscopic courses in Split up to date. The last one lasted 5 days, covered six different topics and included operations on pigs. In comparison with the course in the year 2001, the last course had more participants and lecturers. Lectures, practice and operations took longer time. The interest for attendance was high. The participants were very satisfied, and rated the lectures, practice and operations with the average grade between 4.1 and 4.7 on the anonymous questionnaire at the end of the course. It can be concluded that indispensable education in endoscopic surgery can be performed during endoscopic courses, where participants can reach basic theoretical and practical knowledge and skills. The courses should be permanently improved and modernized, providing a good quality, with interest and engagement of the attendees.

Liječ Vjesn 2004;126:161–164

Nakon nešto više od jednog desetljeća endoskopska kirurgija našla je svoje mjesto u kirurgiji i postala njezin sastavni dio. Danas se kirurgija ne može dijeliti na endoskopsku i klasičnu niti se kirurzi mogu dijeliti na endoskopske i klasične kirurge. Kirurg mora biti jednako dobro obučen za izvođenje i klasičnih ili otvorenih zahvata, ali i endoskopskih kirurških postupaka. S druge strane, indirektni pristup operacijskomu polju može prouzročiti niz teškoća, poput ograničene vidljivosti, otežane koordinacije očiju i ruku operatera, teškoće pri rukovanju instrumentima s ograničenom pokretljivošću i slično. Zbog toga su za izvođenje ovih operacija potrebni odgovarajuća uvježbanost i iskustvo. Neobično je važno da je rano uočena potreba za uvođenjem stalne edukacije iz endoskopske kirurgije. U početku su to bili kratki tečajevi, od tek nekoliko dana, za iskusne kirurge, a potom i obvezatna edukacija u tijeku specijalizacije iz opće kirurgije i drugih kirurških specijalnosti.[1,2]

Poznato je da su trajanje operacije, ozljede i komplikacije u endoskopskoj kirurgiji povezane s iskustvom operatera i tzv. krivuljom učenja (iz engl. *learning curve*). Zato je u razvoju minimalno invazivne kirurgije bilo potrebno razviti edukacijske mehanizme, i to ne samo u sklopu programa specijalizacije nego i s pomoću odgovarajućih tečajeva endoskopske kirurgije. Na taj se način polaznicima osigurava dovoljno vremena za učenje teorije i razvijanje nužnih motoričkih sposobnosti.[3–6] Danas u svijetu postoji niz edukacijskih centara u kojima se stalno održavaju tečajevi endoskopske i/ili minimalno invazivne kirurgije. Najpoznatija edukacijska središta u Europi su u Norderstedtu – Hamburgu,[7] Strasbourgu,[8] Tuebingenu[9] i Dundeeju.[10]

Tečajevi iz područja endoskopske kirurgije trebaju sadržavati teoretska predavanja predavača iskusnih u endoskopskoj kirurgiji, praktične vježbe, asistencije i izvođenje operacija s nadzorom iskusnog endoskopskog kirurga, pod pokroviteljstvom odgovarajućih krovnih udruga. Ovakvi tečajevi trebali bi uključivati i instrukcije o rukovanju instrumentima i opremom, sigurno postizanje pneumoperitonuma, rukovanje tkivom, primjenu instrumenata, vezanje čvorova, praktične vježbe orijentirane na temu tečaja. Polaznik bi trebao voditelju tečaja pokazati sposobnost sigurnog izvođenja operacije od početka do kraja, što naposljetku mora biti i pismeno potvrđeno od voditelja tečaja. Kratki tečajevi koji ne omogućavaju opisanu edukaciju ne mogu biti priznati.[11–20]

* **Klinika za kirurgiju, KB Split** (doc. dr. sc. Zdravko Perko, dr. med.; prof. dr. sc. Željko Mimica, dr. med.; prof. dr. sc. Nikica Družijanić, dr. med.; Damir Kraljević, dr. med.; prof. dr. sc. Ante Petričević, dr. med.), **Klinika za kirurške bolesti OB »Sveti Duh«, Zagreb** (doc. dr. sc. Zoran Čala, dr. med.), **Klinik fuer Allgemein, Viszeral und Unfallchirurgie, Krankenhaus Bremen Ost, Bremen, Njemačka** (prof. dr. sc. Ivo Baća, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Z. Perko, Klinika za kirurgiju, KB Split, Spinčićeva 1, 21000 Split

Primljeno 13. siječnja 2003., prihvaćeno 12. veljače 2004.

Naposljetku, važno je spomenuti i etički odnos prema proizvođačima opreme. Mnogi s njima imaju razvijenu poslovnu suradnju. Etično je rabiti proizvode tvrtke s kojima imamo poslovni odnos dok god je to u najboljem interesu za bolesnika. S druge strane, nije etično rabiti proizvode koji nisu u bolesnikovu najboljem interesu, neprikladne ili nekvalitetne proizvode, kao i one koji su nepotrebni, a samo u cilju ojačavanja poslovne suradnje. Također nije etično da iz istih razloga predavač-instruktor za vrijeme tečaja stavlja proizvode jedne tvrtke ispred proizvoda druge tvrtke. Najbolje je rabiti i savjetovati uporabu najboljih proizvoda, bez obzira na to tko ih proizvodi. Naravno da to ne znači da se u okvirima poslovne suradnje ne mogu uključiti i proizvođači opreme, kao pokrovitelji tečaja, raznih edukacija, kongresa i slično, dok god to ne utječe na stručno rasuđivanje.[6]

U našoj se zemlji od samih početaka uvođenja endoskopske kirurgije održavaju tečajevi trajnog usavršavanja liječnika.[21]

Edukacijske metode u endoskopskoj kirurgiji

Jedna od najjednostavnijih takvih metoda je učenje izvođenja operacija u endoskopskom »vježbaču« – *trainer*u (engl. učitelj, trener). U njemu se manje ili više vjerno oponašaju uvjeti rada i odnosi iz endoskopske kirurgije.

Traineri su nalik kutiji, manje ili više zaobljeni. Neki od njih imaju naličje slično obliku odgovarajućeg dijela tijela – trbuha. Zato se katkada nazivaju i fantomima.

U načelu se endoskopski *traineri* mogu podijeliti na one kojima je za uporabu potrebna endoskopska oprema i one kojima ona nije potrebna. S druge strane, vježbanje u *traineru* može se podijeliti na vježbanje na umjetnim materijalima i ono pri kojemu se rabe prirodna tkiva ili organi. *Traineri* mogu biti jednostavne izvedbe, bez električne opreme i one koji u sebi imaju i određene električne sklopove.

Posebnost *trainera*, odnosno njihova razlika od obične plastične kutije je u gornjoj, vodoravnoj plohi. Kod svih *trainera* ona mora biti gumena ili mora imati otvore s gumenim umecima. Kroz takav, mekani materijal mogu se postaviti troakari i kroz njih uvesti odgovarajući instrumenti.

Kod *trainera* kod kojih nije potrebna endoskopska oprema gornji dio ili čitav *trainer* izrađen je od prozirna plastičnog materijala.

Na njihovoj gornjoj plohi postoje gumeni umeci za postavljanje troakara, upravo radi zadržavanja vidljivosti kroz prozirnu stranicu.

Razumljivo je da su kod njih položaji troakara nepromjenjivi, odnosno određeni položajem gumenih umetaka. Vježbanje na ovakvim *trainerima* puno je jeftinije, jednostavnije i lakše nego kod *trainera* koji imaju neprozirne stranice i kod kojih se mora rabiti endoskopska oprema. Naravno da će učinci vježbanja biti slabiji, upravo zbog lakšeg rada i nepotrebnosti razvijanja endoskopskoj kirurgiji svojstvenih i nužnih vještina poput rada-operiranja tijekom promatranja slike na monitoru, stjecanja osjećaja za treću dimenziju tijekom promatranja dvodimenzionalne slike na monitoru i rada u smanjenome vidnom polju. Zato se na njima vježba u samom početku učenja vještina endoskopske kirurgije.

Različiti su *traineri* kod kojih se tijekom uporabe mora rabiti endoskopska oprema. Njima je čitava gornja ploha izrađena od neprozirnog materijala s gumenim umecima ili gume (slika 1).

Kroz tu gumu uvode se troakari za endoskop i instrumente. Na ovakvim *trainerima* najčešće se izvode vježbe tijekom raznih endoskopskih tečajeva. Pri radu na njima najčešće je potrebna i asistencija, te se sasvim vjerno oponašaju uvjeti kao na pravoj endoskopskoj operaciji (slika 1). Oni u sebi mogu



Slika 1. *Vježbanje na endoskopskom traineru – oponašaju se uvjeti kao tijekom prave operacije (Druga jesenska škola endoskopske kirurgije, 2003. godine, Laboratorij Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu)*
Figure 1. *Practicing on the endoscopic trainer – conditions are like during endoscopic operation (The second autumn school of endoscopic surgery, 2003; Laboratory of Split Medical School)*

imati ugrađen i držač za endoskop, kako bi se moglo vježbati i bez asistenta. U unutarnji dio *trainera* pristupa se tako da se podigne gornja, neprozirna ploha. Ovi *traineri* najčešće i sa strane imaju posebna vratašca kroz koja se lako može pristupiti u unutarnji dio, bez skidanja gornje plohe.

Neki endoskopski *traineri* imaju u sebi ugrađene i posebne električne sklopove, poput crpke. Njome se crpi obojena tekućina u koju je uronjena, te se preko cjevčice ubrizgava u krvnu žilu preparata. Tako obojena tekućina protječe kroz preparat koji se nalazi u *traineru*. Zato se ovakvi *traineri* nazivaju i »perfuzijski«, jer se u njima trajno preparat »perfundira« obojenom tekućinom. Tako se još vjernije oponašaju uvjeti kao na pravoj operaciji, jer se time može simulirati i krvarenje.

Vježbanje na *traineru* može se provoditi na umjetnim materijalima ili na preparatima tkiva i organa. Obično se na umjetnim preparatima vježba na *trainerima* za čiju primjenu nije potrebna endoskopska oprema, dok se na preparatima tkiva i organa radi u *trainerima* s endoskopskom opremom. Naravno da je primjena preparata tkiva i organa korisnija u edukaciji. S druge strane povezana je s teškoćama nabave, odgovarajuće pohrane, pripreme, rukovanja i kasnijeg uništavanja preparata, kao i sa samim troškovima.

Poseban dio edukacijskih pomagala su operacije i postupci simulirani računalom. Za takvu namjenu razvijene su tzv. radne stanice (iz engl. *working station*), kojima su glavni dijelovi računalo s monitorom, drški koji oponašaju instrumente i odgovarajući računalni programi. Nedostaci su im visoka cijena opreme, neuvjerljivi »intraoperacijski« prikaz i ograničena »intraoperacijska« raznolikost zbog ograničenja programa, koji ne može imati pohranjene i programirane sve moguće varijacije i okolnosti koje se mogu zbiti na pravoj operaciji. Ti se programi stalno usavršavaju i unaprjeđuju.[22]

Pored navedenih načina edukacije u različitim *trainerima* ili s pomoću računalnih programa, edukacija iz endoskopske kirurgije izvodi se i na različitim životinjama. Razumljivo je da je ovakav način učenja sigurno najsličniji uvjetima na pravoj operaciji, a time i najkorisniji.

Za ovu primjenu najčešće se rabe svinje. Anatomija svinje slična je anatomiji čovjeka, a svinje su dostupne i relativno jeftine. Ovakav način edukacije je najskuplji, najsloženiji i najzahtjevniji te se njime i najrjeđe koristimo. Obično se ovim načinom edukacije koriste operateri sa stanovitim predznanjima

i vještinom endoskopske kirurgije, a svinje se rabe i za edukaciju tijekom endoskopskih tečajeva. Podrazumijeva se da se tijekom edukacije na svinjama treba strogo pridržavati svih pravila o ponašanju sa životinjama koje se rabe u laboratorijskim ispitivanjima i pokusima.

Preparati i svinje na kojima se radi moraju biti veterinarski pregledani i pod veterinarskom nadzorom. Tijekom izvođenja vježbi i/ili operacija obvezna je uporaba rukavica i drugih zaštitnih mjera. Rabe se samo instrumenti i oprema koja se neće upotrebljavati za operacije na ljudima.

Naposljetku, edukacija u endoskopskoj kirurgiji izvodi se i u svakodnevnom radu, pri asistencijama tijekom operacija, kao i tijekom operacija uz nadzor kirurga iskusnog u endoskopskoj kirurgiji. Sljedeća metoda edukacije je i mentorstvo iskusnog endoskopskog kirurga dok se ne stekne odgovarajuća vještina, što se onda napismeno potvrđuje. I takva edukacija u skladu je s gore spomenutim preporukama SAGESA.

Tečajevi endoskopske kirurgije u Splitu

Do sada su u Splitu organizirana četiri tečaja iz endoskopske kirurgije, dok je u Hrvatskoj organizirano dvadesetak sličnih tečajeva. Prvi takav tečaj – laparoskopske kolecistektomije – organiziran je 1999. god. pod pokroviteljstvom Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, dok su tri posljednja, svake godine od 2001. do 2003. god., organizirana pod pokroviteljstvom Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Treći tečaj organiziran je od 17. do 21. rujna 2002. god. i to je prvi put da je u Hrvatskoj organiziran endoskopski tečaj s više od jedne teme i u trajanju duljem od dva dana. Također, tada je prvi put izvedena laparoskopska operacija na svinjama izvan Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Na tom tečaju obrađivala se laparoskopska kolecistektomija, otvorena i endoskopska hernioplastika s uporabom mrežica, apendektomija, postavljanje peritonejskih katetera i endoskopsko šivanje. Posljednji tečaj, od 18. do 20. rujna 2003. godine obrađivao je i temu laparoskopskih operacija kolona. Posljednja dva tečaja, nazvana i Jesenskim školama endoskopske kirurgije, održana su u obliku predavanja, vježbi na svinjskim jetrama i vježbi šivanja u endoskopskom *traineru*, operacija na svinjama te sudjelovanjem-asistencijama tijekom operacija. Na svim tečajevima izdana je i Knjiga predavanja, a na dva posljednja tečaja uz knjigu je izdan i CD s predavanjima, slikama instrumenata i snimkama operacija. Sljedeći tečaj, napredne laparoskopske kirurgije kolona, planiran je u rujnu 2004. godine.

U usporedbi s Tečajem laparoskopske kolecistektomije iz 2001. godine, na posljednjim tečajevima povećani su svi parametri koji mogu govoriti o opsegu i kakvoći tečaja, kao i o zainteresiranosti polaznika. Tako je u odnosu na tečaj 2001. god., tečaj 2002. godine imao 11 predavača (ranije 7); 12 polaznika (ranije 11); 21 polaznika koji su željeli sudjelovati, ali su zbog prekobrojnosti odbijeni (ranije 15); ukupno trajanje predavanja bilo je 420 minuta (ranije 160); ukupno trajanje vježbi bilo je 11 sati (ranije 4,5); ukupno su na ljudima izvršene 4 operacije (ranije 2); operacije su ukupno trajale 4 sata (ranije 2 sata).

Polaznici su stručnim dijelom bili zadovoljni, što se pokazalo i u anonimnoj anketi na kraju tečaja. Tako je prosječna ocjena svih predavanja bila 4,7 (SD±0,68); vježbi na svinjskim jetrama u *traineru* 4,45 (SD±0,69); operacija na svinjama 4,1 (SD±0,99) te operacija na ljudima-asistencija 4,1 (SD±0,88). Ukupna ocjena bila je 4,55 (SD ± 0,5). Na provjeri znanja – ispitu na kraju tečaja polaznici su pokazali primjereno znanje.

Zamjerke polaznika bile su premalo praktičnog rada, kao i do sada, iako je ukupno trajanje praktičnoga rada povećano za 244% (vježbe i operacije), dok je ukupno trajanje predavanja povećano za svega 163% (tablica 1). Ipak, razvidno je da će udio praktičnoga rada trebati još više povećati, što smo naposljetku i učinili na posljednjem održanom tečaju.

Tablica 1. *Usporedba pokazatelja tečaja laparoskopske kolecistektomije održanog 2001. god. (Kolecistektomija 2001.) i Jesenske škole endoskopske kirurgije održane 2002. god. (Jesenska endoskopska škola 2002.)*
Table 1. *Comparison of Laparoscopic cholecystectomy course (Cholecystectomy 2001) and Autumn school of endoscopic surgery 2002*

	Kolecistektomija Cholecystectomy 2001.	Jesenska endoskopska škola Autumn school of endoscopic surgery 2002.	Povećanje Augmentation (%)
Broj predavača Lecturers	7	11	57
Broj polaznika – sudionika Traineers	11	12	9
Broj polaznika – prijavljenih Applicants	15	21	40
Trajanje predavanja (minute) Lectures duration (minutes)	160	420	163
Trajanje vježbi (sati) Practice duration (hours)	4,5	11	144
Broj operacija Operations number	2	4	100
Trajanje operacija Operations duration (hours)	3	6	100
Cijena (HRK) Price (kunas)	1300	4000	208

U zaključku se može reći da je u endoskopskoj kirurgiji potrebna stalna i dodatna edukacija iz endoskopske kirurgije, koja se kvalitetno može raditi i u obliku tečajeva endoskopske kirurgije. U Hrvatskoj postoji potreba za stalnim održavanjem ovakvih tečajeva, koji se mogu organizirati jedanput na godinu. Na njima polaznici stječu odgovarajuće početno teoretsko znanje i vještine iz područja endoskopske kirurgije, kao i novijih saznanja i operacijskih tehnika otvorenih kirurških zahvata. Kvalitetna organizacija tečaja, usklađivanje programa sa željama i potrebama polaznika, obrađivanje novih, različitih i zanimljivih tema jamac su zainteresiranosti i angažiranosti polaznika.

Autori se zahvaljuju sponzorima tečaja:
Ethicon Endo Surgery, Johnson & Johnson Company
Olympus Endoscopy

LITERATURA

1. *Čala Z.* Laparoskopski postupci u digestivnoj kirurgiji. Liječ Vjesn 1998; 120:337–41.
2. *Perko Z, Čala Z, Cvitanović B, Pavić P, Vukušić D, Košuta D et al.* Comparison of laparoscopic cholecystectomy operated by the residents and staff surgeons: a single center experience. Croat J Hepatol Gastroenterol 1996;5:63–5.
3. *Park AE, Witzke D.* The surgical competence conundrum. Surg Endosc 2002;16:555–7.
4. *Park A, Witzke D, Donnelly M.* Ongoing deficits in resident training for minimally invasive surgery. J Gastrointest Surg 2002;6(3):501–7.
5. *Marks JM, Nussbaum MS, Pritts TA, Scheeres DE.* Evaluation of endoscopic and laparoscopic training practices in surgical residency programs. Surg Endosc 2001;15(9):1011–5.
6. *Lobe TE.* Ethical issues in endoscopic surgery. Surg Endosc 2002;16(7): 1025–6.
7. http://www.esi-online.de/index2.asp
8. http://www.eits.org
9. http://www.mic.uni-tuebingen.de/
10. http://www.dundee.ac.uk/surgicalskills
11. *Dent TL.* Clinical privileges for laparoscopic surgeon. Am J Surg 1991; 161:399–403.

12. *Greene FL.* Training, credentialing and privileging for minimally invasive surgery. Problems in General Surgery 1991;8:502–6.
13. *Jakimowicz J.* The European Society for Endoscopic Surgery: Recommendations for training in laparoscopic surgery. Ann Chirurg Gyneacol 1994;83:137–141.
14. *Ooi LL.* Training in laparoscopic surgery: Have we got right jet? Ann Acad Med 1996;26:732–6.
15. SAGES Gudelines: Training and assessment of competence. Surg Endosc 1994;8:721–2.
16. SAGES: Granting of privileges for laparoscopic general surgery. Am J Surg 1991;161:324–5.
17. *Schwaitzberg SD, Connolly RJ, Sant GR et al.* Planning, development and execution of and international training program in laparoscopic surgery. Surg Laparosc Endosc 1996;6:10–15.
18. *See WA, Cooper CS, Fisher RJ.* Predictors of laparoscopic complications after formal training in laparoscopy surgery. JAMA 1993;270:2689–92.
19. *Wexner SD, Weiss EG.* A recommended training schema for laparoscopic surgery. Surg Oncol Clin North Am 1994;3:759–65.
20. *Wexner SD, Weiss EG.* Training and preparing for laparoscopic colectomy. Sedmin Colon Rectal Surgery 1994;5:224–7.
21. *Perko Z.* Tečaj laparoskopske kolecistektomije u Vukovaru. Liječničke novine 1999;38.
22. http://iregt1.iai.fzk.de/KISMET/UGK_home.html

Vijesti
News

Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb svake godine redovito održava tečaj trajne izobrazbe liječnika *PEDIJATRIJA DANAS* iz aktualnih područja pedijatrije. Ovogodišnji 16. po redu tečaj održat će se s temom pod naslovom:

»Nespecifični simptomi u pedijatrijskoj dijagnostici«

Voditelji tečaja su prof. dr. sc. Ana Votava-Raić, prof. dr. sc. Branko Marinović i prof. dr. sc. Miroslav Dumić. Tečaj će se održati *3. i 4. prosinca 2004. godine*, a mjesto održavanja je *predavaonica Klinike za pedijatriju Šalata*.

Kotizacija iznosi 500,00 kn.

Pisma uredniku
Letters to the Editor

RENALNI KARCINOM T3A-STADIJA

TNM T3A RENAL CELL CARCINOMA

Poštovana gospođo urednice!

Zahvaćenost ipsilateralne nadbubrežne žlijezde izravnim širenjem karcinoma bubrega nađena je u 10% uzoraka dobivenih nefrektomijom.[1–3] Nadbubrežna žlijezda može biti zahvaćena direktnim širenjem tumora, ili putem arterijske, venske ili limfatičke diseminacije.[4] Dok se širenje tumora limfatičkom ili krvnom opskrbom smatra metastatskom bolešću, širenje tumora direktnim putem u ipsilateralnu nadbubrežnu žlijezdu se prema 5. izdanju TNM/UICC klasifikacije iz 1997. godine[5] smatra pT3a-stadijem, isto kao i invazija tumora u masno tkivo perinefritičkog područja ili u renalni sinus. Od uvođenja 1997. TNM-klasifikacije (»staging« sistema), istraživači su evaluirali prognostičko značenje svake pojedine »staging« kategorije (tablica 1.). Tsui i sur.[6] utvrdili su 5-godišnje karcinom-specifično preživljenje u stadijima tumora T1-T4 redom: 83%, 57%, 42% i 28%. Ficarra i sur.[7] su u 675 retrospektivno analiziranih slučajeva našli 57% 5-godišnje karcinom-specifično preživljenje za stadij pT3a (invazija tumora u nadbubrežnu žlijezdu ili perinefritičko tkivo) i 47% za stadij pT3b (invazija tumora u renalnu venu ili u venu kavu inferior ispod dijafragme).

Od 1087 učinjenih nefrektomija, u studiji Han i sur.[8] nađena je zahvaćenost ipsilateralne nadbubrežne žlijezde direktnim širenjem u 27 slučajeva, dok je u 187 slučajeva nađeno širenje tumora u perinefritičku mast ili u renalni sinus. Medijan preživljenja analiziranih bolesnika s pT3a-stadijem proširenja tumora u perinefritičku mast i u renalni sinus bio je 36 mjeseci uz 36% 5-godišnjeg karcinom-specifičnog preživljenja. Suprotno tomu, u bolesnika s invazijom u nadbubrežnu žlijezdu bilo je signifikantno lošije preživljenje s medijanom od 12,5 mjeseci i 0% s 5-godišnjim karcinom-specifičnim preživljenjem ($p<0,001$), što je slično medijanu preživljenja od 11 mjeseci u bolesnika sa stadijem pT4 (invazija tumora iza Gerotove fascije).[8] Iz toga se može zaključiti da direktno širenje tumora na ipsilateralnu nadbubrežnu žlijezdu ima signifikantno lošije preživljenje nego ako tumor invadira u okolnu mast. Sve to zahtijeva daljnju validaciju različitih ustanova (najbolje u prospektivnim multicentričkim studijama) radi eventualne rekategorizacije tumora s direktnim zahvaćenjem nadbubrežne žlijezde u stadij pT4 ili potkategoriju pT4a.[9]

Tablica 1. *TNM-stadiji za renalni karcinom*
Table 1. *TNM staging system for renal cell carcinoma*

T: Primarni tumor / Primary tumor
T1: Tumor ≤7 cm ograničen na bubreg
T1: Tumor ≤7 cm confined to kidney
T2: Tumor >7 cm ograničen na bubreg
T2: Tumor >7 cm confined to kidney
T3a: Tumor invadira u nadbubrežnu žlijezdu ili u perinefritičko tkivo
T3a: Tumor invades adrenal gland or perinephritic tissue
T3b: Tumor se širi u bubrežnu venu ili u venu kavu ispod dijafragme
T3b: Tumor extends into renal vein or vena cava below diaphragm
T3c: Tumor se širi u venu kavu iznad dijafragme
T3c: Tumor extends into vena cava above diaphragm
T4: Tumor invadira iza Gerotove fascije
T4: Tumor invades beyond Gerota's fascia
N: Regionalni limfni čvorovi / Regional lymph nodes
N0: Nema metastaza u regionalne limfne čvorove
N0: No regional lymph node metastasis
N1: Metastaza u jedan regionalni limfni čvor
N1: Metastasis in a single regional lymph node
N2: Metastaza u više od jednog regionalnog limfnog čvora
N2: Metastasis in more than one regional lymph node
M: Udaljene metastaze / Distant metastases
M0: Nema udaljene metastaze
M0: No distant metastasis
M1: Udaljena metastaza
M1: Distant metastasis

Dr. sc. Silvio Altarac
znanstveni suradnik
Urološki odjel Opće bolnice Zabok

LITERATURA

1. *Angervall L, Wahlqvist L.* Follow-up and prognosis of renal carcinoma in a series operated by perifascial nephrectomy combined with adrenalectomy and retroperitoneal lymphadenectomy. Eur Urol 1978;4:13–7.
2. *Sagalowsky, AI, Kadesky KT, Ewalt DM, Kennedy TJ.* Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma. J Urol 1994;151:1181–4.
3. *Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI.* Adrenal metastases from renal cell carcinoma: role of ipsilateral adrenalectomy and definition of stage. Urology 1997;49:28–31.
4. *Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A.* Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. J Urol 2000;163:437–41.
5. *Guinan P, Sobin LH, Algaba F, Badellino F, Kameyama S, MacLennan G, Novick A.* TNM staging of renal cell carcinoma: Workgroup No. 3 Union International Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer 1997;80:992–3.
6. *Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A.* Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. J Urol 2000;163:426–30.

U POVODU IZOLACIJE VANKOMICIN-REZISTENTNOG ENTEROKOKA U ŠIBENIKU

ON THE OCCASION OF THE ISOLATION OF VANCOMYCIN-RESISTANT *ENTEROCOCCUS* IN ŠIBENIK

Poštovana gospođo urednice!

U svibnju 2003. izoliran je *Enterococcus faecium* visokorezistentan na vankomicin (VRE) iz tri uzastopna uzorka urina dobivena srednjim mlazom, u 71-godišnje bolesnice s kroničnom limfoproliferativnom bolesti. Bolesnica nije imala značajnu sklonost infekcijama do ožujka 2003. kada je hospitalizirana na Odsjeku za hematologiju Internog odjela Opće bolnice u Šibeniku zbog respiratornog infekta. Tijekom 7 dana liječena je ceftriaksonom na koji postaje afebrilna i dobrog općeg stanja te je otpuštena s odjela. Ponovno je hospitalizirana na istom odjelu u travnju 2003. zbog progresije osnovne bolesti, supfebrilnih temperatura i kašlja. Liječena je ceftriaksonom 7 dana, potom ciprofloksacinom 2 dana. Tada je iz uzoraka urina tri dana za redom izoliran na agaru (BBL – blood agar base) s 5% ovčjom krvi *Enterococcus faecium* rezistentan na vankomicin (minimalna inhibitorna koncentracija – MIK >256 μg/mL E-testom), ampicilin, gentamicin (testiran diskom od 120 mg), norfloksacin, ciprofloksacin, umjereno osjetljiv na doksiciklin, a osjetljiv na nitrofurantoin. Iako je izolirani VRE u količini $<10^4$ CFU/ml bez leukociturije i disuričnih tegoba shvaćen kao kolonizacija, uključena je terapija doksiciklinom. Nakon 2 dana sva je antimikrobna terapija ukinuta. Isti je soj izoliran iz rektalnog obriska bolesnice. Od trenutka spoznaje o VRE-kolonizaciji do otpuštanja s odjela poboljšanjem osnovne bolesti, bolesnica je bila u strogoj kontaktnoj izolaciji. Bolesnica nikad nije hospitalizirana u nekoj drugoj bolnici niti je ikad liječena vankomicinom. Do početka srpnja nije otkriven niti jedan izolat VRE na odjelu na kojem je bolesnica bila hospitalizirana.

Soj enterokoka je u Kliničkom zavodu za kliničku i molekularnu mikrobiologiju KBC Zagreb potvrđen kao *Enterococcus faecium* (*VanA* fenotip) rezistentan na vankomicin (MIK >128 μg/mL) i teikoplanin (MIK = 32 μg/mL). MIK je rađen mikrodilucijom u bujonu prema standardima NCCLS.[1]

Komentar

Enterokoki čine normalnu floru probavnog i spolnomokraćnog sustava ljudi i toplokrvnih životinja. Uzrokuju infekcije mokraćnog sustava, infekcije rana, posebno intraabdominalnih i zdjeličnih te bakteriemije. 5–20% bakterijskih endokarditisa uzrokovano je enterokokima.[2] Drugi su po učestalosti uzročnik nozokomijalnih infekcija i treći po učestalosti uzročnik nozokomijalnih bakteriemija.[3]

Prvi klinički značajan izolat VRE opisan je 1988. u Europi, a 1989. u SAD-u.[4] Epidemiologija VRE u američkim i europskim bolnicama bitno je različita.[3] U američkim bolnicama situacija je vrlo alarmantna, u nekim bolnicama VRE uzrokuje >20% nozokomijalnih enterokoknih infekcija.[5] Iako infekcije s VRE u mnogim dijelovima Europe još nisu česte, u tri zemlje EU (Portugal, Italija, Grčka) i u Izraelu udio VRE među izolatima enterokoka iz hemokultura je >10%.[3] U SAD-u nozokomijalna akvirirana VRE-kolonizacija je velik problem, dok je VRE-kolonizacija u općoj populaciji rijetka.[6] Za razliku od SAD-a u Europi je značajna kolonizacija među zdravima u općoj populaciji i među životinjama (osobito peradi), što je u svezi s glikopeptidom evoparicinom koji se u supterapijskim dozama rabio kao promotor rasta u zemljama Europske Unije od 1974. do 1997. kada je njegova primjena u životinjskoj prehrani konačno zabranjena.[7] Za usporedbu, u Danskoj su se 1994. potrošila 24 kg vankomicina u humanoj terapiji, a 24 000 kg avoparicina kao aditiv za životinje.[8] Iako veća učestalost VRE-infekcija u SAD-u negoli u bolnicama EU izgleda na prvi pogled kontradiktorna, budući da se avoparicin u SAD-u ne primjenjuje zbog svoje kancerogenosti, hipoteze da su životinje rezervoar humanih VRE-infekcija dokazane su u mnogim istraživanjima.[7] Pojava sojeva VRE u američkim bolnicama povezana je s većom upotrebom vankomicina u američkim negoli u europskim bolnicama. Uspoređivanje SAD-a s pet država EU sa sličnim brojem stanovnika pokazuje da je godišnja potrošnja vankomicina (parenteralni i peroralni) pet do deset puta veća u SAD-u.[3]

Prvi izolat VRE u Hrvatskoj identificiran je 1997. u bolesnika Klinike za kirurgiju, KBC Zagreb.[9] Do 2002. enterokoki rezistentni na vankomicin pojavljivali su se samo u KBC Zagreb. Izolirani su u hematoloških bolesnika tijekom pretraživanja stolica te 2000. kao uzročnici sepse u 3 bolesnika, 2001. u jednog bolesnika, a 2002. u 3 bolesnika.[10] Izvan KBC Zagreb VRE je prvi put identificiran u Županijskoj bolnici u Zadru 2002. (osobno priopćenje). U Hrvatskoj 2001. udio VRE među izolatima enterokoka iz hemokulture je 3%, a 2002. je 4%.[3] Pojava VRE u Županijskoj bolnici u Šibeniku nije neočekivana i značajno je upozorenje.

Rizik od pojave VRE-kolonizacije i infekcije uključuje produženo hospitalizaciju, boravak na JIL-u, transplantacije, hematološko/onkološke bolesti i izloženosti antibioticima.[11] Primjena antibiotika koji mijenjaju crijevnu floru pacijenta čini osjetljivijim za kolonizaciju s VRE koji se prenosi s drugih koloniziranih ili inficiranih pacijenata.[4] Mjere za sprečavanje širenja VRE s osobe na osobu uključuju: praćenje kolonizacije, identifikaciju koloniziranih i inficiranih pacijenata, kontaktnu izolaciju i kohortiranje koloniziranih, striktnu upotrebu rukavica i pregača od svih koji dolaze u kontakt s pacijentom, završnu dezinfekciju sobe nakon otpusta pacijenta i ograničavanje upotrebe vankomicina u bolnicama.[11] Ove mjere mogu uspješno eliminirati VRE iz bolnice ako se radi o jednom ili predominantnom klonu VRE. U sredinama u kojima su prisutni poliklonski VRE-izolati efikasnost navedenih mjera je ograničena i sugerira selekcioniranje sojeva uzrokovano i drugim antibioticima, a ne samo vankomicinom.[12] Neglikopeptidni antibiotici koji su povezani s povećanim rizikom od VRE-kolonizacije i infekcije jesu cefalosporini proširenog spektra (treća i četvrta generacija) te antibiotici čija je aktivnost usmjerena na anaerobne bakterije.[13] Antibiotici koji postižu visoke koncentracije u probavnom traktu i ne djeluju na enterokoke, poput širokospektralnih cefalosporina, u velikoj mjeri potiču kolonizaciju VRE i njihova se upotreba treba ograničiti kod bolesnika za koje se ne zna da su kolonizirani s VRE.[11,13] Antibiotici čija je aktivnost usmjerena na anaerobne bakterije koje se natječu s enterokokom za kolonizaciju probavnog trakta potiču postojanje VRE u već ranije koloniziranih pacijenata i stoga treba ograničiti njihovu primjenu kod takvih pacijenata. Antianaerboni antibiotici mogu ili ne mogu (ovisno o njihovoj antienterokoknoj aktivnosti) poticati kolonizaciju u nekoloniziranih pacijenata.[11,13] Neki antibiotici poput tikarcilin-klavulanata ispunjavaju oba uvjeta.[14]

Problemi s multiplorezistentnim enterokokom predviđaju se u bliskoj budućnosti. Naime, enterokoki postaju sve češći

nozokomijalni patogeni, jer njihova multipla intrinzička rezistencija na mnoge antibiotike (cefalosporine, kotrimoksazol, klindamicin, penicinilaza-rezistentne peniciline) omogućava preživljavanje i kasniji razvoj infekcija ili »superinfekcija«. Sklonost enterokoka za stjecanje novih obilježja, poput visoke rezistencije na gentamicin, penicilin i vankomicin, te pojava rezistencije na linezolid, stalno stvara nove terapijske probleme i kreira »antimikrobnu politiku«.[12,15] Sposobnost transfera plazmida na streptokoke i stafilokoke i sudjelovanje u širenju rezistencije na peniciline i vankomicin istih i drugih gram-pozitivnih vrsta svrstava enterokoke među najzanimljivije i najproblematičnije bakterije.[12]

Preporuke

U Hrvatskoj nemamo podatke o VRE gastrointestinalnoj kolonizaciji pacijenata na rizičnim odjelima, budući da se pretraživanje stolica od 1998. do srpnja 2003. povremeno radi samo u Zavodu za hematologiju Interne klinike, KBC Zagreb.[16] Pojava VRE u županijskim bolnicama u Zadru i Šibeniku nije neočekivana i realna je šansa da je prisutna i u drugim bolnicama u Hrvatskoj. Stoga bi bilo vrijedno istražiti prisutnost VRE među pacijentima na rizičnim odjelima (centralne intenzivne jedinice, hematologija-onkologija, transplantacija koštane srži, hemodijaliza). U tu svrhu u određenom vremenskom intervalu rutinski bi se uzimale stolice ili rektalni obrisci bolesnika na rizičnim odjelima i nasađivale na selektivnu podlogu za VRE, npr. na Vancomycin-Colistin-Nalidixic acid Agar (VCNA).[17] Skrining rizičnih pacijenata i identifikacija koloniziranih preduvjet su za provođenje mjera kojima se prevenira širenje VRE. Vjerujemo da bi ovo istraživanje usporilo širenje VRE u bolnici i među bolnicama te usporilo i umanjilo probleme koje VRE nosi (produljenje hospitalizacije, povećanje troškova liječenja, povećanje mortaliteta).[13]

Edita Sušić
Zavod za javno zdravstvo Šibensko-kninske županije
Služba za mikrobiologiju i parazitologiju
Velka Gverić-Krečak
Opća bolnica Šibenik
Interni odjel, Odsjek za hematologiju

LITERATURA

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. NCCLS approved standard M 100-S 12. Wayne, PA: NCCLS, 2002.
2. *Facklam RR, Sahm DF. Enterococcus.* In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH. Manual of Clinical Microbiology, 7th ed. Washington, American Society for Microbiology 1999:308–14.
3. http://www.earss.rivm.nl
4. *McDonald LC, Kuehnert MJ, Tenover FC, Jarivs WR.* Vancomycin-Resistant *Enterococci.* Outside the Health-Care Setting: Prevalence, Sources, and Public Health Implications. Emerg Infec Dis 1997;3(3):311–7.
5. *Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH.* Antecedent Treatment with Different Antibiotic Agents as Risk Factor for Vancomycin-Resistant *Enterococcus.* Emerg Infect Dis 2002;8(8):802–7.
6. *Uttley Ahc, Collins CH, Naidoo J, George RC.* Vancomycin-resistant enterococci. Lancet 1988;1:57–8.
7. *Wegener HC, Aarestrup FM, Jensen LB, Hammerum AM, Bager F.* Use of Antimicrobial Growth Promoters in Food Animals and *Enterococcus faecium* Resistance to Therapeutic Antimicrobial Drugs in Europe. Emerg Infect Dis 1999;5(3):329–35.
8. *Wegener HC.* Historical usage of glycopeptides for animals and humans – the American/European paradox revised. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:3049.
9. *Kalenić S, Plečko V, Tripković V, Jelić J, Dadić D, Boduen Z.* Enterokoki rezistentni na vankomicin. Liječ Vjesn 1997;119:298.
10. *Tripković V, Kalenić S, Plečko V et al.* Prevalencija vankomicin-rezistentnog enterokoka (VRE) u bolesnika Zavoda za hematologiju Interne klinike, KBC Zagreb. U: Knjiga apstrakata 6. hrvatskog kongresa kliničke mikrobiologije, Zagreb, 2002;123.
11. *Rice LB.* Emergence of Vancomycin-Resistant Enterococci. Emerg Infect Dis 2001;7(2):183–7.
12. *Murray BE.* Diversity among Multidrug-Resistant *Enterococci.* Emerg Infect Dis 1998;4(1):37–47.
13. *Muto CA, Jernigam JA, Ostrowsky BE et al.* SHEA Guideline for Preventing Nosocomial Transmission of Multidrug-Resistant Strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus.* Infect Control Hosp Epidemiol 2003;5:362–86.
14. *Donskey CJ, Schreiber JR, Jacobs MR et al.* A polyclonal outbreak of predominantly VanB vancomycin-resistant *enterococci* in Northeast Ohio. Clin Infect Dis 1999;29:573–9.
15. *Potoski BA, Mangino JE, Goff DA.* Clinical Failures of Linezolid and Implications for the Clinical Microbiology Laboratory. Emerg Infect Dis 2002;8(12):1519–20.
16. *Kalenić S, Plečko V, Tripković V.* Rezistentni gram-pozitivni koki kao bolnički patogeni. U: Knjiga apstrakata 4. hrvatskog simpozija o rezistenciji bakterija na antibiotike, Zagreb, 2003:39.
17. *Privitera G, Courvalin P, Porretta A et al.* Prevalence of Gastrointestinal Carriage of Glycopeptide-resistant *Enterococci* in Europe. Clinical Microbiology and Infection 2002;8(Suppl.1):172.

In memoriam
Obituaries

Dr. Ljiljana Grubišić-Stolnik
(22. 10. 1960. – 15. 8. 2002.)



Dvije su godine kako Ljiljanka nije s nama, a još je svježe sjećanje na nju i njeno nježno lice. Sretale smo se na tečajevima trajne izobrazbe liječnika hvatajući predah od posla koji volimo, no koji je sve češća zapreka našoj radosti. Ni slutili tada nismo da je netko od nas već određen da ode. Najmanje Ljiljanka, jer bila je među najmlađima, tek četrdeset i druga godina.

Danas je se na poseban način sjećam. Razmišljam o njezinu životnome putu. Započela ga je rođenjem u mnogočlanoj, čestitoj obitelji Grubišić 22. 10. 1960. u Velikoj Kopanici. Osnovnu školu u rodnom mjestu i srednju školu u Đakovačkoj gimnaziji završila je s izvrsnim ocjenama. Naslov doktora medicine i specijalizaciju iz obiteljske medicine stekla je na Zagrebačkome medicinskom fakultetu.

Kao osoba Ljiljanka je bila profinjena i suzdržana, a kao liječnica utemeljena u znanju i bez kolebanja u odlukama, poštovana i voljena. Radila je na zahtjevnim radnim mjestima; devet godina u ambulanti Hitne medicinske pomoći, tri godine u Izbjegličkom centru Gašinci. Nakon specijalizacije iz obiteljske medicine konačno se skrasila na mirnijem poslu dijeleći privatnu ambulantu obiteljske medicine sa starijom sestrom dr. Gordanom Barić, također spec. obit. medicine. Uz sestru je stekla solidan znanja iz UZV dijagnostike. Nadala se da će sada imati više vremena za svoju obitelj: supruga Zlatka, sina Domagoja i kćerkicu Dunju. No čovjek snuje a Bog određuje.

Ljiljanka je sada s druge strane. S druge strane svojih želja, napora, očekivanja. Je li proniknula Tajnu s kojom se kao liječnica svakodnevno susretala; tajnu Života i tajnu Smrti, smisao ljudske patnje u kojoj je i sama hrabro sudjelovala. Je li smirena tamo gdje je? Radosna poput ptice, srne, cvijeta? Vidi li nas iz plaveti beskraja i bezvremena u kojem se nalazi? … Tko će znati! No još nam svima na svoj način nedostaje.

S kolegijalnim poštovanjem i ljubavlju

Dr. Vesna Kroato Vujčić

Prim. dr. Marija (Maja) Bašić-Grbac
(1945. – 2003.)



U večernjim satima 6. studenoga 2003. godine, napustila nas je u tišini svoga doma draga kolegica prim. dr. Maja Bašić-Grbac, okružena svojim najmilijima, suprugom Ivicom i kćerima Lovorkom i Ljiljanom.

Otišla je naglo nakon kratke i nemilosrdne bolesti, iz pune radne aktivnosti. Vrsni pulmolog, kompletni liječnik, erudit – poznavateljica glazbene i likovne umjetnosti, aktivno je govorila njemački i engleski jezik, cijeli je život predano učila i pratila medicinski razvoj.

Rođena je u Samoboru 1945. godine, gdje je završila osnovnu školu i gimnaziju. Medicinski fakultet diplomira 1969. godine u Zagrebu. Liječnički staž obavila je u Šibeniku i Zagrebu, a potom se zaposlila u Domu zdravlja Đakovo. Specijalizirala je pneumoftiziologiju u Klenovniku i Zagrebu, a 1975. g. položila specijalistički ispit. Prva specijalistička pulmološka iskustva stječe u Klenovniku, ističe se kao šef pulmološkog odjela, a 1977. g. završava poslijediplomski studij pulmologije na Golniku. U Zagreb dolazi 1979. g., najprije radi u ATD-u Trešnjevka, a zatim u Bolnici za plućne bolesti djece i mladeži Srebrnjak. Posljednjih devet godina radi u svojoj privatnoj ordinaciji u rodnom Samoboru. Objavila je više od 20 stručnih i znanstvenih radova, od kojih neke u inozemnim časopisima, a 1988. g. priznat joj je naslov »primarijus«. Na poslu je bila šutljiva, marljiva i pedantna. Nije bilo područja pulmologije gdje nije predano radila: ambulante, odjel, dežurstva, funkcionalno ispitivanje pluća, pleuralne punkcije, fleksibilna bronhoskopija, dječja pulmologija i alergologija. Kao članica Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskoga pulmološkog društva aktivno nastupa na domaćim i inozemnim simpozijima i kongresima.

Maja će nama koji smo ju imali čast poznavati i s njom raditi uvijek ostati u sjećanju s našega posljednjeg susreta na Simpoziju pulmologa Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«, u proljeće 2003. g., kad je bila vedra i nasmijana, ne sluteći skoru preranu smrt.

Svjesni da su riječi nedovoljne, draga Maja, zahvaljujemo Ti na svim godinama rada, prijateljstva i kolegijalnosti!

Neka Ti je laka hrvatska zemlja! Počivala u miru!

Dr. sc. Ivka Zoričić-Letoja