Izvorni radovi
Original articles

KLINIČKA I EPIDEMIOLOŠKA OBILJEŽJA PROLAPSA MITRALNE VALVULE U DJECE

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF THE MITRAL VALVE PROLAPS IN CHILDREN

IVAN MALČIĆ, HRVOJE KNIEWALD, DANIEL DILBER, ŽELJKA MUSTAPIĆ, SANJA DORNER*

Deskriptori: Prolaps mitralnog zaliska – epidemiologija, patofiziologija, dijagnoza

Sažetak. U radu istražujemo učestalost i kliničko značenje prolapsa mitralne valvule u populaciji polikliničkih pacijenata pedijatrijske kardiološke ambulante od studenoga 1999. do travnja 2004. Obuhvaćen je uzorak od 1187-ero djece obaju spolova, 688 je imalo strukturalnu srčanu grešku (57,9%), a izolirani prolaps dijagnosticiran je u 5l djeteta (4,3%) s apsolutnom dominacijom ženskog spola (ž:m=7,5:1). Srednja dob kod postavljanja dijagnoze bila je 12,4±2,9 god. (raspon 6–19 god.). Djeca su bila praćena 3,1±0,9 god. (raspon 1–4 god.). U 25-ero djece (49%) nađena je pridružena insuficijencija mitralne valvule, većinom I. stupnja (80%). Tijekom praćenja nije uočena progresija insuficijencije niti druge moguće komplikacije (aritmije, tromboembolija) ni u jednog djeteta. Dolihostenomelija je nađena u 10-ero djece (19,6%), a spolne razlike nisu utjecale ni na pojavu insuficijencije (p=0,464, df=2, χ^2=1,54) ni na razliku u konstituciji (p=0,766, df=4, χ^2=1,83). Tipične subjektivne tegobe imalo je 37-ero djece (72,5%), od čega 22-je ozbiljnije, pa su liječeni β-blokatorima (propranolol) (43,1%). Srednja dob djece liječene β-blokatorima (13,7±2,5 god.) statistički se razlikuje od srednje dobi neliječenih (11,5±2,9 god.), pa postoji vjerojatnost utjecaja neurohormonalnih čimbenika u uznapredovalom pubertetu na pojavu subjektivnih tegoba (p=0,006, t=–2,86). Najčešći klinički simptom je bol u prsima (95% u skupini s jače izraženim simptomima). Pod utjecajem lijeka simptomi nestaju u 82% bolesnika. Prolaps mitralne valvule je entitet povoljnoga kliničkog tijeka. Valja provoditi profilaksu infektivnog endokarditisa u skupini s mitralnom insuficijencijom, a djecu s jače izraženim tegobama valja liječiti β-blokatorima.

Descriptors: Mitral valve prolapse – epidemiology, physiopathology, diagnosis

Summary. The study deals with the incidence and clinical significance of mitral valve prolapse in the population of outpatient pediatric cardiology patients in the time period from November 1999 to April 2004. The sample included 1187 children of both sexes, 688 of whom had a structural cardiac anomaly (57.9%), and the prolapse was diagnosed in 51 children (4.3%), largely female (f:m=7.5:1). The average age at establishing diagnosis was 12.4±2.9 years (range 6–19 years). The children were followed 3.1±0.9 years (1–4 years of age). In 25 children (49%) associated mitral valve insufficiency was found, mostly of the 1st degree (80%). During follow up, neither the progression of the insufficiency nor any other complication was observed (arrhytmia, tromboembolism) in any of the children. Dolichostenomely was found in 10 children (19.6%), and both the development of insufficiency (p=0.464, df=2, χ^2=1.54) and the difference in constitution (p=0.766, df=4, χ^2=1.83) were irrelevant of sex. Typical subjective symptoms were observed in 37 children (72,5%), 22 of whom were treated with β-blockers (propranolol) (43.1%). The average age of the patients treated with β-blockers (13.7±2.5 yr) was statistically different from the average age of untreated patients (11.5±2.9 yr), hence the probability of the influence of neurohormonal factors on the development of subjective symptoms in advanced puberty (p=0.006, t=–2.86). The most common clinical symptom is chest-pain (95% of the group with stronger symptoms). When treated, the symptoms disappear in 82% of the patients. Mitral valve prolapse is the entity of favourable clinical course. The prophylaxis of infective endocarditis should be performed in the group with mitral insufficiency, and the children with stronger symptoms should be treated with β-blockers.

Liječ Vjesn 2007;129:181–185

Prolaps mitralne valvule (PMV) nastaje patološkim uleknućem jednog ili obaju njezinih kuspisa u lijevu pretklijetku u sistoli. U dvodimenzijalnom prikazu (2D) zalistak se vidi kao »izvrnuti kišobran«, a u M-prikazu kao ljuljačka s konveksitetom usmjerenim u lijevu pretklijetku. Obično postoji tipičan auskultacijski nalaz; mezosistolički ekstraton koji se naziva »click« (pljeskanje, krik galeba), uz mogući kasni sistolički dekrešendo šum ako je pridružena mitralna insuficijencija.[1–4] Podatci o učestalosti PMV-a jako variraju.[5] Oko 50% ispitanika ima tipične subjektivne tegobe: prekordijalne boli različita intenziteta i trajanja, palpitacije i prekordijalne opresije, vrtoglavice, moguće sinkopalne krize, glavobolje, znojenje i osjećaj straha (anksioza). Ovo je skupina simptoma iz još nedovoljno razjašnjene veze mozga i srca (»*brain-heart connection*«).[6–9] Neki pacijenti nemaju morfološki vidljivih promjena na zaliscima, ali imaju slične sub-

* **Zavod za dječju kardiologiju, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.; Hrvoje Kniewald, dr. med.; Daniel Dilber, dr. med.; Željka Mustapić, dr. med.; Sanja Dorner, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. I. Malčić, Klinika za pedijatriju Rebro, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: ivanmalcic@hotmail.com

Primljeno 19. travnja 2004., prihvaćeno 20. travnja 2007.

jektivne tegobe. Kod njih se govori o sindromu prolapsa mitralne valvule (SPMV)[10] i oni nisu obuhvaćeni našim istraživanjem. S druge strane, postoji morfološki jasan prolaps, a da nema subjektivnih tegoba. U današnjoj nozologiji pojam PMV uključuje morfološke promjene sa simptomima ili bez njih, a SPMV uključuje tipične simptome bez morfoloških promjena na mitralnoj valvuli, no neki autori u pojam SPMV ubrajaju i pacijente s tipičnim simptomima, neovisno o prisutnosti ili odsutnosti morfološki vidljivih promjena. Uz postojanje ovih nozoloških dilema i etiologija entiteta je višeznačna. Nasuprot prvim izvješćima o PMV-u i SPMV-u koja su upućivala na moguće ozbiljne komplikacije, novije studije govore u prilog povoljnijem tijeku bolesti.[11,12] Vođeni ovim dilemama, želimo dati doprinos određivanju značenja PMV-a u pedijatrijskoj kardiologiji danas.

Cilj istraživanja

Glavni je cilj našeg istraživanja utvrditi učestalost PMV-a u uzorku bolesnika kardiološke pedijatrijske ambulante Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta i Kliničkoga bolničkog centra, Zagreb (Referentni centar za pedijatrijsku kardiologiju RH) u razdoblju od studenoga 1999. do veljače 2004. godine te na osnovi praćenja u vremenskom slijedu procijeniti njezino kliničko značenje danas. Posebni su ciljevi usmjereni na istraživanje eventualnog utjecaja dobne skupine na pojavu subjektivnih simptoma, a polazimo od zapažanja da su subjektivni simptomi jače izraženi u razdoblju uznapredovalog puberteta kada je jače izražena i neravnoteža neuroendokrinih čimbenika. Dodatni cilj jest istražiti djelotvornost β-blokatora na smanjenje subjektivnih simptoma u skupini djece koja su ih primala.

Ispitanici i metode

Ispitanici

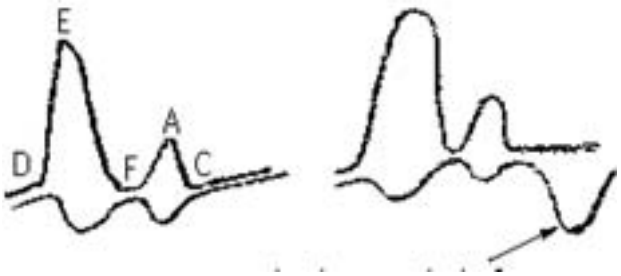
Istraživanje je učinjeno na uzorku od 1187-ero djece pregledane u pedijatrijskoj kardiološkoj ambulanti od listopada 1999. do veljače 2004. godine. Pacijenti su pregledani jednom ili u više navrata ovisno o patologiji, a ispitanici s prolapsom mitralne valvule praćeni su u vremenskom slijedu i pregledani više puta. Istraživana je skupina djece koja je imala jasnu morfološku sliku prolapsa mitralne valvule prema ehokardiografskim kriterijima neovisno jesu li imali tegobe ili nisu. Vođeni su s dijagnozom PMV-a i kontrolirani svakih šest mjeseci. Djeca koja su imala samo subjektivne tegobe koje se očekuju kod prolapsa mitralne valvule, a nije nađen ehokardiografski korelat ni nakon ponovljenog pregleda, nisu uključena u studiju. U naših je bolesnika, dakle, dijagnoza postavljena ehokardiografski prema morfološkim karakteristikama neovisno o prisutnosti ili odsutnosti karakterističnih simptoma.

Kliničke metode

Anamnestički smo prilikom prvog pregleda u svih ispitanika ciljano uzeli relevantne podatke koji se u literaturi navode kao karakteristični za PMV: pojavnost prekordijalne boli, palpitacije, vrtoglavice, sinkope, glavobolje, znojenje, osjećaj straha, nervoza, prekordijalne opresije, odnosno subjektivne tegobe koje se opisuju kao ujecaj središnjega živčanog sustava na srce. Dodatnim, ciljanim pitanjima iz obiteljske i osobne anamneze pozornost je posvećena eventualnim srčanim bolestima u užoj obitelji te podatcima o dosada preboljelim ili postojećim bolestima (prirođene ili stečene srčane bolesti, reumatska vrućica, bolesti štitne žlijezde, trauma prsnog koša, različite bolesti vezivnog tkiva). Pri kliničkom pregledu tražili smo eventualno postojanje dolihostenomelije, povećanja elasticiteta u zglobovima lakta i zapešća, deformaciju prsnog koša, deformaciju kralježnice, kuka, koljena i stopala. Svoj je djeci mjeren arterijski tlak i puls. Sumnju na prolaps mitralne valvule pobuđivao je svaki nalaz s mezosistoličkim ekstratonom uz kasni, telesistolički dekrešendo šum, a tipičnim smo smatrali nalaz osobitog ekstratona koji se čuje kao »*click*« ili »*krik galeba*« u rijetkih bolesnika. Mitralno ušće auskultirano je s osobitom pozornošću. Svim ispitanicima snimljen je 12-kanalni EKG.

Dijagnostički kriteriji

Svakom ispitaniku učinjen je ultrazvučni pregled srca M-prikazom, 2D-prikazom i kolorskim doplerom. Prolapsom mitralne valvule smatran je nalaz u M-prikazu sniman iz osnovne duge osi ako se prednji, stražnji ili oba mitralna kuspisa spuštaju 3 ili više milimetara ispod linije koja spaja točku C i D u cijeloj sistoli ili samo u jednom njezinu dijelu. Dubina prolapsa mjerena je prema okomitom otklonu na pravac C-D, a prema izgledu je određeno kojemu zalisku (prednji, stražnji, oba) i kojemu dijelu sistole pripada (holosistolički, mezosistolički ili telesistolički) prolaps[13] (slika 1). Kolordoplerski je utvrđivana ili isključivana pridružena insuficijencija i njezin stupanj po skali od I. do IV. Mjerenje smo izvršili na ehokardiografskom aparatu Vingmed, Medtronic. Prilikom svakoga sljedećeg dolaska ponovljeni su klinički postupci i pretrage na okolnost moguće progresije stanja, poglavito pogoršanja ehokardiografskog nalaza (progresija mitralne insuficijencije, povećanje dubine prolapsa). Osobito smo pazili na eventualne komplikacija prolapsa, kao što su tromboembolija, infektivni endokarditis i aritmije.



Slika 1. *Jednodimenzionalni prikaz prolapsa mitralne valvule*
Figure 1. *M-mode description of mitral valve prolapse*

Pretraživanje literature

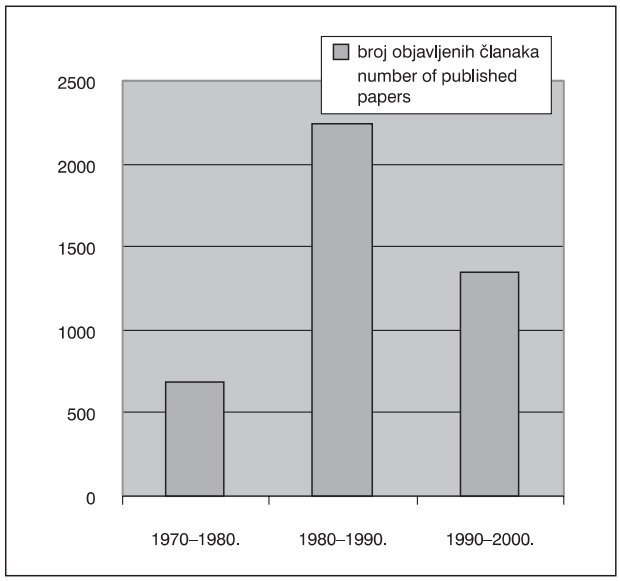
U istraživanju literaturnih podataka koristili smo se dohvatljivim internetskim izvorom, PubMed. Pretraživali smo PubMed s ključnim riječima »*mitral valve prolapse*«. Rabili smo opciju »*Limits*«, kako bismo odredili u kojem je desetljeću objavljen najveći broj radova o prolapsu mitralne valvule.

Statističke metode

U statističkoj analizi rabio se hi-kvadrat test za testiranje hipoteza na kategoričkim podatcima. Distribucija starosti i trajanje praćenja analizirane su Shapiro-Wilk testom te je utvrđena normalna distribucija podataka. U analizi se rabio t-test. Sve analize izvršene su u programskom paketu SAS (verzija 8.02, NC Carry, SAD), s razinom statističke značajnosti od $p<0,05$.

Rezultati istraživanja

Od 1187-ero djece, pregledane od listopada 1999. godine do veljače 2004. godine, 688-ero imalo je strukturnu grešku srca (57,9%). Prolaps mitralne valvule dijagnosticiran je u 51 djeteta (4,3%) od čega je bilo 45 djevojčica (88,2%) i 6 dječaka (11,8%) (tablica 1). Srednja dob u vrijeme postavljanja dijagnoze bila je 12,4±2,9 god. (raspon: 6–19 god.). Djeca su praćena 3,1±0,9 godina (raspon: 1–4 god.). U 25-ero djece uz prolaps je nađena i mitralna insuficijencija (49%), većinom stupnja I (80%) ili II, nikada više. Tijekom perioda praćenja nije nađena progresija insuficijencije ili komplikacije u smislu aritmije, tromboemboličke komplikacije ili iznenadne smrti. Dolihostenomelična konstitucija je nađena samo kod 10-ero djece (19,6%). Nije utvrđena ni jedna karakteristika sa statističkom značajnosti vezanom uz spol. Nije uočeno drugih tjelesnih anomalija vezanih uz slabosti vezivnog tkiva, bilo prirođenih (deformacija prsnog koša, skolioza, spuštena stopala), bilo stečenih (trauma). Pojava insuficijencije mitralne valvule nije ovisila o spolu ($p=0,464$, d.f.=2, $\chi^2=1,54$), niti o konstituciji ($p=0,766$, d.f.=4, $\chi^2=1,83$). Subjektivne tegobe tipične za prolaps mitralne valvule imalo je 37-ero djece (72,5%). Najčešća je bol u prsima kod 30 bolesnika (58,8%), glavobolja se javlja u 8 bolesnika (15,7%), a strah i tjeskoba s elementima panike tek u 3 (5,9%) (tablica 2). Propranololom je liječeno 22-je djece iz skupine s tegobama (43,1% u odnosu na cijelu skupinu) koje su bile prema anamnezi i procjeni liječnika jače izražene i remetile su normalan život djeteta. Ostala djeca iz iste skupine, njih 15-ero (19,4%), kao i djeca bez tipičnih subjektivnih tegoba, njih 14-ero (27,4%), nisu primala propranolol ($p=0,01$, d.f.=1, $\chi^2=6,55$). Većina djece uvrštene u terapijski protokol imala je prekordijalne boli, njih 21 (95,4%), 6-ero ih je imalo i glavobolje (28,6%), dok su drugi simptomi bili rjeđi. Početna doza propranolola bila je 0,5–1,0 mg/kg, a trajanje liječenja ovisilo je o anamnezi i procjeni liječnika. Najkraće vrijeme liječenja bilo je godinu dana, a najduže 2,5 godine. Čak u 18 bolesnika tegobe su potpuno nestale (81,8%), u dvoje se nalazi poboljšanje, a u dvoje nema bitnih promjena. Ni u jednog djeteta nije bilo pogoršanja tegoba tijekom praćenja. Međutim, ustanovljena je statistički značajna razlika u dobi između liječenih i neliječenih pacijenata. Dok je srednja dob pacijenata liječenih propranololom iznosila 13,7±2,5 godina, srednja dob neliječenih pacijenata iznosila je 11,5 ± 2,9 godina ($p=0,006$, $t= –2,86$). Moguće je da je u uznapredovalom pubertetu intenzitet subjektivnih tegoba pojačan neuroendokrinom



Slika 2. *Rezultat pregleda PubMeda s ključnim riječima »mitral valve prolapse« tijekom zadnja tri desetljeća*
Figure 2. *The result od Pub-Med with key words »mitral valve prolapse« in last three decades*

Tablica 1. *Epidemiološke osobitosti, učestalost simptoma, potreba za liječenjem i pojava mitralne insuficijencije u djece s prolapsom mitralne valvule*
Table 1. *Epidemiological features, occurrence of clinical symptoms, necessity for treatment and appearance of mitral valve insufficiency*

Spol /Sex	Broj pacijenata N° of pts.	Tipični simptomi Typical symptoms	Liječenje propranololom Treatment with propanolol	Insuficijencija stupanj I (N=20) stupanj II (N=5) Insufficiency Grade I (N=20) Grade II (N=5)	Dolihostenomelija Dolychostenomelia
M/M	6	4	4	2	1
Ž/F	45	33	18	23	9
Ukupno /Total	51	37	22	25	10

Tablica 2. *Klinički simptomi u bolesnika s prolapsom mitralne valvule i učinak propranolola na razvoj simptoma*
Table 2. *Clinical symptoms in patients with mitral valve prolapse and influence of propranolol on the development of symptoms*

Simptomi Symptoms	Bol u prsima Chest pain	Zamaranje Fatigue	Glavobolja Headache	Vrtoglavica Dizziness	Palpitacije Palpitations	Znojenje Sweating	Strah, tjeskoba Anxiety	Dispneja Dyspnea
U svih koji su ih imali /In whole group	30	7	8	4	3	3	3	4
U skupini s propranololom /In group with propranolol	21	0	6	2	3	2	2	3

Srednja dob liječenih propranololom: (N=22) (13,7±2,5 god.)
Average age of pts. treated with propranolol

(p=0,006, t=–2,86)

Srednja dob neliječenih propranololom: (N=29) (11,5±2,9 god.)
Average age of pts. not treated with propranolol

Rezultati liječenja propranololom (0,5–1 mg/kg) / The results of propranolol treatment

Nestanak simptoma/Disappearance of symptoms	Poboljšanje/Improvement	Bez promjene/No changes
18	2	2

neravnotežom koja je u toj dobi jače izražena. Literaturni pregled upozorava na učestaliju pojavu entiteta s ključnim riječima »mitral valve prolapse« tijekom perioda 1970–1980, dok je najveći broj radova objavljen u desetljeću kasnije (slika 2).

Rasprava

Osebujan auskultacijski nalaz prolapsa mitralne valvule bio je poznat kardiolozima davno prije nego što su ga Barlow i Bosman 1960. povezali s patološkoanatomskim supstratom.[14,19] Pojava ovog entiteta zajedno s masovnijom primjenom ultrazvuka u kardiologiji poticaj je brojnim kliničarima za istraživanje njegove etiologije, patofiziologije i simptomatologije. Uz nozološke probleme i velike razlike u rezultatima epidemioloških istraživanja prediktori nekih simptoma, osobito boli u prsima, kao i tijek bolesti glede dobroćudnosti i moguće zloćudnosti, uključujući *sudden death* sindrom i dalje su predmet znanstvenog interesa u pedijatrijskoj i adultnoj kardiologiji. Tijekom 80-ih godina prošlog stoljeća članci o PMV-u bili su brojniji zbog sumnje na veću učestalost ozbiljnih komplikacija, ali se kasnije smanjuje broj objavljenih radova zbog stečene spoznaje da ovaj entitet ima ipak znatno manje komplikacija. Prijašnje studije isticale su prolaps mitralne valvule kao najčešću srčanu valvularnu patologiju s incidencijom u općoj populaciji od čak 5–15 %,[15–18] a novije studije raspravljaju o učestalosti od samo 2–3% u općoj populaciji.[1,19–22] Ovakva diskrepancija posljedica je nehomogenosti ispitanika u promatranim populacijama. Dok su jedni istraživali učestalost u općoj populaciji, druga su istraživanja rađena na visokoselekcioniranim pacijentima referalnih kardioloških ustanova. Vrlo je malo podataka u literaturi o učestalosti PMV-a u općoj dječjoj populaciji, većina se odnosi na odrasle. Naše istraživanje provedeno je na pacijentima dječje kardiološke ambulante Klinike za pedijatriju Rebro koja je dio Referalnog centra za dječju kardiologiju Republike Hrvatske te je stoga očekivana učestalost PMV-a bila nešto veća od opisanih u općoj dječjoj populaciji i iznosila je 4,3%. Za razliku od ovog podatka, veliko epidemiološko istraživanje na općoj populaciji djece koje smo objavili 1998. godine, pokazalo je učestalost PMV-a veću od 10%.[18] Učestalost PMV-a u našoj populaciji bila je 7,5 puta veća u djevojčica nego u dječaka. I drugi radovi govore u prilog značajno većoj učestalosti u djevojčica, iako postoje i izvješća jednake učestalosti među oba spola.[1,23]

Većina naših bolesnika imala je subjektivne tegobe (72,5%), a najčešća je prekordijalna bol u obliku probadanja, stezanja i pikanja (58,8% u cijeloj skupini i 95,4% u skupini liječenih propranololom). Tegobe su bile intenzivnije u razdoblju uznapredovalog puberteta. Jedan od mogućih razloga jest nagli rast u visinu koji ne prati istodobni porast tjelesne mase. Više je autora upozorilo na povezanost konstitucije i PMV-a, a Kumar spominje i prolazni PMV vezan samo uz razdoblje puberteta.[33] Pubertet je razdoblje velikih neuroendokrinih promjena koje ne utječu samo na rast u visinu, već se uspostavljaju i nove neuroendokrine osi kojima je potrebno određeno vrijeme da se uravnoteže. Povezanost simptoma PMV-a i neuroendokrinog sustava i danas je još nerazjašnjena unatoč brojnim spoznajama iz toga područja. Izmjerene su povišene razine adrenalina i noradrenalina u plazmi pacijenata s PMV-om, poremećen renin-angiotenzin-aldosteronski odgovor na hipovolemiju i ortostatsku hipotenziju te visoka razina atrijskog natriuretskog pepida (pro-BNP), posebno u hipovolemičnih pacijenata.[34] Povišena adrenergična aktivnost s disfunkcijom parasimpatikusa u autonomnome živčanom sustavu, poremećaj u regulaciji izlučivanja kateholamina i poremećaj betaadrenergičkih receptora u pacijenata s kliničkom slikom PMV-a razlozi su zbog kojih se primjenjuje u liječenju propranolol s ciljem ublažavanja ili čak uklanjanja tegoba.[10] Čini se da su neki patofiziološki čimbenici bili razlogom intenzivnijih tegoba i kod naših bolesnika. Zbog intenzivnih i u svakodnevnom životu ometajućih tegoba, bilo je potrebno liječiti propranololom 22-je djece (43,1% od ukupnog broja). Vodeći simptom u toj skupini bolesnika bila je intenzivnija prekordijalna bol, a drugi su simptomi bili manje učestali. U većine bolesnika simptomi su potpuno nestali (N=18), u dvoje su se smanjili, a tek dvoje djece nije osjetilo promjenu. Dok je srednja dob pacijenata liječenih propranololom iznosila 13,7±2,5 godina, srednja dob neliječenih pacijenata iznosila je 11,5±2,9 godina, što upućuje na statistički značajnu razliku (p=0,006, t=–2,86). Neuroendokrina neravnoteža u razdoblju intenzivnog puberteta mogući je razlog pojačanih subjektivnih tegoba kod djece s PMV-om. Vjerojatno su teboge kod SPMV-a etiopatogenetski istovjetne. Beta-blokatori se preporučuju u inicijalnom liječenju, pri čemu se vjeruje da smanjuju stupanj mehanoreceptorske aktivnosti i blokiraju efekt cirkulirajućih kateholamina. Međutim, ozbiljne randomizirane studije kontrolirane placebom ne podupiru ovakvo razmišljanje. I naša je studija nerandomizirana, pa su i zaključci na okolnost blagotvornog djelovanja propranolola time limitirani.

Prema nekim tvrdnjama PMV nastaje zbog mogućih primarnih promjena na mitralnoj valvuli (abnormalnosti chorda tendinea, ishemija papilarnih mišića), zbog primarne i sekundarne kardiomiopatije te hemodinamske uvjetovanosti kod nekih prirođenih srčanih grešaka (ASD II).[27] Promjene na mitralnoj valvuli koje imaju karakteristike PMV-a opisuju se kod preboljele reumatske vrućice ili drugih sistemnih bolesti vezivnog tkiva,[28,29] kod miotoničke distrofije, hipertiroidizma i policističnih bubrega.[30] Raspravlja se o autosomno-dominantnom nasljeđivanju prolapsa, kao bolesti s inkompletnom penetrancijom i ekspresijom ovisnom o dobi i spolu, ali se spominje i lokus odgovoran za nasljeđivanje na 16. ili 13. kromosomu.[31] U radu Freeda i suradnika iz 2003. godine[32] traga se za genskom predisponiranosti »malignih« komplikacija ako je pogođen lokus 11p15.4. S druge strane genetička istraživanja zadiru u vezanost PMV-a s paničnim poremećajima ličnosti i anksioznosti čiji se genski zapis nalazi na kromosomu 13.[31] U našoj studiji osjećaj straha i tjeskobe ima tek 6–9% bolesnika.

Osobitu pozornost valja usmjeriti na pojavu opasnih ventrikularnih aritmija koje mogu biti i uzrokom iznenadne smrti.[25,26] Srećom, incidencija iznenadne smrti među pacijentima s PMV-om u dječjoj dobi je 0%, ali se s porastom životne dobi penje i među adolescentima ona iznosi 0,5%[35] pa stoga ipak valja tu djecu pratiti s osjećajem zabrinutosti. Diegos-Hasnier i suradnici proučavali su 24-satni EKG u skupini bolesnika s obiteljskom pojavom PMV-a te su pokazali postojanje smetnji repolarizacije ventrikula koje se manifestiralo produženjem QT-intervala.[36] Već prije poznatu činjenicu da je debljina zalistaka jedan od mogućih prediktora lošeg ishoda pokazao je svojim istraživanjem Zouridakis koji je našao povezanost debljine prednjeg kuspisa s promjenama trajanja QT-intervala. U pacijenata s debljim prednjim kuspisom bile su češće smetnje ventrikularne repolarizacije, što upućuje na to da bi se ehokardiografski mogla izdvojiti skupina pacijenata u kojih postoji rizik od pojave malignih aritmija i iznenadne smrti.[37] U našem istra-

živanju tijekom razdoblja praćenja nije nađena progresija insuficijencije ili komplikacije u smislu aritmije, tromboemboličke komplikacije ili iznenadne smrti. Ovom spoznajom priklonili bismo se stavu o benignoj naravi bolesti. Međutim, potrebno je naglasiti nužnu svjesnost o opisanim mogućim komplikacijama, potrebi praćenja bolesnika, liječenju β-blokatorima onih s izraženim tegobama te potrebu provođenja profilakse infektivnog endokarditisa kod pacijenata s pridruženom insuficijencijom mitralne valvule. Na osnovi ove studije stječe se dojam da je prolaps stabilno stanje, bez tendencije pogoršanja tijekom dječje dobi, ali s druge strane jedan entitet o kojem se još puno treba saznati te koji treba zbog navedenih mogućih komplikacija respektirati.

Zaključci

Prolaps mitralne valvule javlja se u populaciji pedijatrijske kardiološke ambulante učestalošću od 4,3%. Pridružena insuficijencija nalazi se u oko 50% bolesnika, većinom stupnja I (80%). Progresija hemodinamskih i morfoloških promjena u odnosu na inicijalano stanje kod dijagnoze nije zabilježena, kao ni komplikacije bolesti u obliku iznenadne smrti, aritmija ili cerebrovaskularnog incidenta. Najčešći simptom bolesti je prekordijalna bol (oko 60%). Subjektivne tegobe pojačavaju se nastupom intenzivnije neuroendokrine neravnoteže u uznapredovalom pubertetu. Prema našim zapažanjima primjena β-blokatora je opravdana i blagotovorna u većine djece s ozbiljnije izraženim simptomima. Iako je opći interes za PMV smanjen, povećan je interes za neurohormonalni aspekt samog entiteta, pa se pokušava razjasniti utjecaj β-blokatora na smanjenje simptoma.

LITERATURA

1. *Freed LA, Levy D, Levine RA i sur.* Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. N Engl J Med 1999;341(1):1–7.
2. *Levine RA, Triulzi MO, Harrigan P i sur.* The relationships of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. Circulation 1987; 75:756–67.
3. *Levine RA, Weyman AE.* Mitral valve prolapse: a disease in search of, or created by, its definition. Echocardiography 1984;1:3–14.
4. *Devereux RB, Kramer-Foxn R, Shear MK, Kligfield P, Pini R, Savage DD.* Diagnosis and classification of severity of mitral valve prolapse: methodologic, biologic, and prognostic considerations. Am Heart J 1987;113:1265–80.
5. *Van Der Ham DP, De Vries JK, Van Der Merwe PL.* Mitral valve prolapse: a study of 45 children. Cardiovasc J S Afr 2003:14(4):191–4.
6. *Di Salvo G, Pergola V, Ratti G, Tedesco MA, Giordano C, Scialdone A, Iacono A.* Atrial natriuretic factor and mitral valve prolapse syndrome. Minerva Cardioangiol 2001;49(5):317–25.
7. *Parlapiano C, Paoletti V, Alessandri N i sur.* Mitral prolapse. A heart anomaly in a clinical neuroendocrine context. Minerva Cardioangiol 2000;48(6):161–8.
8. *Boudoulas H.* Mitral valve prolapse: etiology, clinical presentation and neuroendocrine function. J Heart Valve Dis 1992;1(2):175–88.
9. *Boudoulas H, Wooley CF.* Mitral valve prolapse syndrome: neuro-endocrinological aspects. Herz 1988;13(4):249–58.
10. *Boudoulas H, Wooley CF.* Mitral valve prolapse syndrome. Evidence of hyperadrenergic state. Postgrad Med 1988;29:152–62.
11. *Hayek E, Gring CN, Griffin BP.* Mitral valve prolapse. Lancet 2005; 1:507–18.
12. *Hayek E, Griffin B.* Mitral valve prolapse: old beliefs yield to new knowledge. Cleve Clin J Med 2002;11:889–96.
13. *Feingebaum H.* Echocardiography. Philadelphia: Lea & Febiger; 1985, str. 278–79.
14. *Barlow JB, Pocock WA, Marchand P, Denny M.* The significante of late systolic murmurs. Am Heart J 1963;66:443–52.
15. *Markiewicz W, Stoner J, London E, Hunt SA, Popp RL.* Mitral valve prolapse in one hundred presumably healthy young females. Circulation 1976;53(3):464–73.
16. *Warth DC, King ME, Cohen JM, Tesoriero VL, Marcus E, Weyman AE.* Prevalence of mitral valve prolapse in normal children. J Am Coll Cardiology 1985;5(5):1173–7.
17. *Procacci PM, Savran SV, Schreiter SL, Bryson AL.* Prevalence of clinical mitral-valve prolapse in 1169 young women. N Engl J Med 1976; 294(20):1086–8.
18. *Malčić I, Završnik J, Kancler K, Kokol P.* Prolaps mitralne valvule u djece i adolescenata. Mitral valve prolapse syndrome in children and adolescents. Liječ Vjesn 1998;120:202–9.
19. *Barlow JB, Bosman CK.* Aneurysmal protrusion of the posterior leaflet of the mitral valve. An auscultatory-electrocardiographic syndrome. Am Heart J 1966;1(2):166–78.
20. *Jones EC, Devereux RB, Roman MJ i sur.* Prevalence and correlates of mitral regurgitation in a population-based sample: the Strong Heart Study. Am J Cardiol 2001;87(3):298–304.
21. *Ohara N, Mikajima T, Takagi J, Kato H.* Mitral valve prolapse in childhood: the incidence and clinical presentations in different age groups. Acta Paediatr Jpn 1991;33(4):467–75.
22. *Freed LA, Benjamin EJ, Levy D i sur.* Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. J Am Coll Cardiol 2002;40(7):1298–304.
23. *Gemelli A, Marilungo M, De Ruvo S i sur.* Mitral valve prolapse. Age and sex incidence, echocardiographic diagnosis and clinical and electrocardiographic correlations. Minerva Med 1992;83(1–2):9–16.
24. *Duren DR, Becker AE, Dunning AJ.* Long-term follow-up of idiopathic mitral valve prolapse in 300 patients: a prospective study. J Am Coll Cardiol 1988;11(1):42–7.
25. *Mills P, Rose J, Hollingsworth J, Amara I, Craige E.* Long term prognosis of mitral-valve prolapse. N Engl J Med 1977;297(1):13–18.
26. *Greenwood RD.* Mitral valve prolaps. Incidence and clinical course in a pediatric population. Clin Pediatr 1984;23(6):318–20.
27. *Freed LA, Levy D, Levine RA i sur.* Mitral valve prolapse and atrial septal aneurysm: an evaluation in the Framingham Heart Study. Am J Cardiol 2002;89(11):1326–9.
28. *Lanna CC, Tonelli E, Barros MV, Goulart EM, Mota CC.* Subclinical rheumatic valvitis: a long-term follow-up. Cardiol Young 2003;13(5): 431–8.
29. *Glesby MJ, Pyeritz RE.* Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. JAMA 1989;262(4):523–8.
30. *James PA, Aftimos S, Skinner JR.* Familial mitral valve prolapse associated with short stature, characteristic face, and sudden death. Am J Med Genet 2003;119A(1):32–6.
31. *Weissman MM, Fyer AJ, Haghighi F i sur.* Potential panic disorder syndrome: clinical and genetic linkage evidence. Am J Med Genet 2000; 96(1):24–35.
32. *Freed LA, Acierno JS Jr, Dai D i sur.* A Locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4. Am J Hum Genet 2003;72(6):1551–9.
33. *Kumar PD.* Is mitral valve prolapse a manifestation of adolescent growth spurt? Med Hypotheses 2000;54(2):189–90.
34. *Di Salvo G, Pergola V, Ratti G, Tedesco MA, Giordano C, Scialdone A, Iacono A.* Atrial natriuretic factor and mitral valve prolapse syndrome. Minerva Cardioangiol 2001;49(5):317–25.
35. *Kligfield P, Levy D, Devereux RB.* Arrhythmias and sudden death in mitral valve prolapse. Am Heart J 1987;113:1298–307.
36. *Diegos-Hasnier S, Copie X, Paziaud O, Abergel E i sur.* Abnormalities of ventricular repolarization in mitral valve prolapse. Ann Noninvasive Electrocardiol 2005;10(3):297–304.
37. *Zouridakis EG, Parthenakis FI, Kochiadakis GE, Kanoupakis EM, Vardas PE.* QT dispersion in patients with mitral valve prolapse is related to the echocardiographic degree of the prolapse and mitral leaflet thickness. Europace 2001:3(4);292–8.

ANALIZA PRIJEOPERACIJSKE DONACIJE AUTOLOGNE KRVI ZA UGRADNJU REVIZIJSKIH ENDOPROTEZA KUKA

ANALYSIS OF PREOPERATIVE AUTOLOGOUS BLOOD DONATION IN PATIENTS HAVING REVISION HIP ARTHROPLASTY

MELITA ŠULENTIĆ, BRANKA GOLUBIĆ-ĆEPULIĆ, INES BOJANIĆ, MARIJA LUKIĆ, DUBRAVKO ORLIĆ, ROBERT KOLUNDŽIĆ, BRANKO TRIPKOVIĆ*

Deskriptori: Artroplastika zgloba kuka; Reoperacija; Prijeoperacijska skrb; Autologna transfuzija krvi; Davatelji krvi

Sažetak. Prijeoperacijska donacija autologne krvi (PAD) danas je standardna metoda transfuzijskog liječenja bolesnika, koji se podvrgavaju nekoj od elektivnih operacija praćenih velikim gubitcima krvi. Cilj ove studije bio je utvrditi utjecaj PAD-a na smanjenje potrošnje homologne krvi u bolesnika kojima je bila ugrađena revizijska endoproteza kuka. Retrospektivno su analizirani podatci 289 bolesnika, koji su tijekom 66-mjesečnog razdoblja operirani u našoj Klinici. Sto trideset i osam bolesnika (47,8%) bilo je uključeno u program PAD-a te im je uzeta 1 ili 2 doze, a 151 bolesnik (52,2%) nije bio uključen u PAD. Jedna ili dvije doze autologne krvi smanjile su potrošnju homologne krvi u bolesnika kojima je bila zamijenjena samo jedna komponenta endoproteze (acetabularna ili femoralna). U bolesnika kojima su zamijenjene obje komponente endoproteze značajno je smanjena potrošnja homologne krvi ako su uzete dvije doze autologne krvi uz bazalnu vrijednost hemoglobina (vrijednost hemoglobina prije doniranja prve doze) >150 g/L. Svi bolesnici kojima su zamijenjene i acetabularna i femoralna komponenta endoproteze, a bazalna vrijednost hemoglobina bila im je <120 g/L, liječeni su homolognom krvi, usprkos doniranju autologne krvi.

Descriptors: Arthroplasty, Replacement, HIP; Reoperation; Preoperative care; Blood transfusion, autologous; Blood donors

Summary. Preoperative donation of blood for autologous transfusion has become a routine practice for patients who are scheduled to have an ortopaedic procedure.The purpose of this retrospective study was to evaluate the effect of preoperative autologous donation on reduction of allogeneic blood transfusion in patients undergoing revision hip arthroplasty. Data of 289 patients who had had a revision total hip arthroplasty during sixty-six-month period were evaluated retrospectively. One hundred and thirty-eight patients donated 1 or two units of autologous blood (47.8%), and 151 patients (52.2%) did not. Preoperative autologous blood reduced allogeneic blood transfusion in patients who had a revision of femoral component only or revision of acetabular component only. Two predonated autologous units and basic hemoglobin level >150 g/L reduced allogeneic blood transfusion in patients who had revision of acetabular and femoral component. All patients who had revision of acetabular and femoral component and had basic hemoglobin level <120 g/L, required additional allogeneic blood transfusion despite predonation blood.

Liječ Vjesn 2007;129:186–190

Broj ugrađenih primarnih endoproteza kuka svake se godine povećava, pa je tako u porastu i broj ugrađenih revizijskih endoproteza.[1,2] Indikacije za ugradnju revizijske endoproteze najčešće su razlabavljenost primarne endoproteze, gubitak koštane mase, periprotetički prijelom ili nakon izliječene periprotetičke infekcije.[3,4] Radi se o tehnički vrlo složenom kirurškom zahvatu, koji je često praćen velikim gubicima krvi.[5,6] Bolesnici su češće starije životne dobi, vrlo često s pridruženim kroničnim bolestima, što dodatno povećava perioperacijski rizik.[7,8]

Smanjenje perioperacijskog gubitka krvi kod reoperacijskih zahvata postiže se dobrim prijeoperacijskim planiranjem, pažljivom hemostazom tijekom operacije, izborom anestezije, kao i primjenom lokalnih hemostatika.[9–12] Usprkos svim ovim mjerama, perioperacijski gubici gotovo redovito zahtijevaju transfuzijsko liječenje.

Kako je primjena homologne transfuzije povezana s potencijalnim rizicima poput prijenosa zaraznih bolesti, alergijskih reakcija i imunosupresije, suvremeni pristup transfuzijskom liječenju danas je vrlo kritičan prema njezinoj primjeni.[13–15] Kod elektivnih zahvata, pa tako i kod revizijske endoproteze kuka, homolognu transfuziju moguće je češće zamijeniti autolognom krvi.

Primjena prijeoperacijske donacije autologne krvi je kod elektivnih zahvata metoda izbora transfuzijskog liječenja.[12,16] Prikupljanje optimalnog broja doza autologne krvi često nije moguće ostvariti zbog organizacijskih problema[17] ili razvoja ijatrogene anemije, koja se razvija zbog neadekvatno kompenzirane eritropoeze.[18] Veći broj doza pak rezultira većim brojem neiskorištenih doza, što smanjuje učinkovitost metode, a povećava njezinu cijenu.[19]

Cilj ove retrospektivne analize je evaluirati uspješnost PAD-a u sprečavanju dodatne potrošnje homologne krvi, u bolesnika kojima je bila ugrađena revizijska endoproteza kuka. Rezultati ovog ispitivanja poslužit će boljoj procjeni bolesnika, s obzirom na očekivani rizik od transfuzijskog liječenja, što će dovesti do smanjene i racionalnije primjene homologne krvi te manjeg perioperacijskog morbiditeta i mortaliteta.

Bolesnici i metode

U istraživanje su uključeni bolesnici kojima je, nakon vađenja primarne endoproteze kuka, ugrađena revizijska u

* **Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb** (Melita Šulentić, dr. med.; prof. dr. sc. Dubravko Orlić, dr. med.; dr. sc. Branko Tripković, dr. med.; dr. sc. Robert Kolundžić, dr. med.), **Zavod za kliničku transfuziologiju, Klinički bolnički centar Zagreb** (prim. mr. sc. Branka Golubić-Ćepulić, dr. med.; mr. sc. Marija Lukić, dr. med.; mr. sc. Ines Bojanić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Šulentić, Klinika za ortopediju, KBC Zagreb, Šalata 6, 10 000 Zagreb, Hrvatska, e-mail: sulenticmelita@yahoo.co.uk

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 21. ožujka 2007.

razdoblju od 1. siječnja 1999. do 15. lipnja 2004. u Klinici za ortopediju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Sekundarne rekonstrukcije zgloba kuka nastale nakon periprotetičke infekcije nisu analizirane. Podaci o demografskim obilježjima bolesnika, te podaci o vrsti i trajanju operacije, gubitku krvi, vrsti anestezije, vrsti transfuzijskog liječenja i razini hemoglobina skupljeni su pregledom medicinske dokumentacije. Zdravstveno stanje bolesnika prije operacije procijenjeno je prema klasifikaciji Američkog udruženja anesteziologa (ASA klasifikacija prema engl. American Society of Anesthesiologist classification).

Prema vrsti operacije bolesnici su svrstani u tri skupine: revizija acetabularnog i femoralnog dijela endoproteze (I), revizija samo acetabularnog dijela endoproteze (II) i zamjena samo femoralnog dijela (III).

Ukupni perioperacijski gubitak krvi bio je određen zbrajanjem volumena izgubljene krvi tijekom operacije i poslijeoperacijski skupljene krvi, bilo da je vraćena kao poslijeoperacijska autotransfuzija ili je skupljena dreniranjem iz operacijskog područja, tijekom 48 sati nakon operacije. Perioperacijski gubitak krvi nadomješten je transfuzijom samo autologne, samo homologne ili s obje vrste transfuzije.

Bolesnici koji su bili uključeni u PAD donirali su 1 ili 2 doze autologne krvi. U bolesnika koji su donirali 2 doze razmak između prve i druge doze bio je tjedan dana, a najmanji razmak između zadnje doze i operacije bio je 72 sata. Transfuzija krvi tijekom operacije primijenjena je na temelju bolesnikove dobi, prijeoperacijske vrijednosti hemoglobina, procijenjenog gubitka krvi (>20% volumena cirkulirajuće krvi), kao i kardiovaskularnog statusa. Za postoperativno transfuzijsko liječenje primijenjeni su isti kriteriji uz svakodnevno laboratorijsko određivanje hemoglobina/hematokrita i praćenja kliničkih znakova anemije. Kriteriji za transfuziju autologne krvi nisu se razlikovali od kriterija za primjenu homologne krvi.

Bolesnici uključeni u PAD uzimali su peroralne preparate željeza (fero-sulfat 3×100 mg/dan) od dana kada su donirali prvu dozu krvi. U svih bolesnika provedena je perioperacijska profilaksa bakterijske infekcije cefazolinom i profilaksa tromboembolijskih komplikacija niskomolekularnim heparinom.

Statistička obrada podataka učinjena je statističkim programom SPSS 10.0 (SPSS Inc. Chicago, IL). Rezultati istraživanja izraženi su kao aritmetičke sredine (x) ± standardna devijacija (SD), odnosno medijani i rasponi. Za izračunavanje atributivnih obilježja rabio se dvosmjerni Fisherov *exact-test*. Značajnost razlike u brojčanim obilježjima između skupina bolesnika analizirana je neparametrijskim Kruskal-Wallisovim testom. Razlika među skupinama smatrana je statistički značajnom na razini značajnosti od 0,05 ($p<0,05$).

Rezultati

U promatranom razdoblju u našoj ustanovi ugrađeno je 289 revizijskih endoproteza kuka. Indikacije za ugradnju revizijske endoproteze u 279 slučajeva bile su razlabavljenost ili mehaničko oštećenje ranije ugrađene primarne endoproteze kuka, a u 10 bolesnika periprotetički prijelomi. U 214 (74,0%) bolesnika učinjena je zamjena acetabularnog i femoralnog dijela endoproteze (skupina I), u 44 bolesnika (15,2%), zamijenjena je samo acetabularna komponenta endoproteze (skupina II), u 31 bolesnika (10,8%) učinjena je zamjena samo femoralne komponente (skupina III).

Tablica 1. prikazuje obilježja bolesnika prema vrstama revizija. S obzirom na dob, spol, tjelesnu težinu, ukupni volumen cirkulirajuće krvi, ASA klasifikaciju i prijeoperacijsku razinu hemoglobina nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih skupina bolesnika.

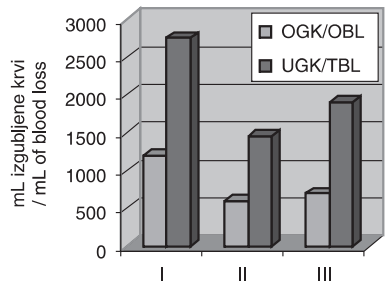
Tablica 1. *Obilježja bolesnika prema vrsti revizijske operacije kuka*
Table 1. *Patient's characteristics according to the type of revision operation*

	Skupina I Group I (N=214)	Skupina II Group II (N=44)	Skupina III Group III (N=31)	Ukupno Total (N 289)
Dob/Age* (godine/years)	67 (30 – 84)	64 (38 – 79)	67 (25 – 81)	67 (25 – 84)
Spol (M/Ž) Gender (M/F)	57/157	8/36	13/18	78/211
TT/BW (kg)*	74 (40 – 110)	75 (50–106)	75 (54–105)	75 (40–110)
UVK/TBV (mL)*	4275 (2840–6260)	4250 (3250–5980)	4270 (3420–6020)	4270 (2840–6260)
ASA klasifikacija /ASA classiffication				
I	54 (25,2%)	18 (40,9%)	12 (38,7%)	84 (29,1%)
II	160 (74,8%)	26 (59,1%)	19 (61,3%)	205 (70,9%)
Hb_0 (g/L)*	138 (114–168)	138 (122–158)	141 (117–158)	138 (114–168)
Donori autologne krvi /Donors of autologous blood (N)	95 (44,4%)	27 (61,4%)	16 51,6%)	138 (47,8%)
(1 doza / 1 unit)	41 (43,2%)	8 (29,54%)	5 (31,3%)	54 (39,1%)
(2 doze / 2 units)	54 (56,8%)	19 (70,46%)	11 (68,7%)	84 (60,9%)
Nedonori autologne krvi /Nondonors of autologous blood (N)	119 (55,6%)	17 (38,6%)	15 (48,4%)	151 (52,2%)

TT/BW – tjelesna težina / body weight; UVK/TBV – ukupni volumen krvi / total blood volume; * medijan / median (raspon / range)

U program PAD uključeno je ukupno 138 (47,8%) bolesnika (donori), a 151 (52,2%) bolesnik nije donirao autologu krv prije operacije. U skupini I u PAD je bilo uključeno 95 (44,4%) bolesnika, u skupini II 27 (61,4%), a u skupini III 16 (51,6%). Ukupno su skupljene 222 doze autologne krvi; 84 bolesnika (60,9%) donirala su 2 doze, a 54 (39,1%) bolesnika samo jednu dozu autologne krvi.

Perioperacijska obilježja prikazana su na tablici 2. Među skupinama postoji statistički značajna razlika s obzirom na



OGK/OBL – gubitak krvi tijekom operacije/operative blood loss;
UGK/TBL – ukupni perioperacijski gubitak krvi/total perioperative blood loss

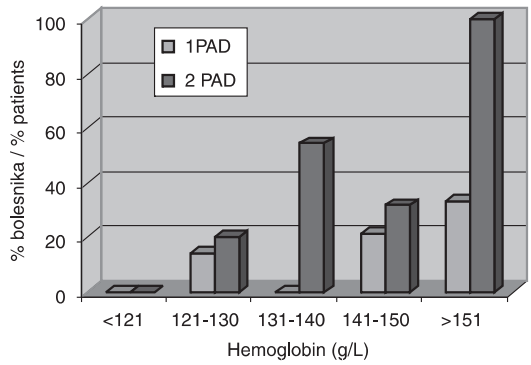
Slika 1. *Intraoperacijski i ukupni gubitak krvi bolesnika s obzirom na tip revizije*

Figure 1. *Operative and total blood loss in patients according to different type of revision*

Tablica – Table 2. *Perioperacijska obilježja / Perioperative data*

	Skupina I Group I (N=214)	Skupina II Group II (N=44)	Skupina III Group III (N=31)	Ukupno Total (N 289)
Trajanje operacije /Duration of surgery (min)**	135 (70–270)	130 (70–180)	105 (60–180)	135 (60–270)
Gubitak krvi				
Intraoperacijski gubitak krvi /Perioperative bleeding (mL)	1200** (300–3000)	600 (200–2200)	700 (200–1800)	1100 (200–3000)
Ukupni gubitak krvi /Total bleeding (mL)	2750** (1000–4250)	1450 (870–3250)	1900 (850–3000)	1100 (200–3000)
IOA (N) *				
Da/Yes	134 (62,6%)	9 (20,5%)	8 (24,2%)	151 (52,2%)
Ne/No	80 (37,4%)	35 (79,5%)	25 (75,8%)	140 (47,8%)
IOA (mL)	565,28± 315,33	462,44± 220,97	446,25± 191,16	552,76± 306,06
*POA (N)**				
Da/Yes	201 (94%)	44 (100%)	31 (100%)	276 (95,5%)
Ne/No	13 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (4,5%)
POA (mL)	813,28± 456,17	**467,5± 163,65	751,72± 354,93	754,46± 432,17
AT*	30 (14%)	27 (61,3%)	14 (45,2%)	71 (24,6%)
HT (N)*	119 (55,7%)	15 (34,2%)	10 (32,3%)	144 (49,8%)
HT (mL)**	849,5± 605,47	225,22± 328,85	373,87± 435,98	703,49± 607,92
AT+HT(N)	65 (30,3%)**	0 (0%)	2 (3,2%)	67 (23,2%)

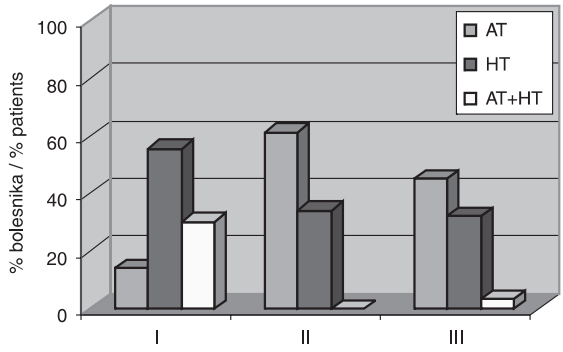
* broj bolesnika / number of patients, ** $p < 0,01$; IOA – intraoperacijska autotransfuzija/Intraoperative autologous transfusion; POA – poslijeoperacijska autotransfuzija/Postoperative autologous transfusion; AT – transfuzija prijeoperacijski donirane autologne krvi/Autologous transfusion preoperatively donated; HT – transfuzija homologne krvi/Homologous (allogeneic) blood transfusion; AT + HT – transfuzija i autologne, prijeoperacijski donirane krvi i homologne krvi/Transfusion autologous (preoperatively donated) and homologous transfusion



1PAD – bolesnici koji su donirali samo jednu dozu autologne krvi/patients who collected 1 unit of preoperative autologous blood; 2PAD – bolesnici koji su donirali 2 doze autologne krvi prije operacije/patients who collected 2 units of preoperative autologous blood

Slika 2. *Postotak bolesnika koji su potrošili samo doze prijeoperacijski donirane autologne krvi, s obzirom na početnu vrijednost hemoglobina (bolesnici kojima su zamijenjene obje komponente endoproteze)*

Figure 2. *Percent of patients who received autologous blood only, according to basic hemoglobin level (patients with both acetabular end femoral component replacement)*



AT – bolesnici koji su liječeni samo autolognom transfuzijom krvi/patients who received autologous blood transfusion only; HT – bolesnici liječeni samo homolognom transfuzijom/patients who received homologous (allogenic) blood transfusion only; AT+HT – bolesnici liječeni s obje vrste transfuzije/ patients who received both autologous and allogenic blood transfusion

Slika 3. *Postotak bolesnika liječenih autolognom, homolognom ili autolognom i homolognom transfuzijom*

Figure 3. *Percent of patients who received autologous blood transfusion only, homologous (allogeneic) blood transfusion only, or both autologous and allogenic blood transfusion*

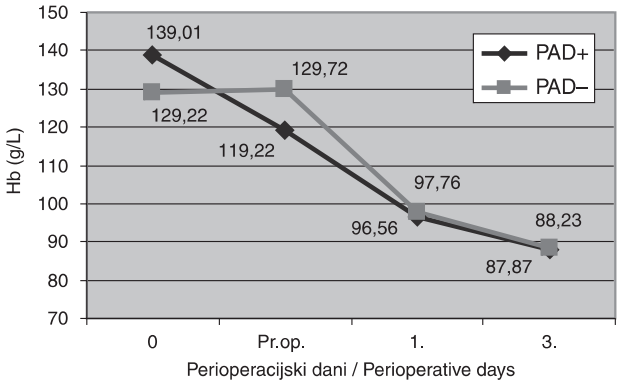
trajanje operacije, intraoperacijski i ukupni perioperacijski gubitak krvi, udio bolesnika koji su transfundirani samo autolognom krvi, kao i s obzirom na potrošenu količinu homologne krvi i ukupnu količinu transfundirane krvi (autologne i homologne).

Intraoperacijski gubitak krvi, kao i ukupni perioperacijski gubitak značajno je veći u skupini I nego u skupini II i skupini III (slika 1), $p<0,01$. Intraoperacijska autotransfuzija (IOA) primijenjena je u 151 bolesnika (52,2%). Nije nađena statistički značajna razlika između ispitivanih skupina, s obzirom na količinu IOA. Poslijeoperacijsku autotransfuziju dobilo je 276 (95,5%) bolesnika, 201 (94%) bolesnik skupine I, 44 (100%) bolesnika skupine II i 31 (100%) bolesnik skupine III. Rezultati ispitivanja upućuju na to da razlika u volumenu POA nije statistički značajna (tablica 2).

Od 289 bolesnika samo autolognu transfuziju dobio je 71 bolesnik (24,6%); 30 bolesnika (14%) skupine I, 27 bolesnika (61,3%) skupine II i 14 (45,2%) bolesnika skupine III.

Slika 1. prikazuje udio bolesnika skupine I, koji su primili u perioperacijskom razdoblju samo AT, s obzirom na koncentraciju hemoglobina prije početka donacije. Svi bolesnici, koji su imali početnu vrijednost koncentracije Hb<120 g/L, bez obzira na to jesu li donirali 1 ili 2 doze autologne krvi, potrošili su osim autologne i homolognu transfuziju. Ni jedan bolesnik, čija je početna koncentracija Hb>150 g/L, ako je donirao 2 doze autologne krvi, nije potrošio dodatno homolognu krv.

Autolognu i homolognu krv potrošilo je ukupno 67 (23,2%) bolesnika; 65 (30,3%) bolesnika skupine I, ni jedan bolesnik skupine II i 2 bolesnika (3,2%) bolesnika skupine III. Samo homolognu transfuziju dobila su ukupno 144 (49,8%) bolesnika; 119 (55,7%) bolesnika skupine I, 15 (34,2%) skupine II i 10 bolesnika (32,3%) skupine III. Dva bolesnika (4,5%) skupine II i 5 (16,1%) bolesnika skupine III potrošilo je samo intraoperacijsku i poslijeoperacijsku autotransfuziju. Transfuzijsko liječenje bolesnika prema vrsti transfuzije prikazuje slika 2. Potrošnja homologne krvi u bolesnika skupine I (849,57±605,47 mL) veća je nego u bolesnika skupine II (225,22±328,85 mL) i skupine III (373,87±435,98 mL),



PAD+ = bolesnici koji su donirali autolognu krv (donori)/patients with preoperative autologous blood donation (donors); PAD– = bolesnici koji nisu donirali autolognu krv prije operacije/patients without preoperative autologous blood donation (nondonors).
Perioperacijski dani – 0: tri do četiri tjedna prije operacije/Perioperative days – 0: three to four weeks before surgery; Pr. op – vrijeme neposredno prije operacije/time immediately before surgery; 1. – prvi postoperativni dan/first postoperative day; 3. – treći postoperativni dan/third postoperative day.

Slika 4. *Usporedba perioperacijskih vrijednosti hemoglobina s obzirom na sudjelovanje bolesnika u programu doniranja autologne krvi*

Figure 4. *Comparison of perioperative hemoglobin values in patients who collected autologous blood preoperatively*

razlika je statistički značajna ($p<0,01$). Bolesnici koji su uključeni u program PAD potrošili su manje homologne krvi (438,62±578,93 mL), odnosno 1,25±1,47 doze homologne krvi nego bolesnici koji nisu donirali autolognu krv (945,56± 529,04 mL), tj. 2,74 ±1,44 doze, a ta je razlika statistički značajna ($p<0,05$).

Početna vrijednost koncentracije hemoglobina veća je u donora (139,01±9,1 g/L) nego u nedonora (129,72±13,52 g/L) i razlika je statistički značajna ($p<0,05$). Isto tako je statistički značajna razlika između vrijednosti hemoglobina neposredno prije operacije, koja je iznosila 119,22±10,03 g/L u donora i 129,72±13,52 g/L u nedonora ($p<0,05$). Prvi i treći poslijeoperacijski dan nije nađena statistički značajna razlika u koncentraciji hemoglobina između donora i nedonora (slika 3).

Rasprava

Zbog sve većih i složenijih zahvata, praćenih velikim gubicima krvi, kao i zbog sve većeg udjela bolesnika starije životne dobi, koji se takvim zahvatima podvrgavaju, osjeća se nedostatak homologne krvi, te se procjenjuje kako će se cijena doze homologne krvi do 2030. udvostručiti.[20] Osim toga, iako je doza homologne krvi danas sigurnija nego ikada ranije, potencijalni rizici prijenosa zaraznih bolesti, te povećana učestalost poslijeoperacijskih infekcija, koja se pripisuje imunosupresivnom učinku homologne krvi, do danas nisu eliminirani.[21–23] Upravo su to razlozi zbog kojih prijeoperacijsku donaciju autologne krvi, kao alternativnu metodu transfuzijskog liječenja, treba promicati.

U našoj studiji u PAD je bilo uključeno 47,8% bolesnika, kojima je bila ugrađena revizijska endoproteza kuka, što je dvostruko više nego 1991. godine, kada je objavljena analiza prvih rezultata PAD-a, u ortopedskih bolesnika u našoj ustanovi.[24] Od tada udio bolesnika uključenih u program doniranja neprestano je rastao,[25] na što je vjerojatno utjecala povećana spoznaja i liječnika i pacijenata o rizicima vezanim uz transfuziju homologne krvi.

Da bi PAD bio opravdan i učinkovit, primjena dodatne količine homologne krvi mora biti strogo opravdana. Kod velikih operacija, praćenih izrazito velikim gubicima krvi, ostvarivanje uspješnog PAD-a vrlo je složeno. Bolesnici koji pristupaju ovim operacijama uglavnom su starije životne dobi i često imaju pridružene kronične bolesti, osobito kardiovaskularne.[26,27] Ponavljane flebotomije s ciljem prikupljanja što većeg broja doza autologne krvi često dovode do razvoja ijatrogene anemije, još i prije same operacije.[28–30] Uz velike perioperacijske gubitke krvi to je upravo glavni čimbenik koji čini ovu metodu transfuzijskog liječenja složenom. Manji broj prikupljenih doza krvi rezultira većom potrošnjom homologne krvi, a veći broj prikupljenih doza, kada to stanje bolesnika dopušta, rezultira većim brojem neiskorištenih doza krvi, koje se moraju uništiti, što dodatno poskupljuje takvu metodu transfuzijskog liječenja.[19] Optimalan broj doza autologne krvi predmet je mnogih rasprava i do danas još nije ustanovljen.

Rezultati naše studije su pokazali da je doniranjem jedne ili dviju doza, uspješno smanjena potrošnja homologne krvi u bolesnika kojima je zamijenjena samo jedna komponenta endoproteze. Bolesnicima kojima je zamijenjena samo acetabularna komponenta endoproteze, a koji su donirali autolognu krv, nije bilo potrebno transfundirati homolognu krv. Samo 3,2% bolesnika, kojima je zamijenjena femoralna komponenta endoproteze, dodatno je uz autolognu trošo i homolognu krv. Znatno su drugačiji rezultati u bolesnika kojima su zamijenjene obje komponente endoproteze. U 31,6% ovih bolesnika prijeoperacijskom je donacijom autologne krvi izbjegnuta potrošnja homologne krvi. Naši rezultati dijelom se podudaraju s rezultatima koje spominju Garvin i sur. u svojoju studiji.[31] Spomenuta skupina autora navodi da veći rizik potrošnje homologne krvi imaju pacijenti kojima je mijenjana femoralna ili obje komponentne endoproteze i u kojih je početna vrijednost hematokrita <45%.

U našoj studiji bolesnici kojima su zamijenjene obje komponente endoproteze kuka i koji su donirali 2 doze autologne krvi, a imali su početnu vrijednost hemoglobina prije doniranja prve doze autologne krvi >150 g/L, nisu bili liječeni homolognom transfuzijom. Nasuprot tomu, svi bolesnici s početnom vrijednosti hemoglobina <120 g/L, bez obzira na to jesu li donirali jednu ili dvije doze, primili su uz autolognu i homolognu transfuziju.

Veliki perioperacijski gubitak krvi, niska prijeoperacijska vrijednost hemoglobina i nedostatan broj doza autologne krvi glavni su čimbenici dodatne potrošnje homologne krvi u perioperacijskom razdoblju.[32–35]

Homolognu tranfuziju, uz autolognu, potrošilo je 30,3% naših bolesnika, koji su bili uključeni u program donacije, a kojima su zamijenjene obje komponente endoproteze. U studiji Bierbauma i sur. 21% bolesnika koji su donirali 1–5 doza autologne krvi, dodatno je bilo liječeno s prosječno 2,5 doze homologne krvi, dok su bolesnici koji nisu bili uključeni u PAD potrošili prosječno 2,7 doza po bolesniku.[17]

U studiji koju su proveli Feagan i sur., nakon doniranja jedne do triju doza autologne krvi, za istu vrstu operacije, homolognu tranfuziju primilo je 27,5% bolesnika, prosječno 2,0±1,5 doza, dok je u bolesnika, koji nisu donirali autolognu krv prosječna potrošnja homologne krvi po jednom bolesniku 3,8±2,6 doza.[36] U našoj je studiji bila prosječna potrošnja homologne krvi, nakon doniranja jedne ili dviju doza autologne, 1,25±1,47 doza. Bolesnici koji nisu donirali autolognu krv primili su homolognu krv približno kao i bolesnici spomenutih autora, tj. 2,74±1,44 doze.

Prijeoperacijska vrijednost hemoglobina u bolesnika koji su donirali autolognu krv bila je niža za oko 10 g/L, što upućuje na to da unutar 10–12 dana od uzimanja doze krvi nije došlo do odgovarajuće kompenzatorne eritropoeze. Kako

su to opisali i neki drugi autori, razmatra se mogućnost da se poveća razmak između doniranja zadnje doze i dana operacije.[37]

Iako u svom radu nismo posebno analizirali utjecaj intraoperacijske i poslijeoperacijske autotransfuzije, brojni radovi zagovaraju ove metode u smanjivanju potrošnje homologne krvi.[6,38]

Možemo zaključiti da jedna ili dvije prijeoperacijski donirane doze autologne krvi zadovoljavaju u bolesnika kojima se mijenja samo jedna komponenta endoproteze. Bolesnici kojima su zamijenjene obje komponente endoproteze trebali bi prikupiti najmanje 2 doze krvi. Najveći rizik od dodatne potrošnje homologne krvi imaju bolesnici s nižim vrijednostima Hb (<120 g/L). Za te bolesnike potrebne su dodatne alternativne metode, kao što je primjena humanoga rekombinantnog eritropoetina.[39,40]

Dobar preoperacijski plan, timski rad operatera, anesteziologa i kliničkog transfuziologa te individualni pristup svakomu pojedinom bolesniku omogućit će racionalniju potrošnju homologne krvi, manje perioperacijskih komplikacija i brži oporavak bolesnika koji se podvrgavaju tako velikim operacijama, kao što je ugradnja revizijske endoproteze kuka.

LITERATURA

1. *Huo MH, Gilbert NF.* What's New in Hip Arthroplasty. J Bone Joint Surg (Am) 2005;87:2133–46.
2. *Mahomed NN, Barett JA, Katz JN i sur.* Rates and outcome of primary and revision total hip replacement in the United States Medicare population. J Bone Joint Surg (Am) 2003;85:27–32.
3. *Smerdelj M, Orlić D, Bergovec M.* Emergencies in total hip replacement. Liječ Vjesn 2005;127:189–93.
4. *Toms A, Greidanus N, Garbuz D i sur.* Optimally invasive exposure in revision total hip arthroplasty: a guide to selection and technique. Instr Course Lect 2006;55:245–55.
5. *Toy PTCY, Kaplan EB, Mc Vay PA i sur.* Blood loss and replacement in total hip arthroplasty: a multicenter study. Transfusion 1992;32:63–7.
6. *Wilson WJ.* Intraoperative autologous transfusion in revision total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg 1989;71:8–14.
7. *Mann M.* Safety of autologous blood donation prior to elective surgery for variety of potentially »high-risk« patients. Transfusion 1983;23(3): 229–32.
8. *Bhattacharya T, Torio R, Healy WL.* Rate of and risk factors for acute inpatient mortality after orthopaedic surgery. J Bone Joint Surg 2002; 84:562–72.
9. *Barrack RL, Burnett RS.* Preoperative planning for revision total hip Arthroplasty. J Bone Joint Surg 2005;87:2800–11.
10. *Nelson CL, Fontenot HJ.* Ten strategies to reduce blood loss in orthopedic surgery. Am J Surg 1995;170(S):64–8.
11. *Longjohn DB, Dorr LD, McPherson EJ.* Blood management in revision hip arthroplasty. Orthopedics 1999;22(S):48–50.
12. *D'Ambra MN, Kaplan DK.* Alternatives to allogeneic blood use in surgery. Acute normovolemic hemodilution and preoperative autologous donation. Am J Surg 1995;170(S6A):49–52.
13. *Spahn DR, Casutt M.* Eliminating blood transfusion. Anestesiology 2000;93:242–55.
14. *Woolson ST, Watt JM.* Use of autologous blood in total hip replacement. A comprehensive program. J Bone Joint Surg Am 1991;73:76–80.
15. *Grgičević D, Balija M, Pirc-Tiljak D i sur.* Decreasing risk of viral transfusion-transmitted diseases in Croatia. Croat Med J 2000;41(2): 191–6.
16. *Borghi B, Stagni F, Bacchilega I.* Blood salvage techniques to avoid homologous blood transfusion in ortopaedic surgery. Internal Med 2001; 9:30–35.
17. *Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO i sur.* An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. J Bone Joint Surg 1999;81:1–10.
18. *Cushner FD, Hawes T, Kessler D i sur.* Orthopaedic-induced anemia. Clin Orthop 2005;431:145–9.
19. *Etchason J, Petz L, Keeler E i sur.* The cost effectiveness of preoperative autologous blood donations. N Engl J Med 1995;332:719–24.
20. *Stumper-Groves D.* Perioperative blood transfusion and outcome. Curr Opin Anaesthesiol 2006;19(2):198–206.
21. *Blumberg N, Heal JM.* Transfusion immunomodulation. U: Anderson KC, Ness PM. Scientific basis of transfusion medicine. 2 izd. Philadelphia: WB Saunders; 2000, str. 427–43.
22. *Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP.* Transfusion medicine (first of two parts). Blood transfusion. N Engl J Med 1999; 340:438–47.
23. *Murphy P, Heal JM, Blumberg N.* Infection or suspected infection after hip replacement surgery with autologous or homologous blood transfusion. Transfusion 1991;31:212–17.
24. *Skodlar J, Šakić K, Golubić-Ćepulić B i sur.* Liječenje ortopedskih bolesnika transfuzijama autologne krvi. Liječ Vjesn 1991;113:81–6.
25. *Golubić-Ćepulić B, Lukić M, Plenković F i sur.* Perspective of preoperative autologous donation. Neurol Croat 2002;51(S3):125–30.
26. *Lemos MJ, Healy W.* Current concepts review. Blood transfusion in ortopaedic operations. J Bone Joint Surg 1996;78:1260–70.
27. *Hatzidakis AM, Mendlick MR, Mc Killip T i sur.* Preoperative autologous donation for total joint arthroplasty. An analysis of risk factors for allogenic transfusion. J Bone Joint Surg 2000;82:89–100.
28. *Kickler TS, Spivak JL.* Effect of repeated whole blood donations on serum immunoreactive erythropoietin levels in autologous donors. JAMA 1988;260:65–7.
29. *Forgie MA, Wells PS, Laupacis A, Fergusson D.* Preoperative autologous donation decreases allogeneic transfusion but increases exposure to all red blood cell transfusion: results of a meta-analysis. International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. Arch Intern Med 1998;158:610–16.
30. *Yoda M, Nonoyama M, Shimakura T i sur.* Preoperative autologous blood donation in elderly patients with cardiovascular surgery. Kyobu Geka 2001;54(3):203–6.
31. *Garvin K, Feschuk C, Sekundiak T, Lyden E.* Blood salvage and allogeneic transfusion needs in revision hip arthroplasty. Clin Orthop 2005; 441:205–9.
32. *Cha C, Deible C, Muzzonigro T i sur.* Allogeneic transfusion requirements after autologous donations in posterior lumbar surgeries. Spine 2002;27(1):99–104.
33. *Laroque BJ, Gilbert K, Brien WF.* Prospective validation of a point score system for predicting blood transfusion following hip or knee replacement. Transfusion 1998;37:932–7.
34. *Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, Nissenson AR.* Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of literature. Am J Med 2004;116(S):50–7.
35. *Goodnough LT, Shander A, Spivak JL i sur.* Detection, evaluation, and management of anemia in the elective surgical patients. Anesth Analg 2005;101(6):1858–61.
36. *Feagan BG, Wong CJ, Johnston WC i sur.* Transfusion practices for elective ortopedic surgery. JAMA 2002;166(3):310–14.
37. *Goodnough LT, Monk MT.* Blood conservation in patients undergoing non-cardiac surgery. Curr Opin Anaesthesiol 2000;13(3):365–70.
38. *Zarin J, Grosvenor D, Schurman D, Goodman S.* Efficacy of intraoperative blood collection and reinfusion in revision total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg 2003;85:2147–51.
39. *Bezwada HP, Nazarian DG, Henry DH, Booth RE.* Preoperative use of recombinant human erythropoietin before total joint arthroplasty. J Bone Joint Surg 2003;85:1795–800.
40. *Colomina MJ, Bago J, Pellise F i sur.* Preoperative erythropoietin in spine surgery. Eur Spine J 2004;13(S):40–9.

OSTEOHONDRITIS DISEKANS GLEŽNJA

OSTEOCHONDRITIS DISSECANS OF THE ANKLE

IVAN BOJANIĆ, TOMISLAV CEROVEČKI, TOMISLAV SMOLJANOVIĆ, ALAN IVKOVIĆ, DENIS TRŠEK, IGOR BORIĆ*

Deskriptori: Osteohondritis disekans – kirurgija; Gležanj – kirurgija; Talus – kirurgija; Artroskopija – metode; Ortopedski zahvati – metode

Sažetak. Svrha rada: Cilj istraživanja bio je utvrditi učinkovitost metode mikrofraktura u liječenju simptomatskih koštano-hrskavičnih oštećenja talusa. Materijal i metode: Prospektivno smo pratili 24 bolesnika operirana navedenom metodom. Kod svih je bolesnika učinjena standardna radiološka obrada, kod 10 bolesnika načinjen je i CT gležnja, a kod 8 MR. Subjektivno zadovoljstvo bolesnika zahvatom procijenjeno je SANE i Martinovim skorom, dok je objektivna funkcija procijenjena AOFAS i Freiburškim skorom. Rezultati: Srednji prijeoperacijski AOFAS skor iznosi 53 (31 do 61), dok je srednji poslijeoperacijski AOFAS skor 87,5 (81 do 100). Poslijeoperacijski Freiburški skor iznosio je 89,5 (76 do 100). Raspodjela ishoda liječenja evaluirana Martinovim skorom pokazala je kod 94,5% bolesnika izvrstan, dobar i zadovoljavajući rezultat, dok je raspodjela ishoda prema upitniku SANE pokazala izvrstan i dobar rezultat kod 91,8% bolesnika. Zaključak: Artroskopija gležnja uz mikrofrakture sigurna je, jeftina i učinkovita metoda liječenja koštano-hrskavičnih oštećenja talusa.

Descriptors: Osteochondritis dissecans – surgery; Ankle joint – surgery; Talus – surgery; Arthroscopy – methods; Orthopedic procedures – methods

Summary. Purpose: The aim of this study was to determine the efficacy of the microfracture method in the treatment of symptomatic osteochondral lesion of the talus. Materials and methods: 24 patients operated by the mentioned method were prospectively followed-up. Standard radiological treatment was performed in all patients, ankle CT was performed in 10 patients, and MR was performed in 8 patients. Patients' subjective satisfaction with operation was assessed by SANE and Martin's score, while the objective function was assessed by AOFAS and Freiburg's score. Results: The mean preoperative AOFAS score was 53 (from 31 to 61), while the mean postoperative AOFAS score was 87.5 (from 81 to 100). Postoperative Freiburg's score was 89.5 (from 76 to 100). The distribution of treatment outcomes was evaluated by the Martin's score and it revealed excellent, good and satisfying results in 94.5% patients, while the distribution of outcomes by the SANE questionnaire revealed excellent and good result in 91.8% patients. Conclusion: The arthroscopy of the ankle with microfractures is safe, cheap and effective method in the treatment of osteochondral lesions.

Liječ Vjesn 2007;129:191–199

Osteohondritis disekans (OCD) jest ozljeda/oštećenje koje zahvaća zglobnu površinu, a očituje se aseptičkim odvajanjem komadića zglobne hrskavice s dijelom ili bez dijela pripadajuće suphondralne kosti. Sam patološki proces odigrava se u suphondralnoj kosti, a odvajanje komadića hrskavice posljedica je toga. Brojne su teorije nastanka OCD-a – trauma, ishemija, endokrini poremećaji, defekt osifikacije, nasljeđe te idiopatski nastanak; ali ni jedna nije univerzalno prihvaćena jer ni jedna sveobuhvatno ne objašnjava pojavnost.[1–6] U literaturi se ipak najčešće implicira ponavljana mikrotrauma kao najvažniji etiološki čimbenik u razvoju OCD-a. Iako svojim sufiksom *-itis* upućuje na upalno zbivanje naziv OCD održao se u medicinskoj literaturi, a tek se odnedavno predlaže kao zamjena termin koštano-hrskavično oštećenje talusa (engl. *osteochondral lesion of the talus*).[4–6]

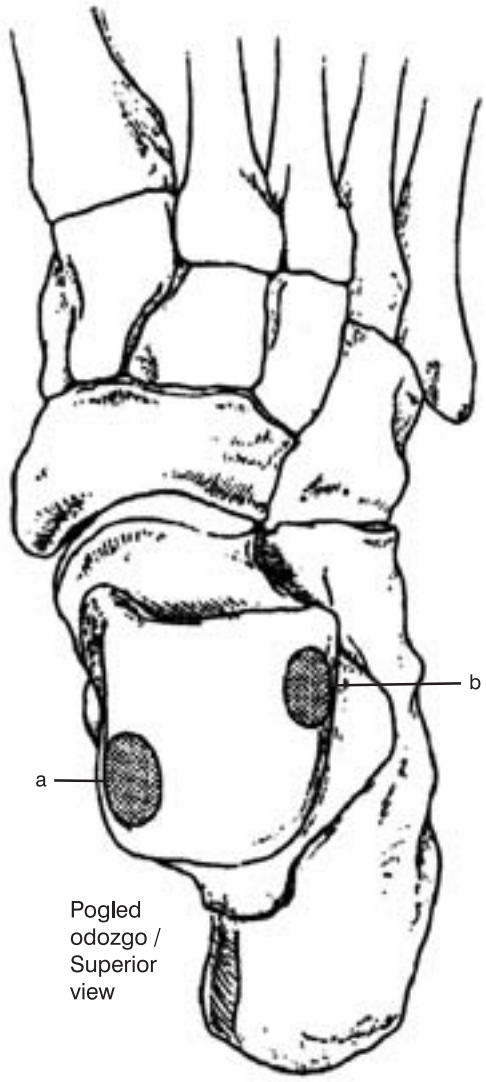
Incidencija OCD-a jest 15 do 30 slučajeva na 100 000 ljudi.[3] Koljeno je najčešće zahvaćen zglob, i to u oko 75% slučajeva. Prema izvješćima iz literature gležanj se nalazi na trećem mjestu iza lakta s učestalošću od oko 4% svih slučajeva OCD-a.[4] OCD talusa najčešće se javlja u mlađih osoba, nešto više u muških, u drugome ili trećem desetljeću života. Dvije su uobičajene lokalizacije OCD-a talusa, a to su češća, medijalna koja se nalazi u srednjoj ili stražnjoj trećini medijalnoga dijela kupole talusa i rjeđa, lateralna koja se obično nalazi u prednjoj trećini lateralnog dijela kupole talusa.[1–6] Medijalne su lezije dublje, oblikovane poput šalice i obično nisu dislocirane, dok su lateralne oblikovane poput školjke i najčešće su dislocirane.

Vodeći simptom u bolesnika s OCD-om talusa jest bol obično nejasne lokalizacije, dok su drugi klinički simptomi obično nespecifični, pa je stoga uz pomni klinički pregled i rutinsku radiološku obradu u slučaju sumnje na postojanje OCD-a često potrebno rabiti i druge dijagnostičke metode, najčešće kompjutoriziranu tomografiju (CT)[7–9] (slika 2) i/ili magnetsku rezonanciju (MR).[8,10,11] U literaturi nalazimo brojne klasifikacije OCD-a s obzirom na upotrebljenu dijagnostičku metodu, a mi na tablici 1. prikazujemo najčešću radiološku klasifikaciju koju su opisali Berndt i Harty.[2,11]

* **Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (dr. sc. Ivan Bojanić, dr. med.; Tomislav Smoljanović, dr. med.; Alan Ivković, dr. med.); **Klinika za traumatologiju Zagreb** (Tomislav Cerovečki, dr. med.; Denis Tršek, dr. med.); **Klinika za dječje bolesti Zagreb** (mr. sc. Igor Borić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. A. Ivković, Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Šalata 7, 10 000 Zagreb

Primljeno 5. srpnja 2006., prihvaćeno 16. siječnja 2007.







Slika 1. *Najčešće lokalizacije OCD talusa. 1.1. Shematski prikaz: a) posteromedijalna, b) anterolateralna. 1.2. Radiološka snimka u anteroposteriornoj projekciji: a) posteromedijalna, b) anterolateralna*

Figure 1. *The most frequent locations of OCD of the talus. 1.1 Schematic presentation: a) posteromedial lesion, b) anterolateral lesion. 1.2. Plain radiographs: a) anteroposterior view of posteromedial lesion, b) anteroposterior view of anterolateral lesion*

Još od istraživanja Canalea i Beldinga[12] iz 1980. godine postoji konsenzus o potrebi operacijskoga liječenja u bolesnika koji imaju radiološki III. i IV. stadij (stupanj) OCD-a. Međutim, kirurški zahvat koji bi bio »zlatni standard« za liječenje OCD-a talusa još nije utvrđen. Podaci iz literature govore o odličnim rezultatima liječenja OCD-a koljena i lakta metodom mikrofraktura,[13–15] stoga smo prospektivno pratili skupinu bolesnika s dijagnosticiranim OCD-om talusa kojima je isti operater učinio isti artroskopski zahvat koji se sastojao od odstranjenja nestabilnog fragmenta i/ili slobodnoga zglobnog tijela, čišćenja nastaloga ležišta te bušenja suphondralne kosti u ležištu metodom mikrofraktura. Osnovni cilj ove prospektivne studije bio je usporediti dobivene rezultate liječenja OCD-a talusa metodom mikrofraktura s rezultatima drugih operacijskih tehnika opisanih u literaturi.

Ispitanici i metode

Skupinu ispitanika čine 24 bolesnika s dijagnosticiranim OCD-om talusa koji su operirani u razdoblju od 1. siječnja 2000. do 31. prosinca 2003. godine u Klinici za ortopediju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. U toj je skupini bilo 16 muškaraca i 8 žena, a srednja vrijednost životne dobi u trenutku zahvata iznosila je 25 godina (raspon 15 do 51 godinu). Medijalna lokalizacija OCD-a dijagnosticirana je u 17, a lateralna u 7 bolesnika. Svi su se bolesnici prije operacije žalili na bol u gležnju različitog stupnja, dok je inicijalna ozljeda gležnja anamnestički nađena u 21 bolesnika (87,5%). Standardnom radiološkom obradom u svih je bolesnika nađeno mjesto oštećenja; radi pomoći u prijeoperacijskome planiranju kod 10 je bolesnika učinjen CT, a kod 8 MR gležnja.

U svih je ispitanika operater učinio isti artroskopski kirurški zahvat koji se sastojao od odstranjenja nestabilnog

fragmenta i/ili slobodnoga zglobnog tijela, čišćenja nastalog ležišta te bušenja suphondralne kosti u ležištu metodom mikrofraktura. Sve je ispitanike operater dan prije operacije pregledao i ispunio upitnik *American Orthopaedic Foot and Ankle Society* (AOFAS).[16]

U siječnju 2005. godine svi su bolesnici pregledani bez nazočnosti operatera, i to bez znanja o intraoperacijskome nalazu i tijeku poslijeoperacijske rehabilitacije. Tada su bolesnici subjektivno procijenili svoje stanje ispunjavajući Martinov upitnik[17] i upitnik *Single Assessment Numeric Evaluation* (SANE),[18] dok je objektivna procjena kliničkoga stanja načinjena s pomoću AOFAS[16] i Freiburškoga upitnika.[19] Osim toga, pri tom je pregledu svim bolesnicima načinjena radiološka obrada operiranoga gležnja.

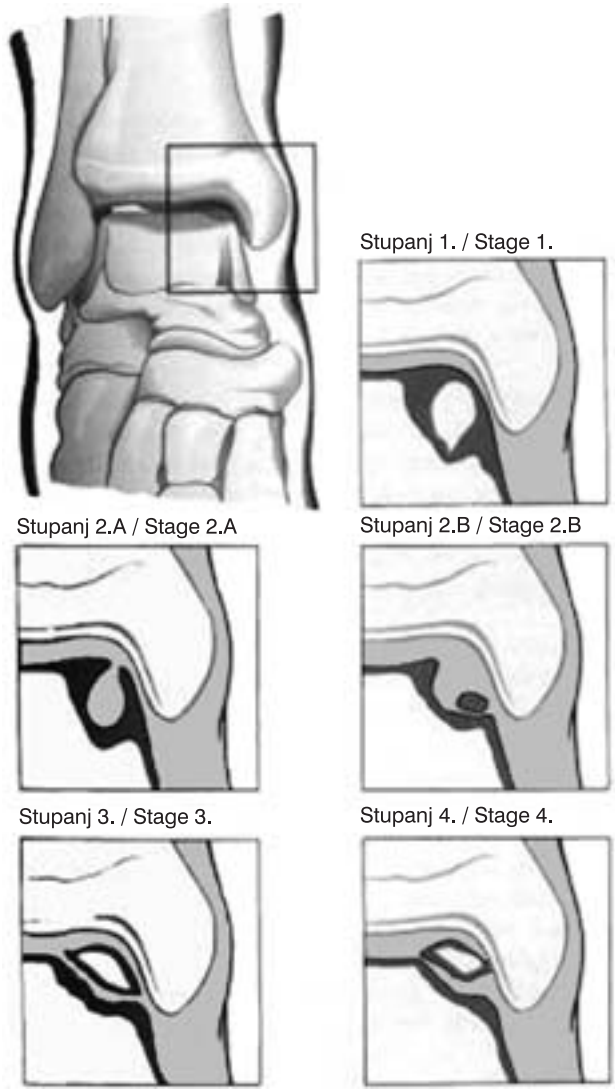
Kirurška tehnika i poslijeoperacijska rehabilitacija

U svih je bolesnika činjena artroskopija gležnja na isti način, i to u položaju bolesnika na leđima, u blijedoj stazi. Svi su bolesnici bili u spinalnoj anesteziji i svi su perioperacijski dobivali antibiotsku profilaksu tijekom 24 sata (cefalosporinom II. generacije). U svih su bolesnika rabljeni standardni anteromedijalni i anterolateralni ulazi, dok je u pet bolesnika s medijalno smještenim oštećenjem upotrebljen i donji anteromedijalni ulaz. U jedne je bolesnice učinjena i artroskopija gležnja straga zbog vidljivoga slobodnog zglobnog tijela na CT-u u stražnjem dijelu zgloba na način na koji su ju opisali Van Dijk i sur.[20] Nakon detaljnoga artroskopskog čišćenja zgloba motoriziranim instrumentom koje je potrebno radi bolje vizualizacije, pod čime razumijevamo djelomičnu sinoviektomiju prednjeg dijela zgloba i odstranjenje eventualno prisutnih osteofita s prednjega distalnog ruba tibije, pristupalo se čišćenju ležišta koje se uvijek činilo i motoriziranim instrumentom (shaverom) i kohlejama te kiretama s ciljem da se dobije uredno ležište s čistom suphondralnom kosti u sredini okruženo oštrim, ravnim rubom hrskavice. Potom su učinjene mikrofrakture posebnim instrumentarijem do dubine od 5 mm razmaknute 3 do 4 mm, i to sustavno prvo sve rubne, a tek potom su činjene i one prema sredini defekta. U svih je bolesnika gležanj dreniran, a rane zašivene neresorptivnim koncem. Nakon 24 sata dren je izvađen i tada se postupno započinjalo s vježbama razgibavanja operiranoga gležnja i vježbama za cirkulaciju.

Tijekom prvih šest tjedana bolesnici su hodali uz pomoć podlaktičnih štaka opterećujući pritom operiranu nogu najviše do 10 kg tjelesne težine. Tijekom sljedećih šest tjedana bolesnici su također hodali s pomoću štaka postupno povećavajući opterećenje, i to tijekom prvih dvaju tjedana maksimalno do trećine svoje tjelesne težine, tijekom sljedeća dva do dvije trećine, da bi tijekom posljednja dva tjedna tog razdoblja opterećivali punom tjelesnom težinom i postupno odbacivali štake. Trčanje je dopušteno bolesnicima tek pet mjeseci nakon zahvata, a puna sportska aktivnost, ovisno o sportu i tijeku rehabilitacije u bolesnika, između šest i osam mjeseci nakon učinjenoga kirurškog zahvata.

Rezultati

Vremenski interval od pojave simptoma do operacije iznosio je 36 mjeseci (3 do 96). Prosječno vrijeme praćenja bolesnika je 24 mjeseca (13 do 36). Kod 15 (62,5%) bolesnika operiran je desni gležanj, a kod 9 (37,5%) lijevi gležanj. Kod 21 (87,5%) bolesnika utvrdili smo postojanje traume u anamnezi, i to distorzijske ozljede gležnja. Kod 7 (30%) bolesnika OCD je bio lokaliziran na lateralnoj strani

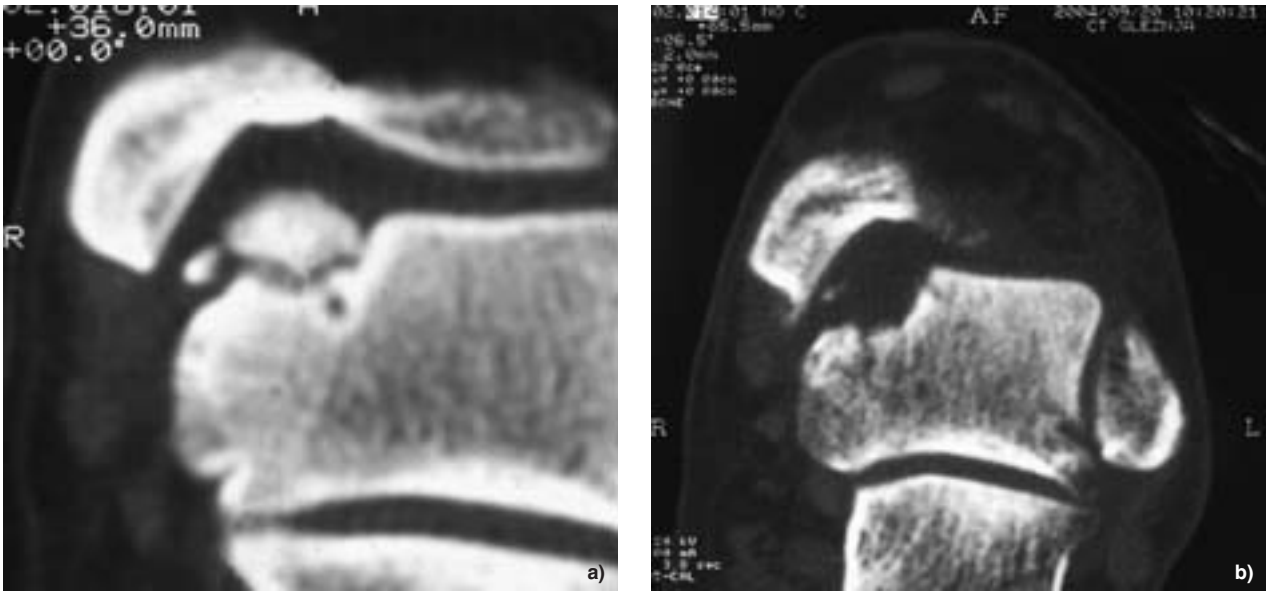


Slika 2. *CT klasifikacija OCD talusa prema Ferkelu i Sgaglioneu.[7] Stupanj 1 – cistična lezija unutar talusa, krov intaktan, Stupanj 2A – cistična lezija koja komunicira s površinom talusa, Stupanj 2B – otvorena lezija hrskavične površine talusa sa stabilnim fragmentom, Stupanj 3 – lezija sa stabilnim fragmentom i lucencijom, Stupanj 4 – nestabilni fragment*

Figure 2. *Ferkel and Sgaglione[7] CT staging system. Stage 1. – Cystic lesion within dome of the talus with an intact roof on all views; Stage 2.A – Cystic lesion with communication to talar dome surface, Stage 2.B – Open articular surface lesion with overlying nondisplaced fragment, Stage 3. – Undisplaced lesion with lucency, Stage 4. – Displaced fragment*

talusa, a kod 17 (70%) na medijalnoj. U skupini bolesnika s lateralnom lezijom kod njih 7 (100%) nađen je podatak o traumi, a u skupini s medijalnom lezijom kod njih 14 (84,4%).

Srednji prijeoperacijski AOFAS skor iznosi 53 (31 do 61), dok je srednji poslijeoperacijski AOFAS skor 87,5 (81 do 100). Postoperativni Freiburški skor iznosio je 89,5 (76 do 100). Raspodjela ishoda liječenja evaluirana Martinovim skorom bila je ovakva: kod 3 (12,5%) bolesnika zabilježili smo izvrstan rezultat, kod 6 (25%) dobar, kod 14 (58%) zadovoljavajući, a kod 1 (4,5%) loš. Raspodjela ishoda prema upitniku SANE bila je ovakva: 3 (12,5%) izvrstan, 11 (46%) dobar, 8 (33,3%) zadovoljavajući i 2 (8,2%) loš. Svi rezultati pregledno su prikazani na tablici 2.



Slika 3. *CT snimke gležnja bolesnice broj 21. a) prijeoperacijska snimka, b) 12 mjeseci nakon izvedenog kirurškog zahvata*
Figure 3. *Computed tomography scans of patient No. 21. a) preoperative coronal view, b) postoperative coronal view (12 months after surgery)*

Tablica 1. *Stupnjevanje OCD-a talusa s obzirom na upotrebljenu dijagnostičku metodu. Radiološku klasifikaciju opisali su Berndt i Harty,[2] dok su Diapola i sur.[11] prema njoj sastavili magnetskorezonancijsku i artroskopsku klasifikaciju*
Table 1. *Staging system for characterizing OCD of the talus based on diagnostic method. An arthroscopic and MRI classification (Diapola et al.[11]) system is devised by expanding the concept of the Berndt and Harty[2] radiographic classification*

	Radiološki opis / Radiographs	Nalaz magnetske rezonancije / MRI findings	Artroskopski izgled / Arthroscopic appeareance
1. stupanj / Stage 1	Kompresijsko oštećenje talusa, bez vidljivog fragmenta / Compression lesion. No visible fragment	Stanjivanje zglobne hrskavice talusa uz slabe promjene signala / Thickening of articular cartilage and low signal changes	Nepravilnost i omekšanje zglobne hrskavice talusa, bez vidljivog fragmenta / irregularity and softening of articular cartilage. No definable fragment
2. stupanj / Stage 2	Jasno vidljiv fragment koji je djelomično odvojen / Fragment attached	Prekid zglobne hrskavice talusa, slaba kružna promjena signala iza fragmenta koja upućuje na fibrozno pričvršćivanje / Articular cartilage breached, low signal rim behind fragment indicating fibrous attachment	Prekid zglobne hrskavice, jasno vidljiv fragment, no bez mogućnosti pomicanja / Articular cartilage breached, definable fragment, not displaceable
3. stupanj / Stage 3	Fragment koji nije pričvršćen, ali koji još nije pomaknut iz ležišta / Nondisplaced fragment without attachment	Prekid zglobne hrskavice talusa, jaka promjena signala iza fragmenta upućuje na pojavu sinovijalne tekućine između fragmenta i podležeće suphondralne kosti / Articular cartilage breached, high signal changes behind fragment indicating synovial fluid between fragment and underlying subchondral bone	Prekid zglobne hrskavice, jasno vidljiv fragment s mogućnošću pomicanja, ali još pričvršćen dijelom nadležeće zglobne hrskavice / Articular cartilage breached, definable fragment, displeaceable, but attached by some overlying articular cartilage
4. stupanj / Stage 4	Fragment koji je pomaknut iz ležišta / Displaced fragment	Slobodno zglobno tijelo / Loose body	Slobodno zglobno tijelo / Loose body

Rasprava

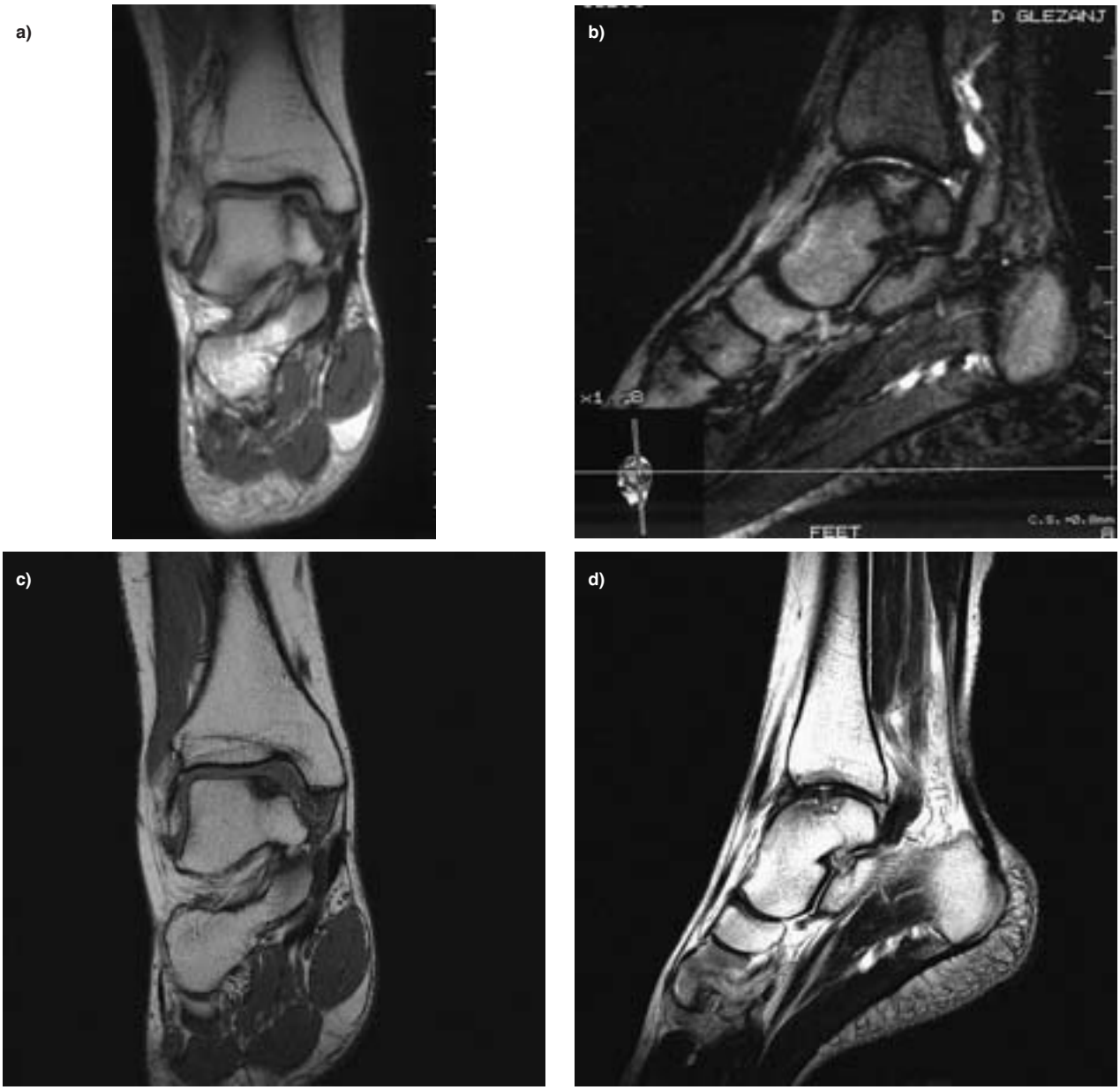
Na traumu kao na najvjerojatniji uzrok nastanka OCD-a talusa upozoravaju brojni autori. Tako su skupivši izvješća iz literature o više od 500 bolesnika Flick i Gould[21] 1985. godine pronašli podatak o traumi u anamnezi u 98% bolesnika s lateralnom lokalizacijom oštećenja talusa te u 70% bolesnika s medijalnom lokalizacijom. Vrlo slične rezultate dobili su i Tol i sur.[22] u svome istraživanju 2000. godine, a i ovo naše istraživanje pokazuje sličnu raspodjelu. Stoga i jest od velike važnosti u bolesnika koji se žale na dugotrajnu bol u gležnju nejasne lokalizacije, a koji imaju traumu u anamnezi, pomisliti na mogućnost postojanja OCD-a talusa. U tom slučaju uz standardnu radiološku obradu uvijek bi trebalo načiniti i tzv. snimku povišene pete (engl. *heel-raised*) koju su opisali Schuman i sur.,[23] a to je anteroposteriorna snimka gležnja u stojećem stavu ispitanika pri čemu mu je pod petu postavljeno povišenje od 4 cm. CT ili MR gležnja potrebni su za točniju procjenu oštećenja talusa i svakako jednu od tih pretraga valja načiniti prije odluke o načinu liječenja, a od velike su pomoći i u prijeoperacijskom planiranju.

Vrlo dobri rezultati, 85% odličnih i dobrih rezultata prema metaanalizi Tola i sur.,[22] dobiveni nakon otvorene operacije na gležnju koja se sastojala od odstranjenja nestabilnoga fragmenta i/ili slobodnoga zglobnog tijela, čišćenja nastaloga ležišta te bušenja nastaloga ležišta Kirschnerovom iglom uputili su brojne autore da takav zahvat načine artroskopski. Podaci iz nekih od tako načinjenih serija bolesnika prikazani su na tablici 3. Visok postotak dobrih i odličnih rezultata, vrlo nizak morbiditet te malen broj opisanih komplikacija nakon tako koncipiranoga artroskopskoga kirurškoga zahvata istaknuo je tu metodu kao moguću metodu izbora za liječenje OCD-a talusa.[22–31] Osim toga, i rezultati tzv. *second-look* artroskopija pokazali su da novonastalo tkivo, reparativno fibrokartilaginozno, potpuno popunjuje

Tablica – Table 2. *Pojedinosti i pregled rezultata za 24 bolesnika liječena zbog OCD-a talusa / Details and overview of the results for 24 patients who received arthroscopic treatment for OCD of the talus*

Br. / Case	Spol / Gender	Dob / Age at op.	Prethodne operacije / Previous surgery	Trauma u anamnezi / History of trauma	AOFAS skor prije operacije / AOFAS score before op.	Trajanje simptoma do operacije (mjeseci) / Duration of symptoms before op. (months)	Lokalizacija lezije / Site of lesion	Stupanj* / Stage*	Praćenje liječenja (mjeseci) / Duration of follow up (months)	Martinov skor / Martin's score	SANE skor / SANE score	Freiburški skor / Freiburg's score	AOFAS skor / AOFAS score
1	M	24	NE	DA	60	24	Lateralno /Lateral	4	60	Izvrstan /Excellent	Dobar /Good	98	100
2	M	18	NE	DA	53	48	Medijalno /Medial	4	60	Dobar /Good	Zadovoljavajući /Satisfactory	96	100
3	Ž/F	46	NE	DA	49	36	Medijalno /Medial	4	57	Loš/Poor	Zadovoljavajući /Satisfactory	85	88
4	M	36	DA	DA	47	27	Lateralno /Lateral	4	55	Zadovoljavajući /Satisfactory	Zadovoljavajući /Satisfactory	76	81
5	Ž/F	18	NE	DA	57	24	Medijalno /Medial	3	43	Dobar /Good	Dobar /Good	87	90
6	Ž/F	15	NE	NE	61	7	Medijalno /Medial	2	42	Zadovoljavajući /Satisfactory	Dobar /Good	86	95
7	Ž/F	21	NE	DA	57	48	Medijalno /Medial	2	33	Zadovoljavajući /Satisfactory	Zadovoljavajući /Satisfactory	89	88
8	M	25	NE	DA	49	60	Medijalno /Medial	3	33	Zadovoljavajući /Satisfactory	Loš/Poor	85	85
9	M	25	NE	DA	61	36	Lateralno /Lateral	3	32	Zadovoljavajući /Satisfactory	Izvrstan /Excellent	100	100
10	M	24	NE	DA	30	3	Medijalno /Medial	3	31	Dobar /Good	Dobar /Good	98	100
11	M	38	NE	DA	57	72	Medijalno /Medial	2	28	Dobar /Good	Dobar /Good	98	100
12	M	25	NE	NE	57	9	Medijalno /Medial	2	25	Dobar /Good	Izvrstan /Excellent	100	97
13	M	36	NE	NE	54	48	Medijalno /Medial	3	23	Izvrstan /Excellent	Dobar /Good	91	85
14	M	51	NE	DA	53	18	Medijalno /Medial	2	20	Zadovoljavajući /Satisfactory	Zadovoljavajući /Satisfactory	90	98
15	M	35	DA	DA	53	36	Medijalno /Medial	4	20	Zadovoljavajući /Satisfactory	Loš/Poor	89	87
16	M	36	NE	DA	53	24	Medijalno /Medial	3	20	Zadovoljavajući /Satisfactory	Dobar /Good	87	88
17	M	25	DA	DA	31	60	Lateralno /Lateral	3	20	Zadovoljavajući /Satisfactory	Dobar /Good	88	87
18	M	19	NE	DA	53	6	Medijalno /Medial	3	18	Izvrstan /Excellent	Izvrstan /Excellent	95	90
19	Ž/F	24	NE	DA	53	72	Lateralno /Lateral	4	18	Zadovoljavajući /Satisfactory	Dobar /Good	88	90
20	Ž/F	19	NE	DA	53	14	Lateralno /Lateral	3	15	Zadovoljavajući /Satisfactory	Dobar /Good	95	87
21	Ž/F	23	DA	DA	37	68	Medijalno /Medial	3	15	Zadovoljavajući /Satisfactory	Dobar /Good	85	90
22	M	20	DA	DA	36	96	Medijalno /Medial	3	14	Zadovoljavajući /Satisfactory	Zadovoljavajući /Satisfactory	80	82
23	M	28	NE	DA	33	60	Medijalno /Medial	3	14	Dobar /Good	Zadovoljavajući /Satisfactory	95	90
24	Ž/F	27	DA	DA	37	36	Lateralno /Lateral	3	13	Zadovoljavajući /Satisfactory	Zadovoljavajući /Satisfactory	90	87

* vidi tablicu 1./ see Table 1.



Slika 4. *Magnetskorezonancijske snimke gležnja bolesnice broj 7. a) i b) prijeoperacijske snimke, c) i d) poslijeoperacijske snimke učinjene 33 mjeseca nakon izvedenog kirurškog zahvata*

Figure. 4. *MRI scans of the ankle of the patient No. 7. a) and b) preoperative sagittal and coronal scans, c) and d) postoperative sagittal and coronal scans (33 months after surgery)*

defekt i da dobro obnavlja zglobnu plohu talusa. Istraživanja su također pokazala da fibrokartilaginozno tkivo, iako nikad ne doseže mehaničku kvalitetu hijaline hrskavice omogućuje puno opterećenje i daje dobru distribuciju pritiska kroz gležanj. Naravno, tomu valja pribrojiti i znatno bržu rehabilitaciju i brži povrat punom opterećenju nakon artroskopskih zahvata nego nakon otvorenih operacija na zglobu.

Među svim dobro znanim prednostima artroskopskog zahvata naspram otvorene operacije na gležnju ovom bismo prilikom istaknuli dvije. To su mogućnost rješavanja posteromedijalno lokaliziranih oštećenja bez osteotomije medijalnoga maleola te mogućnost točne procjene oštećenja i s time u svezi izbora operacijske metode. Tako Schimmer i sur.[32] smatraju da u svakoga bolesnika s OCD-om talusa valja prvo načiniti artroskopiju gležnja.

U svojoj seriji bolesnika ležište smo bušili metodom mikrofraktura (slika 3. i 4). Razlozi tomu su u znatno jednostavnijoj tehnici bušenja suphondralne kosti, odsutnosti dodatnoga termičkog oštećenja te izvrsnim rezultatima dobivenim tom tehnikom na drugim zglobovima, napose na koljenu. Smatrali smo da je tako koncipiran kirurški zahvat najbolji jer uza svu jednostavnost izvođenja ne čini nikakva dodatna oštećenja, kao primjerice u slučaju mozaikoplastike, a u slučaju neuspjeha ostavlja mogućnost reoperacije istom ili drugom operacijskom metodom.

Prvi i do sada jedini potpuni prikaz rezultata te metode u liječenju OCD-a talusa dali su Becher i Thermann[33] u svome istraživanju 2005. godine. Koristeći se Hannoverski skorom, dobili su odličan i dobar rezultat u 19 od 20 (95%) operiranih bolesnika s prosječnim praćenjem od 24 mjeseca.

Tablica 3. Usporedba rezultata artroskopskih zahvata pri kojima je bušenje činjeno motoriziranim instrumentima
Table 3. Comparison of outcome results after arthroscopic treatment and drilling with motorized instruments

Autor / Author	Godina istraživanja / Year of research	Broj bolesnika u istraživanju / Number of patients in study	Odnos broja muških/ženskih bolesnika / Number of male/female patients	Prosječna dob u času operacijskoga zahvata (raspon) u godinama / Average age at the moment of operation (range) in years	Trajanje simptoma prije operacijskoga zahvata u mjesecima / Duration of symptoms before operation in months	Postotak bolesnika koji su imali traumu u anamnezi / Percent of patients who had trauma in the history	Odnos medijalne/lateralne lokalizacije oštećenja / Medial/lateral localisation of lesion	Poslijeoperacijsko praćenje u mjesecima (raspon) / Postoperative follow up in months (range)	Odnos broja odličnih i dobrih rezultata prema ukupnome broju praćenih bolesnika (postotak) / Number of excellent and good results in proportion to total number of followed-up patients (percent)
BUECKEN (24)	1989	15	10/5	22 (14–34)	10,8 (1–48)	93,0	5/10	26,3 (18–36)	13/15 (87)
DIJK (25)	1997	16	*	27 (18–51)	*	87,5	10/6	24	14/15 (93)
GUIDO (26)	1997	11	9/2	29	*	55,0	7/4	*	8/9 (89)
KUMAI (27)	1999	18	6/12	28 (10–78)	22,3 (1–62)	55,5	18/0	54,8 (24–114)	13/18 (72)
OGILVIE--HARRIS (28)	1999	33	16/17	33 (18–55)	28,0 (9–80)	85,0	*	89 (24–220)	33/33 (100)
SCHUMAN (23)	2002	38	17/21	29 (15–78)	21 (6–60)	71,0	23/15	57,2 (24–129)	31/38 (82)
FERKEL (5)	2003	50	*	32	*	74,0	34/16	*	36/50 (72)

* Podaci nisu navedeni u radovima/No available data in the cited studies.

Osim toga, u svih su bolesnika činili i kontrolni MR operiranog gležnja, i to 3, 6, 12 i 24 mjeseca nakon učinjenoga kirurškog zahvata, a na snimkama je u svih bolesnika bilo jasno vidljivo zaraštavanje oštećenja fibrokartilaginoznim tkivom. No, u tom su istraživanju pokazali i znatno lošije rezultate (svega 55% odličnih i dobrih) ako se mikrofrakture rabe u slučaju degenerativnih hrskavičnih oštećenja u osoba starije životne dobi.

Međutim, neki autori tvrde da nakon tako učinjenoga kirurškog zahvata dolazi s duljim praćenjem bolesnika do progresivnoga pogoršanja poslijeoperacijskih rezultata. To je najočitije iz rezultata istraživanja koje su proveli Giannini i sur.[34] na skupini od 28 bolesnika i koji pokazuju da je poslijeoperacijski AOFAS skor nakon godine dana bio 90,5, da je nakon dvije godine praćenja pao na 84,4, a nakon tri već na 80,6. Upravo ti rezultati, kao i nemogućnost stvaranja hijaline hrskavice na mjestu defekta potiču na uporabu i nekih drugih metoda za liječenje OCD-a talusa.

Na osnovi zapažanja da je u pojedinim slučajevima OCD-a talusa zglobna hrskavica iznad oštećenja potpuno očuvana i živa, Taranow i sur.[35] predložili su u tim slučajevima retrogradno bušenje suphondralne kosti sve do zglobne hrskavice i punjenje tako nastalih defekata autolognom spongioznom kosti. Izvijestili su da je nakon tako učinjenoga kirurškog zahvata, a nakon praćenja od prosječno 24 mjeseca, prosječni AOFAS skor iznosio 82,6. O mogućnostima kompjutorske pomoći pri planiranju i izvođenju takvoga kirurškoga zahvata izvijestili su Fink i sur.[36] te Hoser i sur.[37]

Metodu kojom se autologni osteohondralni presaci prenose iz zdravih područja zgloba, a to uvijek moraju biti i mjesta najmanjeg opterećenja u zglobu, na mjesto žarišnog oštećenja zglobne hrskavice s oštećenjem ili bez oštećenja suphondralne kosti nazivamo mozaikoplastikom. Tu su metodu uveli Hangody i suradnici početkom devedesetih godina prošloga stoljeća.[38,39] Ona je prvotno zamišljena za liječenje malih i srednje velikih hrskavičnih i koštanohrskavičnih oštećenja (veličina od 1 do 4 cm) femoralnih kondila, trohleje femura i patele. No, vrlo brzo se ta metoda počela rabiti i na gležnju, pri čemu se autologni osteohondralni presaci prenose iz istostranoga koljena (rubni dio interkondilarne udubine ili rubni dijelovi trohleje femura) na mjesto oštećenja na talusu. Uzimanje presatka u pravilu se čini artroskopski, no za implantaciju je često uz artrotomiju gležnja potrebna i osteotomija maleola – tako su primjerice Gautier i sur.[40] činili osteotomiju u svih, a Al-Shaikh i sur.[41] u 74% operiranih bolesnika. Sammarco i Makwana[42] su 2002. godine opisali i mogućnost uzimanja presatka s talusa, ali samo u malih oštećenja. U literaturi se izvješćuje o vrlo dobrim rezultatima, tako primjerice Hangody i sur.[39] imaju 94% dobrih i odličnih rezultata u 36 bolesnika poslijeoperacijski praćenih dvije do sedam godina, a Al-Shaikh i sur.[41] 88% u 19 bolesnika poslijeoperacijski praćenih 12 do 30 mjeseci. Iako se u literaturi obično ne ističu mogući problemi na mjestu uzimanja presatka, uvijek valja imati na umu da ti tako nastali defekti zacjeljuju reparativnim fibrokartilaginoznim tkivom. Osim toga, u ranome poslijeoperacijskom razdoblju javljaju se i hemartrosi, a u kasnijem je moguća i pojava boli na mjestu uzimanja presatka, kao i povremeni izljevi u koljeno. Valja istaći i moguće komplikacije zbog osteotomije maleola i opuštanja ligamenata gležnja koji su potrebni za dobar pristup oštećenju na talusu, dok vrlo teško oblikovanje fiziološke konture talusa presatcima iz koljena te različite karakteristike zglobne hrskavice koljena i gležnja povećavaju mogućnost neuspjeha te metode.[43,44] Međutim, valja spomenuti da ne postoji rizik od imunosnoga odbacivanja presatka te, što je možda i najvažnije, kontaminacije presatka virusom hepatitisa i HIV-om. Iako se uvijek ističe da je to metoda gdje se na mjestu defekta dobiva hijalina hrskavica, ipak valja upozoriti da na mjestima između presadaka defekt zarasta reparativnim fibrokartilaginoznim tkivom. S obzirom na sve navedeno, mišljenja smo da je mozaikoplastika idealna kao operacija spasa nakon lošeg ishoda artroskopskoga zahvata u manjih i srednje velikih oštećenja, promjera do 3 cm, i to u osoba mlađih od 50 godina.

U literaturi se opisuje i uporaba svježih ili smrznutih alogenih koštano-hrskavičnih presadaka za liječenje OCD-a talusa.[45,46] U usporedbi s mozaikoplastikom ta metoda ima prednosti u tome što je, budući da je riječ o jednom presatku, minimalno urastanje fibrokartilaginoznog tkiva na mjestu spoja presatka s okolnim zdravim tkivom i što nema nikakvih problema s donorskim mjestom. No, te su očite prednosti

izuzetno ograničene imunogeničnošću i vijabilnošću hondrocita tih alogenih presadaka.

Autologna transplantacija hondrocita jest metoda kojom se aktivirana i ekspandirana populacija vlastitih hondrocita implantira na mjesto hrskavičnog ili koštano-hrskavičnog oštećenja. Vrlo ohrabrujući i trajni klinički rezultati dobiveni su uporabom te metode na koljenu, a najvažnije jest da tkivo koje nastaje nakon implantacije na mjestu oštećenja ima mehaničke, histološke i histokemijske karakteristike vrlo slične hijalinoj hrskavici. Prve rezultate o uporabi te metode za liječenje hrskavičnih i koštano-hrskavičnih oštećenja talusa dali su Giannini i sur.[47] te Petersen i sur.[48]

Kao prednosti autologne transplantacije hondrocita istaknuli bismo minimalno hrskavično oštećenje na mjestu uzimanja tkiva na koljenu koje gotovo nikada ne uzrokuje kliničke simptome, zatim nizak morbiditet te mogućnost pokrivanja i vrlo velikih hrskavičnih i koštano-hrskavičnih oštećenja. No, brojni su i nedostaci te metode. Kao prve istaknuli bismo vrlo visoku cijenu čitavog postupka te dugačko razdoblje potrebno za puni oporavak, tako je primjerice potrebna godina dana rahabilitacije do punoga sportskog opterećenja.[47–49]Osim tih, skrenuli bismo pozornost na potrebu bar dvaju kirurških zahvata uz napomenu da se ulazi u dva zgloba te da se još pristupa i na tibiju radi uzimanja periosta. Nerijetko je potreban i treći kirurški zahvat tijekom kojeg se vadi osteosintetski materijal nakon fiksacije osteotomije maleola i tijekom kojega se katkad mora činiti artroskopska toaleta gležnja. Usprkos svemu, smatramo da je autologna transplantacija hondrocita još uvijek indicirana samo kao posljednja operacija (engl. *salvage operation*) nakon lošeg ishoda artroskopskog zahvata, i to za srednje velika i velika hrskavična i koštano-hrskavična oštećenja talusa u osoba mlađih od 50 godina.

Iako su rezultati istraživanja Gianninija i sur.[34] pokazali pogoršanje AOFAS skora s duljim vremenom praćenja bolesnika, smatramo da su zbog jednostavnosti kirurškog zahvata, malih troškova, niskog morbiditeta i malog broja opisanih komplikacija artroskopski načinjene mikrofrakture metoda izbora za liječenje OCD-a talusa. Daljnja istraživanja, prema našem mišljenju, trebaju ići u smjeru traženja uzroka pogoršanja inicijalno odličnih rezultata, pri čemu će od pomoći biti znatno dulje kliničko praćenje operiranih bolesnika, koje treba nadopunjavati MR pretragom gležnja te prema mogućnosti i *second look* artroskopijom. Stoga ćemo, tek kada budemo imali tako načinjena dulja praćenja operiranih bolesnika tom ili nekom drugom metodom moći odabrati metodu izbora za operacijsko liječenje OCD-a talusa.

LITERATURA

1. *Roden S, Tillegård P, Unander-Scharin L.* Osteochondritis dissecans and similar lesions of the talus. Report of fifty-five cases with special reference to etiology and treatment. Acta Orthop Scand 1953;23:51–66.
2. *Berndt AL, Harty M.* Transchondral fractures (osteochondritis dissecans) of the talus. J Bone Joint Surg 1959;41-A:988–1018.
3. *Schenck RCJr, Goodnight JM.* Current concept review – Osteochondritis dissecans. J Bone Joint Surg 1996;78-A:439–56.
4. *Santrock RD, Buchanan MM, Lee TH, Berlet GC.* Osteochondral lesions of the talus. Foot Ankle Clin N Am 2003;8:73–90.
5. *Barnes CJ, Ferkel RD.* Arthroscopic debridement and drilling of osteochondral lesions of the talus. Foot Ankle Clin N Am 2003;8:243–57.
6. *Schachter AK, Chen AL, Reddy PD, Tejwani NC.* Osteochondral lesions of the talus. J Am Acad Orthop Surg 2005;13:152–8.
7. *Ferkel RD, Sgaglione NA.* Arthroscopic treatment of osteochondral lesions of the talus: long-term results. Orth Trans 1993–1994;17:1011.
8. *Stroud CC, Marks RM.* Imaging of osteochondral lesions of the talus. Foot Ankle Clin N Am 2000;5:119–33.
9. *Verhagen RAW, Maas M, Dijkgraaf MGW, Tol JL, Krips R, Dijk van CN.* Prospective study on diagnostic strategies in osteochondral lesions of the talus. Is MRI superior to helical CT? J Bone Joint Surg 2005; 87-B:41–6.
10. *Mintz DN, Tashjian GS, Connell DA, Deland JT, O Malley M, Potter HG.* Osteochondral lesions of the talus: A new magnetic resonance grading system with arthroscopic correlation. Arthroscopy 2003;19: 353–9.
11. *Dipaola JD, Nelson DW, Colville MR.* Characterizing osteochondral lesions by magnetic resonance imaging. Arthroscopy 1991;7:101–4.
12. *Canale ST, Belding RH.* Osteochondral lesions of the talus. J Bone Joint Surg 1980;62-A;97–102.
13. *Steadman JR, Rodkey WG, Singelton SB, Briggs KK.* Microfracture technique for full thickness chondral defects: Technique and clinical results. Oper Tech Orthop 1997;7:300–4.
14. *Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK.* Microfracture chondroplasty: Indications, techniques, and outcomes. Sports Med Arthrosc Rev 2003; 11:236–44.
15. *Bojanić I, Ivković A, Borić I.* Arthroscopy and microfracture technique in the treatment of osteochondritis dissecans of the humeral capitellum: report of three adolescent gymnasts. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2006;14:491–6.
16. *Kitaoka HB, Alexander IJ, Adelaar RS, Nunley JA, Myerson MS, Sanders M.* Clinical rating systems for the ankle-hindfoot, midfoot, hallux, and lesser toes. Foot Ankle 1994;15:349–53.
17. *Martin DF, Baker CL, Curl WW, Andrews JR, Robie DB, Haas AF.* Operative ankle arthroscopy. Long-term follow-up. Am J Sports Med 1989;17:16–23.
18. *Williams GN, Gangel TJ, Arciero RA, Uhorchak JM, Taylor DC.* Comparison of the single assessment numeric evaluation method and two shoulder rating scales. Outcomes measures after shoulder surgery. Am J Sports Med 1999;27:214–21.
19. *Lahm A, Erggelet C, Steinwachs M, Reichelt A.* Arthroscopic management of osteochondral lesions of the talus: results of drilling and usefulness of magnetic resonance imaging before and after treatment. Arthroscopy 2000;16;299–304.
20. *Dijk van CN, Scholten PE, Krips R.* A 2-portal endoscopic approach for diagnosis and treatment of posterior ankle arthroscopy. Arthroscopy 2000;16:871–6.
21. *Flick AB, Gould N.* Osteochondritis dissecans of the talus (transchondral fractures of the talus): Review of the literature and surgical approach for the medial dome lesions. Foot Ankle 1985;5:165–85.
22. *Tol JL, Strujis PAA, Bossuyt PMM, Verhagen RAW, Dijk van CN.* Treatment strategies in osteochondral defects of the talar dome: a systematic review. Foot Ankle 2000;21;119–26.
23. *Schuman L, Struijs PAA, Dijk van CN.* Arthroscopic treatment for osteochondral defects of the talus. Results at follow-up at 2 to 11 years. J Bone Joint Surg 2002;84–B:364–368.
24. *Buecken KV, Barrack RL, Alexander AH, Ertl JP.* Arthroscopic treatment of transchondral talar dome fractures. Am J Sports Med 1989;17: 350–6.
25. *Dijk van CN, Scholte D.* Arthroscopy of the ankle joint. Arthroscopy 1997;13:90–6.
26. *Guido G, Carmassi F, Zagaglia C.* Arthroscopic treatment of osteochondrosis dissecans of the talus. Chir del Piede 1997;21:103–8.
27. *Kumai T, Takakura Y, Higashiyama I, Tamai S.* Arthroscopic drilling for the treatment of osteochondral lesions of the talus. J Bone Joint Surg 1999;81-A:1229–35.
28. *Ogilvie-Harris DJ, Sarrosa EA.* Arthroscopic treatment of osteochondritis dissecans of the talus. Arthroscopy 1999;15:805–8.
29. *Kelberine F, Frank A.* Arthroscopic treatment of osteochondral lesions of the talar dome: A retrospective study of 48 cases. Arthroscopy 1999;15:77–84.
30. *Oglivie-Harris DJ, Sarrosa EA.* Arthroscopic treatment after previous failed open surgery for osteochondritis dissecans of the talus. Arthroscopy 1999;15:809–12.
31. *Hunt SA, Sherman O.* Arthroscopic treatment of osteochondral lesions of the talus with correlation of outcome scoring systems. Arthroscopy 2003;19:360–7.
32. *Schimmer RC, Dick W, Hintermann B.* The role of ankle arthroscopy in the treatment strategies of osteochondritis dissecans lesions of the talus. Foot Ankle 2001;22:895–900.
33. *Becher C, Thermann H.* Results of microfracture in the treatment of articular cartilage defects of the talus. Foot Ankle 2005;26:583–9.
34. *Giannini S, Vannini F.* Operative treatment of osteochondral lesions of the talar dome: current concepts review. Foot Ankle 2004;25:168–75.
35. *Taranow WS, Bisignani GA, Towers JD, Conti SF.* Retrograde drilling of osteochondral lesions of the medial talar dome. Foot Ankle 1999;20: 474–80.
36. *Fink C, Rosenberger RE, Bale RJ i sur.* Computerassistierte retrograde Bohrung osteochondraler Läsionen am Talus. Orthopäde 2001;30:59–65.
37. *Hoser C, Bichler O, Bale R i sur.* A computer assisted surgical technique for retrograde autologous osteochondral grafting in talar osteochondritis dissecans (OCD): a cadaveric study. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2004;12:65–71.

38. *Hangody L, Kish G, Modis L i sur.* Mosaicplasty for the treatment of osteochondritis dissecans of the talus: two to seven year results in 36 patients. Foot Ankle 2001;22:552–8.
39. *Hangody L.* The mosaicplasty technique for osteochondral lesions of the talus. Foot Ankle Clin N Am 2003;8:259–73.
40. *Gautier E, Kolker D, Jakob RP.* Treatment of cartilage defects of the talus by autologous osteochondral grafts. J Bone Joint Surg 2002;84–B: 237–44.
41. *Al-Shaikh RA, Chou LB, Mann JA, Dreeben SM, Prieskorn D.* Autologous osteochondral grafting for talar cartilage defects. Foot Ankle 2002;23:381–9.
42. *Sammarco GJ, Makwana NK.* Treatment of talar osteochondral lesions using local osteochondral graft. Foot Ankle 2002;23:693–8.
43. *Easley ME, Scranton PE.* Osteochondral autologous transfer system. Foot Ankle Clin N Am 2003;8:275–90.
44. *Lee C-H, Chao K-H, Huang G-S, Wu S-S.* Osteochondral autografts for osteochondritis dissecans of the talus. Foot Ankle 2003;24:815–22.
45. *Gross AE, Agnidis Z, Hutchison CR.* Osteochondral defects of the talus treated with fresh osteochondral allograft transplantation. Foot Ankle 2001;22:385–91.
46. *Tasto JP, Ostrander R, Bugbee W, Brage M.* The diagnosis and management of osteochondral lesions of the talus: osteochondral allograft update. Arthroscopy 2003;19 (Suppl 1):138–41.
47. *Giannini S, Buda R, Grigolo B, Vannini F.* Autologous chondrocyte transplantation in osteochondral lesions of the ankle joint. Foot Ankle 2001;22:513–7.
48. *Petersen L, Brittberg M, Lindhal A.* Autologous chondrocyte transplantation of the ankle. Foot Ankle Clin N Am 2003;8:291–303.
49. *Whittaker J-P, SmithG, Makwana N i sur.* Early results of autologous chondrocyte implantation in the talus. J Bone Joint Surg 2005;87-B: 179–83.

LAPAROSKOPSKA DEKAPSULACIJA PRIROĐENE CISTE SLEZENE

LAPAROSCOPIC DECAPSULATION OF CONGENITAL SPLENIC CYST

STJEPAN VIŠNJIĆ, BOŽIDAR ŽUPANČIĆ, ANDRIJA CAR, GORAN ROIĆ*

Deskriptori: Bolesti slezene – prirođene, kirurgija; Ciste – prirođene, kirurgija; Laparoskopija – metode

Sažetak. Neparazitarne ciste slezene rijetke su i mogu biti prirođene ili posttraumatske. Komplikacije kao rast, bol, infekcija i ruptura indikacija su za kirurško liječenje. Laparoskopija je danas općeprihvaćena tehnika liječenja uz brojne varijacije u izboru metode. Opisana tehnika djelomične dekapsulacije – fenestracije planirana je kako bi se minimalizirao rizik od potpunoga gubitka tkiva slezene, ali i reducirala vjerojatnost recidiva ciste.

Descriptors: Splenic diseases – congenital, surgery; Cysts – congenital, surgery; Laparoscopy – methods

Summary. Nonparasitic splenic cysts are uncommon and may be congenital or post-traumatic in origin. Complications may include enlargement with pain, rupture, and infection. The laparoscopy is widely accepted method in the treatment of this condition with numerous approaches. A technique of partial decapsulation- fenestration designed to minimize the risk of splenic loss and cyst recurrence is presented.

Liječ Vjesn 2007;129:199–201

Neparazitarne ciste slezene, prirođene ili posttraumatske, rijetka su patologija u dječjoj dobi. Ako nisu verificirane kao posljedica neposrednoga traumatskog događaja, nego se dijagnosticiraju kao slučajni nalaz tokom obrade zbog abdominalnih kolika, vrlo je teško etiološki razlikovati prirođene epidermalne ciste od posttraumatskih. Ciste pokuzaju sklonost rastu, spontanoj rupturi i infekciji.[1] S obzirom na tu činjenicu, ciste veće od 5 cm u promjeru koje pokazuju tendenciju rasta indikacija su za aktivni kirurški pristup. Razvojem laparoskopske kirurgije i kirurški zahvati na slezeni postali su široko prihvaćeni. Prikazom svog bolesnika ističemo kojih smo se principa i pravila držali pri izboru i izvođenju laparoskopske fenestracije, kako bi se minimalizirao rizik od potpunog gubitka tkiva slezene, ali i reducirala vjerojatnost recidiva ciste. Restriktivni pristup – ponajprije konzeravativno liječenje, a potom i operativne metode s čuvanjem tkiva slezene – rezultat su spoznaje o mogućim kasnim komplikacijama splenektomije: povećanoj sklonosti infekcijama, sepsi i tromboemboliji.

Prikaz bolesnika

Dječak u dobi 14 godina primljen je u kliniku pod sumnjom na akutnu kiruršku bolest. Tijekom ultrazvučne (UZ) obrade verificirana je cista slezene promjera 5 cm. Učinjena je kompjutorizirana tomografija (CT) radi potvrde veličine ciste, mjerenja indeksa apsorpcije sadržaja ciste koji je govorio za serozni sadržaj te ponajprije radi utvrđivanja odnosa s okolnim strukturama. Cista je bila smještena u gornjem polu slezene s petinom cirkumferencije koja slobodno prominira prema kupoli dijafragme. Serološki je isključena infektivna etiologija ciste. Svi upalni parametri bili su negativni. Kako je UZ praćenjem tijekom 6 mjeseci u razmacima

* **Klinika za dječje bolesti** (Stjepan Višnjić, dr. med.; prof. dr. sc. Božidar Župančić, dr. med.; mr. sc. Andrija Car, dr. med.; prof. dr. sc. Goran Roić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. S. Višnjić, Klinika za dječje bolesti, Klaićeva 16, 10 000 Zagreb

Primljeno 7. veljače 2006., prihvaćeno 20. travnja 2007.

od 3 mjeseca potvrđen rast ciste do promjera 8 cm, septiranje ciste i taloženje debrisa na dnu ciste, indicirana je operacija.

U preoperativnoj pripremi uz standardni protokol za abdominalne operacije važno je napomenuti da je dječak cijepljen Pneumo 23 i Hiberix vakcinom. Profilaksa postoperativne sepse nužna je s obzirom na to da nije moguće isključiti splenektomiju kao konačan ishod.

Operativna tehnika

Upotrijebljen je standardni set za laparoskopske operacije. Ravna optika 5 mm, 3 troakara 5 mm i 10 mm, fino nazubljena hvatalica, kukica za preparaciju, škare, kuglasta elektroda za elektrokoagulaciju te lepeza za pridržavanje jetre.

Pneumoperitoneum je održavan na tlaku od 13 mmHg. Troakari su plasirani tako da je kroz umbilikalni port 10 mm postavljena optika. U visini pupka u lijevoj medioklavikularnoj liniji postavljen je port za desnu ruku operatera, 5 cm iznad i desno od pupka postavljen je drugi radni kanal te oko 4 cm iznad ovoga još jedan port – radni kanal za asistenta.

Operaciju smo započeli oslobađanjem gornjeg pola slezene od priraslica i omentuma. Nakon što smo uspjeli lepezom za jetru ući između stražnje površine slezene i ošita, slezenu smo pogurali anteriorno i dolje te prikazali avaskularnu kupolu. Konveksnom površinom kukice uz koagulaciju uspjeli smo otvoriti centar kupole te potom endoškarama uz koagulaciju resecirati kupolu u širini 3–4 cm. Potom je cista uhvaćena za prednji rub i cijela slezena povučena prema dolje i naprijed kako bi se pokazala stražnja stijenka ciste. Prikazan je stražnji rub ciste i osigurana dovoljna napetost stijenke za rezanje škarama uz koagulaciju. Resekcijom prema kaudalno širili smo otvor sve do debljine zdravog parenhima od 0,7 do 1 cm. Do ove debljine parenhima nismo imali jače krvarenje, a procjena je bila da dalje rezanje u dubinu nosi značajan rizik od krvarenja. Tada je odlučeno da se dno ciste s bazom u zdravom parenhimu slezene koagulira uz resekciju jedne deblje pregrade. Cijela je rezidualna površina potom pažljivo koagulirana kugličastom elektrodom radi inaktivacije epitela. Postavljen je abdominalni dren kroz otvor za radni port. Odstranjeni materijal upućen je na histologiju, a patohistološki nalaz pokazao je pravilni epitel prirođene ciste.

Rasprava

Iako obje metode – laparoskopija i klasična kirurgija – ostaju legitimne opcije u kirurškom liječenju cističnih promjena slezene,[2] te usprkos sporadičnim radovima s razočaravajućim rezultatima laparoskopskih operacija,[3] danas je endoskopsko liječenje općeprihvaćena metoda u pristupu cistama slezene.

Sve širom primjenom laparoskopske tehnike mijenjao se i izbor metode liječenja, od splenektomije,[4] parcijalne splenektomije[5–7] fenestracije sa marsupijalizacijiom[8] do fenestracije kao tehnički najjednostavnijeg zahvata[1,9–12] koja je danas i najraširenija metoda. Objavljeni radovi,[1,2,8–10] iako male serije bolesnika, ističu dobre rezultate, čuvanje većine zdravog tkiva slezene, rijetke intraoperativne komplikacije te brzi postoperativni oporavak i kratku hospitalizaciju. Mogućnost recidiva ciste kod prirođenih epitelom obloženih cista najčešća je komplikacija, pa inaktivacija ostatnog epitela uz drenažu ostaje ključan problem.

Naše iskustvo s laparoskopskom operacijom je ovakvo:

U pripremi bolesnika za operaciju smatramo da je važno provesti profilaksu meningokokne i pneumokokne infekcije jer se usprkos malom broju opisanih komplikacija tokom zahvata vjerojatnost konačne splenektomije ne može isključiti.

Pri postavljanju radnih kanala kada je preoperativno utvrđeno da je cista u gornjem polu ili vrhu slezene, treba razmisliti da se radni kanal za desnu ruku operatera postavi više od ravnine pupka jer se kod više djece teško doseže vrh slezene te bismo imali bolji operativni pristup da smo port postavili barem 5 cm više.

Kod pripreme mjesta za fenestraciju ciste potrebno je inicijalno osloboditi slezenu od priraslica i mobilizirati gornji pol. Nismo inzistirali da se slezena popuno odvoji od mjesta gdje je intimno srasla za ošit zbog mogućnosi ozljede ošita, pa čak i po cijenu da resecirani dio stijenke ciste ostane srašten za ošit te ostavljen *in situ.*

Pravila koja smo si zadali kod fenestracije bila su:

- fenestracija započinje u mjestu koji je CT pretragom bio potvrđen kao mjesto najtanje stijenke kako bismo moguće krvarenje najlakše kontrolirali. To je mjesto obično vidljiva svjetlosiva avaskularna kapa koja blago prominira nad površinom tkiva slezene,
- avaskularna kapa se potpuno resecira,
- fenestraciju usmjeriti prema stražnjoj stijenci i dolje kako bi u inicijalnoj fazi, dok bolesnik leži, drenaža eventualno preostalog aktivnog epitela bila najadekvatnija,
- najšire mjesto fenestracije trebalo bi biti na najniže dostupnoj točki ciste isto u svrhu poboljšanja eventualno rezidualne drenaže, tako da otvor ciste na kraju operacije ima oblik trokuta s vrhom prema gore i bazom dolje,
- da se dno ciste čija je baza duboko u parenhimu slezene pokuša potpuno prikazati,
- isključiti mogućnost rezidualnih pregrada u cisti,
- cijelu ostatnu površinu strpljivo i potpuno koagulirati kugličastim elektrokutorom radi neutralizacije aktivnog epitela.

Na kraju zahvata kratkotrajna drenaža, kroz otvor desnoga radnog kanala za nadzor mogućega sekundarnog krvarenja činila nam se korisnom odlukom.

Ukupno trajanje zahvata bilo je 105 minuta, bez značajnog krvarenja, bez transfuzije. Postoperativni tok prošao je bez komplikacija. Dječak je otpušten na kućno liječenje 4. postoperativni dan. Kontrolni UZ pokazao je potpunu regresiju ciste s urednom UZ kontrolom 12 mjeseci nakon kirurškog zahvata.

Zaključak

Metoda se pokazala kao dobar izbor. Uz poštivanje planirane operativne strategije moguće je bez većih tehničkih problema izvesti operaciju. Sve poznate prednosti laparoskopske kirurgije: manji operativni stres, brži oporavak, kraća hospitalizacija i ovdje dolaze do izražaja.

LITERATURA

1. *Till H, Schaarschmidt K.* Partial laparoscopic decapsulation of congenital splenic cysts. A medium-term evaluation proves the efficiency in children. Surg Endosc 2004;18(4):626–8.
2. *Wildisen A, Hotz T, Goti F, Decurtins M.* Open and laparoscopic treatment of nonparasitic splenic cysts. Gianom D 2003;20(1):74–8.
3. *Silecchia G, Fabiano P, Raparelli L i sur.* Laparoscopic splenectomy: analysis of 60 consecutive cases. Chir Ital 2002;54(3):295–300.
4. *Ganti AL, Sardi A, Gordon J.* Laparoscopic treatment of large true cysts of the liver and spleen is ineffective. Am Surg 2002;68(11):1012–7.
5. *Corcione F, Cuccurullo D, Caiazzo P i sur.* Laparoscopic partial splenectomy for a splenic pseudocyst. Surg Endosc 2003;17(11):1850.

6. *Ho CM.* Splenic cysts: a new approach to partial splenectomy. Surg Endosc 2002;16(4):717–9.
7. *Kaiwa Y, Kurokawa Y, Namiki K i sur.* Laparoscopic partial splenectomies for true splenic cysts. A report of two cases. Surg Endosc 2000;14(9):865–8.
8. *Mackenzie RK, Youngson GG, Mahomed AA i sur.* Laparoscopic fenestration and modified marsupialization of posttraumatic splenic cysts using a harmonic scalpel. Surg Endosc 2001;15(7):758.
9. *Mackenzie RK, Youngson GG, Mahomed AA.* Laparoscopic decapsulation of congenital splenic cysts: a step forward in splenic preservation. J Pediatr Surg 2004;39(1):88–90.
10. *Uccheddu A, Pisanu A, Cois A, Montisci A.* Laparoscopic management of non-parasitic splenic cysts. Chir Ital 2003;55(1):55–60.
11. *Čala Z, Cvitanović B, Perko Z i sur.* Laparoscopic treatment of splenic cysts. Croat J Hepatol Gastroenterol 1994;4:99–102.
12. *Čala Z, Cvitanović B, Rašić Ž i sur.* Laparoscopic treatment of non parasitic cysts of spleen and liver. J Laparoendosc Surg 1996;6(6):387–91.

REKONSTRUKCIJA MARGINALNOG DEFEKTA SREDNJE TREĆINE UŠKE

RECONSTRUCTION OF THE MIDDLE THIRD MARGINAL AURICULAR DEFECT

MARIJAN KOVAČIĆ*

Deskriptori: Uho, stečene deformacije – kirurgija; Uho, vanjsko – kirurgija; Rekonstrukcijski kirurški zahvati – metode; Kirurški režnjevi

Sažetak. Rekonstrukcija defekta srednje trećine uške izvršena je uz pomoć kožnog retroaurikularnog režnja formiranog V-incizijom s bazom na oštećenoj ušci te istostranim hrskavičnim presatkom konhe. Primjenom ove metode postignuta je rekonstrukcija u jednom aktu uz primjernu cirkumferenciju uške i minimalni ožiljak mastoidne regije.

Descriptors: Ear deformities, acquired – kirurgija; Ear, external – surgery; Reconstructive surgical procedures – methods; Surgical flaps

Summary. Reconstruction of the middle third auricular defect was performed with retroauricular skin flap formed by V incision with base on the damaged ear, and ipsilateral cartilage graft of the concha. This method achieved reconstruction in one act, with adequate auricular circumference and minimal mastoid region scar.

Liječ Vjesn 2007;129:201–204

Uška je trodimenzionalna, troslojna anatomska struktura koja ima važnu ulogu u estetskom izgledu lica. Rekonstrukcija defekta uške, bez obzira na prirodu njegova nastanka, izazov je svakom kirurgu. Manji defekti mogu se uspješno riješiti primarnim šivanjem, kao i Antijinom i Buchovom tehnikom,[1] dok se veliki defekti najuspješnije rješavaju primjenom metode koju je opisao Tanzer, a modificirao Brent.[2,3]

Defekti koji zahvaćaju, osim heliksa, veći ili manji dio antiheliksa uške te značajnije narušavaju njezinu cirkumferenciju mogu se rekonstruirati brojnim metodama kojima je zajedničko maksimalno iskorištavanje preostalog tkiva uške uz primjenu jednog ili više lokalnih režnjeva.

U ovom radu autor opisuje rekonstrukciju defekta srednje trećine uške retroaurikularnim kožnim režnjem formiranim V-incizijom i hrskavičnim presatkom konhe oštećene uške.

Prikaz bolesnika

Kirurška metoda

Defekt srednje trećine uške kod 7-godišnje djevojčice nastao je kao posljedica porođajne traume. Fizikalnim pregledom uočena je narušena cirkumferencija uške s nedostatkom heliksa skafe i dijela antiheliksa u srednjoj trećini desne uške (slika 1).

Palpacijom uške zabilježen je nedostatak hrskavice u cijeloj srednjoj trećini do samog ruba konhe (slika 2).

Kirurški je zahvat izvršen u općoj anesteziji. Formiran je stražnji triangularni režanj uške mastoidne regije s prednjom bazom (slika 2). Odizanjem režnja kože prikaže se hrskavica konhe koja se u cijelosti odigne od mastoidnog nastavka. U njezinu srednjem dijelu i neposredno uz hrskavični zvukovod formira se ovalni hrskavični presadak te se modelira po obliku nedostajeće hrskavice heliksa i antiheliksa. Izvršena je sutura kasnoresorptivnim koncem za rub preostale hrskavice konhe (crtež 1), potom se triangularni režanj kože prebaci preko novoformiranoga hrskavičnog ruba i izvrši njegova Y-sutura (slika 3).

Rezultat

Postignuta je u cijelosti cirkumferencija uške, ali bez formiranja skafe. Boja kože je podudarna ostaloj ušci uz neznatnu naboranost rekonstruirane regije (slika 4). Postignuta je primjerena debljina uške, a ožiljak je retroaurikularno u

* **Opća bolnica Zadar** (prim. Marijan Kovačić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. M. Kovačić, Obala kneza Branimira 2 E, 23 000 Zadar

Primljeno 20. listopada 2006., prihvaćeno 20. travnja 2007.



Slika 1. *Marginalni defekt desne uške*
Figure 1. *Marginal right auricular defect*



Slika 4. *Neposredni postoperativni rezultat*
Figure 4. *Immediate postoperative result*



Slika 2. *Kožni defekt s nedostatkom hrskavice heliksa i dijela antiheliksa srednje trećine uške. Planirani triangularni režanj kože retroaurikularne regije*
Figure 2. *Skin defect with lack of helical cartilage and part of antihelix of the auricular middle third. Planned triangular skin flap in retroauricular region*



Slika 4. *Konačni rezultat: frontalna projekcija. Postignuta cikumferencija uške*
Figure 4. *Final result: frontal projection. Achieved auricular circumference*



Slika 5. *Konačni rezultat: kosa projekcija. Neznatno izražen ožiljak mastoidne regije*
Figure 5. *Final result: oblique projection. Slight mastoid region scar*

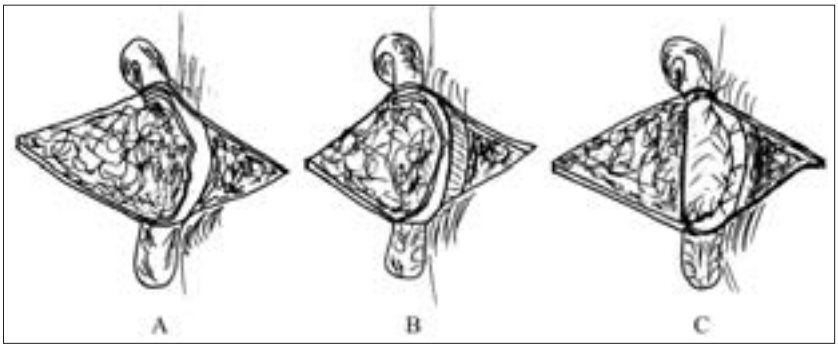
estetskom smislu prihvatljiv (slika 5). Praćenjem bolesnice tijekom 12 mjeseci nije uočena promjena položaja hrskavičnog presatka kao ni njegova resorpcija.

Rasprava

Rekonstrukcija marginalnog defekta srednje trećine uške može se ostvariti primjenom većeg broja kirurških tehnika, od kompozitnog presatka uške druge strane do primjene različitih režnjeva retroaurikularne regije upotpunjene presacima hrskavice ili bez njih. Jednu od prvih tehnika opisuje Dieffenbach (1829). On primjenjuje četvrtasti režanj retroaurikularne kože s bazom prema straga, ali bez hrskavičnog presatka. Istim oblikom kožnog režnja koristi se i Navabi (1964) premještajući bazu naprijed na ostatak uške te upotpunjuje metodu primjenom hrskavičnog presatka neoštećene uške bolesnika.[4] Millard (1966) prvi rabi hrskavično-kožni režanj oštećene uške za rekonstrukciju marginalnog defekta. Formira ga s bazom na ušci, a radi povećanja sigurnosti koristi se »delay« postupkom.[5] Za sve ove tehnike karakterističan je četvrtasti oblik kožnog režnja te je, bez obzira na mjesto baze režnja, uvijek potrebno dodatno iskoristiti slobodni kožni transplantat za prekrivanje defekta donatorskog mjesta mastoidne regije. Primjenom kožnoga retroaurikularnog režnja s bazom na ušci triangularnog oblika (V-Y-incizija) izbjegava se primjena slobodnoga kožnog transplantata u području mastoida. Donatorsko se mjesto bez tenzije kože primarno zatvara Y-suturom, što ožiljak čini gotovo neprimjetnim. Ako se naglasi odsutnost ožiljaka donatorskog mjesta kožnog transplantata, koji se primjenjuje u ostalim tehnikama, ovako formirani kožni režanj ima neoborivu prednost izbora u rekonstrukcji marginalnog defekta uške. Osim oblika kožnog režnja ova metoda rekonstrukcije odlikuje se i karakterističnim mjestom uzimanja hrskavičnog presatka. Naime, hrskavični se presadak formira u području konhe ostavljajući hrskavični most prema defektu uške. Šivanjem presatka za hrskavični most izbjegava se njegovo kasnije premještanje, što se u drugim metodama postiže nužnim šivanjem za kožu režnja, a to može dodatno ugroziti samu rekonstrukciju uške. U pravilu se primjenjuju madračni šavovi, što dodatno može ugroziti opskrbu krvlju formiranoga kožnog režnja, a time i samu prehranu hrskavičnog presatka. Nakon vađenja takvih šavova, površina rekonstruiranog dijela je u pravilu duže vrijeme nabrana s vidljivim mjestima uboda, što je ovom metodom izbjegnuto.

Dodatna je karakteristika ove metode, za razliku od prije navedenih, i njezina izvedba rekonstrukcije u jednom aktu. Od ostalih metoda rekonstrukcije marginalnog defekta uške koje se izvode jednokratno dolazi u obzir primjena transpozicijskoga rotacijskog režnja po preporuci Weerda i Munkera.[6] Međutim, zbog blizine kose i njezine transpozicije, kao i znatno većeg ožiljka u području mastoida, u prikazanom slučaju nije prihvatljiv. Metoda rekonstrukcije po Antiji i Buchu,[1] kao i njezina modifikacija koju objavljuje Fata[7] nije prihvatljiva za rekonstrukciju većih defekata srednje trećine uške, kao što je slučaj kod naše bolesnice. Prvom metodom uška se znatno skvrči, a drugom se znatno smanji njezina veličina.

Rekonstrukciji marginalnog defekta uške u pravilu treba pristupiti individualno. Nužno je definirati mogućnosti uporabe preostalog tkiva oštećene uške, izbjegavajući njezino narušavanje opskrbe krvlju. Za postizanje što bolje cirkumferencije, bez ustručavanja treba primijeniti lokalne režnjeve kože, s hrskavičnim presatkom ili bez njega, po mogućnosti izbjegavajući primjenu slobodnoga kožnog transplantata, osobito kod mlađih bolesnika. Ova osnovna pravila rekonstrukcije uške zahtijevaju poznavanje većeg broja kirurških tehnika o čijem izboru odlučuje kirurg. Primjenom ove metode triangularnoga kožnog režnja, formiranog s ba-



Slika 6. *A. Formiran kožni triangularni režanj s bazom naprijed. B. Planirano mjesto uzimanja hrskavičnog presatka i formiranje hrskavičnog mosta. C. Postavljanje presatka na mjesto defekta hrskavice, njegovo spajanje za hrskavični most s ciljem fiksiranja i sprječavaja njegova premještanja*
Figure 6. *A. Formed triangular skin flap with anterior base. B. Planned site for cartilage graft harvesting and forming cartilage bridge. C. Graft placement at the site of cartilage defect, its connection to cartilage bridge aimed at fixation and prevention of displacement*

zom naprijed te upotrebom hrskavičnog presatka neoštećene istostrane konhe, postiže se uspješna rekonstrukcija defekta srednje trećine uške u jednom aktu te povećava izbor u rješavanju ovoga važnog estetskog problema.

LITERATURA

1. *Antia NH, Buch MS.* Chondrocutaneous advancement flap for the marginal defect of the ear. Plast Reconstr Surg 1967;39.472–4.
2. *Tanzer RC.* Total reconstruction of the external ear. Plast Reconstr Surg 1959;23:1–5.
3. *Brent B.* The correction of microtia with autogenous cartilage grafts: I. The classic deformity. II. Atypical and complex deformities. Plast Reconstr Surg 1980;66;1–6.
4. *Converse JM, Brent B.* Deformities of the auricule in Converse JM. Reconstructive Plastic Surgery sec. ed. Vol. III WB. Saunders Company. Philadelphia 1977;1750–6.
5. *Millard DR Jr.* The chondrocutaneus flap in partial auricular repair. Plast Reconstr Surg 1966;37:523–6.
6. *Weerda H, Munker G.* Einseitige Rekonstruktion von Ohrmuscheldefekten mit einem »Transpositions-Rotationslappen«. Laryng-Rhinol 1981; 60:312–7.
7. *Fata JJ.* Composite chondrocutaneous advancement flap: A technique for the reconstruction of marginal defects of the ear. Plast Reconstr Surg 1997;99:1172–5.

* * *

Vijesti
News

Hrvatski liječnički zbor
Hrvatsko društvo za humanu genetiku

organizira

4. NACIONALNI KONGRES

s međunarodnim sudjelovanjem

Malinska, otok Krk
Kongresni centar hotela »Malin«
18. do 20. listopada 2007.

Glavne kongresne teme su:

- etika u genetici,
- klinička genetika,
- nasljedne metaboličke bolesti,
- molekularna genetika,
- citogenetika
- genetika raka.

Vjerujemo da će Kongres privući velik broj sudionika iz Hrvatske, te zanimljive predavače iz inozemstva te da neće biti samo mjesto okupljanja svih koji se genetikom bave u nas već i prilika za daljnji razvoj bogate stručne i znanstvene suradnje unutar i izvan granica Hrvatske.

Rok za slanje sažetaka je 1. lipnja 2007., a sve pojedinosti o kongresu mogu se dobiti na web-stranici Društva: http://hdhg.mef.hr ili na e-adresama: hanaljubic@gmail.com i emina.burek@zg.htnet.hr.

Srdačno Vas u ime Društva pozivam da nam se pridružite

Prof. dr. sc. Ivo Barić, dr. med.
predsjednik Hrvatskog društva za humanu genetiku

NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI I OZBILJNE GASTROINTESTINALNE NUSPOJAVE

NONSTEROIDAL-ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND SERIOUS UNDESIRABLE GASTROINTESTINAL EFFECTS

DAMIR FABIJANIĆ, DUŠKO KARDUM, MARKO BANIĆ, ANTONIJA FABIJANIĆ*

Deskriptori: Nesteroidni protuupalni lijekovi – neželjene reakcije, farmakologija, terapijska upotreba; Gastrointestinalne bolesti – kemijski izazvane, prevencija i kontrola; Želučana sluznica – učinci lijeka, patologija

Sažetak. Nesteroidni protuupalni lijekovi (nesteroidni antireumatici, NSAR) heterogena su skupina koja uključuje acetilsalicilnu kiselinu (ASK) i selektivne i neselektivne antagoniste ciklooksigenaze. Ovi se lijekovi najčešće rabe kao analgetici, antiinflamatorici, antipiretici, a niske doze ASK se zbog antiagregacijskog učinka široko primjenjuju u sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti. Najčešće nuspojave njihove primjene su oštećenja gastrointestinalnog (GI) trakta, primarno želučane erozije i ulkusi. U oko 50% pacijenata koji kronično primjenjuju NSAR endoskopskim se pregledom nalaze želučane erozije, a u 15–30% pacijenata vrijed želuca. Rizik od GI oštećenja značajno varira u odnosu na neke kliničke osobine, npr. ranija GI oštećenja, dob, istodobnu primjenu antikoagulansa (npr. varfarina), glukokortikoida ili antitrombocitnih lijekova (npr. tienopiridina) te dozu NSAR. U pregledu se razmatra mehanizam kojim NSAR uzrokuju GI oštećenja, prepoznavanje pacijenata s povećanim rizikom od njihova nastanka, prevencija i liječenje oštećenja uzrokovanih NSAR te konačno vrste NSAR s poboljšanim sigurnosnim GI profilom.

Descriptors: Anti-inflammatory agents, non-steroidal – adverse effects, pharmacology, therapeutic use; Gastrointestinal diseases – chemically induced, prevention and control; Gastric mucosa – drug effects, pathology

Summary. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a heterogeneous class including acetylsalicylic acid (ASA) and various other nonselective and selective inhibitors of cyclooxygenase. These drugs are most commonly used as analgesics, anti-inflammatory agents and antipyretics, and low-dose ASA because of its effect on platelet aggregability is widely used for the secondary prevention of thromboembolic events. The most common undesirable effects of NSAID are toxic effects in the upper gastrointestinal (GI) tract, primarily gastric erosions and ulcers. Approximately half of the patients who regularly take NSAIDs have gastric erosions, and 15–30% have ulcers when they are examined endoscopically. The risk of GI injury varies widely in relationship to some clinical features, e.g. history of GI events, age, concomitant anticoagulant (e.g. warfarin), steroid or antiplatelet use (e.g. tienopiridins), and NSAIDs dose. This review discusses mechanisms of NSAIDs toxicity, identification of patients at highest risk for development of NSAID-induced GI complications, use of co-therapies in prevention or therapy of NSAIDs toxicity, and finally classes of NSAIDs with improved GI safety profiles.

Liječ Vjesn 2007;129:205–213

Nesteroidni protuupalni lijekovi (nesteroidni antireumatici, NSAR), uključivši acetilsalicilnu kiselinu (ASK) raznorodna su skupina lijekova s protuupalnim, analgetičkim i antipiretičkim učinkom. Primjenjuju se za liječenje boli, upale, vrućice, a ASK se u niskim dozama (50–325 mg/dan) sve šire primjenjuje u prevenciji kardiovaskularnih bolesti.[1,2] Osnovni mehanizam djelovanja NSAR je inhibicija prostaglandina, no njihovu učinku pridonosi i vezanje ili sprječavanje stvaranja slobodnih radikala kisika i inhibitora kemotaksije i fagocitoze leukocita te antiagregacijski učinak na trombocite.[1,2]

Zbog širokog indikacijskog područja NSAR su među najpropisivanijim lijekovima, osobito u bolesnika starije životne dobi. Prema podatcima iz SAD-a više od 70% osoba starijih od 65 godina uzima NSAR barem jednom na tjedan, pri čemu polovina od tog broja bolesnika uzima najmanje 7 doza NSAR na tjedan.[3] U SAD-u se bilježi oko 111 400 000 propisivanja NSAR na godinu, što za posljedicu ima godišnju potrošnju od 4,8 milijardi američkih dolara.[4] Trećinu od ukupno propisanih NSAR i 60% sredstava koja se za ove lijekove izdvoje čine specifični inhibitori ciklooksigenaze 2 (COX-2 inhibitori, koksibi).[4] Prodaja analgetika/antipiretika bez recepta (OTC – engl. *over the counter*, tzv. ručna prodaja) dodatno ostvaruje godišnji promet u iznosu od 3 milijarde američkih dolara. Oko 60% od navedenog iznosa pripada NSAR (uključujući i ASK), a 40% paracetamolu.[4]

Osim zbog financijskih razloga, primjena NSAR je važna i zbog vrlo čestih gastrointestinalnih (GI) nuspojava koje navedene troškove dodatno povećavaju neposredno – izdatcima uloženim u njihovo liječenje ili pak posredno – troškovima koji nastaju zbog privremene radne nesposobnosti bolesnika. U SAD-u se godišnje zbog GI nuspojava NSAR

* **Klinika za unutarnje bolesti, KB Split** (mr. sc. Damir Fabijanić, dr. med.), **Klinika za unutarnje bolesti, KB Dubrava, Zagreb** (dr. sc. Duško Kardum, dr. med.; doc. dr. sc. Marko Banić, dr. med.), **Pedijatrijska ordinacija, Podstrana** (Antonija Fabijanić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. D. Fabijanić, Matice hrvatske 29/II, 21 000 Split, e-mail: damir.fabijanic@st.t-com.hr

Primljeno 10. kolovoza 2006., prihvaćeno 21. ožujka 2007.

(simptomatski ulkus, krvarenje i perforacija želuca) hospitalizira više od 100 000 bolesnika, a trošak njihova liječenja iznosi oko 4 milijarde američkih dolara.[5]

U istraživanju o potrošnji NSAR na području grada Zagreba tijekom 2001. i 2002. godine utvrđeno je da je za četiri najčešće propisivana NSAR (diklofenak, piroksikam, ketoprofen, ibuprofen) ostvaren promet nešto veći od 1,5 milijuna eura.[6] Pritom nisu obuhvaćeni NSAR u ručnoj prodaji, potrošnja ASK te neposredni i posredni troškovi vezani uz potencijalne nuspojave njihove primjene. Unatoč tomu što su podatci za Hrvatsku nedostatni, iz navedenog se istraživanja može zaključiti da propisivanje NSAR u našoj zemlji prati europske i svjetske trendove. Štoviše, sve šira primjena ASK u primarnoj, a napose u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti rezultira i potencijalnim nuspojavama. Važno je istaknuti da se u bolesnika s reumatskim bolestima te osobito u bolesnika s koronarnom bolešću sve češće primjenjuju kombinacije NSAR koje značajno povećavaju rizik od GI komplikacija. [7]

Namjera ovog pregleda je razmotriti patomehanizme kojima NSAR ostvaruju pozitivne, ali i toksične – ponajprije GI učinke, iznijeti parametre s pomoću kojih se može procijeniti rizik od GI oštećenja prije početka njihove kronične primjene te dati osnovne upute za prevenciju i liječenje nuspojava koje nastaju kao posljedica kronične primjene NSAR.

Kliničke manifestacije GI nuspojava

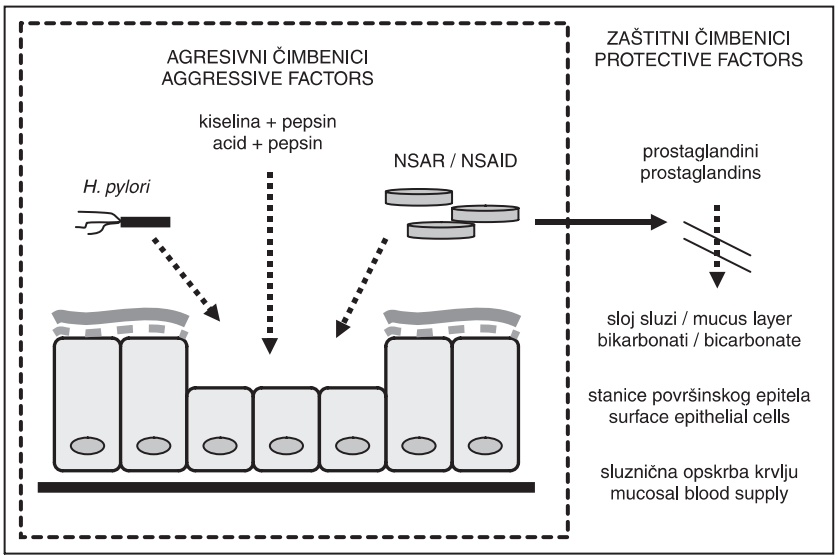
Akutna ozljeda sluznice želuca nastaje već 15–30 minuta nakon jednokratne primjene ASK u dozi od 600 mg, a manifestira se petehijalnim krvarenjem.[8,9] Višekratna primjena ASK tijekom 24 sata, npr. u dozi od 650 mg 4 puta na dan, rezultira nastajanjem želučanih erozija.[8,9] Nakon nekoliko dana kontinuiranog uzimanja ASK erozije želučane sluznice se mogu dokazati u gotovo svih pacijenata.[8,9] Ipak, opaženo je: ako se uzimanje ASK nastavi, navedene promjene – napose petehije – smanjuju se zbog procesa adaptacije.[10] Mehanizam adaptacije nije u cijelosti objašnjen, a može uključivati kompenzatorno jačanje obrambenih mehanizama sluznice kao što su npr. stimulacija stvaranja dušičnog oksida (NO) ili pak resetiranje proliferacije ili gubitka epitelnih stanica.[10] Akutne površinske ozljede GI sluznice značajno su rjeđe uz primjenu neaspirinskih NSAR nego u slučaju primjene ASK.[11,12] Subepitelna krvarenja i erozije primarno su oštećenja sluznice pa ne zahvaćaju veće krvne žile koje su locirane u submukozi ili dubljim slojevima stijenke. Stoga ovakva oštećenja u pravilu ne uzrokuju značajnije GI komplikacije u koje se ponajprije ubrajaju klinički manifestno krvarenje, perforacija ili opstrukcija GI trakta.

Najčešća nuspojava dugotrajne primjene NSAR su ulkusi definirani kao oštećenje sluznice od najmanje 5 mm u promjeru i podjednako u dubinu. Češće nastaju u želucu nego u dvanaesniku, u pravilu tijekom 7 dana od početka kronične primjene ASK, u najmanje 8% pacijenata.[8,9] Kronična primjena ASK tijekom 3 mjeseca rezultira pojavom ulkusa u 25–30% pacijenata, a nakon 6 mjeseci uzimanja u njih 45%.[9,13] Ipak, drži se da je prosječna učestalost ulkusa u kroničnih korisnika NSAR 15–30%.[9,13] Nastajanju i napredovanju ulkusa pogoduje to što NSAR otežavaju cijeljenje već nastalih oštećenja sluznice, a svojim analgetskim učincima prikrivaju ulkusnu bol čineći ga klinički neprepoznatljivim. Razumljivo je stoga opažanje da se većina ulkusa u kroničnih korisnika NSAR otkrije slučajno, prilikom endoskopije. Paradoksalno je da dispepsiju, koja je česta uz kroničnu primjenu NSAR, rijetko prati endoskopski primjetna, makroskopska ozljeda GI sluznice.[9,13]

Dugotrajnu primjenu NSAR često prate mikroskopske promjene antruma želuca klasificirane kao C-tip gastritisa.[9,13] Ovaj tip gastritisa karakteriziraju epitelna, endotelna i muskularna hiperplazija. Ipak, u ovom entitetu nisu potvrđene upalne promjene, zbog čega pojam gastritis ne odražava njegovu pravu etiopatogenezu. Nadalje, do danas nema ni čvrstih dokaza o povezanosti C-gastritisa s određenim kliničkim simptomima.[9,13]

Kronična primjena NSAR može biti praćena ezofagitisom i ezofagealnim strikturama, a akutna oštećenja jednjaka u pravilu se ne nalaze.[9,13] Neki NSAR uzrokuju akutne promjene u tankom crijevu koje često rezultiraju nastajanjem kroničnih ulceracija.[14,15] Toksičnost NSAR prema tankom crijevu može se manifestirati kao aktivna upala, kronični gubitak krvi, a možda i perforacija. Oštećenje tankog crijeva češće je uz NSAR koji se izlučuju putem žuči, dakle prilikom primjene pripravaka koji prelaze u enterohepatičnu cirkulaciju kao što su derivati propionske kiseline (ibuprofen, ketoprofen, naproksen) i derivati octene kiseline (diklofenak, indometacin).[14,15]

Konačno, moguće je da NSAR povećavaju propusnost debelog crijeva, uza sve više dokaza da je primjena ovih lije-



Slika 1. *Patogeneza oštećenja gastroduodenalne sluznice*
Figure 1. *Pathogenesis of gastroduodenal mucosal lesion*

kova često udružena s upalnim promjenama kolona.[15,16] Ovo opažanje je potkrijepljeno epidemiološkim dokazima o povezanosti primjene NSAR s relapsima i novonastalim ulceroznim kolitisom.[16]

Patomehanizmi GI nuspojava NSAR

Mehanizam kojim NSAR uzrokuju ozljedu jednaki su duž cijelog GI trakta, a mogu se podijeliti na: 1) mehanizme koji su ovisni o inhibiciji enzima COX i 2) mehanizme koji su nezavisni od njegove inhibicije (slika 1).[1,17–20] Treća kategorija obuhvaća lokalne toksične učinke NSAR na GI sluznici.

Inhibicija enzima COX

Poželjan učinak NSAR na smanjenje sistemske upale i njihov nepovoljni učinak na GI trakt je značajnim dijelom prouzročen istim mehanizmom – inhibicijom COX. Neaspirinski NSAR COX inhibiraju reverzibilno – acetiliranjem hidroksilne skupine na polipeptidnom lancu enzima intenzitetom koji je proporcionalan koncentraciji lijeka. Nasuprot tomu, ASK djeluje acetilacijom serina na poziciji 530 i tako prouzroči ireverzibilnu inhibiciju COX.[1,17–20] Za potpuni oporavak prostaglandina u sluznici želuca nakon jednokratne primjene niske doze ASK potrebno je 5–8 dana, a za oporavak trombocitnih prostaglandina oko 14 dana.[19] Kronična oralna primjena ASK već u dozi od 10 mg uzrokuje 60%-tnu supresiju prostaglandina u sluznici želuca i može rezultirati pojavom vrijeda.[20]

Početkom devedesetih godina 20. stoljeća identificirane su dvije, strukturno slične izoforme COX: 1) COX-1 koja je dokazana u većini ljudskih tkiva uključujući i želudac te 2) COX-2, najvjerojatnije osnovna izoforma enzima koja primarno sudjeluje u procesu upale.[17] Za razliku od COX-1, aktivnost COX-2 u zdravoj želučanoj sluznici i trombocitima je minimalna ili uopće ne postoji. Rezultati eksperimentalnih istraživanja na životinjama pokazali su da je za nastanak želučanog vrijeda nužna inhibicija obiju izoforma.[21] Stoga je razumljivo da primjenu COX-2 inhibitora prati značajno manja GI toksičnost nego što je to opaženo kod primjene nespecifičnih NSAR.[1,11,12,17]

Topički učinci

ASK, ali i neaspirinski NSAR oštećuju GI sluznicu dijelom i neposrednim topičkim učinkom. Već nekoliko minuta nakon oralne primjene NSAR se nakupljaju intracelularno u vrlo visokim koncentracijama uzrokujući ogoljenje (denudaciju) površnih epitelnih stanica i povećanu propusnost GI sluznice. Istodobno NSAR utječu na smanjenje sadržaja fosfolipida u sloju sluzi na površini želučane sluznice te tako smanjuju njegovu površinsku hidrofobnost.[19]

Topički učinci odgovorni su za pojavu akutnih ozljeda GI sluznice (petehije, erozije), opaženih nakon kratkotrajne primjene NSAR.[20] Tijekom kratkotrajne primjene (1–2 tjedna) »enteric coated« pripravci NSAR uzrokuju značajno manje topičkih erozivnih i hemoragijskih ozljeda u odnosu na standardne formulacije,[22,23] što posredno potvrđuje lokalni toksični učinak NSAR. Važno je napomenuti da dugotrajna primjena »enteric coated« pripravaka rezultira podjednakom učestalošću želučanih ulkusa kao i tijekom primjene standardnih preparata.[22,23] Zaključuje se da su kratkotrajni toksični GI učinci uzrokovani topičkim, a oni koji se javljaju naknadno tijekom kronične primjene NSAR sustavnim mehanizmima supresije prostaglandina. Sustavni učinak NSAR je objašnjenje pojave GI oštećenja koja se nalaze i u slučaju intravenske ili rektalne primjene ovih lijekova.

Procjena rizika od oštećenja GI sluznice

Nekoliko skupina bolesnika koji dugotrajno uzimaju NSAR ima povećan rizik od nastanka GI oštećenja (tablica 1). Najvažniji čimbenik rizika od pojave GI oštećenja je podatak o ranijem peptičnom vrijedu i njegovim komplikacijama. Bolesnici s prethodnim ulkusom koji kronično uzimaju NSAR imaju 2–4 puta veći rizik od GI oštećenja nego bolesnici bez prethodnih ulkusa.[24,25] Starija dob također je čimbenik rizika od GI nuspojava NSAR. Naime, rizik od GI nuspojava NSAR povećava se u bolesnika starijih od 65 godina linearno, u prosjeku za oko 4% na godinu.[26]

Podatci o ulozi duljine primjene i doze NSAR na pojavu GI oštećenja često su kontradiktorni. Klinička istraživanja parova (»case-control study«) pokazala su da je rizik od nastanka GI oštećenja najveći tijekom prvih 30 dana primjene NSAR.[9,11,12] Međutim, rezultati kontroliranih prospektivnih kliničkih istraživanja na većem broju bolesnika pokazuju da je rizik od značajnih GI oštećenja uzrokovanih kroničnom primjenom NSAR kumulativan i linearan.[9,11,12] Naime rizik od GI oštećenja (osobito rizik od nastanka ulkusa) raste paralelno s dozom i duljinom primjene NSAR, neovisno o vrsti lijeka odnosno skupini kojoj pojedini NSAR pripada. Stoga istodobna primjena dvaju ili više NSAR nije indicirana jer nema aditivni analgetski učinak, a ima značajno veću mogućnost nastanka ozbiljnih nuspojava, budući da kombinacija NSAR u pravilu povećava njihovu ukupnu dozu.[11,12] Opravdana je istodobna primjena NSAR s opijatnim analgeticima (npr. dodatak niske doze kodeina paracetamolu povećava njegov analgetski učinak za 40%), no nažalost takve kombinacije nema na našem tržištu. Razlog velikog broja fiksnih kombinacija blagih analgetika (ASK, paracetamol, propifenazon s npr. kofeinom) nije sinergistični, već ponajprije komercijalni učinak. Zbog navedenoga međusobna kombinacija nekoliko NSAR medicinski je potpuno neopravdana.

Među drugim čimbenicima rizika su istodobna primjena glukokortikoida ili antikoagulansa, kao i pridružene bolesti, primjerice ishemična bolest srca ili reumatoidni artritis koji mogu potencirati neke od patomehanizama uključenih u oštećenja GI sluznice.[27–29] Protivno čestom uvjerenju, primjena glukokortikoida sama po sebi nije nezavisni čimbenik za nastajanje ulkusne bolesti.[28]

Tablica 1. *Čimbenici rizika za vrijed prouzročen primjenom nesteroidnih antireumatika*

Table 1. *Risk factors for nonsteroidal anti-inflamatory drug-induced ulcers*

Sigurni / Definite	Mogući / Possible
Ranija ulkusna bolest Prior peptic ulcer disease	*Helicobacter pylori* *Helicobacter pylori*
Ranije gastrointestinalne komplikacije NSAR Prior NSAID gastrointestinal complications	Pušenje / Smoking
Starija dob / Advanced age	
Istodobna primjena glukokortikoida Concomitant use of glucocorticoids	
Istodobna primjena antikoagulansa Concomitant use of anticoagulants	
Visoke ili višestruke doze NSAR High or multiple doses of NSAIDs	
Pridružene bolesti / Comorbid diseases	
Konzumiranje alkohola / Ethanol use	

Precizna procjena rizika od GI nuspojava u kroničnih korisnika NSAR često je onemogućena nedokumentiranom primjenom NSAR iz ručne prodaje. Budući da se primjena ovih lijekova u pravilu ne evidentira, ukupna količina NSAR koju je pojedini bolesnik konzumirao često je podcijenjena. Stoga liječnici često nisu u potpunosti upoznati koliko i kojih NSAR uzimaju njihovi pacijenti, a pacijenti s opasnostima koje prate nekontroliranu uporabu ovih lijekova.

Kronična primjena niskih doza ASK

Unatoč paradoksu da je 1920. godine prilikom uvođenja u farmakoterapiju ASK promovirana kao lijek bez utjecaja na kardiovaskularni sustav, nekoliko desetljeća kasnije upravo su bolesti kardiovaskularnog sustava postale osnovna indikacija za široku primjenu ovog lijeka.[2] Pozitivan učinak ASK na kardiovaskularne događaje povezuje se primarno s njezinim djelovanjem na smanjenje agregacije trombocita. Analiza randomiziranih kliničkih istraživanja (Antiplatelet Trialists' Colaboration) na više od 54 000 bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom i prethodnim kardiovaskularnim događajem koja je provedena 1994. godine,[30] pokazala je da primjena ASK tijekom 2–3 godine na svakih 1000 liječenih bolesnika prevenira 40 kardiovaskularnih događaja. Istodobno je opaženo da više doze ASK (500–1500 mg/dan) ne preveniraju kardiovaskularne događaje učinkovitije od nižih doza (50–325 mg/dan).[30]

No istodobno s pozitivnim učincima na kardiovaskularni sustav, kroničnu primjenu ASK u dnevnoj dozi ≤325 mg prati 2–4 puta veći rizik od GI komplikacija.[30,31] U istraživanju u kojem je ASK tijekom 3 mjeseca primjenjivana u dozi od 10 mg/dan opaženo je značajno smanjenje razine prostaglandina u želučanoj sluznici i pojava ulkusa.[20,32] Čak i ako se primjenjuje intermitentno, npr. 81 mg svaki treći dan, ASK suprimira prostaglandine u sluznici tijekom najmanje 5 dana od posljednje primjene.[33] Značajno je opažanje da je učestalost GI krvarenja uz kroničnu primjenu »enteric-coated« pripravaka ASK, unatoč nešto manje učestalim dispeptičnim tegobama podjednaka riziku uz primjenu standardnih pripravaka ASK.[33] Očito je da ne postoji oblik ni doza ASK koja, uz povoljan kardiovaskularni, nema negativni GI učinak.

U sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti, da bi se prevenirala jedna kardiovaskularna smrt, treba 67 bolesnika liječiti niskim dozama ASK. Istodobno se tek u 1% liječenih bolesnika manifestira GI krvarenje.[30,31] To znači da je kroničnom primjenom niskih doza ASK uz pojavu 1 nesmrtonosnog GI krvarenja moguće prevenirati 1,5 smrtonosni kardiovaskularni događaj. Nadalje, preveniranje dvaju smrtonosnih cerebrovaskularnih događaja prati jedno nesmrtonosno GI krvarenje. Jednako povoljan omjer rizika i koristi dokazan je i za kroničnu primjenu ASK u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti u bolesnika koji su na temelju Framinghamskog skora svrstani u kategoriju 10-godišnjeg apsolutnog kardiovaskularnog rizika od 10 do 20%, a osobito u onih s rizikom >20%.[30,31] Na temelju ovih, ali i niza drugih opažanja, primjena ASK u dnevnoj dozi od 50 do 325 mg preporučena je u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti.[2]

Primjena NSAR u bolesnika s infekcijom *H. pylori*

Prema današnjim stavovima kronična primjena NSAR i infekcija *H. pylori* dva su osnovna uzroka oštećenja GI sluznice. Unatoč očekivanjima da je rizik od GI oštećenja, napose učestalost ulkusa, veći u slučaju istodobne prisutnosti obaju čimbenika, rezultati dosadašnjih istraživanja su nekonzistentni. Različita opažanja o sudjelovanju NSAR i *H. pylori* u patogenezi GI oštećenja, stoga i potencijalno većem riziku od njihova nastajanja, tumače se razlikama u karakteristikama istraživane populacije, protokolu istraživanja, vrsti NSAR te duljini liječenja i dozama u kojima su ovi lijekovi primjenjivani.

Na temelju dosadašnjih opažanja pretpostavlja se da eradikacija *H. pylori* prije kronične primjene neaspirinskih NSAR ne smanjuje pojavnost ulkusa ili njihovih komplikacija.[34] Ipak, na temelju rezultata dvaju istraživanja izgledan je sinergistički, toksični GI učinak *H. pylori* i ASK.[35,36] Naime, u jednom od navedenih istraživanja primjena niskih doza ASK tijekom 45 dana u bolesnika s infekcijom *H. pylori* bila je praćena značajno češćom pojavom želučanog ulkusa.[35] U drugom je istraživana učinkovitost eradikacije *H. pylori* nasuprot istodobnoj primjeni inhibitora protonske crpke (IPP) omeprazola u prevenciji GI krvarenja izazvanih kroničnom primjenom NSAR ili niskih doza ASK.[36] Na uzorku od 4 400 bolesnika s gastritisom uzrokovanim *H. pylori* i prethodnim GI krvarenjem eradikacija *H. pylori* i primjena omeprazola bile su jednako učinkovite u prevenciji rekurentnih GI oštećenja samo u skupini bolesnika liječenoj niskim dozama ASK. U skupini bolesnika liječenoj neaspirinskim NSAR (naproksen) dobit od primjene omeprazola bila je značajno veća od dobiti zbog eradikacije *H. pylori*.[36] Dakle, može se zaključiti kako unatoč činjenici da infekcija *H. pylori* i NSAR predstavljaju nezavisne čimbenike rizika od oštećenja gastroduodenalne sluznice, klinička istraživanja nisu zabilježila očekivani terapijski učinak eradikacijske terapije u bolesnika s infekcijom *H. pylori* i gastroduodenalnim oštećenjem koji kronično primjenjuju navedene lijekove. Ujedno, nije donesen konačan stav o učinkovitosti i opravdanosti eradikacije *H. pylori* prije dugotrajne primjene NSAR u cilju prevencije GI komplikacija. Ipak, na temelju dokazane učinkovitosti eradikacije *H. pylori* u prevenciji recidiva krvarenja iz želučanog ulkusa[37] držimo da je eradikacija *H. pylori* indicirana u bolesnika s ulkusnim komplikacijama koji nastavljaju kroničnu primjenu NSAR ili kardioprotektivnih doza ASK.

Prevencija i liječenje oštećenja GI sluznice prouzročenih primjenom NSAR

Prije dostupnosti NSAR sa sigurnijim profilom GI nuspojava, oštećenje GI sluznice pokušalo se spriječiti istodobnom primjenom lijeka sa zaštitnim učincima na GI sluznicu. Budući da u većine bolesnika koji kronično uzimaju NSAR neće nastati klinički manifestna GI oštećenja, propisivanje »zaštitne terapije« neosporno povećava troškove liječenja, uz klinički značajnu dobrobit tek za relativno malen broj bolesnika. Međutim, veličinu problema vezanu uz GI nuspojave NSAR nužno je sagledati u svjetlu njihove široke i učestale primjene u pučanstvu. Stoga se prilikom odluke o primjeni ovih lijekova treba voditi preporukama iznesenim na tablici 2. Sa svrhom zaštite sluznice probavnog trakta u bolesnika koji uzimaju NSAR najčešće se razmatra mogućnost primjene triju skupina lijekova: 1) prostaglandina, 2) antagonista H_2-receptora (H_2-R-antagonisti) i 3) inhibitora protonske pumpe.

Prostaglandini

Sintetski analog prostaglandina E1, misoprostol, smanjuje učestalost vrijeda i njegovih komplikacija u bolesnika

Tablica 2. *Preporuke za smanjenje rizika od gastrointestinalnih oštećenja u korisnika NSAR*

Table 2. *Recomendations for decreasing risk of clinical gastrointestinal events in NSAID users*

Primjena ne-NSAR analgetika ako je jednako učinkovita Use of non-NSAID analgesics if effective
Primjena najmanje učinkovite doze NSAR Use lowest effective dose of NSAIDs
Kada se primjenjuje neselektivni NSAR, primijeniti generički agens s potencijalno manjim rizikom: When using nonselective NSAID, consider generic agents with potentially lower risk: – paracetamol / paracethamol – ibuprofen (u dozi <1200 mg/d) / ibuprofen (in dose <1200 mg/d) – neacetilirane salicilate / non-acetylated salycilates
Primijeniti istodobnu GI terapiju (inhibitori protonske pumpe ili misoprostol) u bolesnika koji: Use GI cotherapy (proton pump inhibitor or misoprostol) in patients: – imaju čimbenike rizika, a uzimaju neselektivne NSAR ili niske doze ASK taking nonselective NSAID or low-dose aspirin with high risk factors – uzimaju selektivne NSAR (koksibe) uz prethodne GI komplikacije taking selective NSAIDs (coxibs) with prior GI complication
Eradicirati H. pylori infekciju prije kronične primjene niskih doza ASK Eradicate H. pylori infection before chronic low-dose ASA use.

na kroničnoj terapiji primjenom NSAR.[38] Glavni nedostatci primjene misoprostola su slabija suradljivost (compliance) bolesnika zbog višekratnog (u pravilu četverokratnog) dnevnog doziranja, neučinkovitost u odnosu na dispeptične tegobe te česta pojava dijareje ovisne o dozi.[38] U neposrednoj usporedbi misoprostola i ranitidina pokazana je podjednaka učinkovitost ovih lijekova u prevenciji duodenalnih ulkusa te veća učinkovitost misoprostola u prevenciji gastričnih ulkusa uzrokovanih kroničnom primjenom NSAR.[38] Valja napomenuti da misoprostol nije registriran u Hrvatskoj.

Antagonisti H_2-receptora

Sukladno rezultatima većine kliničkih istraživanja H_2-R--antagonisti, primijenjeni u dozama učinkovitim u liječenju peptičnog vrijeda, ne sprječavaju učinkovito ulkuse nastale zbog kronične primjene NSAR.[39,40] Štoviše, zabilježeni određeni učinak H_2-R-antagonista izraženiji je u prevenciji ulkusa dvanaesnika, a najveći broj ulkusa uz primjenu NSAR odnosi se na želučane ulkuse. Važno je upozoriti na potencijalnu opasnost od primjene H_2-R-antagonista u bolesnika koji uzimaju NSAR koja se očituje u smanjenju dispeptičnih tegoba te se u tih bolesnika nerijetko maskira već uznapredovalo oštećenje GI sluznice, a katkada i teže komplikacije ulkusne bolesti.[39,40] Jedno kliničko istraživanje učinka H_2-R-antagonista u bolesnika koji su uzimali NSAR, primjenom famotidina u maksimalnim dozama (2×40 mg/dan), bilježi značajno smanjenje učestalosti ulkusa, podjednako dvanaesnika i želuca što upućuje na moguću ulogu doze primijenjenog H_2-R-antagonista u preveniranju GI toksičnosti NSAR.[40]

Inhibitori protonske pumpe

Primjena IPP (primjerice omeprazola, lansoprazola, pantoprazola) postala je standardnom kliničkom terapijom s ciljem prevencije oštećenja GI sluznice prouzročenih primjenom NSAR. Potporu joj daju istraživanja koja su pokazala da je omeprazol značajno učinkovitiji u prevenciji želučanih i duodenalnih ulkusa u odnosu na ranitidin (150 mg, 2× dan) [41] i misoprostol (200 μg, 2× dan).[42] Objektivnost nalaže isticanje dvaju značajnih nedostataka navedenih istraživanja: 1) praćen je samo učinak omeprazola na prevenciju ulkusa, a ne i na prevenciju ulkusnih komplikacija, 2) doze u kojima su primjenjivani ranitidin i misoprostol bile su značajno niže od doza koje se uobičajeno primjenjuju za prevenciju ili liječenje ulkusa. Značajno je također da još nema istraživanja koja bi usporedila preventivni učinak IPP i visokih doza H_2-R-antagonista i misoprostola na GI komplikacije NSAR. Prema današnjim spoznajama, primjena IPP u bolesnika koji kronično primjenjuju NSAR pruža značajno veću zaštitu od potencijalnih GI oštećenja u odnosu na H_2-R-antagoniste ili eradikaciju *H. pylori*, jeftinija je od koksiba i analoga prostaglandina te, svakako, praćena značajno manjom učestalošću neželjenih učinaka u odnosu na posljednju skupinu lijekova.

Postupak u bolesnika s potvrđenim GI oštećenjem

U bolesnika u kojih se tijekom liječenja s NSAR utvrdi postojanje GI oštećenja prva je mjera prestanak uzimanja NSAR. Tijekom relativno kratkog razdoblja nakon prestanka uzimanja NSAR i početka primjene standardnog antisekretornog lijeka bilježi se brzi oporavak GI sluznice. U bolesnika u kojih se zbog osnovne indikacije primjena NSAR ne može prekinuti savjetuje se primjena IPP koja rezultira cijeljenjem GI oštećenja unatoč istodobnoj primjeni NSAR.[43]

NSAR s manjim toksičnim potencijalom u odnosu na GI sluznicu

Specifični inhibitori COX

Počevši od 1995. godine i tijekom sljedećega četverogodišnjeg razdoblja, klinička istraživanja selektivnih COX-2 inhibitora – celekoksiba i rofekoksiba – zabilježila su njihovu učinkovitost u smanjenju akutne i kronične upale u različitim bolestima, istovjetnu učinku neselektivnih NSAR.[24,25] S druge strane, u bolesnika liječenih COX-2 inhibitorima učestalost ulkusa je bila usporediva s učestalošću u placebnoj skupini (3–5%) i značajno manja od učestalosti ulkusa (20–40%) u bolesnika liječenih standardnim, neselektivnim, NSAR [11,12,44] Većina je ulkusa u objema skupinama bila asimptomatska. U važnim kliničkim istraživanjima CLASS i VIGOR[24,25] zabilježeno je da primjena selektivnih COX-2 inhibitora praktički utklanja rizik od krvarenja i perforacije ulkusa u bolesnika koji nemaju dodatne čimbenike rizika, no istodobno je zabilježena neočekivano veća pojavnost srčanog i mozgovnog infarkta u skupini liječenoj rofekoksibom u odnosu na bolesnike liječene standardnim NSAR – naproksenom.[25] Naknadna klinička istraživanja i metaanalize prethodnih istraživanja[45] potvrdili su veću učestalost kardiovaskularnih događaja u bolesnika na terapiji rofekoksibom, što je rezultiralo njegovim povlačenjem s tržišta. Opažena je, također, veća učestalost nepoželjnih kardiovaskularnih učinaka i uz primjenu drugih koksiba, među kojima su i koksibi druge generacije – parekoksib, valdekoksib, etorikoksib.[46–48] Danas, stoga, prevladava mišljenje da su neželjeni kardiovaskularni učinci karakteristika svih selektivnih inhibitora COX-2, što je smanjilo ili čak potpuno anuliralo njihove prednosti u odnosu na tradicionalne NSAR, osobito u starijih bolesnika koji su u pravilu skupina s istodobnim postojanjem indikacija za primjenu NSAR i povećanim kardiovaskularnim rizikom. Manji kardiovaskularni rizik u bolesnika liječenih standardnim, neselektivnim NSAR, tumači se 95%-tnim smanjenjem u produkciji tromboksana (učinak COX-1) i 88%-tnom inhibicijom agregacije trombocita, što razvidno smanjuje trombogenetski potencijal. Nasuprot tomu, selektivna inhibicija COX-2 rezultira smanjenim stvaranjem prostaciklina (prostaglandina I_2) koji inhibira agregaciju trombocita, uzrokuje vazodilataciju i prevenira pro-

liferaciju glatkih mišićnih stanica što, pak, rezultira porastom arterijskog tlaka, ubrzanom aterogenezom, povećanom sklonošću rupturi plaka i susljednoj trombozi.[46,49]

Značajno je da su učestaliji kardiovaskularni incidenti zabilježeni i uz uporabu standardnih NSAR, osobito uz primjenu diklofenaka.[50] Ovaj NSAR iskazuje značajno veću selektivnost prema COX-2 od drugih neselektivnih NSAR, npr. ibuprofena. Prema navodima iz literature COX-2 selektivnost diklofenaka usporediva je sa selektivnošću kakvu posjeduje celekoksib.[51]

Unatoč značajnoj neškodljivosti COX-2 inhibitora u odnosu na nastanak GI komplikacija njihova primjena u bolesnika s postojećim oštećenjima GI sluznice usporava cijeljenje lezije koje je usporedivo s inhibicijom kakvu obično prouzroči primjena standardnih neaspirinskih NSAR.[52] Važno je istaknuti i da istodobna primjena niskih doza ASK potire selektivnu COX-2 inhibiciju i rezultira značajno većom učestalošću GI oštećenja, u odnosu na ista oštećenja u skupini bolesnika liječenoj isključivo COX-2 inhibitorima.[53]

Na temelju dostupnih kontroliranih randomiziranih kliničkih istraživanja, Američka uprava za hranu i lijekove (FDA) zaključila je da bi povećani rizik od kardiovaskularnih događaja mogao biti »class effect« svih NSAR (osim ASK i paracetamola) te od proizvođača zahtijevaju promjenu upute u smislu upozorenja na navedene ozbiljne nuspojave, kao i isticanje kontraindikacije za primjenu neposredno nakon aortokoronarnog premoštenja.[54] Naime, obveza je proizvođača da na pakovanju NSAR, napose selektivnih COX-2 inhibitora, naznače kako uz istodobne kardiovaskularne bolesti ili čimbenike kardiovaskularnog rizika uzimanje ovih lijekova može potaknuti nastanak kardiovaskularnih komplikacija.[54] Nadalje, budući da su nepovoljni kardiovaskularni učinci NSAR ovisni o dnevnoj dozi lijeka, savjetuje se njihova primjena u najnižim djelotvornim dozama.[55]

NSAR u budućnosti

Primjena standardnih (neselektivnih) NSAR rezultira smanjenjem protoka krvi i smanjenom koncentracijom prostaglandina u sluznici probavnog sustava, uz posljedično prianjanje neutrofila na endotel krvnih žila.[56,57] Dušični oksid (NO), u odnosu na neželjene učinke NSAR vrlo je interesantan spoj budući da djeluje slično prostaglandinima – povećava protok krvi u sluznici i sprječava vezanje neutrofila za endotel djelujući kao jedan od ključnih čimbenika obrane GI sluznice.[57] Navedena svojstva NO potaknula su stvaranje kombiniranih pripravaka NSAR sa sposobnošću otpuštanja NO koji, unatoč tomu što neselektivno inhibiraju COX-1 i COX-2 te smanjuju razinu GI prostaglandina u istom opsegu kao i standardni NSAR, imaju dokazano manju GI toksičnost.[57] Učinci pripravaka NSAR s otpuštanjem NO dokazani su na životinjskim modelima, a njihova potencijalno atraktivna primjena u ljudi očekuje stroge kliničke provjere.

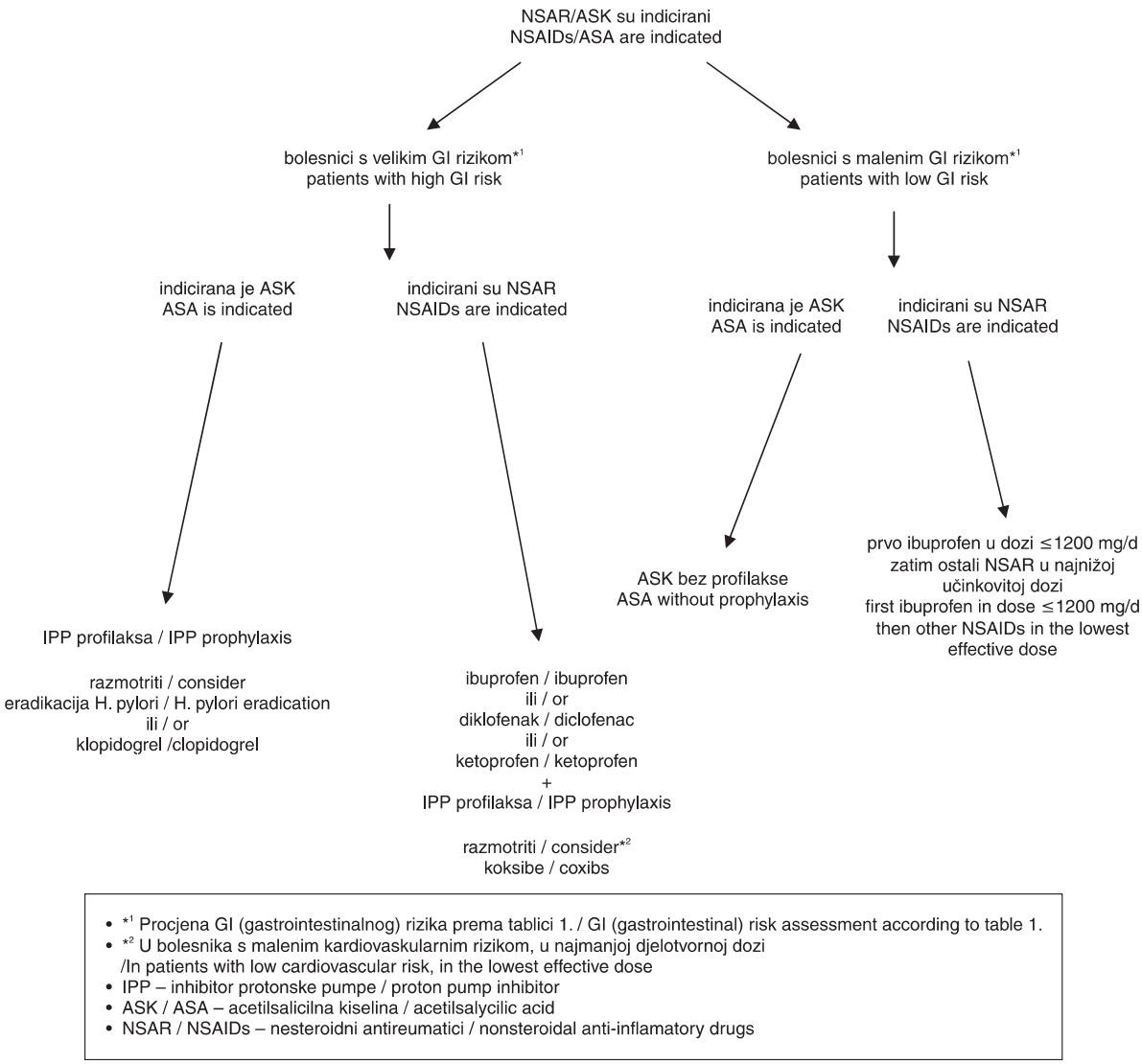
Sluz na površini GI trakta ima hidrofobnu, lipidnu površinu, koja je u pravilu rezultat lučenja fosfolipida. Sadržaj fosfolipida povećava se primjenom protektivnih agenasa, kao što su prostaglandini, a smanjuje se ubrzo nakon primjene NSAR koji smanjuju površinsku hidrofobnost kemijskim mehanizmima destabilizirajući fosfolipide u sluzi (osobito fosfatidil-kolin).[58,59] Nedavno su sintetizirane kombinacije standardnih NSAR i fosfatidil-kolina, a istraživanja na životinjskim modelima zabilježila su njihovu značajno manju GI štetnost i brže cijeljenje ulkusa u odnosu na standardne NSAR.[60] Kratkotrajna primjena fosfatidil-kolin-aspirina u ljudi praćena je značajno manjom učestalošću akutnih želučanih erozija u odnosu na primjenu standardnog ASK.[60] Ako buduća istraživanja potvrde pretpostavke o značajno manjoj GI škodljivosti kombinacije fosfatidil-kolina i NSAR u odnosu na standardne NSAR, ovi će lijekovi značiti napredak u liječenju bolesnika s indikacijama za dugotrajnu primjenu antireumatika i/ili antiagregansa.

Tablica 3. *Klasificiranje NSAR prema riziku od gastrointestinalnih nuspojava*
Table 3. *NSAIDs classification according to risk of gastrointestinal side effects*

Visok rizik / High risk
– piroksikam / piroxicam
Umjeren rizik / Medium risk
– diklofenak / diclofenac
– naproksen / naproxen
– indometacin / indomethacin
– ketoprofen / ketoprofen
Malen rizik / Low risk
– ibuprofen / ibuprofen

Diklofenak je jedan od starijih neaspirinskih i tradicionalnih (neselektivnih) NSAR s umjerenom do niskom GI štetnošću, što ga čini pogodnim za dugotrajnu primjenu (tablica 3).[61] Interesantnim se čini podatak da je u SAD-u registrirana kombinacija diklofenaka s misoprostolom (Arthrotec; Searle, Chicago, Illinois) čija primjena zbog protektivnog učinka misoprostola može rezultirati značajno manjim brojem GI nuspojava.[62]

Općenito, NSAR su glavni oslonac terapiji širokog spektra akutnih i kroničih upalnih stanja i predstavljaju jasnu dobrobit za kvalitetu života značajnog dijela svjetskog pučanstva. Unatoč činjenici da klinički značajne i za život opasne komplikacije oštećenja GI sluznice nastaju u relativno malenom postotku bolesnika na dugotrajnoj terapiji NSAR, široka uporaba te skupine lijekova čini ukupan broj GI komplikacija značajnim kliničkim i javnozdravstvenim problemom pučanstva i zdravstvenog sustava. Budući da su GI nuspojave NSAR ovisne o razini rizika za svaki pojedini NSAR, općenite smjernice preporučuju uporabu NSAR s manjim rizikom od nastanka GI oštećenja i njihovih komplikacija, uz uporabu najniže učinkovite doze lijeka. U skupinama bolesnika s povećanim rizikom od nastanka GI oštećenja udruženog s uzimanjem NSAR uporaba neselektivnih (tradicionalnih) NSAR u kombinaciji s IPP za sada se čini učinkovitom i dovoljno dobrom alternativom uporabi selektivnih COX-2 inhibitora. Pritom ne treba zaboraviti da mehanizam djelovanja IPP predstavlja inhibiciju lučenja želučane kiseline, no valja pretpostaviti da u nekih bolesnika ulkus nastaje putem mehanizma pretežito ovisnog o prostaglandinima, a u drugih putem mehanizma koji pretežito ovisi o sekreciji kiseline. U prilog tomu govori interesantan rezultat nedavnog istraživanja koji navodi da primjena IPP dodatno smanjuje rizik od nastanka gastroduodenalnog vrijeda u bolesnika na terapiji selektivnim COX-2 inhibitorima.[55] Zaključno, standardni NSAR unatrag nekoliko desetljeća i ASK unatrag više od jednog stoljeća predstavljaju farmakološki etablirane lijekove koji su duboko ukorijenjeni u svakodnevnoj kliničkoj praksi. S obzirom na značajnu učinkovitost tih lijekova u smanjenju akutne i kronične upale i popratnih pojava (bol i vrućica) te učinkovitost u prevenciji kardiovaskularnih događaja opravdano je očekivati pojavu i kliničku uporabu novih inačica i kombinira-



Slika 2. *Postupnik prije kronične primjene NSAR/ASK*
Figure 2. *Guidelines before chronic NSAIDs/ASA use*

nih pripravaka poboljšanih svojstava, s ciljem smanjenja incidencije oštećenja sluznice GI sustava.

Zamjenski lijekovi s antipiretskim, analgetskim i antiagregacijskim učincima

Antipiretici / analgetici

Paracetamol je slab inhibitor prostaglandina u središnjem živčanom sustavu s dobrim antipiretskim i analgetskim svojstvima, no bez protuupalnog djelovanja. Temperaturu snižava neposrednim djelovanjem na hipotalamički centar. Primjena paracetamola nije povezana s većom učestalošću GI krvarenja, zbog čega je prikladan za liječenje boli i povišene tjelesne temperature u bolesnika s povećanim rizikom od nastanka oštećenja sluznice probavnog sustava.[63] Opažanja da paracetamol u dozi višoj od 2 grama na dan može umjereno povećati rizik od GI krvarenja nisu provjerena u kliničkoj praksi zbog izuzetno malog broja bolesnika koji dugoročno uzimaju paracetamol u navedenoj dozi.[64]

Tramadol je analgetik gotovo bez rizika od nastanka oštećenja GI sluznice s posljedičnim krvarenem i preporučuje se kao alternativa NSAR, osobito u bolesnika kojima je potreban jači analgetski učinak.[65] Osnovna indikacija za tramadol je ublažavanje umjerene i umjereno jake boli.[65] Pretpostavka je da lijek djeluje tako što se veže za opioidne receptore i sprječava ponovno preuzimanje noradrenalina i serotonina.

Antiagregacijski lijekovi

Tienopiridini (tiklopidin, klopidogrel) koče agregaciju trombocita selektivno inhibirajući agregaciju induciranu adenozin-difosfatom (ADP), pritom ne utječući na ciklus arahidonske kiseline. Inhibicija ADP ovisna je o dozi lijeka, započinje već dva sata nakon peroralne primjene i traje više od 24 sata.[66–68]

Sukladno provedenim kliničkim istraživanjima učinkovitost tiklopidina u prevenciji recidiva kardiovaskularnih incidenata jednaka je učinku primjene niskih doza ASK, no šira klinička primjena tiklopidina nije zaživjela zbog izraženih i učestalih nuspojava. U uobičajene nuspojave tiklopidina bilježe se epigastrična bol, proljev i alergijske kožne promjene, a najvažnije i najteže nuspojave manifestiraju se u he-

matopoetskom sustavu – neutropenijom, aplastičnom anemijom, trombotskom trombocitopenijskom purpurom i hemolitičko-uremičkim sindromom.[69]

Klopidogrel je sintetiziran kao manje toksična alternativa tiklopidinu. Rezultati nekoliko istraživanja, osobito istraživanja pod akronimom CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients in Risk of Ischemic Events Trial)[70,71] pokazali su da klopidogrel ne uzrokuje značajniju supresiju koštane srži uz značajno manje zabilježenih GI nuspojava (osobito proljeva i krvarenja), u odnosu na tiklopidin. Podnošljivost klopidogrela u standardnoj dnevnoj dozi od 75 mg jednaka je podnošljivosti ASK primijenjenoj u dnevnoj dozi ≤ 325 mg.[70–72] U navedenim dozama klopidogrel uzrokuje tek nešto više kožnih osipa i proljeva, a ASK više dispeptičnih tegoba, GI krvarenja, ulkusa i poremećaja jetrene funkcije. Učestalosti sustavnih ili intrakranijalnih krvarenja u skupinama bolesnika liječenih tiklopidinom ili ASK-om značajnije se ne razlikuju.[70–72]

Usporedba primjene ASK i klopidogrela u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti na temelju učinkovitosti, neškodljivosti i cijene liječenja daje prednost ASK.[7] Sukladno vrijedećim preporukama klopidogrel je u dnevnoj dozi od 75 mg indiciran u bolesnika koji su alergični na ASK ili u kojih primjena ASK nije dala zadovoljavajući učinak.[7]

Budući da tienopiridini i ASK djeluju na agregaciju trombocita različitim mehanizmima, kombinacija ovih lijekova je sve češća u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Rezultati dosadašnjih istraživanja pokazali su prednost kombinirane terapije klopidogrelom i ASK-om u bolesnika s nestabilnom koronarnom bolešću te tijekom 12 mjeseci nakon perkutanih koronarnih intervencija s postavljanjem stenta.[7,70–72] Međutim, kombinacija ASK i klopidogrela praćena je značajno većim rizikom od GI krvarenja u odnosu na monoterapiju jednim od navedenih lijekova.[73] U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom dokazana je učinkovitost i prednost kombinirane antiagregacijske terapije, što čini prihvatljivim i rizik od nastanka toksičnih GI učinaka. Nasuprot tomu, dokazi o eventualnoj prednosti kombinacije antiagregacijskih lijekova u bolesnika sa stabilnom aterosklerotskom bolesti i fibrilacijom atrija očekuju se nakon kliničkih istraživanja koja su još u tijeku.

Kako prevenirati navedene nuspojave?

Primjenu NSAR i prevenciju nuspojava koje oni uzrokuju treba planirati na temelju individualnih karakteristika pacijenta, dostupnosti pojedinih lijekova te konačno i ekonomskih pokazatelja.[74–75] Prvi je korak, dakako, izbor prikladnog analgetika. Lijekovi izbora su paracetamol (ako je prisutna bol bez značajne upalne komponente) ili, u suprotnom, ibuprofen u dnevnoj dozi <1200 mg (više doze povećavaju relativni rizik nuspojava). Ako se odlučimo za druge NSAR, treba ih primijeniti u najnižoj učinkovitoj dozi, u što kraćem periodu. Pritom svakako treba izbjegavati primjenu NSAR s visokim relativnim rizikom od nastanka ozbiljnih GI nuspojava (indometacin, piroksikam), a također istodobnu primjenu NSAR s kortikosteroidima i antikoagulansima. Na temelju trenutačnih spoznaja IPP su lijekovi prvog izbora u prevenciji nuspojava NSAR u visokorizičnih bolesnika. Temeljem navedenoga, na slici 2. iznosimo prijedlog postupnika prilagođenog našemu zdravstvenom sustavu.

Zahvala. *Rad je izrađen kao dio projekta pod pokroviteljstvom Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske, pod naslovom »C-reaktivni protein i gastroduodenalno oštećenje u koronarnih bolesnika«, br. 198-0000000-3103.*

LITERATURA

1. *Brooks P, Emeray P, Evans JF i sur.* Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. Rheumatology (Oxford) 1999;38:779–88.
2. *Hennekens CH, Dyken MC, Fuster V.* Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1997;96:2751–3.
3. *Talley NJ, Evans JM, Fleming KC i sur.* Nonsteroidal antiinflammatory drugs and dyspepsia in the elderly. Dig Dis Sci 1995;40:1345–50.
4. Retail & Provider Perspective, National Prescription Audit, 1999–2000. Plymouth: IMS Health; 2000.
5. *Singh G, Triadafilopoulos G.* Epidemiology of NSAID-induced GI complications. J Rheumatol 1999;26:18–24.
6. *Vukušić I, Štimac D, Čulig J.* Cost-efficiency of nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing in Zagreb, Croatia. Coll Antropol 2005; 29:143–7.
7. *Gorelick BP, Born VRG, D'Agostino BR i sur.* Aspirin revisited in light of the introduction of clopidogrel. Stroke 1999;30:1716–21.
8. *O'Laughlin JC, Hoftiezer JW, Ivey KJ.* Effect of aspirin on the human stomach in normals: endoscopic comparison of damage produced one hour, 24 hours, and 2 weeks after administration. Scand J Gastroenterol 1981;16:211–4.
9. *Lanza FL.* A review of gastric ulcer and gastroduodenal injury in normal volunteers reciving aspirin and other non-steroidal antiinflammatory drugs. Scand J Gastroenterol 1989;24:24–31.
10. *Graham DY, Smith JL, Dobbs SM.* Gastric adaptation occurs with aspirin administration in man. Dig Dis Sci 1983;28:1–6.
11. *Laine L, Harper S, Simon T i sur.* A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a COX-2-specific inhibitor, to ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of osteoarthritis patients. Gastroenterology 1999;117: 776–83.
12. *Hawkey C, Laine L, Simon T i sur.* Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2000;43:370–7.
13. *Laine L.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Gastrointest Endosc Clin North Am 1996;6:489–504.
14. *Adebayo D, Bjarnason I.* Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? Postgrad Med J 2006;82:186–91.
15. *Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B i sur.* Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with colecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:133–41.
16. *Takeuchi K, Smale S, Premchand P i sur.* Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:157–9.
17. *Pairet M, Engelhardt G.* Distinct isoforms (COX-1 and COX-2) of cyclooxigenase: possible physiological and therapeutic implications. Fundam Clin Pharmacol 1996;10:1–17.
18. *Chenevard R, Hurlimann D, Bechir M i sur.* Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. Circulation 2003;107:405–9.
19. *Lichtenberger LM, Wang ZM, Romero JJ.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) associate with zwitterionic phospholipids: insight into the mechanism and reversal of NSAID-induced gastrointestinal injury. Nat Med 1995;1:154–8.
20. *Cryer B, Feldman M.* Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury. Gastroenterology 1999;117:17–25.
21. *Wallace JL, McKnight W, Reuter B, Vergnolle N.* NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. Gastroenterology 2000;119:706–14.
22. *Lanza FL, Royer GL, Nelson RS.* Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. N Engl J Med 1980;303:136–8.
23. *Trondstad RI, Aadland E, Holler T i sur.* Gastroscopic findings after treatment with enteric-coated and plain naproxen tablets in healthy subjects. Scand J Gastroenterol 1985;20:239–42.
24. *Silvesteein FE, Faich G, Goldstein JL i sur.* Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumathoid arthritis: the CLASS study: a randomised controlled trial. JAMA 2000;284:1247–55.
25. *Bombardier C, Laine L, Reicin A i sur.* VIGOR study group. Rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;343:1520–8.
26. *Griffin MR, Piper JM, Daughtery JR i sur.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. Ann Intern Med 1991;114:257–63.
27. *Piper JM, Ray WA, Daughtery JR i sur.* Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Intern Med 1991;114:735–40.

28. *Simon LS, Hatoum HT, Bittman RM i sur.* Risk factors for serious nonsteroidal-induced gastrointestinal complications: regression analysis of the MUCOSA trial. Fam Med 1996;28:204–10.
29. *Weil J, Langman MJS, Wainwright P i sur.* Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut 2000;46:27–31.
30. *Antiplatelet Trialists' Collaboration.* Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet treatment, I: prevention of vascular death, MI and stroke by prolonged antiplatelet agents in different categories of patients. Br Med J 1994;308:235–46.
31. *Weisman MS, Graham YD.* Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. Arch Intern Med 2002;162:2197–202.
32. *Feldman M, Shewmake K, Cryer B.* Time course inhibition of gastric and platelet COX activity vs acetilsalicylic acid in humans. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2000;279:G113–G120.
33. *Savon JJ, Allen ML, DiMarino AJ Jr i sur.* Gastrointestinal blood loss with low dose (325 mg) plain and enteric-coated aspirin administration. Am J Gastroenterol 1995;90:581–4.
34. *Hawkey CJ, Tuillasay Z, Szczepanski L.* Helicobacter pylori eradication in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs: the HELP NSAIDs study. Lancet 1998;352:1016–21.
35. *Feldman M, Cryer B, Mallat D i sur.* Role of H. pylori infection on gastroduodenal injury and gastric prostaglandin synthesis during long-term/low-dose aspirin therapy: a prospective-controlled, double-blind randomized trial. Am J Gastroenterol 2001;96:1751–7.
36. *Chan FKL, Chung SCS, Suen BY i sur.* Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N Engl J Med 2001;344: 967–73.
37. *Horvat D, Včev A, Soldo I i sur.* The results of Helicobacter pylori eradication on repeated bleeding in patients with stomach ulcer. Coll Antropol 2005;29:139–42.
38. *Raskin JB, White RH, Jaszewski R.* Misoprostol and ranitidine in the prevention of NSAID-induced ulcers: a prospective, double-blind, multicenter study. Am J Gastroenterol 1996;91:223–7.
39. *ten Wolde S, Dijkmans BA, Hermans J i sur.* High-dose ranitidine for the prevention of recurrent peptic ulcer disease in rheumatoid arthritis patients taking NSAIDs. Aliment Pharmacol Ther 1996;10:347–51.
40. *Taha AS, Hundal O, Hawkey CJ.* Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcer caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1996;34:1435–9.
41. *Yeomans ND, Tullasay Z, Juhasz L.* A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1998;338:719–26.
42. McDonald TM, Morant SV, Robinson GC. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. Br Med J 1997;315:1333–7.
43. *Walan A, Bader J, Classen M i sur.* Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. N Engl J Med 1989;320:69–75.
44. *Emery P, Zeidler H, Kvien TK i sur.* Colecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. Lancet 1999;354:2106–11.
45. *Bresalier RS, Sandler RS, Quan H i sur.* Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 2005;352:1092–102.
46. *Kearney PM, Baigent C, Godwin J i sur.* Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. Br Med J 2006;332:1302–8.
47. *McGettigan P, Henry D.* Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. JAMA. 2006;296: 1633–44.
48. *Caldwell B, Aldington S, Weatherall M i sur.* Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. J R Soc Med 2006;99:132–40.
49. *Hernandez-Diaz S, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA.* Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006;98:266–74.
50. *McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA i sur.* Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96:272–7.
51. FDA – Department of Health and Human Services. NSAID package insert labeling template. Dostupno na: http:/www.fda.Gov/cder/drug/infopage/COX2/ NSAIDRxtemplate.pdf. Pristup 24. lipnja 2005.
52. *Andersohn F, Suissa S, Garbe E.* Use of first- and second-generation cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction. Circulation 2006;113:1950–7.
53. *Fitzgerald GA.* COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. Nat Rev Drug Discov 2003;2:879–90.
54. *Schmassmann A, Peskar BM, Stettler C i sur.* Effects of inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-2 in chronic gastro-intestinal ulcer models in rats. Br J Pharmacol 1998;123:795–804.
55. *Hawkey CJ, Langman MJ.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. Gut 2003;52:600–8.
56. *Wallace JL, Reuter B, Cicala C i sur.* Novel nonsteroidal anti-inflammatory drug derivatives with markedly reduced ulcerogenic properties in the rat. Gastroenterology 1994;107:173–9.
57. *Davies NM, Roseth AG, Appleyard CB.* NO-naproxen vs naproxen: ulcerogenic, analgesis and anti-inflammatory effects. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:69–79.
58. *Kurinets A, Lichtenberger LM.* Phosphatidylcholine-associated aspirin accelerates healing of gastric ulcers in rats. Dig Dis Sci 1998;43: 786–90.
59. *Lichtenberger LM, Ulloa C, Vanous AL.* Zwitterionic phospholipids enhance aspirin's therapeutic activity as demonstrates in rodent model systems. J Pharmacol Exp Ther 1996;277:1221–7.
60. *Anand BS, Romero JJ, Sanduja SK i sur.* Phospholipid association reduces the gastric mucosal toxicity of aspirin in human subjects. Am J Gastroenterol 1999;94:1818–22.
61. *Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA i sur.* Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative metaanalysis. Br Med J 1996; 312:1563–6.
62. *Bocanegra TS, Weaver AL, Tindall EA i sur.* Diclofenac/misoprostol compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, placebo-controlled trail. Arthrotec Osteoarthritis Study Group. J Rheumatol 1998;25:1602–11.
63. *Blot WJ, McLaughlin JK.* Over the counter non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal bleeding. J Epidemiol Biostat 2000;5:137–42.
64. *Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz.* Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Epidemiology 2001;12:570–6.
65. *Itoh T.* Control of non-malignant chronic pain conditions in Japan and the possible future role of tramadol. Eur J Pain 2001;5 (Suppl. A):87–9.
66. *Scrutinio D, Cimminiello C, Marubini E i sur.* Ticlopidine versus aspirin after myocardial infarction (STAMI) trial. J Am Coll Cardiol 2001; 37:1259–65.
67. *Machraoui A, Germing A, Lindstaedt M i sur.* Efficacy and safety of ticlopidine monotherapy versus ticlopidine and aspirin after coronary artery stenting: follow-up results of a randomizes study. J Invasive Cardiol 2001;13:431–6.
68. *Berger PB, Mahaffey KW, Meier SJ i sur.* Safety and efficacy of only 2 weeks of ticlopidine therapy in patients at increased risk of coronary stent thrombosis: results from the Antiplatelet Therapy alone versus Lovenox plus Antiplatelet therapy in patients at increased risk of Stent Thrombosis (ATLAST) trial. Am Heart J 2002;143:841–6.
69. *Medina PJ, Sipols JM, George JN.* Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Curr Opinn Hematol 2001;8:286–93.
70. *Creager MA.* Results of the CAPRIE trail: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Vasc Med 1998;3:257–60.
71. *CAPRIE Steering Committee.* A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329–39.
72. *Reichenberger F, Wirtz H, Paschke R.* Clopidogrel and side effects. Cardiology 2001;96:51–2.
73. *Hallas J, Dall M, Andries A i sur.* Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. Br Med J 2006;333:726–31.
74. *Hooper L, Brown TJ, Elliott R i sur.* The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. Br Med J 2004;329:948–57.
75. *Brown TJ, Hooper L, Elliott RA i sur.* A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. Health Technol Assess 2006;10:1–183.
76. *Rostom A, Dube C, Wells G i sur.* Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2002;4:CD002296.
77. *Goldstein JL, Huang B, Amer F, Christopoulos NG.* Ulcer recurrence in high-risk patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus low-dose aspirin: results of a post HOC subanalysis. Clin Ther 2004; 26:1637–43.

Pregledi
Reviews

HIPERTENZIJA – LITERATURNI PRIKAZ DIJAGNOSTIČKOG I TERAPIJSKOG PRISTUPA U DJEČJOJ DOBI

HYPERTENSION – LITERATURE REVIEW OF DIAGNOSIS AND MANAGEMENT PROCEDURES IN CHILDHOOD

ZORA ZAKANJ*

Deskriptori: Hipertenzija – dijagnoza, liječenje

Sažetak. Hipertenzija je čest klinički problem u hitnom zbrinjavanju dječje populacije, iako samo 1% djece i adolescenata ima povišene vrijednosti arterijskog tlaka u ponavljanim mjerenjima. Hipertenzijom se smatra povišen arterijski tlak iznad 95. centile za dob, spol i visinu djeteta. Dijagnostičke su mjere usmjerene utvrđivanju stvarne vrijednosti arterijskog tlaka, identifikaciji sekundarnih uzroka hipertenzije i evaluaciji mogućih kardiovaskularnih rizika. Terapijske intervencije uključuju opće i farmakološke mjere. Cilj terapije je smanjiti sistolički i dijastolički arterijski tlak na vrijednosti ispod 90. centile za dob, spol i visinu djeteta. Održavanjem arterijskog tlaka na normalnim vrijednostima smanjuje se dugoročni kardiovaskularni morbiditet i mortalitet. Prihvaćanje smjernica za hipertenziju dječje dobi interdisciplinarni je proces, koji uključuje izradu smjernica od strane vodećih eksperata, s uključivanjem posebnosti u zbrinjavanju pacijenata na lokalnom nivou.

Descriptors: Hypertension – diagnosis, therapy

Summary. Hypertension is a common clinical problem in the emergency units in children's population, but only 1% of children and adolescents have elevated blood pressure level on repeated measurements. Established hypertension is blood pressure above 95th centile regarding children's age, gender and body height. Diagnostic procedures are aimed at establishing blood pressure levels, identifying secondary causes of hypertension and evaluating the possible cardiovascular risk factors. Therapeutic intervention includes both lifestyle changes and pharmacologic therapy. The goal of the therapy is to reduce blood pressure to levels lower than the 90th percentile for both systolic and diastolic blood pressure for children of similar age, gender and height. By reducing blood pressure to normal range, long-term cardiovascular morbidity and mortality may be reduced. The acceptance of childhood hypertension guidelines must be an interdisciplinary process, which includes regional experts to draw up recommendations specifically directed toward the management of patients at the local level.

Liječ Vjesn 2007;129:214–223

Definicija i podjela

Hipertenzija je u užem smislu bolest povišenog arterijskog tlaka (grč. *hyper* preko, više, nad; *teino* napinjati, težiti prema gore, širiti se). Definicija hipertenzije u djece i adolescenata ovisna je o normalnoj distribuciji arterijskog tlaka u zdrave djece. Do sada nisu definirane granice kojima se označava povišen arterijski tlak u djetinjstvu, već se kao referentne uzimaju centilne vrijednosti krvnog tlaka prema dobi, spolu i visini djeteta, dobivene na osnovi epidemioloških studija i velikog broja mjerenja u određenoj populaciji. U analizi dobivenih vrijednosti valja voditi računa da je arterijski tlak promjenjiva varijabla, ovisna o dnevnom ritmu, godišnjem dobu, hormonskom statusu, psihičkom stanju, budnosti i drugim vanjskim utjecajima.

Arterijski je tlak normalan ako su vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka manje od 90. centile za spol, dob i težinu djeteta. Ako je prosječan sistolički i dijastolički tlak u djeteta veći ili jednak 95. centili za spol, dob i težinu djeteta u tri ponovljena mjerenja, govori se o hipertenziji.[1]

Prema Rosneru i suradnicima, arterijski tlak ispod 90. centile za dob i spol smatra se normalnim. Arterijski je tlak između 90–95. centile (ili ≥120/80 mmHg) graničan ili tzv. prethipertenzija. Povišenje iznad 95. centile predstavlja značajno povišene vrijednosti, dok vrijednosti arterijskog tlaka iznad 99. centile označavaju teške oblike hipertenzije.[2] Takve je normative potvrdilo i istraživanje u sklopu nacionalnog edukacijskog programa o visokom tlaku (National High Blood Pressure Education Program), provedeno u Sjedinjenim Američkim Državama 1996. godine na uzorku od približno 60.000 djece.[3]

Fenomen prisutan u 10–15% djece u literaturi se susreće kao »white coat hypertension« (hipertenzija bijele kute), što se odnosi na vrijednosti tlaka >95. centile prilikom mjerenja u liječničkoj ordinaciji, uz uvjet da su izvan kliničkog ambijenta vrijednosti tlaka u djeteta manje od 90. centile.[4] Svrstavanje u neku od definiranih kategorija prema vrijednostima tlaka nužno je u dijagnostičkom i terapijskom pristupu.

Radna grupa za dijagnostiku, evaluaciju i liječenje hipertenzije u djece i adolescenata predložila je centilnu raspodjelu arterijskog tlaka prema spolu, dobi i visini djece iznad godine dana, što je prikazano tablicama 1. i 2.[5] Centilne krivulje arterijskog tlaka usklađene su s najnovijim krivuljama

* **Klinika za pedijatriju, KB »Sestre milosrdnice«** (dr. sc. Zora Zakanj, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Z. Zakanj, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Klinika za pedijatriju, Vinogradska cesta 29, 10 000 Zagreb, e-mail: zorazakanj@hotmail.com

Primljeno 17. siječnja 2006., prihvaćeno 20. travnja 2007.

Tablica – Table 1. *Centilna raspodjela arterijskog tlaka za djevojčice prema dobi i visini / Blood pressure centile for girls by age and height*

Dob / godine Age / years	Centile RR / BP centile	Sistolički tlak (mmHg) / Systolic blood pressure (mmHg) Centile visine / Centile of height							Dijastolički tlak (mmHg) / Diastolic blood pressure (mmHg) Centile visine / Centile of height						
		5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
1	50.	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90.	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95.	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99.	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50.	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90.	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95.	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99.	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50.	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	51	51
	90.	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95.	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99.	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50.	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90.	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95.	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99.	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50.	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90.	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95.	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99.	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50.	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90.	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95.	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99.	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50.	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90.	106	107	108	10	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95.	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99.	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50.	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90.	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95.	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99.	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50.	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90.	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95.	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99.	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50.	98	99	100	102	130	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90.	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95.	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99.	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50.	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90.	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95.	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99.	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50.	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90.	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95.	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99.	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50.	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90.	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95.	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99.	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50.	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90.	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95.	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99.	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50.	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90.	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95.	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99.	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50.	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90.	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95.	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99.	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50.	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90.	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95.	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99.	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

Prema National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Four Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 2004;114:555–76.

Tablica – Table 2. *Centilna raspodjela arterijskog tlaka za dječake prema dobi i visini / Blood pressure centile for boys by age and height*

Dob / godine Age / years	Centile RR / BP centile	Sistolički tlak (mmHg) / Systolic blood pressure (mmHg) Centile visine / Centile of height							Dijastolički tlak (mmHg) / Diastolic blood pressure (mmHg) Centile visine / Centile of height						
		5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
1	50.	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90.	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95.	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99.	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50.	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90.	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95.	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99.	119	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50.	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90.	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95.	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99.	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50.	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90.	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95.	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99.	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50.	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90.	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95.	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99.	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50.	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90.	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95.	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99.	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50.	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90.	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95.	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99.	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50.	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90.	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95.	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99.	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50.	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90.	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95.	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99.	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50.	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90.	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95.	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99.	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	50.	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90.	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95.	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99.	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50.	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	90.	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95.	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99.	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50.	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90.	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95.	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99.	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50.	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90.	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95.	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99.	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50.	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90.	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95.	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99.	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50.	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90.	125	126	128	130	131	133	134	78	77	78	79	80	80	81
	95.	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99.	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50.	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90.	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95.	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99.	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

Prema National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Four Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 2004;114:555–76.

rasta iz 2000. godine američkoga Nacionalnog centra za zdravstvenu statistiku.[6] Centilne krivulje tlaka za djecu mlađu od godine dana posebno su objavljene, a u procjeni hipertenzije u toj dobnoj skupini u obzir se uzimaju vrijednosti sistoličkog tlaka.[7]

Učestalost hipertenzije raste s dobi djeteta. U djetinjstvu izuzetno rijetka, u adolescenata je prevalencija 1%, u dobnoj skupini od 18 do 24 godine 10%, a u dobnoj skupini od 25 do 34 godine 15%.[8]

Općenito uzevši, na pojavu hipertenzije utječu dvije osnovne skupine rizičnih čimbenika. Jednu skupinu čine rizični čimbenici koji se ne mogu kontrolirati (tzv. zadani rizični čimbenici) u koje spadaju dob, spol, visina, rasa i nasljeđe, dok se u skupini rizičnih čimbenika koje je moguće kontrolirati (tzv. promjenjivi rizični čimbenici) kao najvažniji navode nezdravi stilovi života (neadekvatna prehrana, debljina, pušenje, izloženost stresu, upotreba lijekova, neprepoznate bolesti).

S obzirom na rasu, hipertenzija se češće javlja u djece crne rase i obično je težeg oblika.[9] Vrlo niska porodna težina djeteta također je povezana s češćom pojavom hipertenzije u odrasloj dobi.[11,12] Prema Barkerovoj hipotezi,[12] niska porodna težina indikator je restrikcije fetalnog rasta i povezuje se s brojnim kroničnim bolestima odrasle dobi (kardiovaskularne bolesti, dijabetes tipa II, metabolički sindrom i osteoporoza). Ateroskleroza, kao rizični čimbenik u nastanku hipertenzije, može početi već u dječjoj dobi, a moguće ju je prevenirati pravilnom prehranom na način primjeren djetetu. Debljina, kao globalna epidemija i u dječjoj dobi, povećava rizik od nastanka hipertenzije.[13]

Hipertenzija u ranom djetinjstvu većinom je sekundarna, odnosno poznatog uzroka i ranim otkrivanjem može se uspješnije liječiti. U adolescenciji i odrasloj dobi, arterijska hipertenzija je u 90% slučajeva nepoznata uzroka, odnosno primarna ili esencijalna, gdje je potrebno prihvaćanje zdravih životnih navika i terapija lijekovima.[14]

Na primarnu arterijsku hipertenziju danas se ne smije gledati samo kao na bolest povišenog tlaka, već se o njoj govori kao o sindromu čiji nastanak i tijek određuju brojni vanjski čimbenici, pa predstavlja primjer multifaktorske bolesti, iako su starija istraživanja postavljala hipotezu da se radi o autosomno-dominantnom nasljeđivanju.[15] Danas prevladava mišljenje da je uloga gena u prijenosu karakteristika krvnog tlaka na potomstvo mnogo složenija, a obrazac nasljeđa ne mora biti uvijek jednak. Fenomen veće učestalosti povišenoga krvnog tlaka u pojedinoj obitelji upućuje na gensku komponentu, ali se isto tako može objasniti i čimbenicima okoline koji su jednaki za sve članove iste obitelji (prekomjerni unos soli, prekomjerni unos hrane).[16]

U hipertenziji se isprepleću razni metabolički poremećaji (dislipidemije, inzulinska rezistencija i intolerancija glukoze, centralna debljina, promjene simpatičkoga živčanog sustava, promjene renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, poremećaji endotela, poremećaji koagulacije), koji ako su udruženi s određenim strukturnim promjenama, dovode do ubrzane ateroskleroze i disfunkcije ciljnih organa, pa se o ovom entitetu govori kao o hipertenzivno-aterosklerotskom sindromu.[17]

Kardiovaskularni rizik ovisan je o apsolutnim vrijednostima tlaka, gdje se posebno ističu i prate vrijednosti sistoličkog tlaka kao nezavisnog čimbenika kardiovaskularnog rizika, pa se danas i u odrasloj populaciji i u djece govori o izoliranoj sistoličkoj hipertenziji kao zasebnom entitetu. A sistolički i dijastolički tlak ne ulaze u istu kategoriju, treba se ravnati prema onoj komponenti koja ulazi u višu kategoriju.[18]

Poseban čimbenik rizika je i hiperkinetska cirkulacija, često prisutna u djece i adolescenata s izoliranom sistoličkom hipertenzijom. Hiperkinetska cirkulacija u ranom djetinjstvu trajno i opetovano smanjuje minutni volumen što je razlog značajnomu povišenju sistemskoga vaskularnog otpora u odrasloj dobi i pojavi izolirane sistoličke hipertenzije.[19]

Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije iz 1999. godine, klasifikacija arterijske hipertenzije može biti prema: visini tlaka, kliničkom stanju, oštećenju ciljnih organa i uzroku.[20]

Klasifikacija hipertenzije prema kliničkom stanju navodi blagu, umjerenu, tešku i malignu hipertenziju te izdvaja posebne entitete: izolirana sistolička hipertenzija i hipertenzivna kriza. Blaga i umjerena hipertenzija najčešće su asimptomatske i otkrivaju se slučajno. Teška hipertenzija je osim povišenih vrijednosti arterijskog tlaka povezana i s oštećenjima ciljnih organa, loše je prognoze i liječe je pedijatri po mogućnosti sa supspecijalizacijom iz dječje kardiologije i/ili nefrologije. Maligna hipertenzija nastaje najčešće zbog loše kontrole esencijalne ili renalne hipertenzije i feokromocitoma, manifestira se vrlo teškim oštećenjima ciljnih organa i zahtijeva hitno bolničko liječenje. Ovaj oblik hipertenzije ima i patološkoanatomski supstrat, karakteriziran rasprostranjenim nekrozama arteriola i hiperplazijom intime interlobularnih arterija bubrega. Hemodinamski gledano, malignu hipertenziju prati i oštećena perfuzija bubrega i drugih organa.[21] Hipertenzivna kriza obilježena je velikim gradijentom tlaka u razmjerno kratkom razdoblju, a zahtijeva specijalističko liječenje u jedinici intenzivnog liječenja.[22]

Prema oštećenju ciljnih organa, arterijska hipertenzija se dijeli u tri stadija. U prvom stadiju nema znakova oštećenja srca, bubrega ili mozga, a nalaz očne pozadine je uredan. U drugom stadiju postoji barem jedan od navedenih znakova oštećenja: hipertrofija lijeve klijetke (rendgenogram, EKG, ECHO srca), proteinurija i blaga azotemija (<176 μmol/l), generalizirano i žarišno sužene renalne arterije, te ultrazvučno ili radiološki dokazana prisutnost aterosklerotskih plakova. Treći je stadij karakteriziran simptomima i znakovima koji potječu od oštećenja srca, mozga, očne pozadine, bubrega ili krvožilnog sustava. Na očnoj pozadini javljaju se krvarenja i eksudati koji mogu biti praćeni edemom papile. U dokazivanju oštećenja bubrega važni su vrijednost serumskog kreatinina (>176 μmol/l), oligurija, anurija, edemi, proteinurija.[23]

Kao što je već spomenuto, hipertenzija se klasificira na primarnu ili esencijalnu kojoj je uzrok nepoznat, i na sekundarnu hipertenziju s poznatim uzrokom. Najčešći uzroci sekundarne hipertenzije u dječjoj dobi su:[24]

1. renalni: akutna tubularna nekroza, anafilaktoidna purpura, pijelonefritis, glomerulonefritis, hidronefroza, displastični bubreg, multicistični bubreg, refluksna nefropatija, opstrukcija uretera, tumori i traume bubrega, posttransplantacijsko oštećenje bubrega, postradijacijska oštećenja, sistemski lupus, hipervolemija, opstruktivna uropatija povezana s Crohnovom bolešću,

2. vaskularni: koarktacija aorte, lezija renalne arterije, tromboza nakon kateterizacije umbilikalne arterije, tromboza renalne atrerije, vaskulitis, arteriovenozni šant, Williamsov sindrom, Moyamoya bolest.

3. endokrini: hipertiroidizam, hiperparatiroidizam, kongenitalna adrenalna hiperplazija, Cushingov sindrom, pri-

marni aldosteronizam, feokromocitom, dijabetička nefropatija, Liddleov sindrom, Gordonov sindrom.

4. neurološki: encefalitis, poliomijelitis, Guillain-Barréov sindrom, porfirija, intrakranijalne mase, hemoragija, trauma, kvadriplegija)

5. toksični: simpatomimetici, amfetamini, fenciklidin, kortikosteroidi, ciklosporin, trovanja olovom, živom, kadmijem, klonidinom, vitaminom D.

Etiologija i patofiziologija hipertenzije

Arterijski tlak u organizmu održava se i regulira složenim međudjelovanjem živčanog, kardiovaskularnog, bubrežnog i endokrinog sustava.

Bubreg ima važnu ulogu u etiopatogenezi primarne hipertenzije, jer je u mehanizmu bubrežne regulacije krvnog tlaka najbolje izražen genski naslijeđen poremećaj koji rezultira smanjenim izlučivanjem natrija. Greška u prijenosu natrija kroz stanične membrane prisutna je i u stanicama glatke muskulature krvnih žila. Prijašnje spoznaje pretpostavljaju da je retencija soli i vode u organizmu patogenetski faktor u nastanku primarne hipertenzije, ali za tu pretpostavku nije nađen jasan dokaz, jer je bubrežna funkcija u fazi etablirane hipertenzije također poremećena zbog vazokonstrikcije. Novije se spoznaje sve više usmjeravaju prema promjenama na krvnim žilama, posebice endotelu kao hormonski vrlo bogatom organu. Hormonske promjene na endotelu krvnih žila dovode do vazospazma, tromboze i ateroskleroze. Poremećaji endotela podupiru arterijsku hipertenziju i odgovorni su za progresiju bolesti.[25]

Primarna arterijska hipertenzija je poremećaj koji je trajno prisutan, ali može mijenjati svoj karakter. U ranoj fazi, zbog greške u izlučivanju natrija i vode dolazi do porasta količine vode i soli u krvnim žilama, povećava se minutni volumen srca. Međutim, povišeni minutni volumen srca neće sam po sebi dovesti do trajnog porasta arterijskog tlaka, već do hipertenzije dolazi tek ako je povišen i periferni vaskularni otpor, do kojeg dolazi zbog aktivacije kontraregulacijskih mehanizama. Prema tome, može se reći da je arterijski tlak određen umnoškom minutnoga srčanog volumena i ukupnoga perifernog otpora. U drugoj fazi minutni volumen se normalizira, a periferni otpor ostaje povišen. U kasnoj fazi minutni volumen je snižen na oko 25%, a periferni otpor značajno povišen (oko 30%). Mehanizam nastanka i održavanja arterijske hipertenzije važan je u razumijevanju terapijskog pristupa hipertenziji.[26]

Na kratkotrajne i dugotrajne promjene krvnog tlaka u bitnoj mjeri utječe živčana ili neuralna regulacija krvnog tlaka. Ona se odvija preko baroreceptora smještenih u stijenkama aorte i karotidnih arterija te kemoreceptora koji reagiraju na promjene kemijskog sastava krvi. Podražaji iz baroreceptora i kemoreceptora pretvaraju se u električne impulse koji se provodnim živčanim nitima odašilju u autonomni živčani sustav u leđnoj moždini. Pobuđivanjem simpatičkoga živčanog sustava oslobađa se noradrenalin koji se veže za α i β-adrenergičke receptore u krvnim žilama, srcu, bubrezima i plućima pri čemu nastaju određene reakcije na razini organskih sustava. Parasimpatički živčani sustav ima suprotan učinak od simpatičkoga. Putem neurotransmitera acetilkolina usporava frekvenciju srca, smanjuje snagu srčanih kontrakcija i snižava krvni tlak.[27]

Hormonska regulacija krvnog tlaka odvija se putem više hormona koji međusobno mogu imati suprotan učinak. Učinak različitih hormona na krvni tlak ostvaruje se preko njihova djelovanja na tonus stijenke krvne žile i regulaciju volumena krvi.

Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav važan je hormonski sustav u regulaciji krvnog tlaka i održavanju homeostaze vode i elektrolita. Renin je enzim koji se stvara, pohranjuje i izlučuje iz jukstaglomerularnih stanica bubrega kao odgovor na smanjeni protok krvi kroz bubreg, smanjen volumen cirkulirajuće krvi, gubitak natrija iz organizma i smanjenje razine cirkulirajućeg angiotenzina II. Renin potiče stvaranje angiotenzina I preko angiotenzinogena koji se stvara u jetri. Pod utjecajem enzima na pretvorbu angiotenzina I (ACE) koji se sintetizira u žilnom epitelu pluća, bubrega i drugih organa, angiotenzin I prelazi u hormon angiotenzin II. Angiotenzin II je snažan arterijski vazokonstriktor, aktivira simpatikus, stimulira sekreciju vazopresina i lučenje aldosterona.[28]

Aldosteron smanjuje bubrežno izlučivanje natrija, pospješujući reapsorpciju natrija u bubrežnim kanalićima te utječe na distalni dio sabirnog tubula nefrona povećavajući reapsorpciju natrija i vode te izlučivanje kalija. Vazopresin ili antidiuretski hormon (ADH) dovodi do vazokonstrikcije, a oslobađa se kod sniženja krvnog tlaka, tijekom krvarenja, dehidracije i sl. Važan je za održavanje volumena krvi i općenito homeostaze vode u organizmu. Prostaglandini su tvari slične hormonima, ali se u pravilu luče i djeluju lokalno. Prostaglandin E2 nastaje u bubrezima i ima važnu ulogu u održavanju krvnog tlaka. Učinak prostaglandina suprotan je učinku ANG II, a djelovanje mu se očituje u dilataciji perifernih krvnih žila, povećanom izlučivanja natrija i vode te smanjenom učinku angiotenzina II na oslobađanje ADH.[29]

Usklađenost neurohormonskih mehanizama s kardiovaskularnim sustavom nužna je za normalnu funkciju srca i krvnih žila. Stanja koja dovode do trajne ili poremećene neurohormonske aktivacije uz prevagu renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i simpatikusa pokreću u kardiovaskularnom sustavu niz složenih molekularnih reakcija koje dovode do degenerativnih promjena u strukturama srca i stijenkama krvnih žila. Ovaj se proces naziva remodeliranjem i njegovo je razumijevanje ključno za odabir optimalnog liječenja u bolesnika u kojih postoje prepoznatljivi znakovi remodeliranja (npr. degeneracija stijenka srca i proširenje srčanih šupljina).[30]

Kada se govori o proširenju srčanih šupljina, posebno je važna hipertrofija lijeve klijetke kao znak oštećenja ciljnog organa u veće djece s primarnom hipertenzijom, s prevalencijom od 30 do 70% i u korelaciji s vrijednostima sistoličkoga krvnog tlaka. Sistolički krvni tlak značajno povećava indeks mase lijeve klijetke (masa lijeve klijetke u odnosu na visinu).[31] Stoga je prevencija hipertrofije lijeve klijetke prioritet u praćenju bolesnika s hipertenzijom.

Kliničke manifestacije hipertenzije

Simptomi vezani uz hipertenziju ovise o stupnju bolesti. Prvi korak u uspješnoj dijagnostici hipertenzije je pažljivo uzimanje anamneze pri čemu se treba usredotočiti na važna pitanja koja će voditi liječnika prema mogućim, posebno sekundarnim uzrocima hipertenzije. Pozitivna obiteljska anamneza u smislu hipertenzije, preeklampsije, toksemije, bubrežnih bolesti i tumora može upućivati na esencijalnu hipertenziju, nasljedne endokrine ili bubrežne bolesti (npr. familijarni feokromocitom s multiplom endokrinom adenopatijom). Treba posebno analizirati anamnezu novorođenačke dobi, jer je niska porodna težina češće povezana s

povišenim arterijskim tlakom. Upotreba umbilikalnog katetera upućuje na potrebu evaluacije bubrežne vaskularizacije, strukture i funkcije bubrega. U anamnezi je važno obratiti pažnju na glavobolju, vrtoglavicu, epistaksu, teškoće vida, bol u trbuhu, dizurične tegobe, enurezu, pojavu edema lica ili periferije, znojenje, palpitacije i mišićnu slabost, kao češće nespecifične prateće simptome hipertenzije.

U djece s graničnom ili blagom hipertenzijom u mirovanju je prisutna tahikardija, povećana je ejekcijska frakcija lijeve klijetke, povećana potrošnja kisika i protok krvi kroz tkiva. Za vrijeme fizičke aktivnosti takve djece minutni volumen srca je normalan ili nešto niži, a periferni vaskularni otpor je razmjerno povišen. Emocionalni stres u takve djece dovodi do vazokonstrikcije u koži, području splanhnikusa i bubrega s istodobnom vazodilatacijom u skeletnim mišićima, što nalikuje na reakciju obrane. Duljim trajanjem hipertenzije dolazi do promjene hemodinamskog obrasca, odnosno periferni vaskularni otpor se progresivno povećava, a minutni volumen smanjuje. Do povišenja perifernog otpora dolazi zbog adaptivnih strukturnih promjena kardiovaskularnog sustava, sa zadebljanjem stijenke arteriola i lijevog ventrikula.[32]

Osim o stupnju bolesti, simptomi hipertenzije su ovisni i o dobi djeteta. Dojenčad i mala djeca s hipertenzijom su jako razdražljiva, često se bude tijekom noći zbog porasta tlaka, mogu povraćati i slabije napreduju. Starija se djeca brzo umaraju, gube volju za igru i školu, razdražljiva su, mogu imati glavobolje, omaglice, smetnje vida ili epistakse, a nerijetko i paralizu n. facialisa.[33]

Ako se hipertenzija ne liječi, dolazi do značajnijeg zastoja u rastu, poliurije i polidipsije, s posebno opasnim nastupom hipertenzivne krize. Hipertenzivna kriza podrazumijeva visoke vrijednosti krvnog tlaka udružene sa znakovima oštećenja vaskularnog sustava bubrega, srca i mozga, a manifestira se jakom glavoboljom, poremećajima vida koji mogu progredirati do sljepoće, nemirom, bolima u prsima, dispnejom, boli u trbuhu, mučninom i povraćanjem. Može se javiti i hipertenzivna encefalopatija koja se klinički očituje konvulzijama, neurološkim ispadima, parezom facijalnog živca, kortikalnom sljepoćom i progresivnim poremećajem svijesti. Kardiološki znakovi hipertenzivne krize su kardiomegalija, dekompenzacija srca, zatajenje lijeve klijetke i plućni edem. U patogenezi hipertenzivne krize posebna se pažnja pridaje renin-angiotenzinskom sistemu, kao i produktima oksidativnog stresa koji oštećuju funkciju endotela.[34]

Hipertenzivna kriza najčešće se susreće u djece s poststreptokoknim glomerulonefritisom, akutnom i kroničnom bubrežnom insuficijencijom, stenozom renalne arterije te kod koarktacije aorte.[35]

U kliničkom pregledu djeteta s hipertenzijom potrebno je obratiti pažnju na opće, kardiovaskularne, neurološke simptome i pregled abdomena. U općoj simptomatologiji važno je zamijetiti boju kože (bljedilo ili naglo crvenilo), znojenje, hiperpigmentacije na koži (neurofibromatoza), hirzutizam i izraz lica (Cushingov sindrom), rast djeteta (Turnerov sindrom), veličinu i izgled štitne žlijezde (hipotireoza ili hipertireoza).

U evaluaciji simptomatologije djeteta s hipertenzijom nuždan je detaljan kardiološki pregled, od inspekcije prsnog koša do palpacije, perkusije i auskultacije prekordija i područja bubrežnih loža, a radi orijentacije o veličini srca, frekvenciji, ritmu i šumovima te načinu disanja. U sklopu pregleda treba detaljno palpirati abdomen radi otkrivanja hepatomegalije ili prisutnosti patoloških masa koje su povezane s hipertenzijom (Wilmsov tumor, neuroblastom, feokromocitom, policistični bubrezi).[36]

Dijagnostički postupci u otkrivanju hipertenzije dječje dobi

U dijagnostici hipertenzije osim anamnestičkih podataka, nezaobilazan je detaljan klinički pregled s mjerenjem tlaka, na što se prema potrebi i indikaciji nadovezuju ciljani laboratorijski nalazi i posebni dijagnostički testovi.

Mjerenje arterijskog tlaka

Suvremene smjernice za hipertenziju u djece ističu osnovni postulat za sve pedijatre bez obzira na kojoj razini zdravstvene zaštite skrbe o djeci mjerenje arterijskog tlaka treba biti obvezan sastavni dio sistematskog pregleda svakog djeteta iznad treće godine života, preferirajući auskultacijsku metodu s odgovarajućom veličinom manšete.[37]

U djece mlađe od tri godine obvezno je mjerenje i kontrola arterijskog tlaka ako postoji anamneza o prematuritetu, niskoj porodnoj težini, neonatalnim komplikacijama koje su zahtijevale intenzivnu skrb, kongenitalna srčana greška, recidivi urinarnih infekcija, hematurija i proteinurija, bilo koja nefrološka bolest ili kongenitalna malformacija, pozitivna obiteljska anamneza za bubrežne bolesti, transplantacija solidnih organa, maligna bolest i stanje nakon transplantacije koštane srži, uzimanje lijekova koji djeluju na povišenje tlaka, sistemske bolesti povezane s hipertenzijom te povišen intrakranijalni tlak.[38]

Prije više od stotinu godina, otkako je u medicinskom časopisu Gazzeta Medica di Torino objavljen članak Scipioina Riva-Roccija, metoda mjerenja krvnog tlaka živinim manometrom je do današnjih dana najbolji i najjednostavniji način procjene vrijednosti krvnog tlaka.[39] Auskultacijske fenomene koji se čuju prilikom mjerenja krvnog tlaka prvi je opisao Nikolai Sergeyevich Korotkoff, pa se prema autoru nazivaju Korotkovljevi tonovi. Izmjerena vrijednost tlaka ovisna je o psihičkom stanju djeteta, položaju ruke, veličini manšete i subjektivnim zapažanjima osobe koja mjeri tlak, odnosno pravilnom slušanju Korotkovljevih tonova.

Prije mjerenja tlaka treba uzeti podatke o eventualnom uzimanju stimulirajućih lijekova, hrane ili pića u djeteta, a dijete treba umiriti ohrabrujućim razgovorom najmanje pet minuta prije mjerenja. U rutinskom mjerenju savjetuje se mjerenje tlaka na desnoj ruci koja treba biti naslonjena na

Tablica 3. *Preporučene dimenzije manšeta za mjerenje arterijskog tlaka u djece*
Table 3. *Recommended dimensions for blood pressure cuff bladders*

Dob djeteta / Children's age	Širina / Width (cm)	Duljina / Lenght (cm)	Maksimalni opseg nadlaktice / Maximum arm circumference (cm)
Novorođenče / Newborn	4	8	10
Dojenče / Infant	6	12	15
Mališan / Toddler	9	18	22
Školsko dijete / School child	10	24	26
Adolescent / Adolescence	13	30	34

Prema: Ostchega Y, Prineas RJ, Paulose-Ram R, Grim CM, Willard G, Collins D. National Healh and Nutrition Examination survey 1999–2000: effect of observer training and protocol standardisation on reducing blood pressure measurement error. J Clin Epidemiol 2003;56:768–74.

podlogu, obje noge trebaju biti na podu, a desna ruka u razini srca. Iznimka je prvo mjerenje tlaka, kada bi ga trebalo izmjeriti na obje ruke, u stojećem i sjedećem položaju te barem na jednoj nozi. U djece je posebno važno da manšeta bude toliko široka da prekrije najmanje dvije trećine nadlaktice.[40]

Važan element smanjivanja grešaka kod mjerenja tlaka u djece je odabir odgovarajuće veličine manšete. Na tablici 3. prikazane su preporučene veličine manšeta prema dobi djeteta.[41]

Prilikom mjerenja manšeta se napuhava sve dok se ne izgubi puls radijalne arterije, nakon čega se ispušta zrak iz manšete. Ponovna pojava pulsa je vrijednost sistoličkoga krvnog tlaka (1. Korotkovljev ton), odnosno vrijednost tlaka u arterijama tijekom sistole kada se krv istiskuje iz lijeve klijetke u aortu. Potpuni prestanak tonova je vrijednost dijastoličkog tlaka (5. Korotkovljev ton), odnosno tlaka u arterijama za vrijeme dijastole u kojoj se klijetke pune krvlju. Budući da u fazi dijastole mišićna crpka miruje, tlak je u arterijama niži, pa su i vrijednosti dijastoličkog tlaka niže od sistoličkoga. Najčešće greške prilikom mjerenja krvnog tlaka su neodgovarajuća manšeta, teškoće u slušanju Korotkovljevih tonova, nemir djeteta, napuhavanje manšete na manje od 20 mmHg iznad palpatornoga sistoličkog tlaka, ispuštanje zraka iz manšete brže od 5 mmHg/s i ponavljanje mjerenja bez prethodnoga potpunog istiskivanja zraka iz manšete.[42]

Kod ultrazvučne doplerske tehnike na arteriju se postavlja ultrazvučna sonda koja prati pokret krvi u arteriji i konvertira ga u zvučni signal. Ako nije dostupna nijedna od navedenih metoda, srednji arterijski tlak u dojenčadi može se izmjeriti *flush* metodom tako da se manšeta tlakomjera stavi iznad ručnog ili skočnog zgloba, a šaka ili stopalo komprimiraju elastičnim zavojem. Manšeta se napuše iznad 200 mmHg, nakon čega se uklanja kompresija i polako ispušta zrak iz manšete do točke kada se anemizirano područje ne reperfundira, što označava sredinu između sistoličkog i dijastoličkog tlaka.[43]

Danas raspolažemo i preciznim metodama koje mogu skratiti dijagnostički postupak i dati kvalitetan i sveobuhvatan uvid u kretanje arterijskog tlaka u djeteta. To se posebno odnosi na kontinuirano automatsko 24-satno mjerenje arterijskog tlaka (ambulatory blood pressure monitoring). Ovakav način praćenja krvnog tlaka ne sputava dijete u njegovim uobičajenim svakodnevnim aktivnostima i pruža objektivniju sliku stvarnog života djeteta, često različitu od one koja se viđa u ambulanti. Stoga je u djece i adolescenata ova metoda posebno korisna u razlučivanju tranzitornih od trajnih povišenja krvnog tlaka.[44]

Laboratorijska dijagnostika u djece s hipertenzijom

Laboratorijska obrada hipertenzije ovisna je o stupnju hipertenzije i treba je provoditi postepeno, ovisno o nalazima prethodne obrade. Od rutinskih laboratorijskih pretraga potrebno je učiniti kompletnu krvnu sliku, biokemijski pregled urina, urinokulturu, razinu glukoze u krvi, ureju, kreatinin, lipidogram, elektrolite, acidobazni status. U cilju traganja za sideropeničnom anemijom potrebno je odrediti razinu serumskog željeza, UIBC, TIBC, feritin i retikulocite. Među hormonalnim pretragama određuju se razina hormona štitnjače, koncentracija vanil-mandelične kiseline i katekolamina u urinu, akivnost renina i koncentracija serumskog aldosterona.[45]

Nezaobilazne pretrage u obradi hipertenzije su EKG, rendgenogram srca i pluća te ehokardiografski nalaz srca. Prema preporukama za obradu hipertenzije iz 1997. godine, u početne pretrage hipertenzije ubrajaju se i UZ abdomena, pregled očne pozadine i $^{99}Tc^{m}$-DMSA scintigrafija bubrega.[46] Prema navedenim preporukama, u obradi hipertenzije izvode se i selekcionirane pretrage kao što su ekskrecijska urografija, mikcijska cistoureterografija, renalna angiografija ili digitalna suptrakcijska angiografija, selektivni renin iz renalnih vena, kompjutorizirana tomografija i biopsija bubrega.

Liječenje hipertenzije u djece

Terapijski pristup hipertenziji u dječjoj dobi vrlo je složen, a podrazumijeva opće mjere, medikamentno liječenje, kirurški pristup kod posebnih indikacija te specifično liječenje nekih oblika hipertenzije. Česta neslaganja oko kriterija klasifikacije tlaka i liječenja, prije započinjanja terapije nameću pitanje potrebe i načina liječenja hipertenzije, pri čemu uvijek valja imati na umu činjenicu da se ne liječi simptom (povišena vrijednost tlaka), već bolesnik. Činjenice oko provođenja terapije nisu toliko sporne kod jasno povišenih vrijednosti tlaka, a mimoilaženja su posebno izražena pri blažim stupnjevima povišenog tlaka.[47]

Cilj terapijskih postupaka je smanjiti i održavati vrijednosti i sistoličkog i dijastoličkoga krvnog tlaka ispod 90. centile za dob, spol i visinu djeteta. Stoga se pri uvođenju i odabiru terapije hipertenzije, posebno u djeteta kojeg je organizam u rastu i razvoju, treba posebno pomno procijeniti kratkotrajnu i dugotrajnu korist u odnosu na neželjene nuspojave i komplikacije terapijskih postupaka. Općenito uzevši, mjere liječenja hipertenzije u djece su nefarmakološke (opće) i farmakološke (medikamentne).

Nefarmakološke (opće) mjere liječenja hipertenzije u djece

Ova grupa mjera primjenjuje se kod blažih oblika hipertenzije, ali i kao sastavni dio liječenja ostalih oblika hipertenzije, bez obzira na simptome i vrijednosti krvnog tlaka, s obzirom na to da je liječenje hipertenzije složen postupak koji prije svega zadire u promjenu načina života i prihvaćanje zdravih stilova života. Ovi su postupci vrlo korisni već i kod sumnje na povišene vrijednosti krvnog tlaka, kao i kod tranzitornih oblika hipertenzije. Dijetetsko-higijenski režim odnosi se na ograničavanje unosa soli (natrija) u prehrani na 1,2 g za djecu od 4 do 8. godine života te na 1,5 g za veću djecu.[48] U adolescenata treba ograničiti unos kave, alkohola i duhana.[49]

Savjetuje se redovita i zdrava prehrana i briga o održavanju primjerene tjelesne težine. Prehrana s niskim udjelom zasićenih masti i kolesterola te s puno ostataka, kombinirana sa svakodnevnom blažom tjelesnom aktivnošću, dovodi do značajnijeg smanjenja vrijednosti serumskih lipida i kolesterola, a smanjen je indeks tjelesne mase i pojava debljine. Navedeni postupci umanjuju rizik od nastanka i progresije ateroskleroze i mogućih kliničkih sekvela. Smanjenje tjelesne mase već za 5% pokazuje značajan pad i normalizaciju vrijednosti krvnog tlaka.[50]

U djece s hipertenzijom tjelesna je aktivnost poželjna, izuzev natjecateljske sportove. Američka akademija za pedijatriju preporučuje kod djece sportaša, posebno atletičara koji ne mogu prekinuti natjecateljske sportove da ih mogu nastaviti i dalje ako se povišene vrijednosti krvnog tlaka kreću unutar 95–98. centile, s redovitim kontrolama najmanje svaka dva mjeseca radi sprečavanja egzacerbacije hipertenzije. Kod sportaša s težim oblicima hipretenzije treba prekinuti natjecanja i provoditi svakodnevne statičke vježbe i adekvatne treninge sve dok se tlak ne normalizira i isključi

mogućnost oštećenja organa u sklopu hipertenzije.[51] U djece koja se ne bave sportom korisne su svakodnevne aerobne vježbe i šetnja.

Farmakološke (medikamentne) mjere liječenja hipertenzije u djece

Farmakološko liječenje hipertenzije u djece preporučuje se ako se radi o sekundarnoj hipertenziji koja nije pokazala odgovor na primjenu nefarmakoloških metoda, u slučaju simptomatske hipertenzije te oštećenja ciljnih organa zbog povišenog tlaka. Liječenje uvijek valja započeti jednim lijekom u najnižoj dozi koja se postepeno povisuje do postizanja regulacije krvnog tlaka, obično u razmacima od dva do tri tjedna, koliko je potrebno da lijek postigne optimalni učinak. U pedijatrijskoj praksi preferiraju se ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala i diuretici.[52]

Inhibitori enzima konverzije angiotenzina ACE inhibitori

Djelovanje ove skupine lijekova (enalapril, kaptopril, fosinopril, lisinopril, benazepril) zasniva se na inhibiranju konverzije angiotenzina I u aktivni angiotenzin II, a utječe i na metabolizam bradikinina. Pod utjecajem ACE inhibitora zaustavljeno je stvaranje angiotenzina II koji ima hipertenzivni učinak, a povećana je koncentracija bradikinina s vazodilatacijskim hipotenzivnim učinkom. Često se propisuju u liječenju hipertenzije zbog malog broja nuspojava i nekih povoljnih učinaka. U prevenciji konstrikcije eferentne arteriole glomerula ACE inhibitori snižuju intraglomerularni tlak i tako ostvaruju protektivni učinak u djece s renalnom bolešću. Akutna primjena ACE inhibitora najdjelotvornija je u djece s povišenim reninom, a pri dugotrajnoj primjeni gubi se ovisnost o reninu i ACE inhibitori postaju djelotvorni i u svih ostalih oblika hipertenzije. Nuspojave vezane uz primjenu ACE inhibitora jesu angioedem, proteinurija i neutropenija, a najčešća nuspojava je suhi kašalj koji se javlja zbog nakupljanja bradikinina i prostaglandina u plućima. Važno je spomenuti da iako ACE inhibitori nisu izravno teratogeni, uzrokuju kasnije oštećenje fetusa zbog fetalne hipotenzije, što u fetusa dovodi do oligohidramniona, pulmonalne displazije, renalne tubularne displazije i postpartalne anurije, pa su kontraindicirani u trudnoći.[53]

Blokatori angiotenzinskih receptora

Angiotenzinski (AT1) receptori smješteni su u krvnim žilama, miokardu, bubrezima, zoni glomerulozi nadbubrežne žlijezde i u mozgu. U pedijatriji se najčešće rabe losartan i irbesatan. Aktivni metaboliti ovih lijekova imaju vrlo velik afinitet za AT1-receptore i dulje poluvrijeme eliminacije, pa se doziraju jedanput na dan. Zbog onemogućavanja fiziološke uloge angiotenzina II, nuspojave ovih lijekova su hipotenzija, hiperkaliemija i smanjenje bubrežne funkcije. Za razliku od ACE inhibitora, ovi lijekovi ne dovode do porasta kinina, pa nema takvih nuspojava (kašalj, angioedem, urtikarija).[54]

Blokatori adrenergičkih receptora

Lijekovi ove skupine vrlo su snažni antihipertenzivi čiji učinak nastaje zbog onemogućavanja funkcije perifernog simpatikusa, pa se može reći da uzrokuju reverzibilnu farmakološku simpatektomiju. Razlikuju se blokatori α-adrenergičkih receptora i blokatori β-adrenergičkih receptora. α1-adrenergički receptori smješteni su na glatkim mišićima krvnih žila, a preko njih se ostvaruje simpatička vazokonstrikcija, dok se α2-adrenergički receptori nalaze na završecima adrenergičkih neurona. Upotreba alfa-blokatora je u ljudi, posebno djece, relativno ograničena, jer su simpatički refleksi koji se ostvaruju preko tih receptora prijeko potrebni za čovjeka kao uspravno biće, odnosno za kompenzaciju ortostatskog pada tlaka i njegovih stalnih promjena.[55] U djece se najčešće primjenjuje labetalol.

Beta-blokatori (atenolol, propranolol) vrlo se često propisuju u liječenju hipertenzije, a rabe se i u liječenju aritmija i drugih bolesti. Stimulacija β-receptora u organizmu dovodi do povećanja frekvencije, kontraktilnosti i provodljivosti srca, dilatacije glatkih mišića krvnih žila, dilatacije glatkih mišića maternice i porasta sekrecije renina, vazopresina i amilaza. Beta-blokatori se ne smiju davati u bolesnika s bronhalnom astmom jer se povećava bronhokonstrikcijsko djelovanje acetilkolina i histamina. Oprezno ih valja davati u bolesnika sa šećernom bolešću, jer utječu na koncentraciju inzulina u plazmi.[56]

Blokatori kalcijevih kanala

Ovi se lijekovi vežu na kalcijeve kanale u staničnoj membrani i onemogućuju ulazak kalcija u stanicu. Koncentracija iona kalcija veća je izvan stanice te postoji tendencija njegova ulaska u stanicu. Zbog porasta koncentracije intracelularnog kalcija dolazi do kontrakcije glatkih, poprečnoprugastih i srčanog mišića, pri čemu se u žljezdanim i živčanim stanicama luče hormoni i neurotransmitori.

Glavni predstavnici blokatora kalcijevih kanala su amlodipin, verapamil, diltiazem i nifedipin. Osnovno djelovanje verapamila zasniva se na blokiranju ulaska kalcija u stanice SA i AV čvora, pa se najčešće rabi kao antiaritmik, ali djeluje i kao koronarni vazodilatator i antihipertenziv. Istodobna primjena s beta-blokatorima dovodi do povećanog učinka n. vagusa, pa se povećava opasnost od bradikardije, poremećaja provođenja i asistolije.[57]

Diuretici

Upotreba diuretika u snižavanju krvnog tlaka osniva se na povećanom izlučivanju urina, odnosno ekskreciji vode i natrija. S obzirom na to da diuretici mogu dovesti do dehidracije i hipokaliemije, trebaju se s posebnim oprezom primjenjivati u djece koja se intenzivno bave sportom i pojačano se znoje čime dodatno gube vodu i natrij.[58]

U liječenju blage hipertenzije rabe se tiazidski diuretici (hidroklortiazid). Kod poremećene bubrežne funkcije ili u težim oblicima hipertenzije, koristi se diuretik Henleove petlje furosemid. Najvažnija nuspojava diuretika je hipokaliemija koja može dovesti do srčane artimije, ali je gubitak kalija obično manji i javlja se većinom u početku liječenja. Stoga, ako je potrebno, uz navedene diuretike može se upotrijebiti i neki diuretik koji čuva kalij, iz skupine spironolaktona. Novija istraživanja u pacijenata koji godinama uzimaju diuretike pokazuju da je u njih znatno smanjena opasnost od cerebrovaskularnog inzulta i infarkta miokarda, a primijećeno je i njihovo preventivno djelovanje u smislu sprečavanja hipertrofije lijeve klijetke.[59]

Budućnost praćenja djece s hipertenzijom – prevencija i multidisciplinarni pristup

Preventivne mjere protiv hipertenzije u širem kontekstu počinju već intrauterino, brigom o zdravom potomstvu i izbjegavanju lijekova i ostalih štetnih utjecaja koji mogu uzro-

kovati bolesti i oštećenja kardiovaskularnog sustava djeteta. Osiguravanje uvjeta za urednu trudnoću i porod, uz prevenciju niske porodne težine djeteta te osiguravanje kvalitetne perinatalne i neonatalne skrbi predmetom su brojnih rasprava i dokaza da su intrauterina, perinatalna i neonatalna zbivanja u značajnoj povezanosti s kasnijim visokim vrijednostima arterijskog tlaka.[60]

U praksi se u nas i u svijetu još uvijek primjećuje nedovoljna briga mjerenju i registriranju vrijednosti krvnog tlaka u djetinjstvu, jer se smatra da je hipertenzija bolest odrasle dobi. Preventivni programi stoga nastoje potaknuti pedijatre i liječnike koji se brinu za djecu da barem jedanput na godinu, tijekom obaveznoga sistematskog pregleda izmjere i upišu vrijednost krvnog tlaka u dokumentaciju o praćenju djece, što bi trebala postati obveza za svako dijete iznad treće godine života. Koncept Zdravstvene knjižice djeteta u Republici Hrvatskoj, između ostalih praćenja, predviđa i redovito praćenje arterijskog tlaka u djetinjstvu.[61]

Tijekom života valja promicati i provoditi zdrave stilove života koji podrazumijevaju zdravu i umjerenu prehranu, redovitu i umjerenu tjelesnu aktivnost, izbjegavanje pušenja i alkohola te drugih ovisnosti.

Djeca s graničnim vrijednostima arterijskog tlaka, a posebno djeca koja se liječe od hipertenzije, trebala bi voditi svakodnevne zabilješke o vrijednostima tlaka (dnevnik tlaka), kako bi se na vrijeme uočila odstupanja i poduzele potrebne mjere prevencije ili liječenja. Svakodnevnim mjerenjem tlaka dijete se upoznaje s prirodom svoje bolesti i olakšava terapijski pristup kontroli bolesti.[62]

S obzirom na uzroke, dijagnostiku, a posebno na terapijski pristup hipertenziji dječje dobi, važno je ovom problemu pristupiti multidisciplinarno. Protokoli dijagnostike i liječenja hipertenzije vrlo su različiti, a i oni koji se trenutačno primjenjuju ističu teškoće u preporuci jedinstvenih smjernica te zagovaraju individualni pristup.[1,3,5] Bez obzira na individualni pristup, uvođenje kliničkih smjernica treba zagovarati, jer one predstavljaju osnovu i poticaj kliničarima u donošenju odluka u svakodnevnoj praksi te omogućavaju kritičke pristupe rješavanju ovog problema i unaprjeđenju skrbi za djecu s hipertenzijom.

Prvi korak multidisciplinarnog pristupa hipertenziji na lokalnom nivou je uspješno provođenje okvirnih jedinstvenih principa, koji počinju uvođenjem prihvaćenih preporuka u edukacijske programe i svakodnevni praktični rad. Provođenje mjera zahtijeva uključivanje svih stručnjaka užeg područja, od državne do individualne razine.

LITERATURA

1. *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR i sur.* The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003;289: 2560–72.
2. *Rosner B, Prineas RJ, Loggie JMH, Daniels SR.* Blood pressure nomograms for children and adolescents by height, sex and age in the United States. J Pediatr 1993;123:871–86.
3. *Falkner B, Daniels SR, Horan MJ i sur.* Update on the Task Force Report (1987) on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a Working Group Report from the National High Blood Pressure Education Program. Pediatrics 1996;98:649–58.
4. *Stergiou GS, Yiannes NJ, Rarra VC, Alamara CV.* White coat hypertension and masked hypertension in children. Blood Press Monit 2005; 10:297–300.
5. *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents.* The Four Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 2004;114:555–76.
6. *Centres for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics.* 2000 CDC growth charts: United States. Avaiable at: www.cdc.gov/growthcharts. Ožujak 2004.
7. *Task Force on Blood Pressure Control in Children.* Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-1987. National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda. Pediatrics 1987;79:1–25.
8. *Nawrot TS, Hoppenbrouwers K, Den Hond E, Fagard RH, Staesen JA.* Prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, smoking and overweight in older Belgian adolescent. Eur J Public Health 2004;14:361–5.
9. *Flack JM, Peters R, Mehra VC i sur.* Hypertension in special populations. Cardiol Clin 2002;20:303–19.
10. *Hemachandra AH, Klebanoff MA, Duggan AK, Hardy JB, Furth SL.* The association between intrauterine growth restriction in the full-term infant and high blood pressure at age 7 years: results from the Collaborative Perinatal Project. Int J Epidemiol 2006;35:871–7.
11. *Zakanj Z, Miletić T.* Utjecaj porodne težine i kasnije mase djeteta na pojavu hipertenzije u odrasloj dobi. Gynaecol Perinatol 2002;11:119–22.
12. *Barker DJ.* Childhood causes of adult diseases. Arch Dis Child 1988; 63:867–9.
13. *Schiel R, Beltschikov W, Kramer G, Stein G.* Overweight, obesity and elevated blood pressure in children and adolescents. Eur J Med Res 2006;11:97–101.
14. *Sardenga KM.* Hypertension in teens. Contemp Pediatr 1996;13:96–112.
15. *McKusick.* Mendelian inheritance in man, 6. izd. Baltimore: John Hopkins University Press; 1983, str. 292–3.
16. *Tomaszewski M, Zimmerli L, Charchar FJ, Dominiszczak AF.* Genetic information in the diagnosis and treatment of hypertension. Curr Hypertens Rep 2006;8:309–16.
17. *Singh GK.* Metabolic syndrome in children and adolescents. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2006;8:403–13.
18. *Sorof JM.* Prevalence and consequence of systolic hypertension in children. Am J Hypertens 2002;15:57–60.
19. *Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K i sur.* Isolated systolic hypertension, obesity and hyperkinetic hemodinamic states in children. J Pediatr 2002;140:660–6.
20. *Moser M.* World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension do these differ from the U.S. recommendations? Which guidelines should be practicing physician follow? J Clin Hypertens 1999;1:48–54.
21. *Luma GB, Spiotta RT.* Hypertension in children and adolescents. Am Fam Physician 2006;73:1558–68.
22. Patel HP, Mitsnefes M. Advances in the pathogenesis and management of hypertensive crisis. Curr Opin Pediatr 2005;17:210–4.
23. *Antoniewicz J, Litwin M, Daszkoska J i sur.* Target organ damage in children with newly diagnosed and untreated essential hypertension. Przegl Lek 2006:63(3):101–6.
24. *Nehal US, Ingelfinger JR.* Pediatric hypertension: recent literature. Curr Opin Pediatr 2002;14:189–96.
25. *Benchetrit S, Green J, Katz D i sur.* Early endotelial dysfunction following renal mass reduction in rats. Eur J Clin Invest 2003;33:26–33.
26. *Fernandes E, McCrindle BW.* Diagnosis and treatment of hypertension in children and adolescents. Can J Cardiol 2000;16:801–11.
27. *Grisk O, Rettig R.* Interactions between the sympathetic nervous system and the kidneys in arterial hypertension. Cardiovasc Res 2004;6:238–46.
28. *Gerc V.* Role of angiotensin II antagonist in the treatment of hypertension. Med Arh 2002;56:167–73.
29. *Susanna R Jr, Chew P, Kitazawa Y.* Current status of prostaglandin therapy: latanoprost and unoprostone. Surv Ophthalmol 2002;47:97–104.
30. *Kenchaiah S, Pfeffer MA.* Cardiac remodeling in systemic hypertension. Med Clin North Am 2004;88:115–30.
31. *Sorof JM, Cardwell G, Franco K i sur.* Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. Hypertension 2002;39:903–8.
32. *Salamon R.* Hypertension in children. Presse Med 2006;35:1072–6.
33. *Mitsefens MM.* Hypertension in children and adolescents. Pediatr Clin North Am 2006;53:493–512.
34. *Pathel HP, Mitsnefes M.* Advances in the pathogenesis and managemant of hypertensive crisis. Curr Opin Pediatr 2005;17:210–4.
35. *Sapolnik R.* Hypertensive crisis. J Pediatr 1999;75:207–13.
36. *Croix B, Feig DI.* Childhood hypertension is not silent disease. Pediatr Nephrol 2006;21:527–32.
37. *Kennedy SE, Mackie FE, Rosenberg AR, Craig E, Kainer G.* Agreement on reporting of ambulatory blood pressure monitoring in children. Pediatr Nephrol 2005;20:1776–8.
38. *Jones DW, Appel LJ, Sheps SG, Roccella EJ, Lenfant C.* Measuring blood pressure acurately: new and persistent callenges. JAMA 2003; 289:1027–30.
39. *Riva-Rocci Scipione.* Un novo sfingomanometro. Gazzeta Medica di Torino 1896;47:50.
40. *Mattoo TK.* Arm cuff measurement of blood pressure. Am J Hypertens 2002;15:67–8.
41. *Ostchega Y, Prineas RJ, Paulose-Ram R, Grim CM, Willard G, Collins D.* National health and nutrition examination survey 1999–2000:effect of observer training and protocol standardisation on reducing blood pressure measurement error. J Clin Epidemiol 2003;56:768–774.

42. *Arafat M, Mattoo TK.* Measurement of blood pressure in children: recommendations and perceptions on cuff selection. Pediatrics 1999; 104:30.
43. *Woroniecki RP, Flynn JT.* How are hypertensive children evaluated and managed. A survey of North American pediatric nephrologist. Pediatr Nephrol 2005;20:791–7.
44. *Lurbe E, Redon J.* Reproducibility and validity of ambulatory blood pressure monitoring in children. Am J Hypertens 2002;15:69–73.
45. *Daniels SR.* The diagnosis of hypertension in childen: an update. Pediatrics 1997;18:131–5.
46. *Lauer RM, Mahoney LT, Clar WB.* Tracking of blood pressure during childhood: The Muscatine Study. U: Scharer K, Rascher W, Ganten D, Laaser U, ur. Proceedings of the Second International Symposium on Hypertension in Children. Pediatr Nephrol 1997;1:50–8.
47. *Bertomeu Martinez V.* Clinical practice guidelines for hypertension 2003. Do they clarify or confuse? Rev Esp Cardiol 2003;56:940–3.
48. *Falkner B, Michel S.* Blood pressure response to sodium children and adolescents. Am J Clin Nutr 1997;65:618–21.
49. *Pappadis SL, Somers MJG.* Hypertension in adolescents: a review of diagnosis and management. Curr Opin Pediatr 2003;15:370–8.
50. *Daniels SR.* Cardiovascular sequelae of childhood hypertension. Am J Hypertens 2002;15:61–3.
51. *American Academy of Pediatrics Committee on Sports medicine and Fitness:* Athletic participation by children and adolescents who have systemic hypertension. Pediatrics 1997;99:637–8.
52. *Wells TG.* Trials of antihypertensive therapies in children. Blood Press Monit 1999;4:189–92.
53. *Soffer B, Zhan Z, Miller K, Vogt BA, Shahinfar S.* A double-lind, placebo controlled, dose-response study of the effectivness and safety of lisinopril for children with hypertension. Am J Hypertens 2003;16: 795–800.
54. *Goodfriend TL.* Angiotensin receptors and their antagonist. N Engl J Med 1996;334:1649–55.
55. *Friedman AL.* Approach to the treatment of hypertension in children. Heart Dis 2002;4:47–50.
56. *Sorof JM, Cargo P, Graepel J i sur.* Beta blocker/thiazide combination for treatment of hypertensive children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. Pediatr Nephrol 2002;17:345–50.
57. *Flynn JT.* Pharmacologic management of childhood hypertension: current status, future challenges. Am J Hypertens 2002;15:30–3.
58. *Roberts CK, Vaziri ND, Barnard RJ.* Effects of diet and exercise intervention on blood pressure, inzulin, oxidative stress and nitric oxide avaiability. Circulation 2002;106:2530–2.
59. *Wells TG.* Antihypertensive therapy: basic pharmacokinetic and pharmacodynamic principles as applied to infants and children. Am J Hypertens 2002;15:34–7.
60. *World Health Organization.* World health report 2002: reducing risks, promoting healty life. Geneva: WHO; 2002.
61. *Zakanj Z, Grgurić J.* Zdravstvena knjižica u praćenju rasta i razvoja djece. Dijete i društvo 2002;3–4:269–78.
62. *Staessen JA, Hond ED, Celis H i sur.* Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office. JAMA 2004;291:955–64.

KLINIČKE ZNAČAJKE TREMORA

TREMOR – CLINICAL FEATURES

SRĐANA TELAROVIĆ, MAJA RELJA*

Deskriptori: Tremor – etiologija, dijagnoza, patofiziologija; Esencijalni tremor – dijagnoza, liječenje

Sažetak. Tremor je najčešća hiperkineza u ljudi, svojom pojavnošću nerijetko vrlo impresivna ne samo bolesnicima i njihovoj okolini nego i samim liječnicima. Raznolikošću etioloških čimbenika, bolesti, stanja i tvari kojima može biti uzrokovan, ovaj klinički entitet predstavlja čest diferencijalnodijagnostički problem što pokatkad, nažalost, rezultira dijagnostičkim i terapijskim pogreškama. Relativna terapijska rezistentnost pojedinih oblika tremora uz neučinkovito liječenje te čestu ijatrogenu potenciranost čine dodatni problem u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Stoga se nameće potreba razumijevanja i daljnjih istraživanja patofiziologije nastanka tremora te stalnog istraživanja novih lijekova i ostalih terapijskih postupaka. Poznavanje diferencijalnodijagnostičkih i terapijskih smjernica ovog poremećaja pak daje doprinos rješavanju problema s kojima se gotovo svakodnevno susreću specijalisti različitih grana, a napose obiteljski liječnici. U radu su izneseni dijagnostički kriteriji različitih oblika fiziološkog i patološkog tremora, klasifikacija, kliničke i elektrofiziološke metode evaluacije te najnovije terapijske smjernice.

Descriptors: Tremor – etiology, diagnosis, physiopathology; Essential tremor – diagnosis, therapy

Summary. Tremor is the commonest hyperkinesia in humans, often very impressive in its manifestation not only for patients and their families but also for physicians themselves. As a variety of etiological factors, diseases, conditions and substances that can cause it, this clinical entity is a recurrent differential diagnostic problem, that sometimes, unfortunately, results in diagnostic and therapeutic failures. Relative therapeutic resistance of some types of tremor, along with ineffective treatment and frequent iatrogenic potential, makes an additional problem in everyday clinical practice. Thus, there is a need for understanding and further research of the patophysiology of tremor occurrence, and continuous investigation of new medications and other therapeutic procedures. Knowledge of differential diagnostic and therapeutic guidelines for this disorder, however, gives a contribution to solving the problems almost daily encountered by specialists in various fields, but

* **Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta KBC Zagreb** (mr. sc. Srđana Telarović, dr. med.; prof. dr. sc. Maja Relja, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. S. Telarović, Klinika za neurologiju KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb,
e-mail: srdjana.telarovic.@post.t-com.hr

Primljeno 26. srpnja 2006., prihvaćeno 21. ožujka 2007.

particularly family doctors. The paper presents diagnostic criteria for various types of physiological and pathological tremor, their classification, clinical and electrophysiological methods of evaluation, as well as the most recent therapeutic guidelines.

Liječ Vjesn 2007;129:223–229

Tremor je najučestaliji poremećaj pokreta u čovjeka. Karakteriziran je nizom ritmičkih mehaničkih nevoljnih oscilacija dijela tijela određene frekvencije i amplitude, koji su posljedica kontrakcije recipročno inerviranih antagonističkih mišića.

Dvije su osnovne kategorije tremora: normalni (fiziološki) i abnormalni (patološki). Dok frekvencija fiziološkog tremora najčešće varira od 8 do 13 Hz (dominantne frekvencije 10 Hz), frekvencija je patološkog tremora najčešće između 4 i 7 Hz.[1] Tremor se javlja kao izolirani simptom (esencijalni)[2,3] ili u sklopu pojedinih bolesti, npr. Parkinsonove bolesti (PB).[4] Prema kliničkoj manifestaciji klasificira se kao tremor u mirovanju, posturalni i akcijski tremor, potom tremor koji se javlja pri započinjanju (inicijalni), za vrijeme (tranzicionalni) te završetkom pokreta (terminalni).

Osim u sklopu pojedinih bolesti, tremor se može javiti kao nuspojava različitih lijekova te biti izazvan djelovanjem pojedinih toksičnih supstancija, metaboličkih i psihičkih poremećaja. Najčešći od svih oblika tremora, ali i najčešći poremećaj pokreta uopće jest esencijalni tremor (ET).

Esencijalni tremor (ET)

Ovaj tremor prosječne frekvencije 6–10 Hz često se naziva benignim ili obiteljskim s obzirom na to da se nasljeđuje autosomno-dominantno.[2,3] Može se manifestirati već u djetinjstvu, premda češće započinje u odrasloj dobi. Najčešće zahvaća gornje udove, glavu te glasnice (»mucanje je lokalizirani tremor«). Katkad stvara velike probleme bolesniku u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, kao što su pisanje, pijenje iz čaše, hranjenje, precizni poslovi, odijevanje, govor itd. Gotovo patognomonično za ovaj tip tremora, a što se može rabiti u diferencijalnodijagnostičke svrhe, jest smanjenje tremora nakon konzumacije čak i manjih količina etilnog alkohola.

Prevalencija esencijalnog tremora znatno je viša nego parkinsonskoga. Incidencija ET raste s godinama (iznad 60 godina tzv. senilni tremor).

Povijest ET

Brojni rani zapisi iz povijesti govore o tremoru. Tako Galen u 2. stoljeću opisuje tremor kao »nevoljne alterirajuće pokrete gore-dolje«.[5] God. 1817. James Parkinson[6] opisuje senilni tremor kao odvojeni entitet od tremora u paralizi agitans, tj. Parkinsonovoj bolesti (PB). U 19. stoljeću Charcot[7] opisuje tremor glave u dviju bolesnica kao tip »DA-DA« i »NE-NE«. Most 1836. god. prvi opisuje više osoba s tremorom unutar iste obitelji.[8]

Epidemiologija ET

Bolest se javlja u svim dijelovima svijeta, no suprotno većini drugih bolesti, učestalost raste u razvijenim zemljama. Prema različitim studijama prevalencija ET kreće se od 0,4% do 5%.[9] Prevalencija ET raste s porastom životne dobi (iznad 40 godina) s podjednakom zastupljenošću oba spola, uz tek neznatno višu stopu u muškaraca.[3] Prema Bureau populacijskoj statistici (1988. g.) navodi se da više od pet milijuna osoba u dobi iznad 40 godina u SAD-u boluje od ET,[3] što potvrđuje činjenicu da je ET najčešći poremećaj pokreta u čovjeka.

Genetika ET

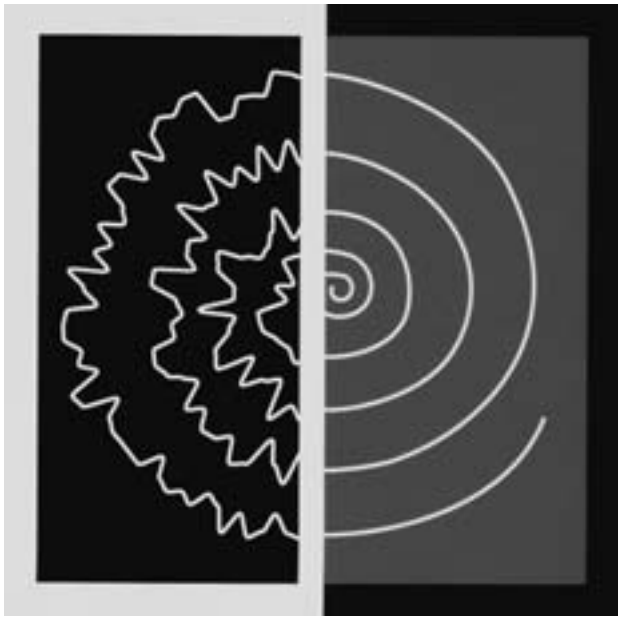
Provedene su brojne genetičke studije u obiteljima s učestalim ET.[2,3] Pozitivna obiteljska anamneza prema različitim studijama prisutna je u 17–70% bolesnika. Bolest se nasljeđuje autosomno-dominantno. Ako bolest nastupi u ranijoj životnoj dobi veća je vjerojatnost da se radi o nasljednom nego o sporadičkom obliku. Neki autori navode fenomen anticipacije, odnosno sukcesivno sve raniji nastup tremora u sljedećim generacijama.[3]

Klinička slika ET i tijek bolesti

ET se najčešće javlja kao kinetički tremor, često ima i posturalnu komponentu, a rjeđe se javlja kao statički tremor. U većini slučajeva zahvaća ruke, glavu, bradu, jezik te glasnice i noge. Pojačava se aktivnošću, npr. uzimanjem čaše vode ili pisanjem, pa stoga u bolesnika rukopis postaje nepravilan, okrugla slova dobivaju oštre kutove, no za razliku od PB ne javlja se mikrografija. Stoga se klinički za razlikovanje ovih dvaju entiteta rabe tzv. test čaše vode i test pisanja ili crtanja (Arhimedova spirala) (slika 1).

Iako je tremor glasnica najčešće združen s tremorom glave, u nekih bolesnika javlja se izolirani tremor glasnica ili jezika koji mogu rezultirati dizartričnim govorom. Noge i trup obično bivaju zahvaćeni tek u kasnijem stadiju bolesti.

ET se javlja u svim životnim dobima, čak i u djetinjstvu, no njegova incidencija znatno raste sa životnom dobi. Općenito se smatra da je ET sporo progresivna bolest, premda postoje znatne kliničke varijacije. Iako s godinama napreduje, ovaj entitet najčešće ne utječe na očekivanu duljinu života, ali u znatnoj mjeri može hendikepirati bolesnika u izvođenju čak i jednostavnih svakodnevnih aktivnosti. Ako



Slika 1. *Arhimedova spirala (lijevo esencijalni tremor, desno normalan nalaz)*
Figure 1. *Archimedes spiral (left – essential tremor, right – normal finding*)

je jako izražen, može značajno utjecati na svakodnevno funkcioniranje bolesnika pa i radnu sposobnost, posebice u nekim zanimanjima.

Čimbenici koji potenciraju ET

Tremor napreduje sa starenjem: posebice se pojačava amplituda, dok frekvencija može i opadati. Različiti čimbenici mogu pogoršati tremor, npr. različite ozljede, ekstremne temperature, emocionalni stres, uzbuđenje, stimulatori SŽS-a (npr. kofein), kao i dnevne izmjene razine katekolamina.[3]

Dijagnoza ET

Najčešće se dijagnostički griješi u početnom stadiju PB s predominantnim tremorom u kliničkoj slici. Dijagnostički kriteriji ET navedeni su na tablici 1. Katkad se druge neurološke bolesti mogu primarno prezentirati tremorom, kao što je slučaj npr. u multiploj sklerozi, Wilsonovoj bolesti, Huntingtonovoj bolesti, cerebelarnoj degeneraciji i dr. Najčešća dijagnostička pogreška sa značajnim posljedicama za liječenje bolesnika je Parkinsonova bolest. Diferencijalna dijagnoza ET prikazana je na tablici 2.

Tablica 1. *Dijagnostički kriteriji esencijalnog tremora*[3]
Table 1. *Diagnostic criteria for essential tremor*[3]

Intermitentni ili konstantni tremor ruku, glave ili glasa Intermittent or constant tremor of arms, head or voice
Tremor posturalnog tipa, kinetičkog tipa ili kombinacija Postural type of tremor, kynetic type, or combination
Izostanak drugih neuroloških ispada Absence of other neurological events
Izostanak drugih medicinskih objašnjenja za nastanak tremora (bolesnik ne uzima lijekove za koje je poznato da uzrokuju tremor) Absence of other medical explanation for tremor occurrence (patient does not take drugs known to cause tremor)
Pozitivna obiteljska anamneza podupire dijagnozu Positive family history supports the diagnosis
Redukcija tremora čak i nakon uzimanja manjih količina alkohola podupire dijagnozu Reduced tremor event after consuming small amounts of alcohol supports the diagnosis

Tablica 2. *Diferencijalna dijagnoza esencijalnog tremora*
Table 2. *Differential diagnosis of essential tremor*

Parkinsonova bolest / Parkinson's disease
palidonigralna degeneracija / pallidonigral degeneration
multipla sistemna atrofija (MSA) / multiple systemic atrophy (MSA)
olivopontocerebelarna atrofija (OPCA) / olivopontocerebellar atrophy (OPCA)
strijonigralna degeneracija / strionigral degeneration
progresivna palidoatrofija / progressive pallidoatrophy
Huntingtonova bolest / Huntington's disease
benigna hereditarna koreja / benign hereditary chorea
Fahrova bolest / Fahr's disease
paroksizmalna distonička koreoatetoza (PDC) / paroxysmal dystonic choreoathetosis (PDC)
sindrom ataksija-teleangiektazija (AT) / ataxia teleangiectasia syndrome (AT)
obiteljski intencijski tremor i lipofuscinoza / familial intentional tremor and lipofuscinosis
Ramsay-Huntov sindrom (progresivna miokloničke ataksija) / Ramsay-Hunt syndrome (progressive myoclonus ataxia)
dystonia musculorum deformans / Dystonia musculorum deformans
DOPA-reaktivna distonija / DOPA-reactive dystonia
cervikalna distonija / cervical dystonia
Meigeov sindrom / Meige's syndrome
tremor povezan sa specifičnim aktivnostima (pisanje ili govor) / tremor associated with specific activities (writing or speech)
lakunarna oštećenja mozga / lacunar brain impairment
različite metaboličke bolesti (npr. hepatalna encefalopatija i dr.) / various metabolic diseases (e.g. hepatic encephalopathy etc.)
periferne neuropatije (npr. Charcot-Marie-Tooth, Guillain-Barré i dr.) / peripheral neuropathies (e.g. Charcot-Marie-Tooth, Guillain-Barré, etc.)

Tremor Research Investigation Group (TRIG) za dijagnostiku definitivnog, vjerojatnog i mogućeg ET predlaže sljedeće kriterije:[3]

Definitivni ET

1. Prisutan posturalni tremor ruku koji se pogoršava aktivnošću, bez stanja ili lijekova koji mogu uzrokovati tremor (navedeno dolje), bez simptoma i znakova cerebelarnog oštećenja, bez distonije u PB, hipertireoze, kroničnog alkoholizma, periferne neuropatije ili stanja anksioznosti. Bez lijekova koji mogu djelovati tremorogeno: beta-agonisti, litij, neuroleptici, valproat, triciklički antidepresivi, antihistaminici, antikolinergici, kortikosteroidi, ili
2. Posturalni tremor ruku bez akcijskog tremora, plus tremor glave (vrata), bez stanja i lijekova koji mogu uzrokovati tremor, bez simptoma i znakova cerebelarnog oštećenja, PB i distonije.

Vjerojatni ET

1. Prisutni i posturalni i akcijski tremor ruku, bez pojačanja tijekom aktivnosti, bez stanja i lijekova koji mogu uzrokovati fiziološki tremor, bez simptoma i znakova cerebelarnog oštećenja, PB i distonije, ili
2. Prisutnost samo akcijski tremor, bez stanja i lijekova koji mogu uzrokovati fiziološki tremor, bez simptoma i znakova cerebelarnog oštećenja, PB i distonije, ili
3. Posturalni tremor ruku koji se ne pogoršava aktivnošću, bez stanja i lijekova koji mogu uzrokovati fiziološki tremor, bez simptoma i znakova cerebelarnog oštećenja, PB i distonije, ili
4. Posturalni tremor ruku i tremor glasa, bez stanja i lijekova koji mogu uzrokovati fiziološki tremor, bez simptoma i znakova cerebelarnog oštećenja, PB i distonije, ili
5. Tremor glasa i glave ili vrata nepoznatog uzroka, bez stanja i lijekova koji mogu uzrokovati fiziološki tremor, bez simptoma i znakova cerebelarnog oštećenja, PB i distonije.

Mogući ET

1. Posturalni i akcijski tremor ruku, bez stanja i lijekova koji mogu uzrokovati fiziološki tremor, bez simptoma i znakova cerebelarnog oštećenja, ali uz PB ili distoniju koja zahvaća taj ekstremitet, ili
2. Posturalni tremor koji se gubi ili ostaje nepromijenjen aktivnošću, bez stanja i lijekova koji mogu uzrokovati fiziološki tremor, bez simptoma i znakova cerebelarnog oštećenja, ali uz PB ili distoniju koja zahvaća taj ekstremitet, ili
3. Izolirani tremor noge, glave, vrata ili jezika, bez stanja i lijekova koji mogu uzrokovati fiziološki tremor, bez simptoma i znakova cerebelarnog oštećenja, ali uz PB ili distoniju koja zahvaća taj ekstremitet.

Liječenje ET

U liječenju ET primjenjuju se najčešće beta-blokatori: propranolol u dozi od 80 do 320 mg na dan[3,9] respektirajući kontraindikacije, metoprolol (200 mg na dan), nadolol i ti-

molol. Propranolol može potencirati astmatski napadaj, dok u dijabetičara može dovesti do poremećaja tolerancije glukoze. Kod primjene propranolola potreban je oprez u pojedinih kardijalnih bolesnika, a lijek se ne preporučuje tijekom trudnoće. O'Brien i sur. zabilježili su 1981. g.[10] da je lijek primidon ordiniran kao antiepileptik u bolesnika sa epilepsijom i ET pozitivno djelovao na smanjenje tremora (početna doza 50 mg na dan). S manje uspjeha primjenjuju se fenobarbital, gabapentin, topiramat, inhibitori karboanhidraze te benzodiazepini i alprazolam, koji konačni efekt blažeg poboljšanja ostvaruju posredno reducirajući tenziju i anksioznost.[11–14] U terapiji ET primjenjuju se i ostali lijekovi poput amantadina, klonidina, klozapina te u novije vrijeme botulinum toksina.[3,9] Intramuskularno injiciranje botulinum toksina tipa A (Botox, Dysport) ima značajan učinak u liječenju tremora glave i glasnica te je po nekim autorima lijek izbora u ovim oblicima tremora. U liječenju tremora ruku rezultati nisu jednoznačni; dokazano se smanjuje amplituda tremora, ali ne u većoj mjeri i funkcionalna sposobnost bolesnika.[15,16] U rezistentnih formi ET stanovite rezultate postigle se neurokirurške metode, poput talamotomije i Deep Brain Stimulation (DBS).[17,18]

Ostali oblici tremora

Fiziološki tremor

Ovaj tremor frekvencije 8–12 Hz javlja se u zdravih osoba u stanjima anksioznosti, uzbuđenja, šoka, emocionalnog i drugog stresa, neispavanosti, kod ozljeda te tijekom napornog vježbanja. Čest je i tijekom odvikavanja od alkohola i sedativa, a može biti izazvan i nekim lijekovima. Klasifikacija tremora u odnosu na frekvenciju prikazana je na tablici 3.

Patološki tremor

Klinički ova vrsta tremora najčešće zahvaća pojedine mišićne skupine – distalne dijelove ekstremiteta (posebice prste i šake), glavu, jezik, čeljusti ili glasnice, rjeđe trup.[1] Najčešće se viđa u PB. Diferencijalna dijagnoza različitih oblika tremora prikazana je na tablici 4.

Tremor u Parkinsonovoj bolesti

PB je treći najučestaliji neurološki i prvi najučestaliji neurodegenerativni poremećaj u osoba starijih od 60 godina. Bolest je eponimski nazvana po engleskom liječniku i geologu Sir Jamesu Parkinsonu koji ju je 1817. g. opisao u svojoj antologijskoj studiji »An assay on a shaking palsy« imenujući je prema njezinu vodećem znaku drhtavom paralizom ili paralizom agitans.[6] Iako je tremor najimpresivniji znak PB po kojemu je ova bolest poznata čak i laicima, česta je predrasuda da je svaki tremor znak PB te da svaki oblik PB neminovno uključuje tremor, što katkad rezultira višegodišnjom nepotrebnom i štetnom primjenom antiparkinsonika u tzv. benignim formama tremora. Diferencijalna dijagnoza ET i tremora u PB prikazana je na tablici 5.

Ovaj je ritmički tremor frekvencije 4–7 Hz, pretežito statički, i kao glavni simptom PB prisutan je u 70% bolesnika na početku bolesti.[4] Tipično započinje unilateralno, na prstima šake. U kasnijem se tijeku širi na istostranu nogu, a rijetko započinje na nozi ili pak glavi. S vremenom zahvaća i drugu stranu tijela, no i nakon toga najčešće ostaje izraženiji na početnoj strani.

Javlja se u formi fleksija-ekstenzija ili abdukcija-adukcija prstiju šake, a često i pronacija-supinacija ruke. Poznati su slikoviti opisi tremora u PB po tipu »brojenja novca«, »pravljenja pilula« ili »motanja duhana«.

U bolesnika s PB također je katkad prisutan akcijski tremor frekvencije 5,5–7 Hz.[3] Češće se aktivnost tremora u PB smanjuje voljnom motoričkom aktivnošću, a gubi se kao i ostali ekstrapiramidni poremećaji u snu i relaksacijom posturalne muskulature.

Suprotno od akinezije i rigiditeta, tremor karakterizira neovisnost o koncentraciji dopamina u supstanciji nigri, a time i relativna nedjelotvornost supstitucijske terapije levodopom i ostalim dopaminomimeticima u odnosu na terapiju ostalih znakova PB. Antikolinergici su godinama smatrani najdjelotvornijim u terapiji tremora, no zbog njihovih brojnih somatskih nuspojava i kontraindikacija (retencija urina,

Tablica 3. *Klasifikacija tremora u odnosu na relativnu frekvenciju (Hz)*
Table 3. *Tremor classification with regard to relative frequency (Hz)*

Frekvencija u Hz Frequency (Hz)	Tipična etiologija tremora Typical tremor etiology
2,5 – 4,0	cerebelarni, »ataktični« tremor (moždano deblo, multipla skleroza) cerebellar, »atactic« tremor (brain stem, multiple sclerosis)
4,0 – 4,5	PB (statički), rubralni, induciran neurolepticima PD (static), rubral, neuroleptic induced
5,5 – 7,0	ET, PB (posturalni), uzrokovan lijekovima, pri voljnoj aktivnosti (maksimalno 6 Hz) ET, PD (postural), drug-associated, on voluntary activity (maximum 6 Hz)
7,0 – 12,0	fiziološki, uzrokovan lijekovima (npr. epinefrin) physiological, drug-associated (e.g. epinephrine)

Tablica 4. *Diferencijalna dijagnoza različitih oblika tremora*
Table 4. *Differential diagnosis of various types of tremor*

Tremor u mirovanju (statički tremor)
/ Resting tremor (static tremor)
1. Parkinsonova bolest (idiopatska PB) / Parkinson's disease (idiopathic PD)
2. sekundarni parkinsonizam (Parkinsonov sindrom) / secondary parkinsonism (Parkinson's syndrome)
3. rubralni tremor (statički-posturalni-intencijski) / rubral tremor (static-postural-intentional)
4. Wilsonova bolest i stečena hepatolentikularna degeneracija (»flapping tremor«) / Wilson's disease and acquired hepatolenticular degeneration (flapping tremor)
5. neki slučajevi esencijalnog tremora s izraženim posturalnim tremorom / some cases of essential tremor with marked postural tremor

Postularni i akcijski (kinetički) tremor
/ Postural and action (kinetic) tremor
1. fiziološki tremor / physiological tremor
2. pojačani fiziološki tremor (stres, uzbuđenje, umor, anksioznost, endokrini poremećaji, lijekovi i toksini) / enhanced physiological tremor (stress, excitement, fatigue, anxiety, endocrinological disorders, drugs and toxins)
3. esencijalni tremor (obiteljski ili sporadični) / essential tremor (familial or sporadic)
4. posturalni tremor u PB / postural tremor in PD
5. tremor specifičan za određenu djelatnost (npr. pisanje) / activity specific tremor (e.g. writing)
6. cerebelarni tremor / cerebellar tremor

Intencijski tremor / Intentional tremor
1. oštećenja nukleusa dentatusa i /ili gornjega pedunkula malog mozga / impairment of nucleus dentatus and/or upper pedunculum of small brain

Ostali ritmički poremećaji pokreta / Other rhythmic movement disorders
1. psihogeni tremor / psychogenic tremor
2. ritmički pokreti u distoniji / rhythmic movements in dystonia
3. mioritmije / myorhythmia
4. miokimije / myokimia
5. ritmički mioklonus / rhythmic myoclonus
6. klonus / clonus
7. epilepsia partialis continua / epilepsia partialis continua

Tablica 5. *Diferencijalna dijagnoza esencijalnog tremora i tremora u Parkinsonovoj bolesti*

Table 5. *Differential diagnosis of essential tremor and tremor in Parkinson's disease*

Karakteristike Characteristics	PB	ET
obiteljska anamneza family history	obično negativna usually negative	pozitivna u/positive in ≥50%
alkohol/alcohol	< posturalni tremor < postural tremor	značajno reducira significantly reduces
liječenje/treatment	počinje u ranoj fazi begins in early stage	obično kasnije usually later
nastup (dob) onset (age)	62 god. (srednja) 62 years (middle)	sve dobne skupine all age groups
tip tremora type of tremor	statički i posturalni static and postural	posturalni, kinetički i rijetko statički postular, kinetic, and rarely static
zahvaćen dio affected part	ruke, noge arms, legs	ruke, glava, glasnice arms, head, vocal cords
tijek bolesti course of disease	progresivan progressive	sporo progresivan, povremeno stacionaran slowly progressive, occasionally stationary
bradikinezija bradykinesia	prisutna/present	obično odsutna* usually absent*
rigiditet/rigidity	prisutan/present	odsutan/absent
posturalna nestabilnost postural instability	prisutna/present	obično odsutna* usually absent*
Terapija/Therapy	**PB/PD**	**ET**
levodopa	učinkovita /effective	neučinkovita /noneffective
propranolol /propranolol	neučinkovit /noneffective	može biti učinkovit can be effective
primidon	neučinkovit /noneffective	može biti učinkovit /can be effective

* ako je prisutna, blago izražena / if present, mild degree

opstipacija, glaukom…) te zbog izravnog dokaza njihove uporabe i nastanka nekih oblika demencije, ovi su lijekovi gotovo opsoletni u terapiji PB. Njihova primjena opravdana je jedino u malenom broju mlađih bolesnika s predominantnim farmakorezistentnim tremorom u kliničkoj slici PB.

Istraživanja pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) upućuju na povezanost tremora i serotoninergičkog sustava.[19]

Terapijski pristup u PB nije jedinstven niti shematiziran. Redoslijed uvođenja medikamenata i njihova brižljiva titracija provode se individualno po principu »low and slow«. Pritom je važno praćenje terapijskog učinka uz postizanje kompromisa između djelovanja lijeka i eventualnih nuspojava. Odabir terapije ovisi o brojnim parametrima: dobi bolesnika, kliničkoj slici, dinamici bolesti, zanimanju, dnevnim aktivnostima, kao i očekivanim neželjenim nuzdjelovanjima lijeka. Tako se u terapiju uvode inhibitori monoaminooksidaze (MAO) tipa B, dopaminergički agonisti i /ili levodopa uz dodatak inhibitora katehol-O-metiltransferaze (COMT) te antagonisti N-metil aspartatnih kiselina (NMDA). Neurokirurške stereotaksijske metode uz kontroliranu destrukciju moždanog tkiva (talamotomija, palidotomija, lezija globusa palidusa internusa) izvode se s ciljem prekidanja neuronskih krugova u nastanku tremora. Ove metode rezervirane su za malen broj bolesnika koji su rezistentni na svu raspoloživu i kompetentno primijenjenu terapiju u PB, odnosno primarno u bolesnika s motoričkim oscilacijama. Prednost pred lezijama ima tzv. duboka moždana stimulacija suptalamičke jezgre – Deep Brain Stimulation (DBS) u bolesnika s naglašenim diskinezijama.[17] Nužno je naglasiti da su kirurške metode indicirane samo u bolesnika s pozitivnim levodopnim i apomorfinskim testom.

Noviji navodi iz literature upućuju na značajan učinak atipičnog neuroleptika klozapina na rezistentan tremor u PB,[20] naravno uz brižljivu trijažu bolesnika i kritičku primjenu s obzirom na moguće nuspojave.

Tremor u Wilsonovoj bolesti

U bolesnika s hepatolentikularnom degeneracijom (Wilsonova bolest) te u nekih oblika hepatalne encefalopatiije tremor je vrlo bizaran, velike amplitude te podsjeća na »mahanje krila – flapping tremor«. U Wilsonovoj bolesti primjenjuje se specifična terapija tako da i tremor reagira na primjenu kelatnih spojeva (d-penicilamin, soli cinka).

Cerebelarni tremor

Najčešće je kinetički – terminalni tremor pri intenciji (pokus prst-nos i peta-koljeno), na strani lezije, iregularan i grub, na ekstremitetima frekvencije 3–5 Hz, a ako je trunkalni, 2–4 Hz.

Kortikalni tremor

Po mnogima predstavlja varijantu akcijskog intencijskog mioklonusa.

Distonički tremor

Javlja se u bolesnika s različitim oblicima distonija, a opisuje se kao posturalni, lokalizirani, iregularni tremor koji se gubi periodički tijekom mišićne relaksacije.

Tremor uzrokovan hranom i lijekovima

Poznata je uzrečica »svaki je lijek otrov u visokim dozama i gotovo svaki otrov u niskim dozama i određenim indikacijama može biti lijek«. Ksantini (kava, čaj), kakao, kofeinizirana pića (Coca-Cola i sl.), mogu inducirati tremor. Kronična konzumacija alkohola uz ostalo dovodi i do cerebelarne degeneracije i tzv. centralne pontine mijelinolize, što rezultira tremorom prosječne frekvencije 3 Hz na gornjim i donjim ekstremitetima.

Stanovnici zapadnopacifičkog otočja Guam i Rota konzumiraju hranu od palme (Cycas circinalis) uz posljedični razvoj trijasa: demencija-amiotrofička lateralna skleroza-parkinsonizam, koji uključuje tremor.

Čitav je spektar medikamenata koji mogu izazvati ili potencirati tremor. Tako npr. lijekovi koji se rabe u terapiji astme (izoproterenol, terbutalin, aminofilin i dr.) mogu kao nuzdjelovanje izazvati tremor. Odvikavanje od trankvilizatora, najčešće od benzodiazepina, dovodi do tremora. Blokatori dopaminergičkih receptora – neuroleptici uz poznati »rabbit sindrom« i tardivnu diskineziju, izazivaju i tremor. Tremor ijatrogeno mogu izazvati i brojni drugi lijekovi, među ostalima antiemetik metoklopramid, triciklički antidepresivi, litij, nikotinska kiselina, rezerpin, tetrabenazin, antiepileptik valproična kiselina, antiaritmik amiodaron. Vrlo upotrebljavana skupina blokatora Ca kanala (cinarizin, flunarizin, nifedipin) može također dovesti do ovoga poremećaja, također epinefrin i prednizolon. Imunosupresiv ciklosporin A koji se, među ostalim, rabi u posttransplantacijskoj terapiji izaziva tremor velike frekvencije i niske amplitude.

Tremor u endokrinim bolestima

Tremor se javlja i u sklopu nekih endokrinih bolesti: hipoglikemija, tireotoksikoza, feokromocitom.

Tremor kod oštećenja međumozga

»Rubralni« tremor uzrokovan lezijom crvene jezgre i susjednih struktura, frekvencije 2–5 Hz više zahvaća proksimalnu nego distalnu muskulaturu, a može biti posljedica vaskularnih lezija, traume, infekcije, demijelinizacijskog plaka, neoplazme i sl.

Tremor uzrokovan neurotoksinima

Poznato je da različiti teški metali (olovo, mangan), aluminij, živa, različiti insekticidi i herbicidi, ugljični monoksid i ugljični dioksid te otapala poput toluena mogu izazvati tremor.

Tremor povezan s perifernim neuropatijama

Različiti oblici nasljednih neuropatija u svojoj kliničkoj slici uključuju tremor.

Tremor povezan sa specifičnim aktivnostima – (»task-specific« tremor)

Najčešći oblici ovoga izoliranog tremora su tremor glasa i tremor pisanja. Klasifikacija tremora u odnosu na motoričku aktivnost prikazana je na tablici 6.

Psihogeni tremor

Neke od karakteristika ovoga tremora su nagli nastup i spontana remisija, bizarnost te dobra reakcija na placebo.

Tablica 6. *Klasifikacija tremora u odnosu na aktivnosti*
Table 6. *Classification of tremor with regard to activity*

U mirovanju Resting	U aktivnosti / Activity		Mješoviti Combination
	Posturalni Postural	Kinetički Kinetic	
parkinsonizam parkinsonism	fiziološki physiological	cerebelarni cerebellar	mioklonus myoclonus
PB/PD	normalni normal	multipla skleroza multiple sclerosis	konvulzije convulsions
P-plus	uzbuđenje excitement	infarkt mozga brain infarction	asteriksis asterixis
sekundarni secondary	stres stress	degenerativni degenerative	fascikulacije fasciculations
izraženi ET marked ET	endokrini endocrine	Wilsonova bolest Wilson's disease	klonus clonus
mioritmija myorhythmia	lijekovi drugs	specifične radnje specific actions	psihogeni psychogenic
međumozak interbrain	toksini toxins	međumozak interbrain	
	ET		
	međumozak interbrain		
	PB/PD		
	distonički dystonic		
	neuropatski neuropathic		

Patofiziologija nastanka tremora

Patofiziološka osnova nastanka tremora još nije potpuno razjašnjena. Više je teorija mehanizma nastanka tremora.

Centralni, odnosno supraspinalni mehanizam podupiru rane studije koje su pokazale da se tremor u mirovanju održava i nakon deaferentacije mišića prokainom, upućujući na to da tremor nije u izravnoj svezi s proprioceptivnim refleksima. Dokaz tomu je intraoperativno mikroelektrodama registrirana ritmička aktivnost talamusa u PB povezana s tremorom kontralateralnog ekstremiteta.[21]

Premda nije još precizno dokazano koja specifična jezgra talamusa djeluje »tremorogeno«, postoje naznake da je to prednja intermedijalna jezgra. Naime, selektivne stereotaktične lezije ove jezgre suprimiraju tremor u mirovanju ne utječući na rigor.

Iako precizna lokalizacija tremorskog »pace-makera« nije poznata, pretpostavlja se da dezinhibicija talamusa zbog poremećenih ulaznih putova iz bazalnih jezgara ili cerebeluma dovodi do prijenosa ritmičke aktivnosti u motorički korteks te piramidnim traktom na spinalne motoneurone. Na važnost piramidnog trakta u prijenosu ritmičke aktivnosti talamusa upućuju neurokirurške sekcije piramidnog puta kojima se uklanja tremor u bolesnika s PB. Zanimljivo je da se nakon moždane ishemije s konsekutivnom hemiplegijom kod bolesnika s PB gubi tremor kljenutih udova. Unatoč dokazima o »centralnom generatoru« tremora u PB, postoje naznake o utjecaju oscilacija mišićnoga refleksnog luka u nastanku tremora. Tako aktivacija neuromišićnih vretena vibracijskim podraživanjem, i to aferentnim I_A-vlaknima, povećava amplitudu tremora. Anestezija pak trupa živca, reducirajući izbijanja I_A-vlakana, čini tremor iregularnim, što upućuje na spinalni mehanizam tremora.[22]

Stoga brojni autori zagovaraju tzv. dvojni (centralni i periferni) mehanizam nastanka tremora koji pretpostavlja modifikaciju ritmičke aktivnosti talamusa perifernim kinestetičkim informacijama u hiperaktivnim refleksnim putovima dugih petlji koji se projiciraju u stražnju talamičku jezgru. Ovime bi »tremorogeni pace-maker« bio uključen u hiperaktivnu neuronsku petlju koja započinje u neuromišićnim vretenima, a preko talamusa, motoričkog korteksa i piramidnog trakta završava na mišićima.

Kvantifikacija tremora

Frekvencija patološkog tremora relativno je stabilna i mjerljiva uporabom akcelerometra. Za evaluaciju tremora osim elektrofizioloških metoda rabe se i različite ocjenske ljestvice. Raznolikost ljestvica i neriješen odnos osjetljivosti i ponovljivosti među ispitivačima nastoje se ujednačiti uporabom dviju do triju ljestvica.[23–25] Stoga su ocjenske ljestvice vrlo koristan pokazatelj učinkovitosti lijeka. Za ocjenu tremora najčešće se rabi dio Ujedinjene ocjenske ljestvice Parkinsonove bolesti – Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).[25]

Međutim, zbog česte varijabilnosti tremora djelovanjem različitih čimbenika (npr. stresa) za točnu kvantifikaciju tremora nužna je uporaba elektrofizioloških metoda.

Neurofiziološke metode mjerenja tremora

Temelje se na akcelerometriji[26] te rječe na elaktromiografiji (EMG), često kombiniranima s kompjutorskom obradom Fourierovom frekvencijskom analizom (FFT = fast Fourier transformation). Akcelerometrija uvedena od Agate i sur.[27] kao jednostavna, reproducibilna i komparabilna metoda, najčešće je upotrebljavana tehnika. Danas se primjenjuje kompjutorizirana biaksijalna i triaksijalna akcelerometrija.[28,29]

Budući da tremor znatno varira ovisno o stresu i ostalim emocionalnim stanjima, precizna evaluacija tremora zahtijeva prolongirano snimanje.

Klinička ocjena učinka lijeka na tremor

Vrlo je važno pratiti učinak lijeka na simptome bolesti ekstrapiramidnog sustava. Pri tome se rabe dva pristupa – prvi uporabom ciljanih segmenata ocjenskih ljestvica koje bo-

duju tremor te drugi uz primjenu elektrofizioloških pomagala.

U Laboratoriju za ekstrapiramidne bolesti i kliničku neurofarmakologiju Neurološke klinike Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, radi što objektivnijeg praćenja i pouzdanije ocjene djelovanja lijeka na tremor, konstruiran je vlastiti aparat za biaksijalnu akcelerometriju (Relja, Kolaj).[30] Taj uređaj za kvantifikaciju i analizu frekvencije i amplitude tremora u dvije prostorne dimenzije (horizontalnoj i vertikalnoj) sastoji se od akcelerometrijskih sondi za biaksijalnu detekciju tremora koje su analogno/digitalnim (A/D) konverterom povezane s osobnim računalom posebnim programom.

Mjerenje se izvodi fiksiranjem akcelerometrijske sonde na dorzum kažiprsta jedne pa druge šake u tri položaja: 1) tijekom mirovanja sa rukama oslonjenim na rukohvat stolice uz opuštene šake (»resting tremor«; 2) u antigravitacijskom položaju (ruke ispružene pred tijelo) za detekciju posturalnog tremora; i 3) u aktivaciji, tj. izvođenjem pokusa »prst-nos«.

U dvokanalnom se pojačalu signali iz akcelerometrijske sonde pojačavaju na standardnu razinu potrebnu za registriranje preko pisača na Grassovu poligrafu. Integralni sklop uređaja sumira ukupnu aktivnost u određenom vremenskom intervalu. Konverzijom u digitalni oblik aktivnost prikazuje numerički na brojilu kao srednju vrijednost ubrzanja u tom intervalu. Na brojilu aparata može se očitati i osnovna frekvencija tremora. Postoji mogućnost mjerenja amplitude tremora kroz dulji period (5–10 min) u deset uzastopnih jednakih vremenskih intervala s automatskim očitanjem amplitude u pojedinačnim intervalima, što je praktično za praćenje akutnog djelovanja lijekova na tremor.[30]

S obzirom na teškoće kliničke objektivizacije tremora elektrofiziološke metode poput akcelerometrije nužne su u praćenju i procjeni učinka lijeka.

Rasprava i zaključci

Tremor kao vrlo čest klinički entitet zahtijeva poznavanje patofiziologije mehanizma njegova nastanka i razumijevanje patoloških i fizioloških stanja koja dovode do njegove kliničke prezentacije.

Podatak da je čak 30% svih poremećaja pokreta ijatrogeno uzrokovano nameće potrebu temeljitog ispitivanja eventualnih nuspojava određenih medikamenata i toksičnih supstancija uz respektiranje prvog postulata farmakologije – »svaki je lijek pod određenim okolnostima otrov« i prvog postulata medicine uopće – »primarno ne štetiti«.

Za točnu i što objektivniju evaluaciju tremora nužna je uporaba dviju kompatibilnih i komparabilnih metoda, odnosno uporaba validiranih ocjenskih ljestvica prihvaćenih od relevantnih institucija te kvantitativno vrednovanje tremora s pomoću neurofizioloških tehnika.

Liječenje tremora zahtijeva temeljitu analizu i primarno kliničku dijagnozu neurologa-supspecijalista[31] te ciljani odabir i titraciju terapije uz individualni pristup bolesniku.

LITERATURA

1. *Findley LJ.* Tremors: differential diagnosis and pharmacology. U: Jankovic J, Tolosa E, ur. Parkinson's disease and movement disorders. 2. izd. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993, str. 293–313.
2. *Higgins JJ, Lombardi RQ, Pucilowska J i sur.* A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familiar essential tremor. Neurology 2005;64: 417–21.
3. *Koller WC, Busenbark KL.* Essential tremor. U: Watts RL, Koller WC, ur. Movement Disorders. New York: McGraw-Hill; 1997, str. 365–417.
4. *Gelb DJ, Oliver E, Gilman S.* Diagnostic criteria for Parkinson's disease. Arch Neurol 1999;56:33–9.
5. *Sider D, McVaugh M.* Galen on tremor, palpitation, spasm, and rigor. Trans Stud Coll Physicians 1979;1:183–210.
6. *Parkinson J.* An assay on the shaking palsy. London: Neely & Jones; 1817.
7. *Charcot JM.* Lecture XV: Clinical lectures on disease of the nervous system, vol III. London: The New Sydenham Society; 1889;183–97.
8. *Critchley M.* Observations on essential (heredofamiliar) tremor. Brain 1949;72:113–39.
9. *Zesiewicz TA, Elble ED, Louis RA i sur.* Practice parameter: Therapies for essential tremor: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2005;64:2008–20.
10. *O'Brien MD, Upton AR, Toseland PA.* Benign familiar tremor treated with primidone. Br Med J 1981;282:178–80.
11. *Hubble JP, Busenbark KL, Koller WC.* Essential tremor. Clin Neuropharmacol 1989;12:453–82.
12. *Koller WC, Glat S, Biary N, Rubino FA.* Essential tremor variants: Effect of treatment. Clin Neuropharmacol 1987;10:342–50.
13. *Chen JJ, Swope DM.* Essential tremor: diagnosis and treatment. Pharmacotherapy 2003;23(9).1105–22.
14. *Pahwa R, Lyons KE.* Essential tremor: differential diagnosis and current therapy. Am J Med 2003;115(2):134–42.
15. *Jankovic J, Schwartz K, Clemece C i sur.* A randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor. Mov Disord 1996;11:250–6.
16. *Jankovic J, Schwartz K.* Botulinum toxin treatment of tremors. Neurology 1991;41:1185–8.
17. *Kumar R, Lozano AM, Sime E, Lang AE.* Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential and parkinsonian tremor. Neurology 2003;61(11):1601–4.
18. *Benabid AL, Pollak P, Gervason L i sur.* Long term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. Lancet 1991;337:403–6.
19. *Doder M, Rabiner EA, Turjanski N i sur.* Tremor in Parkinson's disease and serotoninergic dysfunction. An 11-C-WAY 100635 PET STUDY. Neurology 2003;60(4):601–5.
20. *Telarović S.* Učinak atipičnog neuroleptika klozapina na rezistentan tremor u Parkinsonovoj bolesti (magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2002.
21. *Delwaide PJ, Gonce M.* Pathophysiology of Parkinson's signs. U: Jankovic J, Tolosa E, ur. Parkinson's disease and movements disorders. Baltimore-Munich: Urban&Schwab; 1988, str. 59–75.
22. *Lee RG, Stein RB.* Resetting of tremor by mechanical perturbations: A comparison of essential tremor and parkinsonian tremor. Ann Neurol 1981;10:523–31.
23. *Martinez-Marin P, Bemajero-Pareja F.* Rating scales in Parkinson's disease. U: Jankovic J, Tolosa E, ur. Parkinson's disease and movement disorders. Baltimore: Urban&Schwab; 1988, str. 235-42.
24. *Goetz CG.* Teaching tape for the motor section of the Unified PD rating scale. Mov Disord 1995;10(3):263–6.
25. *Fahn S, Eltor RL,* members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. U: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne D, ur. Recent developments in Parkinson's disease. New York: Mac Millan Healthcare Information, 1987;153–63.
26. *Foerster F, Smeja M.* Joint amplitude and frequency analysis of tremor activity. Electromyogr Clin Neurophysiol 1999;39(1):11–9.
27. *Agate FJ, Doshay LJ, Curtis FK.* Quantitative measurement of therapy in paralysis agitans. JAMA 1956;160:352–4.
28. *Zeuner KE, Shoge RO, Goldstein SR i sur.* Accelerometry to distinguish psychogenic from essential or parkinsonian tremor. Neurology 2003; 61(4):548–50.
29. *Van Someren EJ, Vonk BF, Thijssen WA i sur.* A new actigraph for long-term registration of the duration and intensivity of tremor and movement. IEEE trans Biomed Eng 1998;45(3):386–95.
30. *Relja M, Benz H, Kolaj M.* Quantitative assessment of tremor in parkinsonian patients: clinical application of biaxial accelerometry. J Neurol 1985;(suppl.):231.
31. *Jain S, Lo SE, Louis ED.* Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? Arch Neurol 2006;63(8):1100–4.

CERVIKOGENA GLAVOBOLJA: ETIOPATOGENEZA, KARAKTERISTIKE, DIJAGNOZA, DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA I TERAPIJA

CERVICOGENIC HEADACHE: ETIOPATHOGENESIS, CHARACTERISTICS, DIAGNOSIS, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND THERAPY

VJEKOSLAV GRGIĆ*

Deskriptori: Glavobolje – etiologija, patofiziologija, dijagnoza, liječenje; Cervikalna kralježnica – patofiziologija; Spinalni živci – patofiziologija

Sažetak. Termin »cervikogena glavobolja« (CG) označava kronični hemikranijski bolni sindrom uzrokovan poremećajima gornje vratne kralježnice. Prema kliničkim istraživanjima, u 15–20% bolesnika s kroničnom unilateralnom glavoboljom posrijedi je glavobolja cervikalnog podrijetla. Izvorišta prenesene boli koja se očituje CG-om jesu poremećaji anatomskih struktura koje oživčavaju prva tri cervikalna spinalna živca i/ili izravna iritacija/oštećenje tih živaca (spinalni živci C_1-C_3, intervertebralni/i.v. zglobovi C_0-C_3, i.v. disk C_2-C_3, mišići, ligamenti, koštane strukture, dura mater, vertebralne arterije). Neuroanatomska i neurofiziološka istraživanja dokazala su konvergenciju bolnih podražaja iz inervacijskog područja spinalnih živaca C_1-C_3 i inervacijskog područja trigeminalnog živca koja se odigrava u trigeminocervikalnoj jezgri smještenoj u gornjim segmentima vratnog dijela kralježnične moždine. Zbog konvergencije bolnih podražaja u trigeminocervikalnoj jezgri, bol iz inervacijskog područja spinalnih živaca C_1-C_3 prenosi se u inervacijsko područje trigeminalnog živca (glava, lice), a bol iz inervacijskog područja trigeminalnog živca prenosi se u inervacijsko područje spinalnih živaca C_1-C_3 (cervikookcipitalno područje). Dijagnoza CG-a može se postaviti na temelju anamneze, kliničke slike, kliničkog pregleda i radioloških pretraga te potvrditi anestetičkom blokadom aficirane strukture. U diferencijalnoj dijagnozi treba isključiti druge oblike glavobolje, prije svega migrenu i tenzijsku glavobolju zbog velike sličnosti s CG-om. U tretmanu CG-a primjenjuju se: medikamentna terapija, akupunktura, neuralna terapija, lokalna injekcija botulinskog otrova, cervikalna epiduralna injekcija kortikosteroida, fizikalna terapija, masaža, manualna terapija, kineziterapija, trakcija i kirurški tretman. Čini se da se najbolji rezultati postižu kombinacijom manualne terapije, fizikalne terapije i kineziterapije. Iako je CG uvrštena u Međunarodnu klasifikaciju glavobolja, taj hemikranijski bolni sindrom još uvijek je nepoznat širemu krugu liječnika. Stoga je svrha ovoga članka opisati etiopatogenezu, karakteristike, dijagnozu, diferencijalnu dijagnozu i terapiju CG-a.

Descriptors: Headache disorders – etiology, physiopathology, diagnosis, therapy; Cervical vertebrae – physiopathology; Spinal nerves – physiopathology

Summary. The term »cervicogenic headache« (CH) implies a chronic hemicranial pain syndrome caused by upper cervical spine disorders. According to the clinical researches, in 15–20% of the patients with chronic unilateral headache, it is the case of the headache of cervical origin. The sources of the referred pain manifested as CH are the disorders of anatomical structures innervated by the first three cervical spinal nerves and/or direct irritation/lesion of these nerves (spinal nerves C_1-C_3, intervertebral/i.v. joints C_0-C_3, i.v. disc C_2-C_3, muscles, ligaments, bony structures, dura mater, vertebral arteries). Neuroanatomical and neurophysiological researches have proven the convergence of nociceptive afferents from the receptive field of the spinal nerves C_1-C_3, and nociceptive afferents from the receptive field of the trigeminal nerve which occurs in the trigeminocervical nucleus located in the upper segments of the cervical part of the spinal cord. Because of the convergence of the nociceptive afferents in the trigeminocervical nucleus, the pain from the receptive field of the spinal nerves C_1-C_3 is referred into the receptive field of the trigeminal nerve (head, face), and the pain from the receptive field of the trigeminal nerve is referred into the receptive field of the spinal nerves C_1-C_3 (cervico-occipital area). Diagnosis of CH can be made on the basis of history, clinical picture, clinical examination and radiological examinations, and confirmed by anesthetic blockade of the affected structure. It is necessary to rule out the other forms of headache in differential diagnosis, first of all migraine and tension headache because of their great similarity with CH. The following is used in the treatment of the CH: medical therapy, acupuncture, neural therapy, local botulinum toxin injection, cervical epidural corticosteroid injection, physical therapy, massage, kinezitherapy, traction and surgical treatment. It seems that the best results are achieved by a combination of manual therapy, physical therapy and kinezitherapy. Although the CH has been included into International headache classification, this hemicranial pain syndrome has still been unknown to a wider circle of medical practicioners. That is why the purpose of this article is to describe etiopathogenesis, characteristics, diagnosis, differential diagnosis and therapy of CH.

Liječ Vjesn 2007;129:230–236

Termin »cervikogena glavobolja« (CG; lat. cephalea cervicogenes), koji su u medicinu uveli Sjaastad i suradnici 1983. godine, označava kronični hemikranijski bolni sindrom uzrokovan poremećajima gornje vratne kralježnice.[1] CG, koja je s vremenom prihvaćena kao zaseban oblik glavobolje, uvrštena je u Međunarodnu klasifikaciju glavobolja *(Headache Classification Committee of the International Headache Society)*.[2–11] Riječ je o kroničnoj glavobolji koja se javlja periodično u obliku napadaja različita trajanja i in-

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

Adresa za dopisivanje: Dr. V. Grgić, Privatna liječnička ordinacija, Bosanska 10, 10 000 Zagreb, e-mail: vjekoslav.grgic@zg.t-com.hr

Primljeno 28. lipnja 2006., prihvaćeno 20. travnja 2007.

tenziteta.[2,4,5,7,8] Bol počinje u vratu ili okcipitalnom području i širi se u frontotemporoorbitalno područje polovice glave. Klinička slika CG-a često jako nalikuje primarnim glavoboljama poput migrene i tenzijske glavobolje.[5,11,12] Izvorišta prenesene boli koja se očituje CG-om jesu poremećaji anatomskih struktura koje oživčavaju prva tri cervikalna spinalna živca i njihove grane i/ili izravna iritacija/oštećenje tih živaca (spinalni živci C_1-C_3, intervertebralni/i.v. zglobovi C_0-C_3, mišići, ligamenti, koštane strukture, i.v. disk C_2-C_3, dura mater i vertebralne arterije).[4–6,13–15] Prevalencija CG-a u općoj populaciji kreće se od 0,4 do 2,5%,[3] prema drugim autorima od 0,7 do 13,8%.[12] Prema kliničkim istraživanjima, u 15–20% bolesnika s kroničnom unilateralnom glavoboljom posrijedi je glavobolja cervikalnog podrijetla.[3,5] CG je četiri puta češći u žena nego u muškaraca.[3,5] Iako je CG čest oblik kronične glavobolje, taj hemikranijski bolni sindrom još uvijek je nepoznat širemu krugu liječnika.[5,16] Zbog preklapanja kliničkih simptoma, brojni bolesnici s CG-om liječe se pod pogrešnom dijagnozom migrene ili tenzijske glavobolje. U tih su bolesnika terapijski učinci nedostatni budući da CG slabo reagira na lijekove koji se rabe u bolesnika s primarnim glavoboljama.[5] U našoj medicinskoj literaturi gotovo da i nema članaka o CG-u. Samo se djelomično govori o glavobolji cervikalnog podrijetla pod terminom cervikocefalni sindrom.[17] Stoga je cilj ovoga članka opisati etiopatogenezu, karakteristike, dijagnozu, diferencijalnu dijagnozu i terapiju CG-a.

Etiopatogeneza

Funkcionalni i organski poremećaji gornje vratne kralježnice mogu uzrokovati glavobolju.[2,12,14, 15,18–20] Riječ je o prenesenoj boli, nocicepcijskog ili neurogenog podrijetla,[21,22] koja se očituje glavoboljom.[4–6,13] Nocicepcijska bol nastaje podraživanjem nociceptora kojima su osigurane strukture kralježnice, a neurogena podraživanjem ili oštećenjem spinalnih živaca, njihovih korjenova ili grana.[21,22] Neuroanatomska i neurofiziološka istraživanja dokazala su konvergenciju bolnih podražaja iz inervacijskog područja spinalnih živaca C_1-C_3 i inervacijskog područja trigeminalnog živca koja se odigrava u trigeminocervikalnoj jezgri smještenoj u gornjim segmentima vratnog dijela kralježnične moždine.[2,6,7,23–26] Zbog konvergencije bolnih podražaja u trigeminocervikalnoj jezgri bol iz inervacijskog područja spinalnih živaca C_1-C_3 prenosi se u inervacijsko područje trigeminalnog živca (glava, lice),[6,7,23] a bol iz inervacijskog područja trigeminalnog živca prenosi se u inervacijsko područje spinalnih živaca C_1-C_3 (cervikookcipitalno područje).[5–7] Jedno od najčešćih izvorišta prenesene boli koja se očituje CG-om jesu i.v. zglobovi C_0-C_3 (kraniocervikalni/KC zglobovi).[23] Bol koja potječe iz i.v. zglobova najčešće je posljedica zglobne disfunkcije, tj. reverzibilne blokade pokreta (disfunkcija i.v. zgloba =segmentna disfunkcija).[5,12,15,18–20, 27–29] Uzroci cervikalne disfunkcije mogu biti nagli pokreti, kronično statičko-dinamičko preopterećenje vratne kralježnice (stereotipni pokreti, poslovi u položaju antefleksije glave, asimetrično opterećenje), degenerativne bolesti, visceralne bolesti (refleksna disfunkcija kod bolesti vratnih i prsnih organa) i ozljede.[28,30,31] Stalna nefiziološka napetost čahure blokiranog i.v. zgloba podražuje nociceptore kojima su čahure osigurane.[28–30] Nocicepcijska bol iz i.v. zglobova širi se u inervacijsko područje senzibilnog živca koji oživčava aficirani zglob (ramus dorsalis C_1 oživčava i.v. zglob C_0-C_1, ramus dorsalis C_2 oživčava i.v. zglob C_1-C_2, ramus dorsalis C_3 oživčava i.v. zglob C_2-C_3).[5,32,33] Distribucija prenesene boli iz i.v. zglobova vratne kralježnice značajno se preklapa s dermatomima, što je utvrđeno metodom aplikacije kontrastne otopine u i.v. zglobove pod fluoroskopskim nadzorom postupka.[32–34] Distenzija zglobne čahure nakon aplikacije kontrastne otopine pobuđuje nociceptore, što rezultira lokalnom i/ili prenesenom boli. Cervikalna disfunkcija, koja je čest uzrok CG-a,[19,27,28,35] signifikantno je češća u bolesnika s CG-om u odnosu na kontrolnu skupinu (bez glavobolje) i bolesnike s migrenom.[35] Posttraumatska glavobolja može biti posljedica posttraumatske disfunkcije ili »uklještenja« trećeg okcipitalnog živca (ramus dorsalis C_3).[2,5,18,36] Treći okcipitalni živac i i.v. zglob C_2-C_3 osobito su osjetljivi na trzajnu ozljedu (whiplash injury).[5,24,25,37] Prema Dvoraku i sur. 48–82% bolesnika pati od glavobolje nakon trzajne ozljede vratne kralježnice.[2] Pokretljivost vratne kralježnice signifikantno je manja u bolesnika s posttraumatskom glavoboljom u odnosu na bolesnike s migrenom i bolesnike s CG-om bez ozljede u anamnezi.[38] Osim disfunkcije i.v. zglobova, prenesenu bol koja se očituje CG-om mogu uzrokovati degenerativne promjene u području gornjeg dijela vratne kralježnice (stražnji osteofiti, spondilartroza, osteohondroza, hernija diska), kao i drugi organski poremećaji u tom području uključujući i ozljede (upalne reumatske bolesti, infekcije, prirođene malformacije, tumori, posttraumatske promjene, neuralna oštećenja).[2,5,23,28,36] Degenerativne promjene, osim iritacije područnih nociceptora i/ili korjenova spinalnih živaca C_1-C_3, što se očituje CG-om, glavobolju mogu uzrokovati podraživanjem simpatičkih živaca oko vertebralnih arterija (VA) i/ili podraživanjem dure mater koju oživčavaju meningealne grane spinalnih živaca.[14,15,31] Ako degenerativne promjene ometaju protok kroz VA, mogu se pojaviti i simptomi vertebrobazilarne insuficijencije (VBI).[28,30] U bolesnika s glavoboljom uzrokovanom disfunkcijom KC zglobova istodobno mogu postojati i simptomi cervikogene proprioceptivne vrtoglavice (cervikovestibularni sindrom).[30,39] Naime, stalna distenzija čahura blokiranih KC zglobova potiče permanentnu aktivnost zglobnih mehanoreceptora koji su, putem anatomskih veza, povezani s vestibularnim i okulomotoričkim jezgrama i za koje je dokazano da sudjeluju u održavanju ravnoteže tijela.[28,39] Budući da se proprioceptivni impulsi iz blokiranih KC zglobova ne poklapaju s impulsima iz vidnih receptora i vestibularnog osjetila, vestibulospinalna i vestibulookularna reakcija u tih je bolesnika neadekvatna, što se klinički manifestira karakterističnom cervikogenom proprioceptivnom vrtoglavicom.[28,39] Glavobolju mogu uzrokovati i poremećaji koji zahvaćaju subokcipitalne i paravertebralne mišiće koje oživčavaju spinalni živci C_1-C_3 (povišen tonus, refleksni mišićni spazam, skraćenje mišića, ozljede, okidačke *trigger* točke).[2,18,40,41] Mišićni poremećaji mogu biti posljedica kroničnoga statičko-dinamičkog preopterećenja, ozljede ili segmentne disfunkcije (refleksni mišićni spazam i *trigger* točke kod disfunkcije).[28,30,31] Štetni metaboliti koji se nakupljaju u spastičnim mišićima i miofascijalnim *trigger* točkama podražuju područne nociceptore.[42] Poremećaji m. sternocleidomastoideusa i m. trapeziusa mogu također uzrokovati glavobolju.[5] Budući da senzibilna inervacija tih mišića potječe od spinalnih živaca C_1-C_3,[5,43,44] bol iz tih mišića može se prenijeti, preko neurona trigeminocervikalne jezgre, u inervacijsko područje trigeminalnog živca.[5] Prije ulaska u kralježničnu moždinu, aferentne senzibilne niti živaca C_1-C_3 pridružuju se spinalnim korjenovima n. accessoriusa koji motorički oživčava m. trapezius i m. sternocleidomastoideus te potom konvergiraju na neurone trigeminocervikalne

jezgre.[45,46] Klinička su istraživanja pokazala da hernija diska i disfunkcija i.v. zglobova i distalno od razine C_2-C_3 može rezultirati glavoboljom (diskogena iritacije dure mater; refleksni spazam m. trapeziusa kod disfunkcije ili hernije diska u distalnim segmentima).[3,5,28,47,48]

Klinička slika

Glavne kliničke karakteristike CG-a su: 1. bol počinje u vratu ili okcipitalnom području, 2. širi se u frontotemporoorbitalno područje, 3. zahvaća polovicu glave i/ili lica, 4. ne mijenja stranu i 5. javlja se u obliku napadaja različita trajanja i intenziteta.[2–5] Napadaji boli mogu trajati satima ili danima. Bol je obično duboka, umjerena intenziteta do oštra, nepulzirajućeg karaktera. Bol može biti i kontinuirana promjenljiva intenziteta. Ako bolesnici s CG-om imaju i migrenu (miješani oblik glavobolje), povremeno se mogu javljati i napadaji »sjevajuće« boli karakteristični za migrensku glavobolju.[5] S vremenom CG može postati i bilateralna.[5] U nekih bolesnika s CG-om javljaju se popratni simptomi koji su karakteristični za migrensku glavobolju, ali znatno blažeg intenziteta: mučnina, povraćanje, fotofobija, fonofobija, vrtoglavica, ipsilateralne smetnje vida, sȕžēnje, konjunktivalna injekcija.[5,11] Simptomi i znakovi koji upućuju na upletenost vratnih struktura u nastanku glavobolje jesu: 1. glavobolju potiču ili pogoršavaju pokreti vrata, dulji prisilni položaji vratne kralježnice i digitalni pritisak na aficirane strukture (i.v. zglobovi, mišići, *trigger* točke, n. occipitalis major), 2. ograničena aktivna i pasivna pokretljivost vratne kralježnice, 3. različiti poremećaji vratnih mišića (povišen tonus, refleksni spazam, skraćenje mišića, *trigger* točke), 4. statički poremećaji s nenormalnim držanjem glave i vrata i 5. istodobno postojanje boli u vratu, ramenu i/ili ruci na strani glavobolje.[11,36,40,49,50]

Dijagnoza

Dijagnoza CG-a može se postaviti na temelju anamneze, kliničke slike, kliničkog pregleda i radioloških pretraga.[5] U dijagnostičkom postupku treba se pridržavati prihvaćenih dijagnostičkih kriterija za CG (tablica 1).[8] Budući da se adekvatnom terapijom cervikalnih poremećaja često postižu vrlo dobri rezultati u bolesnika s CG-om,[5,28] kliničkim pregledom važno je prepoznati taj oblik glavobolje. Naime, u bolesnika s unilateralnom glavoboljom koja počinje u vratu i širi se u frontotemporoorbitalno područje pozornost prije svega treba usmjeriti na vratnu kralježnicu.[5,28] Cervikalno izvorište boli može se potvrditi anestetičkom blokadom aficirane strukture.[10,13,51] *Anamneza.* Dobro uzeta anamneza od velike je važnosti u dijagnostičkom postupku. Treba ispitati karakteristike glavobolje, razmotriti mogućnost miješanog oblika glavobolje, uzeti podatke o ozljedama, drugim bolestima, radnome mjestu, navikama (položaj spavanja), slobodnim i sportskim aktivnostima. U bolesnika s kroničnim

Tablica 1. *Dijagnostički kriteriji za cervikogenu glavobolju (CG)**
Table 1. *Diagnostic criteria for cervicogenic headache (CH)**

1. a/ bol počinje u vratu ili okcipitalnom području, b/ širi se u frontotemporoorbitalno područje, c/ zahvaća polovicu glave i lica, d/ ne mijenja stranu i e/ javlja se u obliku napadaja različita trajanja i intenziteta (može trajati satima ili danima)
   a/ the pain starts in the neck or occipital area, b/ it spreads into fronto-temporo-orbital area, c/ it affects one side of the head and face, d/ it does not change the side and e/ it occurs in the form of an attack of varying duration and intensity (it can last for hours or days);
2. Simptomi i znakovi upletenosti vrata: a/ glavobolju potiču ili pogoršavaju pokreti vrata, dulji prisilni položaji vrata i digitalni pritisak na aficirane strukture (intervertebralni zglobovi, mišići, trigger točke, n. occipitalis major), b/ ograničena aktivna i pasivna pokretljivost vratne kralježnice, c/ različiti poremećaji vratnih mišića (povišen tonus, refleksni spazam, trigger točke, skraćenje mišića), d/ statički poremećaji s nenormalnim držanjem glave i vrata i e/ istodobno postojanje boli u vratu, ramenu i/ili ruci na strani glavobolje
   Symptoms and signs of neck involvement: a/ headache is precipitated or aggravated by neck movements, sustained awkward neck positioning and digital pressure on affected structures (intervertebral joints, muscles, trigger points, n.occipitalis major), b/ restricted active and passive mobility of cervical spine c/ different disorders of cervical muscles (increased tonus, reflex spasm, trigger points, muscle shortening), d/ static disorders with abnormal head and neck posture and e/ simultaneous existence of the neck, shoulder and/or arm pain on the side of the headache;
3. Dijagnoza se može potvrditi anestetičkom blokadom anatomske strukture koja je kliničkim pregledom prepoznata kao izvorište boli; dijagnoza je sigurna ako bol nestaje nakon anestetičke blokade aficirane strukture (intervertebralni zglobovi C0-C3, mišići, trigger točke, ligamenti, spinalni živci C1-C3 i njihove grane: n. occipitalis major et minor, treći okcipitalni živac)
   Diagnosis can be confirmed by anesthetic blockade of the anatomical structure which is recognised as a source of pain by the clinical examination; diagnosis is correct if the pain disappears after the anesthetic blocade of the affected structure (intervertebral joints C0-C3, muscles, trigger points, ligaments, spinal nerves C1-C3 and their branches: n. occipitalis major et minor, the third occipital nerve);
4. Bol je obično duboka, umjerena intenziteta do oštra, nepulzirajućeg karaktera; može biti i kontinuirana promjenljiva intenziteta
   The pain is usually deep, from moderate to sharp intensity, of non-throbbing character; it can be continuing with the varying intensity;
5. S vremenom cervikogena glavobolja može postati i bilateralna
   With time, the cervicogenic headache can become bilateral as well;
6. U nekih bolesnika javljaju se popratni simptomi koji su karakteristični za migrenu, ali blažeg intenziteta: mučnina, povraćanje, fotofobija, fonofobija, vrtoglavica, ipsilateralne smetnje vida, suženje, konjunktivalna injekcija
   In some patients there are some accompanying symptoms which are characteristic for migraine but they are of the milder intensity: nausea, vomiting, photophobia, phonophobia, vertigo, ipsilateral blurred vision, lacrimation, conjunctival injection;
7. U bolesnika s CG-om, povremeni napadaji »sjevajuće« boli mogu biti simptom migrene (miješani oblik glavobolje)
   In patients with CH, periodical attacks of »throbbing« pain can be a symptom of the migraine (mixed form of headache);
8. Ozljede glave i vrata česte su u anamnezi bolesnika s CG-om
   Head and neck injuries are common in the histroy of patients with CH;
9. CG slabo reagira na lijekove koji se rabe u bolesnika s migrenom i tenzijskom glavoboljom (indometacin, ergotamin, sumatriptan sukcinat i dr.)
   CH poorly reacts to the medicine used in patients with migraine and tension headache (indomethacin, ergotamine, sumatriptan succinate and others);
10. Radiološke pretrage (standardni rendgenogram, funkcionalne snimke, rendgenogram kraniocervikalne regije, scintigrafija, CT, MRI) pomažu u identifikaciji cervikalnog uzroka glavobolje (degenerativne, upalne, destruktivne i posttraumatske promjene; kongenitalne malformacije, ograničena segmentna pokretljivost, hipermobilnost)
    Radiological examinations (standard X-ray, functional pictures, X-ray of the craniocervical region, scintigraphy, CT, MRI) help in identification of the cervical cause of the headache (degenerative, inflammatory, destructive and posttraumatic changes; congenital malformations, restricted segmental mobility, hypermobility);

* referenca 5 / reference 5
glavni kriteriji: točke 1–3 (ostale su točke neobvezatne) / major criteria: points 1–3 (other points are unobligatory)

cervikalnim, cervikobrahijalnim i/ili cervikovestibularnim sindromom povećana je vjerojatnost cervikalnog podrijetla glavobolje.[5,28] Ozljede glave i vrata česte su u bolesnika s CG-om.[5,12,16] Povišen tonus vratnih mišića kod kroničnog stresa tijekom vremena može rezultirati disfunkcijom i.v. zglobova.[31] Kardijalne bolesti, angina pektoris primjerice, mogu uzrokovati refleksnu disfunkciju u vratnoj regiji s posljedičnom glavoboljom.[28] Statičko-dinamičko preopterećenje vratne kralježnice (radno mjesto, sportske aktivnosti) može uzrokovati mišićno-zglobnu disfunkciju.[28,30,31] *Klinički pregled.* Klinički pregled obuhvaća: opći pregled, neurološki pregled, fizijatrijski pregled i manualni funkcionalni pregled.[28] Inspekcijom je važno uočiti statičke poremećaje (skolioza, kifoza, nejednake noge, kosa zdjelica) i/ili nenormalno držanje glave i vrata (antepozicija glave i vrata, tortikolis) koji pridonose nastanku mišićno-zglobne disfunkcije.[5,28,52] Primjerice, antepozicija glave i vrata dovodi do preopterećenja ligamenata, mišića i zglobova u KC regiji, što naposljetku može rezultirati disfunkcijom KC zglobova.[28,31] Palpacijom treba ispitati tonus i osjetljivost vratnih i ramenih mišića, kao i postojanje miofascijalnih trigger točaka i/ili bolnih točaka na koštanim nastavcima kralježaka.[5,28] Miofascijalne trigger točke su točke visoke podražljivosti u jednom otvrdnulome mišićnom snopu ili fasciji koje na digitalni pritisak reagiraju lokalnom i/ili prenesenom boli.[28,53] Važno je ispitati snagu vratnih fleksora i ekstenzora i reakciju na istezanje (skraćenje mišića, bolni mišićni spazam).[28,50] Neurološkim pregledom treba ispitati status živčanog sustava.[28,54] Fizijatrijskim pregledom važno je ispitati pokretljivost vratne kralježnice.[28] Ograničena pokretljivost može biti posljedica disfunkcije ili organskih poremećaja.[28] Ekstenzija vrata ili ekstenzija udružena s rotacijom u smjeru strane glavobolje često pogoršava bol u bolesnika s CG-om.[52] Ako isti položaj uzrokuje neugodu, mučninu i vrtoglavicu, doplersonografijom treba ispitati status VA.[28] Dijagnoza cervikalne disfunkcije postavlja se na temelju manualnoga funkcionalnog pregleda koji je, kao i manualna terapija, domena manualne medicine.[20,28] Riječ je o egzaktnom i standardiziranom pregledu kojim se ispituje zglobna igra (»joint play«) u i.v. zglobovima. Nedostatna zglobna igra klinički je dokaz disfunkcije.[28] Budući da je cervikalna disfunkcija čest uzrok glavobolje,[19,27,28,35] manualnim funkcionalnim pregledom, koji se pokazao vrlo pouzdanim u detekciji ograničene segmentne pokretljivosti u vratnoj regiji,[55] važno je ispitati pokretljivost vratne kralježnice u bolesnika s glavoboljom. *Radiološke pretrage.* Iako se dijagnoza CG-a ne može postaviti samo na temelju radioloških pretraga, one uvelike pomažu u identifikaciji cervikalnog uzroka glavobolje (standardni rendgenogram, funkcionalne i kose snimke, rendgenogram KC regije, CT, MRI).[5,28,56,57] Na standardnom rendgenogramu vratne kralježnice mogu se uočiti promjene fiziološke zakrivljenosti (smanjena lordoza u bolesnika s disfunkcijom)[28] i/ili različite morfološke promjene koje su podloga za nastanak lokalne i prenesene boli (degenerativne, upalne, destruktivne i posttraumatske promjene; prirođene malformacije).[28,35,52] Transbukalne snimke omogućuju bolju analizu KC regije (promjene položajnih odnosa kod disfunkcije, bazilarna impresija, asimilacija atlasa, os odontoideum=nesrasli dens, atlantoaksijalna nestabilnost).[28] Odnosi u i.v. prostorima mogu se bolje analizirati na kosim snimkama, a funkcija, tj. ograničena ili povećana segmentna pokretljivost, na funkcionalnim snimkama.[28] Za detaljniju analizu rabe se scintigrafija, CT i/ili MRI vratne kralježnice.[28,58] *Doplersonografija.* Doplersonografija je najbolja neinvazivna metoda za prikaz stenoza i okluzija VA te bazilarne arterije, kao i za ispitivanje hemodinamike u tim arterijama.[59] Funkcionalni vratni testovi, iako su prema nekim autorima rezultati mjerenja protoka kroz VA u različitom položajima glave i vrata kontradiktorni,[60] važni su s gledišta manualne terapije koja je indicirana u bolesnika sa segmentnom disfunkcijom.[28,60,61] U odnosu na uobičajene kliničke testove za VA koji se rabe u svrhu prepoznavanja rizičnih bolesnika za manualnu terapiju, doplersonografski pregled s funkcionalnim testovima daje znatno bolje informacije o »patološkom« utjecaju vratne kralježnice na protok kroz VA, što svakako treba uzeti u obzir prije odluke o primjeni manualnih zahvata u vratnoj regiji.[60–62] *Dijagnostička anestetička blokada.* Nestanak boli nakon anestetičke blokade cervikalne strukture koja je kliničkim pregledom prepoznata kao izvorište boli potvrđuje dijagnozu CG-a (i.v. zglobovi C_0-C_3, mišići, trigger točke, ligamenti, spinalni živci C_1-C_3 i njihove grane: n. occipitalis major et minor, treći okcipitalni živac).[5,10,13,23,51,63] *Laboratorijske pretrage.* Važne su osobito u bolesnika s malignim i sistemskim bolestima koje mogu zahvatiti vratne strukture (reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis, sklerodermija, dermatomiozitis).[5,28]

Diferencijalna dijagnoza

U diferencijalnoj dijagnozi treba isključiti druge oblike glavobolje,[28,59] prije svega migrenu i tenzijsku glavobolju zbog velike sličnosti s CG-om,[5,7,23] kao i druge bolesti i stanja koja mogu uzrokovati sličnu glavobolju: intrakranijalni tumori, krvožilne malformacije, temporalni arteritis, kronična paroksizmalna ili kontinuirana hemikranijska glavobolja, intramedularni i ekstramedularni vratni tumori, koštani tumori, disekcija VA, malformacije u KC regiji (Arnold-Chiarijeva malformacija, bazilarna impresija, asimilacija atlasa), okcipitalna neuralgija.[5,7,12,23,28,64,65] U bolesnika s CG-om istodobno mogu postojati i drugi oblici/uzroci glavobolje (migrena, neurološke bolesti, Arnold-Chiarijeva malformacija, intrakranijalni tumori i dr.).[28,54,66,67] Budući da se simptomi CG-a uvelike preklapaju sa simptomima primarnih glavobolja, u bolesnika s CG-om često se postavi pogrešna dijagnoza migrene ili tenzijske glavobolje.[5,66] Nije rijetka ni obrnuta situacija, u bolesnika s migrenom postavi se pogrešna dijagnoza CG-a. Naime, zbog prijenosa bolnih podražaja iz inervacijskog područja trigeminalnog živca u inervacijsko područje spinalnih živaca C_1-C_3,[68,69] bolesnici s migrenom mogu imati refleksne boli u vratu,[5,70] napete vratne mišiće (stimulacija supraorbitalnog živca inducira refleksni odgovor vratnih mišića)[69] i refleksne trigger točke u vratnim mišićima, što može zavarati da je izvorište boli u vratnoj kralježnici.[49,67,68,71] U bolesnika s pogrešnom dijagnozom CG-a ne postiže se poboljšanje anestetičkom blokadom vratnih struktura.[49] *Okcipitalna neuralgija.* Riječ je o specifičnome bolnom poremećaju vratnog podrijetla koji karakterizira bol u inervacijskom području velikog i malog okcipitalnog živca.[5,65] Očituje se stalnom dubokom boli ili žarenjem u okcipitalnoj regiji na što se mogu superponirati napadaji oštre boli. Bol može biti praćena parestezijama i neosjetljivošću u bolnom području. Često je teško razlučiti pravo izvorište boli. Okcipitalna neuralgija može biti posljedica »uklještenja« okcipitalnog živca, afekcije korijena C_2 ili disfunkcije i.v. zglobova C_1-C_2 i C_2-C_3.[5] Patološke promjene u stražnjoj lubanjskoj jami mogu uzrokovati boli slične okcipitalnoj neuralgiji.[5]

Terapija

Primjenjuju se različiti terapijski modaliteti: medikamentna terapija,[5] imobilizacija (ovratnik),[17] akupunktura,[28] neuralna terapija,[10,13] lokalna injekcija botulinskog otrova,[72] cervikalna epiduralna injekcija kortikosteroida,[73] fizikalna terapija,[74,75] masaža,[28] kineziterapija,[28] trakcija,[17] manualna terapija,[28,76] edukacija bolesnika (anatomski jastuk)[28] i kirurški tretman.[5] U akutnoj fazi (napadaj glavobolje) dolazi u obzir primjena analgetika, TENS-a, krioterapije, akupunkture, neuralne terapije (anestetička blokada) i imobilizacija vrata mekim ovratnikom ako pokreti vrata značajno pogoršavaju simptome.[17,28] U kroničnoj fazi, ovisno o kliničkom nalazu (segmentna disfunkcija, mišićni spazam, trigger točke, skraćeni mišići, ograničena pokretljivost), mogu se primijeniti različiti pojedinačni oblici terapije ili kombinirana terapija: manualna terapija kod disfunkcije, fizikalna terapija kod mišićnog spazma i ograničene pokretljivosti, vježbe relaksacije i masaža kod mišićnog spazma, vježbe istezanja kod skraćenih mišića, mobilizacijske vježbe kod ograničene pokretljivosti, trakcija vrata kod hernije diska, lokalna injekcija botulinskog otrova u spastične mišiće, anestetička blokada *trigger* točaka.[5,28,77] *Medikamentna terapija.* Primjenjuju se obični analgetici (acetilsalicilna kiselina, paracetamol, metamizol), nesteroidni antireumatici (ibuprofen, naproksen, diklofenak, indometacin), mišićni relaksansi, specifični lijekovi za migrenu (ergotamin, sumatriptan), anksiolitici, triciklički antidepresivi i antiepileptici (karbamazepin).[5,42] Do sada nema objavljenih istraživanja o učinkovitosti medikamentne terapije u bolesnika s CG-om.[5] Kliničari koji se bave liječenjem glavobolja preporučuju primjenu lijekova koji se rabe u liječenju drugih oblika glavobolje, prije svega obične analgetike i nesteroidne antireumatike.[5,7,12] Međutim, pokazalo se da obični analgetici, nesteroidni antireumatici, kao i specifični lijekovi za migrenu (ergotamin, sumatriptan) postižu slab analgetski učinak u bolesnika s CG-om.[5] Zbog nedostatnog učinka analgetika bolesnici s CG-om skloni su uzimanju prekomjernih doza analgetika, a nerijetko se razvija i ovisnost o analgeticima.[5] Stoga su nefarmakološke metode liječenja od osobite važnosti u tretmanu CG-a.[5] *Fizikalna terapija i kineziterapija.* Fizikalna terapija i kineziterapija odgovaraju terapiji cervikalnog i cervikobrahijalnog sindroma.[17,28,78] Primjenjuju se toplinske procedure, krioterapija, interferentne i dijadinamske struje, TENS i ultrazvuk. U svrhu poboljšanja opsega pokreta mogu se primijeniti različite tehnike aktivne i pasivne mobilizacije.[28,78] *Manualna terapija.* Manualna terapija obuhvaća tehnike mekih tkiva, tehnike mišićne relaksacije, specifične i nespecifične mobilizacijske tehnike i manipulaciju.[28,30,77] Cilj manualne terapije jest deblokada ukliještenih zglobnih tijela i normalizacija aktivnosti zglobnih nociceptora.[28] Kontraindikacije za primjenu manipulacije u vratnoj regiji su: akutne artropatije, akutne frakture i dislokacije, rupture ligamenata, tumori, metastaze, instabilitet, teška osteoporoza, infekcije kostiju i zglobova, akutne ozljede mekih tkiva, mijelopatija, antikoagulantna terapija, akutni radikularni sindrom, VBI i prirođene malformacije (ankiloza i.v. zgloba, asimilacija atlasa, sinostoze, os odontoideum).[28,30,79] Ozbiljne komplikacije manualne terapije o kojima se raspravlja u literaturi poglavito su vezane za vratnu kralježnicu (disekcija VA, moždani udar, kompresija medule, hernijacija diska).[80,81] Pokazalo se da su osnovni uzroci komplikacija neprepoznate kontraindikacije za manipulaciju, neadekvatan odabir tehnike i nestručna izvedba zahvata.[28,80,81] Brojni autori upućuju na učinkovitost manipulativne terapije (MT) u bolesnika s CG-om.[3,5,20,77,82–84] Učinkovitost MT-a potvrđuju rezultati nekoliko kontroliranih randomiziranih istraživanja i prikazi više pojedinačnih bolesnika.[3,5,28,84–86] MT i kineziterapija signifikantno smanjuju jakost i učestalost CG-a te daju dugotrajan učinak.[85,86] Čini se da se najbolji učinak postiže kombinacijom manualne terapije, fizikalne terapije i kineziterapije.[5,40,50,85] Učinkovitost fizikalne terapije u liječenju i prevenciji CG-a veća je u bolesnika koji redovito vježbaju (mobilizacijske vježbe za vratnu kralježnicu) i koji su uključeni u odgovarajuće kondicijske programe (aerobne vježbe).[5,85,87] *Primjena botulinskog otrova.* Injekcija botulinskog otrova u perikranijske i vratne mišiće čini se da mnogo obećava u liječenju bolesnika s migrenom i CG-om,[5,72] no potrebna su daljnja ispitivanja na većem broju bolesnika. *Cervikalna epiduralna injekcija glukokortikoida.* Primjenjuje se u bolesnika s izraženim degenerativnim promjenama diska u više razina.[73] *Terapijska anestetička blokada.* Osim u dijagnostičke svrhe, anestetička blokada rabi se i u terapijske svrhe. Izvodi se pod fluoroskopskim nadzorom postupka kod blokade živaca i aplikacije anestetika u i.v. zglobove.[5,10] Anestetičkom blokadom velikog i malog okcipitalnog živca i spinalnih živaca C_1-C_3 često se postiže bitno, ali privremeno poboljšanje (nekoliko mjeseci).[5,63,66] Privremeno poboljšanje uočeno je i nakon anestetičke blokade *trigger* točaka.[5] Ponovljena blokada velikog okcipitalnog živca daje slabije rezultate u odnosu na ponovljenu blokadu spinalnih živaca C_2 i C_3.[63] Ako se ciljanom anestetičkom blokadom živaca i i.v. zglobova postiže bitno, ali privremeno poboljšanje, može se razmotriti opcija neurolize živca poput radiofrekventne termičke neurolize.[5,88–90] *Kirurški tretman.* U bolesnika s jakim cervikogenim glavoboljama refrakternim na uobičajenu terapiju (smanjena radna sposobnost i kvaliteta života) dolazi u obzir primjena kirurških procedura.[5] Od kirurških procedura primjenjuju se: dorzalna rizotomija, neurektomija, dekompresija živca i diskektomija (hernija diska).[5,47,90,91] U bolesnika s korektnom dijagnozom »ukliještenja« okcipitalnog živca, kirurškom dekompresijom često se postiže bitno poboljšanje.[5,92] Međutim, u nekih bolesnika poboljšanje je samo privremenog trajanja.[91] Privremeno poboljšanje uočeno je i nakon kirurške transekcije velikog okcipitalnog živca.[91] Budući da se nakon kirurškog tretmana bol može i pojačati u nekih bolesnika, a može se razviti i *anesthesia dolorosa*, prije kirurškog zahvata treba preispitati dijagnozu i opravdanost zahvata u svih potencijalnih kandidata za kirurško liječenje.[5]

Zaključak

CG je čest, ali nedostatno prepoznat oblik kronične hemikranijske glavobolje koja s vremenom može postati i bilateralna. Iako se klinički simptomi CG-a uvelike preklapaju s kliničkim simptomima migrene i tenzijske glavobolje, riječ je o zasebnom poremećaju s vlastitom patogenezom, terapijom i prognozom. Rana dijagnoza i adekvatna terapija značajno smanjuju dugi tijek bolesti, troškove liječenja i nesposobnost za rad.

LITERATURA

1. *Sjaastad O, Saunte C, Hovdahl H, Breivik H, Gronback E.* Cervicogenic headache. A hypothesis. Cephalalgia 1983;3:249–56.
2. *Dvorak J, Walchli B.* Headache in cervical syndrome. Ther Umsch 1997;54(2):94–7.
3. *Haldeman S, Dagenais S.* Cervicogenic headache: a critical review. Spine J 2001;1(1):31–46.

4. *Bono G, Antonaci F, Dario A, Clerici AM, Ghirmai S, Nappi G.* Unilateral headache and their relationship with cervicogenic headache. Clin Exp Rheumatol 2000;18 (2 Suppl 19):11–5.
5. *Biondi DM.* Cervicogenic headache: a review of diagnostic and treatment strategies. J Am Osteopath Assoc 2005;105 (Suppl 4):16–22.
6. *Bogduk N.* Cervicogenic headache: anatomic basis and pathophysiologic mechanism. Curr Pain Headache Rep 2001;5(4):382–6.
7. *Biondi DM.* Cervicogenic headache: diagnostic evaluation and treatment strategies. Curr Pain Headache Rep 2001;5(4):361–8.
8. *Sjaastad O, Fredriksen TA, Pfaffenrath V.* Cervicogenic headache: diagnostic criteria. Headache 1990;30(11):725–6.
9. *Antonaci F, Fredriksen TA, Sjaastad O.* Cervicogenic headache: clinical presentation, diagnostic criteria and differential diagnosis. Curr Pain Headache Rep 2001;5(4):387–92.
10. *Van Suijlekom JA, Weber WE, van Kleef M.* Cervicogenic headache: techniques of diagnostic nerve blocks. Clin Exp Rheumatol 2000;18 (2 Suppl 19):39–44.
11. *Sjaastad O, Bovim G.* Cervicogenic headache. The differentiation from common migraine. An overview. Funct Neurol 1991;6(2):93–100;
12. *Martelletti P, van Suijlekom H.* Cervicogenic headache: a practical approaches to therapy. CNS Drugs 2004;18(12):794–805.
13. *Bogduk N.* The Neck and headache. Neurol Clin 2004;22(1):151–71.
14. *Pearce JM.* Cervicogenic headache: a personal view. Cephalalgia 1996; 16(3):206–8.
15. *Bansevicius D, Salvesen R.* Cervicogenic headache. Tidsskr Nor Laegeforen 2003;123(19):2701–4.
16. *Delfini R, Salvati M, Passacantilli E, Pacciani E.* Symptomatic cervicogenic headache. Clin Exp Rheumatol 2000;18 (2 Suppl 19):29–32.
17. *Jajić I.* Specijalna fizikalna medicina, 2. izd. Zagreb: Školska knjiga; 1991, str. 21–28.
18. *Treleaven J, Jull G, Atkinson L.* Cervical musculoskeletal dysfunction in post-concussional headache. Cephalalgia 1994;14(4):273–9.
19. *Meloche JP, Bergeron Y, Bellavance A, Morand M, Huot J, Belzile G.* Painful intervertebral dysfunction: Robert Maigne's original contribution to headache of cervical origin. The Quebeck Headache Study Group. Headache 1993;33(6):328–34.
20. *Baumgartner H.* The upper cervical spine. Symptomatology, clinical diagnosis and therapy of fuctional disorders. Orthopäde 1991;20(2):127.
21. *Zurak N.* Nastanak bolnih osjeta. Medicus 1999;8(1):7–21.
22. *Zurak N.* Neurogena bol. Medicus 1999;8(1):23–7.
23. *Frese A, Schilingen M, Husstedt IW, Evers S.* Pathophysiology and clinical manifestation of cervicogenic headache. Schmerz 2003;17(2): 125–30.
24. *Piovesan EJ, Kowacs PA, Oshinsky ML.* Convergence of cervical and trigeminal sensory afferents. Curr Pain Headache Rep 2003;7(5):377–83.
25. *Bartsch T, Goadsby PJ.* Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. Brain 2003;126(8):1801–13.
26. *Piovesan EJ, Kowacs PA, Tatsui CE, Lange MC, Ribas LC, Werneck LC.* Referred pain after painful stimulation of the greater occipital nerve in humans: evidence of convergence of cervicals afferences on trigeminal nuclei. Cephalalgia 2001;21(2):107–9.
27. *Aprill C, Axinn MJ, Bogduk N.* Occipital headaches stemming from the lateral atlanto-axial (C1-C2) joint. Cephalalgia 2002;22(1):15–22.
28. *Lewit K.* Manuelle Medizin, 7. izd. Heidelberg-Leipzig: Johann Ambrosius Barth; 1997.
29. *Grgić V.* Pseudoradikularni sindromi. Fiz Med Rehabil 1998;15(3–4): 3–10.
30. *Grgić V.* Manualna medicina. U: Bobinac-Georgievski A, ur. Fizikalna medicina i rehabilitacija u Hrvatskoj. Zagreb: Naklada Fran; 2000, str.235–276.
31. *Lewit K.* Pathomechanisms of cervical headaches. Psychiatr Neurol Med Psychol 1977;29(11):661–71.
32. *Fukui S, Ohseto K, Shiotani M, Ohno K, Karasawa H, Naganuma Y i sur.* Referred pain distribution of the cervical zygapophyseal joints and cervical dorsal rami. Pain 1996;68(1):79–83.
33. *Dwyer A, Aprill C, Bogduk N.* Cervical zygapophyseal joint pain patterns. A study in normal volunteers. Spine 1990;15(6):453–7.
34. *Slipman CW, Plastaras CT, Palmitier RA, Huston CW, Sterenfeld EB.* Symptom provocation of fluoroscopically guided cervical nerve root stimulation. Are dynatomal maps identical to dermatomal maps? Spine 1988;23(20):2235–42.
35. *Vernon H, Steiman I, Hagino C.* Cervicogenic dysfunction in muscle contraction headache and Migraine: a descriptive study. J Manipul Physiol Ther 1992;15(7):418–29.
36. *Edmeads J.* Headache of cervical origin. Rev Prat 1990;40(5):399–402.
37. *Lord SM, Barnsley L, Wallis BJ, Bogduk N.* Chronic cervical zygapophyseal joint pain after whiplash. A placebo-controlled prevalence study. Spine 1996;21:1737–44.
38. *Dumas JP, Arsenault AB, Boudreau G i sur.* Physical impairments in cervicogenic headache: Traumatic vs. nontraumatic onset. Cephalalgia 2001;21(9):884–93.
39. *Grgić V.* Cervikogena proprioceptivna vrtoglavica: etiopatogeneza, klinička slika, dijagnostika i terapija s posebnim naglaskom na manualnu terapiju. Liječ Vjesn 2006;128:288–295.
40. *McDonnell MK, Sahrmann SA, Van Dillen L.* A specific exercise program and modification of postural alignment for treatment of cervicogenic headache: a case report. J Orthop Sports Phys Ther 2005; 35(1):3–15.
41. *Marcus D, Scharff L, Mercer MA, Turk DC.* Musculoskeletal abnormalities in chronic headache: a controlled comparison of headache diagnostic groups. Headache 1999;39:21–7.
42. *Willheim K.* Medikamentno liječenje funkcionalnih glavobolja. Medicus 1999;8(1):53–9.
43. *Kahle W.* Živčani sustav i osjetila, 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 1996, str.64–67.
44. *Dvorak J, Dvorak V.* Manuelle Medizin, Diagnostik, 4. izd. Stuttgart-New York:Thieme;1994,str.235–319.
45. *Bremner-Smith AT, Unwin AJ, Williams WW.* Sensory pathways in the spinal accessory nerve. J Bone Joint Surg 1999;81:226–8.
46. *Fitzgerald MJ, Comerford PT, Tuffery AR.* Sources of innervation of the neuromuscular spindles in sternomastoid and trapezius. J Anat 1982; 134(3):471–90.
47. *Torbjorn AF, Stolt-Nielsen A, Skaanes KO, Sjaastad O.* Headache and the lower cervical spine: long-term postoperative follow-up after decompressive neck surgery. Funct Neurol 2003;18(1):17–28.
48. *Michler RP, Bovim G, Sjaastad O.* Disorders in the lower cervical spine. A cause of unilateral headache? Headache 1991;31:550–1.
49. *Pollmann W, Keidel M, Pfaffenrath V.* Headache and the cervical spine. A critical review. Nervenarzt 1996;67(10):821–36.
50. *Moore MK.* Upper crossed syndrome and its relationship to cervicogenic headache. J Manipul Physiol Ther 2004;27(6):414–20.
51. *Silverman SB.* Cervicogenic headache: interventional, anesthetic and ablative treatment. Curr Pain Headache Rep 2002;6(4):308–14.
52. *Hall T, Robinson K.* The flexion-rotation test and active cervical mobility a comparative measurement study in cervicogenic headache. Man Ther 2004;9:197–202.
53. *Jaeger B.* Are »cervicogenic« headaches due to myofascial pain and cervical spine dysfunction? Cephalalgia 1989;9:157–64.
54. *Sjaastad O, Fredriksen TA.* Cervicogenic headache: the importance of sticking to the criteria. Funct Neurol 2002;17(1):35–6.
55. *Humphreys BK, Delahaye M, Peterson CK.* An investigation into the validity of cervical spine motion palpation using subjects with congenital block vertebrae as a »gold standard«. BMC Musculoskeletal Disord 2004;5(1):19.
56. *Fredriksen TA, Fougner R, Tangerud A, Sjaastad O.* Cervicogenic headache: radiological investigations concerning headneck. Cephalalgia 1989;9:139–46.
57. *Pfaffenrath V, Dandekar R, Pollman W.* Cervicogenic headache the clinical picture, radiological findings and hypothesis on its pathophysiology. Headache 1987;27:495–9.
58. *Hat J, Kalousek M, Bedek D.* Radiološka dijagnostika degenerativnih bolesti vratne kralješnice. Šesti tečaj trajnog usavršavanja liječnika iz spinalne kirurgije: Degenerativne bolesti vratne i slabinske kralješnice mogućnosti liječenja. Zagreb, 2005; str.15–24.
59. *Demarin V. i sur.* Priručnik iz neurologije. Bjelovar: Prosvjeta; 1998, str. 578–583.
60. *Mitchell J, Keene D, Dyson C, Harvey L, Pruvey C, Phillips R.* Is cervical spine rotation, as used in the standard vertebrobasilar insufficiency test, associated with a measureable change in intracranial vertebral artery blood flow. Man Ther 2004;9(4):220–7.
61. *Haynes MJ.* Vertebral arteries and cervical movement: Doppler ultrasound velocimetry for screening before manipulation. J Manipul Physiol Ther 2002;25(9):556–67.
62. *Haynes M, Milne N.* Color duplex sonographic findings in human vertebral arteries during cervical rotation. J Clin Ultrasound 2001;29(1): 14–24.
63. *Inan N, Ceyhan A, Inan L, Kavaklioglu O, Alptekin A, Unal N.* C2/C3 nerve blocks and greater occipital nerve block in cervicogenic headache treatment. Funct Neurol 2001;16(3):239–43.
64. *Bear-Henney S, Tatagiba M, Samii M.* Osteochondroma of the cervical spine causing occipital nerve neuralgia. Neurol Res 2001;23(7):777–9.
65. *Bogduk N.* The anatomy of occipital neuralgia. Clin Exp Neurol 1980; 17:167–84.
66. *Yi X, Cook AJ, Hamill-Ruth RJ, Rowlingson JC.* Cervicogenic headache in patients with presumed Migraine: missed diagnosis or misdiagnosis? J Pain 2005;6(10):700–3.
67. *Antonaci F, Ghirmai S, Bono G, Sandrini G, Nappi G.* Cervicogenic headache: evaluation of the Original diagnostic criteria. Cephalalgia 2001;21(5):573–83.
68. *Bartsch T.* Migraine and the neck: new insights from basic data. Curr Pain Headache Rep 2005;9(3):191–6.
69. *Serrao M, Rossi P, Parisi L, Perrota A. i sur.* Trigemino-cervical-spinal reflexes in humans. Clin Neurophysiol 2003;114(9):1697–703.

70. *Blau JN, MacGregor EA.* Migraine and the neck. Headache 1994; 34:88–90.
71. *Bartsch T, Goadsby PJ.* The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and Synthesis. Curr Pain Headache Rep 2003;7(5): 371–6.
72. *Hobson DE, Gladish DF.* Botulinum toxin injection for cervicogenic headache. Headache 1997;37:253–5.
73. *Reale C, Turkiewicz AM, Reale CA, Stabile S, Borgonuovo P, Apponi F.* Epidural steroids as a pharmacologic approach. Clin Exp Rheumatol 2000;18 (Suppl 19):65–6.
74. *Jull GA, Stanton WR.* Predictors of responsiveness to physiotherapy management of cervicogenic headache. Cephalalgia 2005;25:101–8.
75. *Mills Roth J.* Physical therapy in the treatment of cervicogenic headache. Curr Pain Headache Rep 2003;7(6):482–9.
76. *Nilsson N, Christensen HW, Hartvigsen J.* The effect of spinal manipulation in the treatment of cervicogenic headache. J Manipulative Physiol Ther 1997;20:326–30.
77. *Grimshaw DN.* Cervicogenic headache: a manual and manipulative therapies. Curr Pain Headache Rep 2001;5(4):369–75.
78. *Dubravica M.* Načela fizikalne terapije u liječenju cervikobrahijalnog sindroma. Medix 2002;8(41/42):201–2.
79. *Dvorak J, Dvorak V, Schneider W, Spring H, Tritschler T.* Manuelle Medizin, Therapie. 3. izd., Stuttgart New York: Thieme; 1997, str. 224–247.
80. *Assendelft WJJ, Bouter LM, Knopschild PG.* Complications of spinal manipulation: a comprehensive review of the literature. J Fam Pract 1996;42:475–80.
81. *Dvorak J, Kranzlin P, Muhlemann D i sur.* Musculoskeletal complications. U: Haldeman S, ur. Principles and Practice of Chiropractic. Norwalk : Appleton & Lange; 1992, str. 549–78.
82. *Hulse M, Steifert K.* Cervicogenic head and neck pain. HNO 2005; 53(9):804–9.
83. *Jensen S.* Neck related causes of headache. Aust Fam Physician 2005; 34(8):635–9.
84. *Palmgren PJ, Sandstrom PJ, Lundquist FJ, Heikkila H.* Improvement after chiropractic care in cervicocephalic kinesthetic sensibility and subjective pain intensity in patients with nontraumatic chronic neck pain. J Manipulative Physiol Ther 2006;29(2):100–6.
85. *Jull G, Trott P, Potter H i sur.* A randomized controlled trial of exercise and manipulative therapy for cervicogenic headache. Spine 2002;27 (17):1835–43.
86. *Peterson SM.* Articular and muscular impairments in cervicogenic headache: a case report. J Orthop Sports Phys Ther 2003;33(1):21–30.
87. *Biondi D.* Physical treatments for headache: a structured review. Headache 2005;45:1–9.
88. *Blume HG.* Cervicogenic headaches: radiofrequency neurotomy and the cervical disc fusion. Clin Exp Rheumatol 2000;18 (Suppl 19):53–8.
89. *McDonald GJ, Lord SM, Bogduk N.* Long-term follow-up of patients treated with cervical radiofrequency neurotomy for chronic neck pain. Neurosurgery 1999;45:61–7.
90. *Lord SM, Barnsley L, Wallis BJ, McDonald G, Bogduk N.* Percutaneous radiofrequency neurotomy for chronic zygapophyseal-joint pain. N Engl J Med 1996;335:1721–6.
91. *Bovim G, Fredriksen TA, Stolt-Nilsen A, Sjaastad O.* Neurolysis of the greaater occipital nerve in Cervicogenic headache. A follow-up study. Headache 1992;32:175–9.
92. *Pikus HJ, Phillips JM.* Characteristics of patients successfully treated for cervicogenic headache by surgical decompression of the second cervical root. Headache 1995;35:621–9.

* * *

Vijesti
News

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

raspisuje

NATJEČAJ

za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2007. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, prihvaćenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja najkasnije do 31. listopada 2007. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganja odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 116. redovitoj godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2008. godine.

Upitnici za predlaganje odličja mogu se podići u Tajništvu HLZ-a u Zagrebu i na web-stranici HLZ-a: www.hlz.hr.

MJESTO BETAADRENERGIČKIH BLOKATORA U SUVREMENOM LIJEČENJU ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

CURRENT POSITION OF BETA-ADRENERGIC BLOCKERS IN THE MANAGEMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

ZVONKO RUMBOLDT*

Deskriptori: Beta-adrenergički blokatori – terapijska upotreba; Antihipertenzivi – terapijska upotreba; Hipertenzija – farmakoterapija

Sažetak. Razmotrene su trenutačne dvojbe oko uloge β-adrenergičkih blokatora u liječenju arterijske hipertenzije. Autor smatra da ti lijekovi doista nisu prikladni za starije hipertoničare, navlastito u primarnoj prevenciji moždanog udara. Dijabetogeni i aterogeni potencijal ovih lijekova nije osobit, a među postojećim predstavnicima nema bitnih razlika (atenolol možda ima stanovite male nedostatke). Ovi lijekovi za sada ostaju među antihipertenzivima prve linije za mlađe hipertoničare, a u slučaju apsolutnih indikacija ili nepodnošenja drugih antihipertenziva treba ih propisati svim hipertoničarima, kao što je Hrvatsko društvo za hipertenziju zaključilo još 1999. godine.

Descriptors: Adrenergic beta-antagonists – therapeutic use; Antihypertensive agents – therapeutic use; Hypertension – drug therapy

Summary. Discussed is the actual controversy concerning the role of β-adrenergic blocking agents in the treatment of arterial hypertension. The author argues that these drugs are not suitable for elderly hypertensive patients, particularly in primary stroke prevention. The diabetogenic and atherogenic potential of these agents is marginal, and there are no marked differences between the available β blockers (atenolol has possibly some slight disadvantages). However, for the time being these drugs remain in the first line antihypertensive armamentarium for the younger hypertensive patients; for compelling indications or intolerance of other antihypertensives should be prescribed to any patient, as Croatian Society of Hypertension concluded in 1999.

Liječ Vjesn 2007;129:237–240

Racionalna terapija temelji se na trajnoj kritičkoj prosudbi činjenica u svjetlu novih znanstvenih podataka. Nerijetko smo ipak svjedoci pretjerane revnosti pri uvođenju novih ili pri isključivanju postojećih terapijskih postupaka. Tako je prije desetak godina podignuta neprimjerena povika glede potencijalnih opasnosti antagonista kalcija, na što sam reagirao argumentima[1,2] koji su danas općenito prihvaćeni. Čini mi se da je danas »u modi« osuđivanje vodećeg mjesta β-adrenergičkih blokatora u liječenju arterijske hipertenzije.[3–6] Razmotrimo činjenice.

Messerli i sur. već su prije desetak godina[7] upozorili na slabiju djelotvornost ovih lijekova u starijih hipertoničara, što je prihvaćeno i u smjernicama Hrvatskog društva za hipertenziju [»... Ne preporučuju se u slučaju hiperlipoproteinemije (navlastito fenotip IV) ili opstrukcijske arteriopatije, *kao ni starijim osobama*...«].[8] Nakon toga su Lindholm i sur. provjerili i potvrdili iste stavove,[3] da bi ih kasnije upotpunili pažljivom metaanalizom 18 randomiziranih pokusa sa 105.951 ispitanikom.[4] Pokazali su da liječenje β-blokatorima doduše smanjuje vjerojatnost apopleksije u odnosu na placebo za nekih 19%, ali i da je slabije djelotvorno u tom smislu od drugih antihipertenziva za oko 16%, posebno na pojavnost moždanog udara.[4] Zaključili su da β-blokatori više ne idu u lijekove prvog izbora u primarnoj prevenciji srčanožilnih komplikacija hipertoničara. Slične su podatke nakon toga objavili i Opie i sur.[5] metaanalizom 13 pokusa s ukupno 91.561 ispitanikom (izbor studija se razlikovao): β-blokatori su smanjivali rizik od moždanog udara za oko 20% u odnosu na placebo, ali su bili za 20–30% lošiji od antagonista kalcija i inhibitora renin-angiotenzinskog sustava (danas su to u dnevnoj kliničkoj praksi gotovo isključivo ACEI, tj. inhibitori konvertaze angiotenzina i ARA, tj. antagonisti receptora za angiotenzin II). Osim toga, utvrdili su da hipertoničari češće, većinom zbog nuspojava, prekidaju uzimanje β-blokatora nego diuretika ili renin-angiotenzinskih antagonista.[5] Nedavno su Lindholm i sur. u ALPINE pokusu (392 novootkrivena hipertoničara dobi 18–75 godina; jednogodišnja usporedba hidroklorotijazida uz eventualni dodatak atenolola prema kandesartanu uz dodatak felodipina)[9] utvrdili povišenja inzulina, glikemije, triglicerida te ukupnog i LDL-kolesterola u liječenih »starim« antihipertenzivima, uz pojavu šećerne bolesti u 9 tako liječenih, a samo u jednog liječenog »novim« agensima. Izračunali su da bi bilo dovoljno godinu dana liječiti tridesetak hipertoničara »novim« lijekovima da se izbjegne jedan novonastali dijabetes. Štoviše, naknadnom su analizom pokazali da su biokemijske promjene u tom smislu bile čak izrazitije u ispitanika <55 (n=192) nego u onih ≥55 godina (n=200).[6] I naši su autori,[10,11] pažljivom procjenom dostupnih podataka, netom

* **Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Mostar** (prof. dr. sc. Zvonko Rumbold, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Z. Rumboldt, Lovretska 1, 21 000 Split

Primljeno 20. prosinca 2006., prihvaćeno 10. svibnja 2007.

upozorili na potencijalne opasnosti diuretika i β-blokatora u tom smislu.

Budući da su β-blokatori apsolutno indicirani u *sekundarnoj* prevenciji, dakle u hipertoničara koji usto imaju koronarnu srčanu bolest (angina pektoris ili preboljeli infarkt miokarda) ili zatajivanje srca, odnosno neke druge medicinske indikacije (npr. hipertrofična kardiomiopatija, hiperkinetski krvotok, hipertireoza) te da imaju dobro poznate nuspojave i kontraindikacije (npr. astma, viši stupanj a-v bloka, izrazita sistolička hipertenzija), izgleda da se zapravo postavlja pitanje o njihovu mjestu u *primarnoj* prevenciji, tj. u liječenju izolirane esencijalne hipertenzije. Čini mi se da bi se u tom slučaju problem mogao raščlaniti u tri pitanja:

1. Jesu li β-blokatori doista drugorazredni antihipertenzivi za starije osobe?
2. Kakva je realna opasnost izazivanja šećerne bolesti tim lijekovima?
3. Postoje li i dodatni, povoljni ili nepovoljni mehanizmi, odnosno ima li razlike među dostupnim predstavnicima β-blokatora?

Pokušat ću navedenim redom upozoriti i na moguće odgovore.

1) Kao što spomenuh, odgovor na prvo pitanje je potvrdan. Nedavno su u tom smislu kanadski autori[12] objavili još jednu metaanalizu ishoda antihipertenzivnog liječenja. Obradili su 32 randomizirana pokusa s ukupno 145.811 ispitanika, ali su ih podijelili u dvije skupine: na one <60 i na one ≥60 godina života. Ustanovili su da u mlađih hipertoničara β-blokatori snižavaju ukupni srčanožilni rizik za oko 14% (uz 95% CI 0,74–0,99), što nije bio slučaj u starijih (11%; 95% CI 0,75–1,05). Osim toga, protektivni učinak β-blokatora pokazao se u mlađih čak povoljnijim od drugih antihipertenziva (prosječno bolji za 3%; 95% CI 0,88–1,07), dok je u starijih bio lošiji za prosječno 6% (95% CI 1,01–1,10). Ta je razlika bila još izrazitija glede pojavnosti moždanog udara u starijih hipertoničara: tu su β-blokatori ispali lošiji za prosječno 18% (95% CI 1,07–1,30).[12]

U čemu je stvar? Zašto su β-blokatori inferiorni drugim antihipertenzivima u suzbijanju kardiovaskularnih komplikacija, osobito moždanog udara, kod starijih hipertoničara? Sigurnog odgovora dakako nema, no u pitanju bi moglo biti nekoliko uzroka:

a) Izbor ispitanika u kliničke pokuse je takav da se u pravilu uključuju stariji hipertoničari, na većem riziku, da bi se u kraće vrijeme mogle utvrditi značajne razlike u ishodima ako je ispitivano liječenje doista djelotvorno. Tako dobivene podatke nije međutim pouzdano ekstrapolirati na cijelu populaciju jer se radi o fiziološki posebnim osobama.
b) Razlike u hemodinamici hipertenzije: u starijih je adrenergički tonus niži, tlak pulsa veći, a minutni volumen manji, pa su i očekivani učinci blokiranja β-adrenergičkih receptora slabiji.[3]
c) Manje izdašno snižavanje povišenog arterijskog tlaka (npr. u ASCOT-BPLA studiji[13]), koje može biti posljedica subdoziranja, nedovoljne suradljivosti ili inherentno slabijeg učinka β-blokatora u starijih hipertoničara.
d) Čak i uz jednako sniženje srednjeg arterijskog tlaka izmjereno na periferiji, npr. u ili na radijalnoj arteriji, β-blokatori povećavaju tlak pulsa i nedovoljno snižavaju tenziju u velikim žilama starijih osoba (npr. u CAFE studiji[14]), što pogoduje makrovaskularnim komplikacijama.
e) Nepovoljna metabolička, dijabetogena i aterogena nuzdjelovanja ovih lijekova (vidi niže).

Bilo kako bilo, upozorenje Messerlija i sur.[7] danas je samo dobilo na aktualnosti:[3–6,11] *esencijalnim hipertoničarima, starijim od 55 do 60 godina, a bez dodatnih, apsolutnih indikacija za β-blokatore, ovi su lijekovi lošiji prvi izbor, osobito za prevenciju moždanog udara*. Kod mlađih hipertoničara, navlastito onih s povišenim adrenergičkim tonusom i hiperkinetskim krvotokom, oni ostaju lijekovi prvog izbora.

2) Blokatori β-adrenergičkih receptora mogu poremetiti glikoregulaciju na više načina, npr. sniženjem lučenja inzulina, smanjenjem periferne perfuzije i utiliziranja glukoze te poticanjem glikogenolize.[15] U tom smislu postoji niz kliničkih dokaza (npr. 20–32% veća vjerojatnost novonastale šećerne bolesti[15,16]), no praktične su implikacije, bar za sada, marginalne. Tomu navodim nekoliko razloga. Nisu naime sva istraživanja pokazala takve ni tolike metaboličke otklone. Primjerice, mi smo na stranicama ovog časopisa prije 10 godina objavili rezultate križanog pokusa s 55 hipertoničara, dobi 53,9±8,8 godina, koji su po 6 mjeseci primali ili hidroklorotijazid, 25 mg/dan, ili propranolol, 120 mg/dan.[17] Srednji arterijski tlak je svakom intervencijom značajno snižen za oko 10%, dok su promjene glikemije i kolesterolemije bile neznačajne, osim značajnih *sniženja* kolesterola u 3. mjesecu pokusa uz propranolol i glikemije u 10. mjesecu uz diuretik. Tada smo zaključili: »Uporaba malih doza tijazidskih diuretika i/ili beta-blokatora uz obvezatno provođenje općih mjera, kao što je smanjenje tjelesne težine, kontrola hiperlipidemije i hiperglikemije, umjerena fizička aktivnost, prestanak pušenja i smanjenje soli u prehrani, prihvatljiva su, a ujedno najjeftinija i najučinkovitija terapijska rješenja za većinu blagih do umjerenih hipertoničara.«[17] Nadalje, u poznatom UKPDS 39 pokusu atenolol se pokazao čak djelotvornijim od kaptoprila u radikalnom smanjenju moždanih udara i drugih srčanožilnih komplikacija hipertenzivnih dijabetičara.[18] Tomu u prilog ide i nedavna metaanaliza,[19] koja je potvrdila da je za dijabetičare najvažnija dobra, intenzivna kontrola povišenog arterijskog tlaka, bez obzira na primijenjeni lijek, na što je upozorio i ALLHAT, najveći do danas provedeni pokus antihipertenzivne farmakoterapije.[20]

Imajući u vidu potpuno nezadovoljavajuću razinu kontrole hipertenzije u našoj zemlji (svega oko 8% liječenih postiže normotenziju),[21] ovo bi se pitanje moglo zaključiti tvrdnjom da je *dijabetogeni učinak β-blokatora moguć, ali zanemarivo malen za naše okolnosti*, gdje se ignoriraju opće mjere (npr. redukcija tjelesne mase i drugih sastavnica metaboličkog sindroma), a farmakoterapija provodi površno i epizodno.[8]

3) Možda bi se atenololu mogli pripisati i stanoviti, marginalni nedostaci, koje ne dijeli s drugim predstavnicima ove skupine. Nedavno smo primjerice utvrdili da atenolol, za razliku od propranolola, ne smanjuje agregabilnost trombocita,[22] što bi moglo pridonijeti aterotrombotskom riziku ovog agensa.[23] U istom, akutnom pokusu (20 hipertoničara tijekom 4 tjedna) ustanovili smo značajno povišenje triglicerida i LDL-kolesterola, dok su razine HDL-kolesterola značajno opale, što bi moglo predstavljati dodatni aterogeni poticaj.[22] Međutim, dugotrajnim liječenjem ti se otkloni obično vraćaju na ishodne vrijednosti, što smo pokazali šestomjesečnim praćenjem 100 bolesnika eksponiranih bopindololu, klortalidonu ili propranololu.[24] Ipak, takve bi minimalne promjene nakon višegodišnjeg liječenja mladih hipertoničara mogle postati klinički značajne,[25] navlastito ako se uz

β-blokatore istodobno uzimaju i tijazidski diuretici,[6,9–11,15,16] što valja provjeriti odgovarajućim, dugotrajnim i minucioznim kohortnim istraživanjima.[24]

Većina podataka iz uvodno prikazanih istraživanja[3–7] odnosi se na atenolol, koji je vjerojatno i danas najpopularniji i najviše propisivani β-blokator. Nije li možda baš taj spoj neprimjeren starijim hipertoničarima? Premda je moguće, nije nipošto sigurno da bi se analogni rezultati postigli i s drugim srodnicima, različitih farmakodinamskih osobina, posebno s novijim agensima, poput bisoprolola, karvedilola ili nebivolola. Postoje primjerice podaci o vrlo povoljnim metaboličkim učincima nebivolola,[26] no prema drugima[27] ni atenolol nije lošiji u izravnoj usporedbi. S druge strane, veliki SENIORS[28] pokus na 2.128 starijih (≥70 god.) dekompenziranih kardiopata pokazao je da nebivolol (prosječno 7,7 mg/dan) nakon ≥20 mjeseci uzimanja smanjuje smrtnost u odnosu na placebo za nekih 12% (HR 0,88, 95% CI 0,71–1,08). To je vrlo dobar, ali gotovo tri puta slabiji efekt od onoga koji je postignut primjenom bisoprolola, karvedilola ili metoprolola u istoj indikaciji.[29] Je li to dokaz terapijske inferiornosti nebivolola? Sumnjam. Premda je u ovom tekstu riječ o arterijskoj hipertenziji, a ne o zatajivanju srca, taj podatak ipak pokazuje kako se *rezultati dobiveni na jednoj podskupini (starije osobe) ne smiju izravno ekstrapolirati na cijelu populaciju.*[29,30]

Primjere suvremene diferencijalne terapije na temelju iznesenoga, a u svjetlu ovih razmišljanja i već objavljenih podataka[31,32] donosi tablica 1.

U našim okolnostima ne treba zapostaviti ni ekonomsku stranu liječenja hipertenzije. Premda se katkad tvrdi da razlika u cijeni praktički nema,[6] jednogodišnje liječenje klortalidonom u dnevnoj dozi od 12,5 mg košta u veleprodaji oko 100 kn, atenololom (50 mg) oko 250 kn, propranololom (120 mg) oko 260 kn, metoprololom (100 mg) oko 850 kn, bisoprololom (5 mg) oko 600 kn, a karvedilolom (25 mg) oko 930 kn. Liječenje lizinoprilom (20 mg) košta oko 900 kn, a ramiprilom (10 mg) oko 1600 kn, koliko otprilike iznosi i liječenje nižim dozama losartana, telmisartana ili valsartana (više doze, tj. 100 mg losartana, 80 mg telmisartana ili 160 mg valsartana 20–30% su skuplje).[33] Ako pretpostavimo da u Hrvatskoj ima oko milijun hipertoničara, onda se farmakoekonomski opravdanim propisivanjem antihipertenziva godišnje može lako uštedjeti oko milijardu zdravstvu nasušno potrebnih kuna!

Tablica 1. *Primjeri diferencijalne antihipertenzivne terapije (modificirano prema[31,32])*
Table 1. *Examples of different antihypertensive therapy (modified according to[31,32])*

Terapijska indikacija Indication	Prvi izbor First choice	Drugi izbor Second choice
Asimptomatski mlađi hipertoničar Asimptomatic young patient	BB + TIA	TIA ± ACEI (ARA)
Stariji hipertoničar, ISH Older hypertensive patient ISH	ACA ± ACEI (ARA)	TIA ± ACEI (ARA)
Dijabetes + proteinurija Diabetes + proteinuria	ACEI (ARA) ± TIA	ACA/BB ± TIA
Nakon infarkta; angina pektoris After myocardial infarction, angina pectoris	BB	ACEI (ARA)
Nakon CVI After CVI	TIA ± ACEI (ARA)	ACA ± ACEI (ARA)
Zatajivanje srca Heart failure	ACEI (ARA) ± TIA	ACEI (ARA) ± TIA + BB

ISH = izolirana sistolička hipertenzija/isolated systolic hypertension; ARA = antagonist receptora za angiotenzin II/angiotensin II receptor antagonist; CVI = cerebrovaskularni inzult/cerebrovascular accident; BB = β blokator/β blocator; TIA = tijazid/thyazide; ACEI = inhibitor angiotenzin konvertaze/angiotensine convertase inhibitor; ACA = antagonist kalcijskih kanala/calcium chanal antagonist

Evo dakle i mojih odgovora na uvodno postavljena pitanja:

1) Blokatori adrenergičkih β-receptora doista nisu lijekovi prvog izbora za starije, asimptomatske hipertoničare, no što je pacijent mlađi, to prije dolaze u obzir.
2) U odnosu na druge antihipertenzive, ovi lijekovi zajedno s diureticima povećavaju rizik od novonastale šećerne bolesti, ali je realna opasnost te nuspojave u nas malena.
3) Premda se β-blokatori međusobno razlikuju po nizu farmakokinetskih i farmakodinamskih osobina, kliničke su implikacije za sada minimalne.

Pretjerano ekstrapoliranje dostupnih znanstvenih dokaza nije uvijek i najbolji putokaz za praksu.[34] Držim stoga i zaključujem da *preporuke Hrvatskog društva za hipertenziju glede propisivanja β-blokatora u ovom trenutku ne treba mijenjati*, već da ih valja dosljedno primjenjivati, vodeći računa o osobitostima svake farmakološke intervencije. Ponavljam da *propisivanje β-blokatora kao antihipertenziva prve linije nije opravdano u primarnoj prevenciji starijih hipertoničara te da njihova kombinacija s diureticima može povećati sklonost javljanju dijabetesa tipa 2, o čemu valja posebno voditi računa u osoba s metaboličkim sindromom*. Najvažnije je inzistiranje na svrhovitom provođenju općih, nefarmakoloških mjera, uz primjereno uzimanje propisanih, individualno najprihvatljivijih lijekova.[8,31,32]

LITERATURA

1. *Rumboldt Z.* Povika na dihidropiridine: kako se postaviti danas? Liječ Vjesn 1996;118:44–5.
2. *Rumboldt Z.* Calcium antagonists after the nifedipine affair. Croat Med J 1996;37:226–8.
3. *Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH.* Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004;364:1684–9.
4. *Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O.* Should β-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension. A meta-analysis. Lancet 2005;366:1545–53.
5. *Bradley HA, Wijsonge CS, Volmink JA i sur.* How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2006;24:2131–41.
6. *Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O.* Beta blockers in primary hypertension: do age and type of beta blocker matter? J Hypertens 2006; 24:2143–5.
7. *Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U.* Are β-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. JAMA 1998;279:1903–7.
8. *Rumboldt Z.* Hrvatske smjernice suzbijanja arterijske hipertenzije iz 1999.: osvrt nakon godine dana. Liječ Vjesn 2000;122:155–9.
9. *Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P i sur.* Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). J Hypertens 2003;21:1563–74.
10. *Aganović I, Dušek T.* Metabolički sindrom u bolesnika s hipertenzijom. Liječ Vjesn 2006;128:333–6.
11. *Kuzmanić D, Laganović M, Dika Ž i sur.* Antihipertenzivni lijekovi i rizik od novonastale šećerne bolesti. Liječ Vjesn 2006;128:336–41.
12. *Khan N, McAlister FA.* Re-examining the efficacy of beta blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. Can Med Assoc J 2006; 174:1737–42.
13. *Poulert NR, Wedel H, Dahlof B i sur.* Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). Lancet 2005;366:907–14.
14. The CAFE investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal re-

sults of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006;113:1213–25.
15. *Taylor EN, Hu FB, Curhan CG.* Antihypertensive medications and the risk of incident type 2 diabetes. Diabet Care 2006;29:1065–70.
16. *Mancia G, Grassi G, Zanchetti A.* New-onset diabetes and antihypertensive drugs. J Hypertens 2006;24:3–10.
17. *Bagatin J, Rumboldt Z, Polić S i sur.* Biokemijske promjene u hipertoničara tijekom jednogodišnjeg križanog liječenja hidroklorotiazidom i propranololom. Liječ Vjesn 1996;118:11–6.
18. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. Br Med J 1998;317:713–20.
19. *Turnbull F, Neal B, Algert C i sur.* Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med 2005;165:1410–9.
20. *Rumboldt Z, Rumboldt M.* ALLHAT pokus je presudio: tijazidi su zakon! Liječ Vjesn 2003;125:41–3.
21. *Jelaković B, Dika Ž, Kos J i sur.* Liječenje i kontrola arterijske hipertenzije u Hrvatskoj. BEL-AH istraživanje. Liječ Vjesn 2006;128:329–33.
22. *Punda A, Polić S, Rumboldt Z i sur.* Effects of atenolol and propranolol on platelet aggregation in moderate essential hypertension: randomized crossover trial. Croat Med J 2005;46:219–24.
23. *Beyan C, Kaptan K, Ifran A i sur.* Effects of atenolol and propranolol on platelet aggregation in moderate essential hypertension. Croat Med J 2005;46:695–7.
24. *Bagatin J, Sardelić S, Pivac N i sur.* Comparison of chlorthalidone, propranolol and bopindolol in six-month treatment of arterial hypertension. Int J Clin Pharmacol Res 1998;18:73–82.
25. *Zanchetti A, Mancia G.* Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach. J Hypertens 1996;14:809–11.
26. *Hollenberg NK.* The role of beta-blockers as a cornerstone of cardiovascular therapy. Am J Hypertens 2005;18:165–8S.
27. *Fogari R, Zoppi AQ, Lazzari P i sur.* Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. J Hum Hypertens 1997;11:753–7.
28. *Flather MD, Shibata MC, Coats AJ i sur.* Randomized trila to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005;26:215–25.
29. *McMurray J.* Making sense of SENIORS. Eur Heart J 2005;26:203–6.
30. *Liberopoulos EN, Elisaf MS.* Clinical use of nebivolol in the treatment of chronic heart failure. Hell J Cardiol 2005;46:208–11.
31. *Rumboldt Z.* Klinična farmakologija antihipertenzijskih zdravil. U: Dobovišek J, Accetto R, ur. Arterijska hipertenzija. Ljubljana: Lek; 2004, str. 349–68.
32. *Rumboldt Z.* Prilagajanje antihipertenzijskega zdravila posamezniku. U: Dobovišek J, Accetto R, ur. Arterijska hipertenzija. Ljubljana: Lek; 2004, str. 369–81.
33. *Bencarić L.* Registar lijekova u Hrvatskoj, 49. izd. Zagreb: UPD; 2006.
34. *Zanchetti A.* Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? J Hypertens 2005;23:1113–20.

* * *

Vijesti
News

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

raspisuje

NATJEČAJ

za Spomen-zahvalnicu 50 godina neprekidnog članstva u Hrvatskome liječničkom zboru

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora članak 9. stavak 4. i Odluke 12. sjednice Glavnog odbora od 17. 04. 2007. godine, Spomen-zahvalnica **za 50 godina neprekidnog registriranog članstva u HLZ-u,** dodijelit će se svim članovima Zbora koji ispunjavaju traženi uvjet.

Podružnice HLZ-a dostavit će točan popis imena predloženika i godinu učlanjenja u HLZ Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja, najkasnije **do 10. listopada 2007. godine.** Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzimati u razmatranje.

Spomen-zahvalnice bit će objavljene na 116. redovitoj godišnjoj Skupštini HLZ-a 26. veljače 2008. godine i svečano uručene dobitnicima u podružnicama predloženih članova.

CIRKUMCIZIJA: KULTURNI IDENTITET I MEDICINSKA KONTROVERZA

CIRCUMCISION: CULTURAL ENTITY AND MEDICAL CONTROVERSY

MIROSLAV HROMADKO, STELLA FATOVIĆ-FERENČIĆ*

Deskriptori: Cirkumcizija – povijest, kirurgija; Kulturne karakteristike

Sažetak. U radu je prikazana cirkumcizija s kulturnopovijesnog i medicinskoga gledišta. Istaknuti su pomaci u medicinskoj percepciji njezinih indikacija, od preventivno-higijenskih koncepcija koje su je afirmirale, do oprečnih stavova s obrazloženjem neopravdanog narušavanja integriteta tijela iz fizioloških, psiholoških i etičkih razloga. Istaknuto je da uz poznavanje operativne tehnike cirkumcizija iziskuje i razumijevanje kulturnih specifičnosti presudnih u oblikovanju motivacije za njezino izvođenje. Sveobuhvatnost poznavanja kompleksne pozadine medicinskih indikacija i motivacije za ovaj zahvat može pridonijeti boljoj komunikaciji liječnika i pacijenta. Ovim smo radom željeli pridonijeti dijakronijskom sagledavanju zahvata cirkumcizije kao kulturnopovijesnog i medicinskog fenomena te potaknuti objavljivanje iskustava o toj temi s područja Hrvatske.

Descriptors: Circumcision, male – history, surgery; Cultural characteristics

Summary. The paper presents medical and cultural viewpoints on male circumcision throughout history. The shifts in medical perception of its indications, ranging from preventive concepts which advocated it to opposite attitudes recognizing it as a physiological, psychological and ethical disturbance of body integrity, were highlighted. Not only operative techniques play a role in its performance but also impact of cultural circumstances which influence the motivation for its performance. We argue that the awareness of the importance of all mentioned elements can contribute to better patient – physician understanding. This review aims to stimulate further information on this subject on the territory of Croatia.

Liječ Vjesn 2007;129:241–246

> *His Excellency Hacsmit Bey and Madame Hacsmit Bey joyfully invite you to the joyful Circumcision of their son Hacsmit Hacsmit Abdul Hacsmit Bey. Morning dress and decorations. Refreshments will be served.*
>
> L. Durrell: ***Sauve qui peut***

Istraživanje međuodnosa medicine i specifičnoga kulturnog miljea pojedinačnih zemalja i civilizacijskih krugova navodi se sve češće kao temeljno polazište u oblikovanju strategije zdravstva i zdravstvene politike u sadašnjosti i budućnosti. Neprijeporno je da ono postaje važno ishodište stavova i vrijednosnih procjena s obzirom na poimanje zdravlja i bolesti, zaštitu zdravlja, percepciju medicine, znanosti i znanstvenosti, ljudskih prava te oblikovanja bioetičkih standarda. Cirkumcizija* (obrezivanje), kirurški zahvat odstranjivanja prepucija na muškom spolovilu, u kontekstu je navedenoga gotovo paradigmatski model. Premda poznata od davnina, ona i danas ima svoje zagovaratelje, ali i oponente, svoje trendove popularnosti, svekolika obrazloženja i motivaciju. Iz tekstova sadržanih u Bibliji, Herodotovih kronika, liječničkih rukopisa te drugih izvora saznajemo da je ovaj zahvat dobivao i gubio na popularnosti te da je izrastao iz tradicionalnih, uglavnom religijskih uvjerenja, nerijetko se isprepletući sa stavovima vezanim uz higijenske i preventivne mjere. Tijekom povijesti ona je uglavnom ekspresija socijalne i religijske pripadnosti, bez osobitoga medicinskog značenja, što se djelomično u nekim kulturama zadržalo do danas. Tek u 19. stoljeću ovaj zahvat postupno razvija svoju poveznicu s medicinom.

Polazeći od činjenice da se o temi cirkumcizije na stranicama hrvatskih medicinskih glasila, a Liječničkog vjesnika napose, do sada slabo pisalo, iznijet ćemo pregled podataka vezanih uz ovaj zahvat s pozicije višestoljetnog međuodnosa kulturnog nasljeđa i medicine. Model cirkumcizije analizirat ćemo u kontekstu diferencijacije medicinskih stajališta te kao polazište u promišljanju etičkih pristupa u suvremenosti.

Kulturnopovijesni aspekti: cirkumcizija kao društvena poruka

Povijest cirkumcizije seže u drevna vremena koja nam nisu ostavila pisana svjedočanstva, pa stajališta vezana uz podrijetlo ovog zahvata još nisu potpuno usuglašena. Ona variraju od pretpostavke da se širila svijetom iznjedrena iz običaja predstavnika heliolitičke kulture, do onih koji pretpostavljaju da se razvijala neovisno i paralelno na razini različitih kultura. Provodila se na području Bliskog istoka,

* **Akademija medicinskih znanosti Hrvatske** (prof. dr. sc. Miroslav Hromadko, dr. med.; prof. dr. sc. Stella Fatović-Ferenčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. S. Fatović-Ferenčić, Zavod za povijest i filozofiju znanosti, Odsjek za povijest medicinskih znanosti Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, Zagreb, Gundulićeva 24/III., e-mail: stella@hazu.hr

Primljeno 9. studenoga 2006., prihvaćeno 21. ožujka 2007.



Slika 1. *Obrezanje. Tempera na drvu (1659., Haus Georg Geiger), sakristija zagrebačke katedrale*
Figure 1. *Circumcision. Tempera on wood (1659, Haus Georg Geiger) sacristy of Zagreb's Cathedrale*

na pojedinim područjima Afrike, kod muslimanskog stanovništva Indije i jugoistočne Azije, kod australskih plemena. Obrezivali su se i Stari Egipćani, što se očituje na mumijama sačuvanim iz razdoblja 2000. g. pr. Kr.[1,2] Jedno od poznatijih svjedočanstava staroegipatske kirurgije potječe iz Sakkare, s nadgrobnog spomenika nekoga visokog kraljevskog činovnika iz doba između 2423. i 1262. godine pr. n. e. Ovdje je prikazano obrezivanje dvojice dječaka grubim kamenim instrumentom, a u natpisu stoji *Učinit ću ti dobro.*[3] S obzirom na to da nije oduvijek spadala u domenu liječničke prakse, najranije pisane tragove o ovom zahvatu nalazimo tek iznimno u medicinskim, a češće u religioznim ili nekim drugim izvorima. Obveza cirkumcizije iz biblijskih vremena nadrasla je ubrzo akt samog izvođenja oblikujući se u društvenu obligaciju i opredjeljenje. Ona je u židovskoj zajednici opstajala čak i u vremenima kada je obrezano splovilo značilo prijetnju životu i održala se sve do danas. Njezino ishodište i inicijalni memski kod iščitavamo iz dijaloga Boga i Abrahama, prvog obrezanog židovskog patrijarha, opisanog u Knjizi Postanka (17:11–14). *Obrezujte se i to neka bude znak Saveza između mene i vas. Svako muško među vama, kroz vaša pokoljenja, kad mu se navrši osam dana, neka bude obrezano; i rob, rođen u vašem domu, i onaj što bude kupljen od stranaca, koji ne bude od vaše krvi. Tako će moj Savez na vašem tijelu ostati vječnim Savezom. Muško koje se ne bi obrezalo neka se odstrani od svojega roda: takav je prekršio moj Savez.*[4]

Pretpostavlja se da su ovaj zahvat isprva izvodile majke dječaka, što je očevidno i iz *Knjige Izlaska* (4,24) posebice kada Sipora spašava svog muža Mojsija. Njega je, naime, Jahve u obličju zmije želio progutati kako bi ga kaznio jer nije obrezao jednog od svojih sinova. Da bi to spriječila, Sipora hitro obreže sina i tako spasi muža.[5] Cirkumcizija je u Židova postala obrednim ritualom i prešla u domenu pojedinaca (*mohela*) koji su bili vješti praktičnomu vršenju zahvata i molitvi, prerastajući u društveni čin slojevita značenja.[6] Moheli su bili obvezni ophoditi novorođenče dva dana prije cirkumcizije kako bi utvrdili djetetovu fizičku spremnost za zahvat. Oni i danas u nekim zemljama obnašaju ovu praksu, a u Velikoj Britaniji, primjerice, prolaze legitimnu obuku visokih standarda.[7] U Egipćana su cirkumciziju obavljali svećenici, i to noktom impregniranim pozlatom. U islamskim zemljama ona je različito zastupljena. Premda nije spomenuta u Kuranu, ondje gdje se redovito obavljala pretpostavka je sljedbe proroka Muhameda i strogih pravila čistoće. Najčešće su je obavljali tradicionalni paramedicinski obrezivači i barbiri, i to vrlo često primitivnim instrumentima. Zahvat, tzv. *sunećenje,* obično se obavlja u rasponu od djetetovih četrdeset dana do sedme godine života.[8]

Pozadina, svrha i obrazloženje cirkumcizije su slojeviti. Teorija percepcije cirkumcizije kao oblika poniženja i ropstva izrasla je iz obilježja egipatskog obreda. Židovi je doživljavaju kao oblik pogodbene obveze između božanskog i ljudskoga. Teorija društvene kontrole, prema kojoj je rezanje prepucija penisa demonstracija crkvene moći te osobit biljeg religijske pripadnosti, jedna je od najpopularnijih.[7] Biblijski motivi, mitovi i legende to višestruko potvrđuju. Ona o Ezavu koji je nakon rođenja bio tako neobičan da ga nisu obrezali osmog dana života, kako je to bilo uobičajeno, primjer je fatalnosti konsekvencija koje se legendarno, neprovođenjem ovog zahvata, događaju. Ezavovo obrezivanje odgodilo se do njegove trinaeste godine, kada ga je on, međutim, odlučno odbio. Budući da je Ezav bio predak Edoma, progonitelja judaizma i Rima, ni Rimljani ni kršćani se ne obrezuju.[5]

Jedno od obrazloženja cirkumcizije, koje sve češće navode psiholozi, jest *pečat boli* koji se nakon ovog zahvata duboko utiskuje u svijest novorođenčeta i utječe na destabilizaciju veze između djeteta i majke, na razvoj povećane preosjetljivosti na bol.[9] U nekim područjima, primjerice u Nikaragvi, cirkumcizija je dio rituala plodnosti, dok je u drugima, npr. u Južnoj Koreji, ona odraz transkulturalnog utjecaja tijekom pedesetih godina prošlog stoljeća, kada je Koreja izborila svoju nezavisnost i razvila vojno partnerstvo s Amerikom.[10]

Sve do 19. stoljeća ovaj je zahvat bio simbolom religioznog ili nekoga drugog kulturnog identiteta. Taj aspekt određivao je učestalost obrezivanja na nekom području, mjesto, osobu te način i vrijeme izvođenja i nije se nužno povezivao s medicinskom praksom. S obzirom na činjenicu da je kršćanstvo davalo izrazit pečat hrvatskim prostorima te da je judaizam ovdje nerijetko bio opterećen negativnom konotacijom, razumljiva je izrazita oskudnost pisanih izvora koji se odnose na opis obrezivanja za hrvatsko srednjovjekovno i ranovjekovno, ali i kasnija razdoblja. Oskudnost pisanih izvora o ovoj temi na području Hrvatske na neki je način prevladana u sferi umjetnosti. Kristovo obrezanje je, naime, neprestani izvor tema kršćanske ikonografije zbog prolijevanja Kristove krvi, njegove prve patnje i prve u nizu od sedam žalosti njegove majke. Slika koju donosimo u ovom tekstu (slika 1) jedan je od takvih primjera. Datirana je u 17. stoljeće i nalazi se u sakristiji zagrebačke katedrale.[11]

Tek tijekom kasnog 19. stoljeća šturi podatci o cirkumciziji uglavnom zbog fimoze počinju se sporadički javljati i u hrvatskoj medicinskoj literaturi, i to uglavnom u rubrikama kirurških izvješća. Najranija izvješća s kirurških odjela raz-

ličitih bolnica s područja Hrvatske gotovo redovito navode i operaciju fimoze, no bez detaljnijih opisa. Katkad je zahvat naveden kao *operatio phymosis secundum Roser* kao primjerice u izvješću Huttler-Kohlhofer-Monspergove zakladne bolnice u Osijeku za mjesec veljaču 1896. U nastavku tog izvješća navode se *ostale manje operacije,* i to samo brojem, ukupno 32, što upućuje na to da tadašnji autori cirkumciziju ne ubrajaju u *male* operacije.[12] Isto godište Liječničkoga vjesnika u okviru *Godišnjeg zdravstvenog izvješća bolnice Milosrdnih sestara* u Zagrebu, za odjel dr. Wickerhausera, navodi samo jednu operaciju fimoze, u okviru uobičajene liste izvršenih operacija.[13] Prema godišnjem izvješću bolnice Milosrdnih sestara za 1897., koje je podastro za svoj odjel dr. Mašek, vidljivo je da je na ovom odjelu izvedena jedna *discissio paraphymoseos,* dvije operacije *(discissio) fimoze* te jedna repozicija parafimoze.[14]

Cirkumcizija kao medicinska indikacija: stavovi tijekom 19. i 20. stoljeća

Promjena znanstvene paradigme 19. stoljeća nudila je novo viđenje i interpretaciju stvarnosti, pa i cirkumcizija postaje predmetom raznolikih medicinskih stajališta, koja će se tijekom iduća dva stoljeća isprepletati i/ili međusobno suprotstavljati. Poimanje cirkumcizije u ovom razdoblju definira pomak od nekadašnjega ritualnog akta do zahvata koji se sve više uključuje u domenu medicine. Medikalizacija postupno definira i određuje njezine indikacije, mjesto i tehniku izvođenja ponajprije u skladu s tada popularnim konceptom prevencije, higijene, ali i stavova o seksualnosti. Primjerice specifičan odnos prema seksualnosti, koji je tijekom 19. stoljeća bio determiniran odnosom prema masturbaciji, kao potencijalnom uzroku mentalne slabosti i drugih bolesti,[15] opravdavao je cirkumciziju kao djelotvoran preventivni postupak. S druge strane, 19. je stoljeće vrijeme institucionalizacije medicine i zdravstva kada bolnice postaju popularne, no još uvijek dostupne tek bogatijemu sloju ljudi. Cirkumcizija napravljena u bolnici postaje, stoga, značajkom prestiža i moguća odmah nakon rođenja.

Tijekom prvih dekada dvadesetog stoljeća, u sklopu razvoja programa preventive i zaštite zdravlja, fenomen cirkumcizije postaje pogodno područje za polazišta u tumačenju prevencije balanitisa, fimoze i raka penisa. Zbog navedenoga od 1870. kada se ovaj zahvat uvodi u medicinsku praksu na području SAD-a, popularnost mu je pod okriljem medicinske opravdanosti tijekom stotinu godina toliko porasla da je u 1970. bilo obrezano 85% dječaka rođenih u bolnicama.[16] U navedenom je razdoblju objavljen niz studija koje su zagovarale cirkumciziju uglavnom je opravdavajući kao preventivni postupak u strategiji zdravstvene zaštite protiv karcinoma, veneričnih bolesti, a pojavom AIDS-a i kao potencijalnu strategiju prevencije ove bolesti. Takva je situacija nedvojbeno pogodovala da cirkumcizija postane najčešćom operacijom u SAD-u, gdje se tijekom jedne godine izvodilo više od milijun zahvata.[2]

Intenzivna medikalizacija cirkumcizije tijekom 20. stoljeća utječe postupno i na pojavnost drugačijih stavova.[17] Među razlozima koji se navode kao presudni za pad izvođenja cirkumcizije izvan medicinskih indikacija odlučujuću je ulogu, čak i na području bogatih zemalja, odigralo smanjenje zdravstvenog proračuna.[18] Suprotstavljajući se već uvriježenom i s materijalnim interesom liječnika povezanom konceptu prevencije, pojavljuju se primjerice stajališta da se cirkumcizija izvodi na nejakom i nezaštićenom djetetu, koje je prepušteno operaciji na koju možda i ne bi pristalo u kasnijoj dobi, pa neki ovaj zahvat definiraju prvim psihološkim i tjelesnim ranjavanjem djeteta.[19] Prema podatcima grupe kanadskih autora proizlazi da obrezani dječaci u odnosu na one koji to nisu dulje vrijeme pokazuju intenziviniju osjetljivost na bol, što je uočljivo po dužini plača i izrazu lica djeteta pri vakcinaciji.[20] Cirkumcizija uzrokuje fizičke, seksualne i psihološke posljedice, pa neke studije upozoravaju, da je ona uzrok negativnih emocija, seksualnih nastranosti, pa čak i posttraumatskoga stresnog poremećaja.[21]

Na području Hrvatske u prvoj polovici 20. stoljeća i dalje nailazimo na zdravstvena izvješća pojedinih bolnica u kojima su iskazani i brojčani podatci o izvršenoj cirkumciziji. Iz izvješća Pokrajinske bolnice u Šibeniku, na primjer, saznajemo da je u 1912. godini izvršeno ukupno 5 zahvata navedenih kao *incissio praeputii (dorsalis) propter phimosim.*[22] Naredbom Kraljevske zemaljske vlade za 1908. godinu donesen je cjenik za obavljanje privatne liječničke prakse prema kojem je razvidno da se cirkumcizija naplaćuje 10–20 kruna po zahvatu.[23] Najraniji zakonski propisi koji reguliraju cirkumciziju za područje Hrvatske potječu iz 1925. godine. Tada je, naime, izdana Uredba Ministarstva narodnog zdravlja naslovljena *Obrezivanje (circumcisio) muslimanske i židovske djece* te Rješenje o *Ispitu obrezivača djece*.[24,25] Iz članaka *Uredbe* proizlazi da obrezivanje podliježe zdravstvenom nadzoru od 1925. od kada ovaj zahvat smiju izvoditi samo ovlaštene osobe. Dozvolu im na osnovi ispita daje Ministarstvo narodnog zdravlja, odnosno nadležni inspektor. Iz članka 7. navedene uredbe također proizlazi da se na kirurškim odjelima državnih bolnica moraju održavati tečajevi za potencijalne obrezivače u trajanju od 6 tjedana. Tečajeve mogu pohađati muškarci muslimanske vjeroispovijedi sa završenom osnovnom školom i navršenom 21 godinom. Polaznike prema članku 8. treba podučiti što su zarazne klice, što je infekcija rane, kako se protiv nje boriti te kojim sredstvima. Treba im nadalje pružiti poduku o anatomiji penisa, a u praktičnom dijelu poduku o obrezivanju, stavljanju povoja te liječenju rane dok ne zacijeli.[24] Prema *Rješenju* o ispitu obrezivača djece proizlazi da svi laici koji žele obrezivati djecu moraju proći tečaj te polagati ispit pred stručnim povjerenstvom koje se sastoji od liječnika kirurga i predstavnika dotične vjeroispovijedi. Kandidat je bio dužan sa sobom donijeti svoje instrumente za obrezivanje kako bi se ujedno procijenila njihova ispravnost. Povjerenstvo je bilo dužno svoju ocjenu o kandidatu podastrijeti područnom inspektoru Ministarstva narodnog zdravlja, koji obrezivačima koji su položili ispit izdaje odobrenje. Općinski zdravstveni referenti obvezuju se voditi evidenciju o obrezivačima te kontrolirati njihov instrumentarij najmanje jedanput tijekom dva mjeseca. Obrezivači su dužni voditi evidenciju te podnositi mjesečno izvješće o izvršenim zahvatima nadležnom zdravstvenom referentu.[25]

Budući da su članci naših autora o cirkumciziji izrazito rijetki, našu pozornost privukla je informacija koju smo pronašli u udžbeniku *Pedijatrije* izašlom 1949. godine.[26] U sklopu poglavlja o općoj podjeli tuberkuloze i putu infekcije, u odjeljku naslovljenom *Tuberkulozna infekcija kožom* autori Mayerhofer i Dragišić navode mogućnost nastanka kožne tuberkulozne infekcije pri zahvatu cirkumcizije djece ortodoksnih židova. Autori se tom prigodom osvrću na podatke američkog liječnika Holta koji je 1913. opisao jedan takav slučaj te tom prigodom naveo sve poznate slučajeve takve infekcije. Sitnijim slovima donose pojedinosti o tuberkuloznoj infekciji prenesenoj tijekom ritualnog obrezivanja. Objašnjavaju da je u nekim mjestima (ne navode gdje)

običaj da obrezivač poslije obrezivanja isiše krvavu ranu svojim ustima te tako prenosi zarazu. U tom slučaju može se, kako autori opisuju, *sasvim jasno pratiti tijek infekcije od primarnog afekta na penisu do tvrdog ulkusa koji loše zacjeljuje. Regionalni ingvinalni limfni čvorovi oteknu, kasnije se razmekšaju i otvaraju te pri tom teče tanki karakteristični gnoj pomiješan sa sirastim mrvicama. Tuberkuloza nakon obrezivanja, unatoč tako ranoj infekciji, ima prema ovim autorima, bolju prognozu nego obična plućna tuberkuloza*.[26] Iz ovoga kratkog, gotovo marginalnog odjeljka u udžbeniku pedijatrije, možemo iščitati upozoravanje na posljedice obredne cirkumcizije koju obavljaju nestručnjaci ugrožavajući dodatno pacijenta. Mnogi radovi o primarnome tuberkuloznom kompleksu penisa nakon obredne cirkumcizije potvrđuju da ovaj način prenošenja tuberkulozne infekcije nije iščeznuo ni u zadnjim dekadama prošlog stoljeća.[27, 28]

Istraživanje uloge prepucija i zaokret prema kontraindikaciji

Na prijelomu 20. stoljeća sve veći broj istraživača upozorava na činjenicu da se prepucij po svojoj strukturi i ulozi može usporediti s vjeđom, s labia minora, anusom i usnom, dakle da je riječ o važnom, bogato inerviranom i osjetljivom dijelu tijela, koji posjeduje somatosenzornu inervaciju preko dorzalnog živca penisa i ogranka perinealnog živca. Inervacija parasimpatikusa dolazi iz sakralnog S2-S4, a simpatička iz torakolumbalnog centra T11-L2. Prepucij, posebice u naborima mukokutanog prijevoja, sadržava senzorne mehanoreceptore, tzv. *Meissnerova tjelešca,* koja imaju funkciju erogenog tkiva i mogu se usporediti sa sličnim živčanim završetcima na vršku prstiju i usana. Osim *Meissnerovih tjelešaca* sadržava i druge somatosenzorne receptore poput *Vater-Pacinijevih tjelešaca* i *Merkelovih* stanica, premda u znatno manjem broju. Stajališta autora koji se protive cirkumciziji temelje se i na razlici u osjetljivosti prepucija i glansa. Prepucij je, naime, bogato inerviran i osjetljiv osobito na dodir i bol, dok glans penisa na isti podražaj ne osjeća ništa drugo osim slaboga lokaliziranog mehaničkog kontakta. Dužina prepucija iznosi od 4 do 7 centimetara, što je trećina kože penisa. Osim što predstavlja erogenu zonu on ima funkciju zaštite glansa od kontakta i potencijalne abrazije. Bez prepucija sluznica glansa, koja je tijekom snošaja normalno ovlažena, postaje isušena i odebljana pa i to utječe nepovoljno na senzitivitet i osjećaj ugodnosti. Prepucij je primarno erogeno tkivo odgovorno za normalnu seksualnu funkciju, pa njegova amputacija može uzrokovati promjene u seksualnom osjetu, a kod pojedinaca i nastanak erektilne disfunkcije.[29,30,31]

Medicinske indikacije cirkumcizije

Dok rasprave i dvojbe koje se odnose na izvođenje nemedicinske cirkumcizije još traju, kada je riječ o medicinskim indikacijama, nedoumica nema. Najčešće medicinske indikacije za cirkumciziju su fimoza i parafimoza koje se konzervativnom metodom nisu mogle riješiti. Kod fimoze se prepucij ne može prevući preko glansa zbog čega bolesnik u erekciji i pri koitusu osjeća boli. Druga česta indikacija je akutna parafimoza koja se nije uspjela riješiti nekirurškom metodom.[32] Cirkumcizija je nadalje indicirana zbog kroničnoga recidivirajućeg balanitisa i postitisa, neoplazme prepucija, a rijetko se radi zbog upalnih promjena prepucija nakon discizije frenuluma breve.

Potpuni oporavak nakon cirkumcizije traje četiri do šest tjedana. Kroz to vrijeme bolesnik se mora kloniti seksualnih aktivnosti.

Operacija se kod odraslog izvodi u lokalnoj analgeziji (anesteziji) s blokom dorzalnog živca s kružnim blokom na bazi penisa ili bez njega. Dvije grane pudendalnog živca blokiraju se na donjem rubu pubične kosti na poziciji brojke 2 i 10 kazaljke na satu. Za cjelokupni blok s analgezijom i ventralne strane, tj. područja frenuluma uz subpubičnu blokadu potrebno je infiltrirati kružno i bazu penisa.

Tehnika cirkumcizije kod odrasloga. Od brojnih metoda cirkumcizije na području Hrvatske najčešće se rade dvije metode: 1. metoda dorzalnog reza i 2. tzv. *sleeve* metoda.

Metoda dorzalnim rezom obično se radi kod fimoze i parafimoze. Na dorzalnoj strani prepucija utvrdi se pozicija korone glansa i odredi dužina reza. Ona iznosi oko 75% kože računajući od vrha suženja do korone glansa. Zatim se okomito na bazu reza ekscidira koža prepucija s istodobnom hemostazom ligiranjem ili koagulacijom površnih vena. Na prednjoj strani iznad frenuluma rez ima oblik slova V gdje se postavi za hemostazu arterije frenuluma U-šav. Slijedi ekscizija unutarnjeg sloja sluznice nakon čega se pojedinačnim šavima šivaju rubovi reza.

Kod druge tzv. metode poput rukava ili *sleeve* metode, linija reza ide kružno iznad korone glansa, a s ventralne strane iznad frenuluma ima oblik slova V. Koža prepucija se incidira do Buckove fascije, izvrši se hemostaza površnih vena, nakon čega slijedi rez unutarnjega mukoznog sloja prepucija 1 cm iznad sulkusa korone glansa. Na ventralnoj strani u predjelu frenuluma (arterija frenuluma) postavi se hemostatični U-šav. Rubovi kože i mukoznog unutarnjeg sloja šivaju se pojedinačnim ketgut šavovima 4-0 ili 5-0.[33]

Cilj cirkumcizije je da glans bude ogoljen kako bi se spriječio recidiv fimoze odnosno parafimoze zbog kojih je postavljena indikacija. Četiri su principa kojih se kirurg mora pridržavati da se izbjegnu komplikacije. To su: 1. strogi uvjeti asepse, 2. ekscizija unutarnjeg i vanjskog sloja prepucija ne smije biti premalena, a ni prevelika, 3. brižljiva hemostaza i 4. dobar kozmetski učinak.[32] Autori se razilaze u mišljenju o čestoći komplikacija. U literaturi varira učestalost u rasponu od 1,5 do 5%. Najčešća je komplikacija krvarenje i javlja se od 0,1 do čak 35% operiranih bolesnika, uz napomenu da u ovu procjenu ulaze i manja krvarenja koja prestanu na kompresiju.[34,35,36] Katkad je potrebna reintervencija s postavljanjem hemostatičnih šavova. Zbog krvarenja može doći i do nastanka velikog hematoma koji zahvaća čitav penis. Ozbiljan je problem i neodgovarajuća ekscizija. Ako se odstrani premalo, prijeti opasnost da preostatak prepucija fibrozira, pa rezultira fimoza ili parafimoza. Prevelika ekscizija kože penisa s premalom ekscizijom unutarnjega mukoznog dijela prepucija dovodi do nastanka tzv. skrivenog penisa. Prevelika ekscizija kože i unutarnjega mukoznog dijela može rezultirati skraćenjem dužine i devijacijom penisa od normalne osi prilikom erekcije. Ova komplikacija zahtijeva naknadne korekturne zahvate. Od kasnih postoperativnih komplikacija cirkumcizije vrijedno je spomenuti jednu, koja se ne događa često, ali može praviti velike teškoće. To je nastanak kožnog ožiljka između glansa i debla (tijela) penisa u obliku premoštenja (skin bridge). Takvo premoštenje uzrokuje u erekciji presavinuće penisa s pratećom jakom boli. Infekcija rane može se dogoditi kao nakon svakoga drugog kirurškog zahvata. Obično je to infekcija koja se uspješno liječi antibioticima i lokalnom toaletom rane, ali opisane su vrlo teške infekcije s nekrozom kože, Fournierove gangrene sa sepsom i pojedini slučajevi smrti.[32,37] Opisane su i neke rijetke komplikacije kao što su urinarni infekt, meatitis s ulkusom na meatusu, uretrokutana

fistula, impotencija, nastanak psihosocijalnih problema uz pojavu psihičkih paranoidnih ideja.[38,39]

Rasprava

Bilo da je riječ o cirkumciziji s nemedicinskom ili pak s medicinskom indikacijom suglasni smo s općeprihvaćenim stajalištem u literaturi da se radi o malom, no nikako benignom zahvatu koji treba olako doživljavati.[40] Cirkumcizija obvezuje liječnika na ispravnu komunikaciju i pružanje temeljitog tumačenja svih eventualnih komplikacija i/ili štetnih posljedica za daljnje pacijentovo zdravlje i kvalitetu života. Razvoj pokreta za ljudska prava, prava pacijenata i prava djeteta utjecao je na pomake u preispitivanju komunikacije, ali i opravdanosti izlaganju patnji i riziku zdravih pacijenata, često u dobi kada ne mogu dati informirani pristanak. Rezultati pojedinih medicinskih vještačenja vezanih uz tužbe pacijenata upućuju, međutim, upravo na slučajeve kod kojih je zahvat izveden besprijekorno, dok je temeljita obaviještenost pacijenta zakazala.[41] Istraživanja pokazuju da cirkumcizija nije samo pitanje ispravnoga kirurškog zahvata već i sve češća moralna dvojba dijela medicinskog osoblja i razlog njihova odbijanja izvođenja ili sudjelovanja u izvršenju cirkumcizije izvan medicinskih indikacija.[42]

Cirkumcizija se pokazala kao izrazito indikativan fenomen na području kojega utjecaj kulture, uključujući i onu medicinsku, rađa različite, katkad i dijametralno oprečne, reakcije. U ovom radu naveli smo primjer Južne Koreje[9] u kojoj popularnost zahvata raste pod utjecajem vojno-političkog partnerstva s Amerikom, i Hrvatske u kojoj taj zahvat, kao ekspresija drugačijega kulturnog određenja, nailazi na minimalan i isključivo medicinsko-specijalistički interes u okviru medicinskih indikacija. Prijepornost cirkumcizije prisutna je i u okviru istih kulturnih zajednica, kao što je razvidno u radovima izrazito oprečnih stavova pojedinih židovskih autora,[6,43] no jednako tako i u okviru globalne medicinske zajednice, što je vidljivo primjerice iz recentnih sugestija Svjetske zdravstvene organizacije za obrezivanje svih spolno aktivnih muškaraca u supsaharskoj Africi kao oblik prevencije od AIDS-a.[44] Ovaj je zahvat nedvojbeno pomaknuo granice podrazumijevanja *rutinskoga kirurškog zahvata*, ne samo u religioznom i kulturnopovijesnom smislu već i s medicinskog stajališta. Najbolji je primjer slučaj i sudbina jednog od blizanaca američke obitelji Reimer neuspješno obrezanog 1967. godine. Nakon ozljede njegova je obitelj pristala da mu se radikalnim zahvatom promijeni spol, čime je sudbina dječaka Davida Reimera postala jednom od najpoznatijih i najdramatičnijih u medicini. Slučaj je dokumentarno opisan u uspješnici Johna Colapinta[45] i jedan je od najsablasnijih primjera komplikacija i posljedica do kojih ovaj naizgled banalan, zahvat može dovesti.

Zaključak

Cirkumcizija je od 19. stoljeća do danas neprestano zaokupljala cjelokupnu akademsku zajednicu te se o njoj raspravlja ne samo s medicinskog već i sa sociološkog, antropološkog, pravnog, povijesnoznanstvenog i bioetičkog aspekta. Pa ipak, prelistavajući bibliografiju Liječničkoga vjesnika,[46] ostale bibliografije medicinske literature,[46] te nacionalne enciklopedije, s iznimkom specijalističkih urooloških publikacija orijentiranih užoj specijalističkoj zajednici, uočili smo da na području Hrvatske o temi cirkumcizije postoji svojevrsna šutnja. Čak i u povijesnomedicinskim udžbenicima ovaj se zahvat spominje samo usput.[48] Nešto opsežniji osvrt dan je u novijem priručniku Povijest medicine za praktičare u okviru poglavlja o egipatskoj medicini.[49]

S pozicija poznavanja kulturne povijesti Hrvatske pretpostavljamo da dio razloga ovoj šutnji leži u činjenici njezina specifičnoga kulturnog određenja kao izrazito katoličke zemlje. S druge strane, pola stoljeća komunizma suprimiralo je svaku poveznicu s bilo kojim oblikom ekspresije religioznosti, pa se cirkumcizija ukorijenjena u kolektivnu svijest kao simbol religijskog opredjeljenja spominjala tek usput ili isključivo u svezi s njezinim medicinskim indikacijama. Bilo da je riječ o medicinskim ili drugim indikacijama ovaj se zahvat u suvremenosti oblikuje u kompleksno područje koje od liječnika iziskuje poznavanje specifičnosti pojedinih kulturnih krugova, presudnih u oblikovanju stavova pacijenata vezanih uz zdravlje, bolest, liječenje te razumijevanje pojedinih terapijskih postupaka. To je još jedan primjer koji naglašava važnost spoznavanja medicine ne samo kao stručne već specifičnom kulturom determinirane discipline, o čemu treba voditi osobitu brigu prigodom oblikovanja medicinskog kurikuluma. Ovim smo radom stoga željeli pridonijeti dijakronijskomu sagledavanju zahvata cirkumcizije kao kulturnopovijesnog i medicinskog fenomena te potaknuti objavljivanje iskustava o toj temi i s područja Hvatske.

Napomena: *Rezultati ovog rada dio su istraživanja na projektu 101-1012555-2553 financiranom od Ministarstva znanosti, tehnologije i športa RH.*

Autori zahvaljuju anonimnim recenzentima na korisnim savjetima.

LITERATURA

1. *Porter R.* Greatest Benefit to Mankind. New York: W. W. Norton&Company; 1998, str. 35–47.
2. *Dunsmuir WD, Gordon EM.* The history of circumcision. Br J Urol International 1999;83.
3. *Thorwald J.* Moć i znanje drevnih liječnika. Zagreb: August Cesarec; 1991, str. 40.
4. *Biblija.* Zagreb: Kršćanska sadašnjost; 1995.
5. *Goldstein D.* Židovska mitologija. Opatija: Otokar Keršovani 1988.
6. *Hoffman LA.* Circumcision as a symbol in the Jewish Psyche. Chicago: University of Chicago Press; 1995, str. 1–26.
7. *Glass JM.* Religious circumcision: a Jewish view. Br J Urol International 1999;83.
8. *Rizvi SAH, Naqvi SAA i sur.* Religious circumcision: a Muslim view. BJU International 1999;83.
9. *Taddio A, Katz J, Ilerish AL, Koren G.* Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. Lancet 1997; 349:599–603.
10. *Kim DS, Lee JY, Pang MG.* Male circumcision: a South Korean perspective. BJU International 1999;83.
11. *Repanić-Braun M.* Majstor HGG slikar plastične monumentalnosti. Zagreb: Muzej za umjetnost i obrt; 2005, str. 116.
12. *Obrezanje.* Zdravstvena izvješća. Liječ Vjesn 1896;18:127, 182.
13. *Zdravstvena izvješća.* Liječ Vjesn 1896;18:147.
14. *Zdravstvena izvješća.* Liječ Vjesn 1897;19:102.
15. *Goldberg A.* Sex, religion and the making of modern madness. New York: Oxford University Press; 1999.
16. *Hammond T.* Preliminary poll of men circumcised in infancy or childhood. BJU. International 1999;83.
17. *Buick RG.* Guidelines on circumcision. No longer recommended routinely in North America. Br Med J 1997;315:750.
18. *Poland RL.* The question of routine neonatal circumcision. N Engl J Med 1990;322:1312.
19. *Freeman MDA.* A child's right to circumcision. Br J Urol International 1999;83.
20. *Taddio A, Katz J, Ilersich A, Koren G.* Effect of Neonatal Circumcision on Pain Response during Subsequent Routine Vaccination. Lancet 1997;349:599–603.
21. *Lauman O, Christopher M, Masi M, Zuckerman E.* Circumcision in the U.S.: Prevalence, Prophylactic Effects and Sexual Practice. JAMA 1997;277:1052–1057.
22. Izvještaj o liječničkoj djelatnosti u Pokrajinskoj bolnici u Šibeniku za 1912. Zagreb: Dionička tiskara; 1913.

23. Cienik sukromne (privatne) liečničke prakse. Naredba Kraljevske zemaljske vlade br. 28469 od 13. studenog 1908. U: Sremac Đ, Žuža B. Hrvatsko zdravstveno zakonodavstvo 1830–1941. Zagreb: Školska knjiga 2002, str. 225.
24. Obrezivanje (circumcisio) muslimanske i židovske djece. U: Spitzer A, Barac M, ur. Zbirka zakona i naredaba tičućih se zdravstva i zdravstvene službe. Zagreb: Merkur d.d.; 13, str. 256–7.
25. Ispit obrezivača djece. U: Spitzer A, Barac M. (ur.). Zbirka zakona i naredaba tičućih se zdravstva i zdravstvene službe Zagreb: Merkur d.d.: 13, str. 274–5.
26. *Mayerhofer E, Dragišić B.* Pedijatrija 2. izd. Zagreb: Nakladni zavod Hrvatske; 1948, str. 626.
27. *Mahlberg FA, Rodermund OE, Muller RW.* A case of circumcision tuberculosis. Hautarzt 1977;28:424–5.
28. *Annobil SH, al-Hilfi A, Kazi T.* Primary tuberculosis of the penis in an infant. Tubercle 1990;71:229–30.
29. *Fink K, Carson C, De Vellis R.* Adult Circumcision Outcomes Study: Effect on Erectile Function, Penil sensitivity, Sexual Activity and Satisfaction. J Urol 2002;167:2113–2116.
30. *Gairdner D.* The fate of the foreskin – a study of circumcision. Br Med J 1949;2:1433–7.
31. *Anonymus.* The joy of uncircumcising. Br Med J 1994;309:676–7.
32. *Kaplan GW.* Complications of Circumcision. Urol Clin North Amer 1983;10:543–549.
33. *Lander MM.* The human prepuce. U: Denniston GC, Milos MF, ur. Sexual mutilations – a human tragedy. London: Plenum Press 1997, str. 77–84.
34. *Badenoch AW.* Operations on the penis. Manual of Urology, 1. izd. London: Heinemann; 1953, str. 513–515.
35. *Schlosberg C.* Thirty years of ritual circumcisions. Appraisal of personal experiences, after-care and post circumcision complications. Clin Ped 1971;10:205–9.
36. *Denniston GC.* Circumcision: An iatrogenic epidemic. U: Denniston GC, Milos MF, ur. Sexual mutilations – a human tragedy. London: Plenum Press 1997, str. 103–9.
37. *Williams N, Kapila L.* Complications of circumcision. Brit J Surg 1993;80:1231–36.
38. *Flaherty JA.* Circumcision and schizophrenia. J Clin Psychiatry 1980; 41:96–8.
39. *Boyle J, Goldman R, Svoboda JS, Fernandes E.* Male circumcision; pain, trauma and psychosexual sequelae. J Health Psychol 2002;7: 329–343.
40. *Zoske J.* Male Cicumcision: A Gender Perspective. J Men's Stud. 1998;6:189–208.
41. *Holman J, Keith-Stuessi A.* Adult circumcision. Amer Acad Famil Physis 1999;59.
42. *Goldman R.* The Psychological Impact of Circumcision; Br J Urol International 1999, 83.
43. *Goodman J.* Jewish circumcision: an alternative perspective. Br J Urol International. 1999, 83.
44. *Roehr B.* Dramatic drop in HIV infections halts circumcision trials. Brit Med J 2007;334:11.
45. *Colapinto J.* Kako ga je priroda stvorila. Zagreb: AGM; 2006.
46. *Zane Z, Labaš A.* Bibliografija Liječničkog vjesnika 1877–1977. Zagreb: HLZ; 1978.
47. *Grmek MD, Dugački V.* Hrvatska medicinska bibliografija. Zagreb: HAZU 1984.
48. *Glesinger L.* Povijest medicine. Zagreb: Školska knjiga; 1978.
49. *Škrobonja A, Muzur A, Rotschild V.* Medicina za praktičare. Rijeka: Adamić; 2003.

* * *

Vijesti
News

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

HLZ – HRVATSKO DRUŠTVO ZA LIJEČENJE BOLI I SUORGANIZATORI

Osijek, KB Osijek, listopad 2007. g.

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

Kotizacija 1.000,00 kn.

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

19. kongres Mediteranskog društva za kardiologiju i kardijalnu kirurgiju

27.—30. rujna 2007.
Opatija, Hrvatska

U organizaciji: Prof. dr. Ivan Jelić, Klinika za kardijalnu kirurgiju, KBC Zagreb
Prof. dr. Davor Miličić, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb

Kontakt: Alpha studio
tel.: +390407600101
e-mail: maccs2007@alphastudio.it

Kotizacija: 450 Eura

Pismo uredniku
Letter to the Editor

ETAPNO LIJEČENJE U ZBRINJAVANJU STRIJELNIH OZLJEDA

STAGEWISE TREATMENT IN TAKING CARE OF FIREARM WOUNDS

Poštovani gospodine uredniče,

s vrlo velikim zanimanjem pročitao sam rad pod gore navedenim naslovom objavljen u siječanjskom broju Liječničkog vjesnika, jer se kao djelatnik Zavoda za plastičnu kirurgiju KBC-a Zagreb i sam katkad susrećem sa sličnom problematikom. Malo sam se razočarao kada sam već u sažetku rada otkrio da se u stvari radi o prikazu samo jednog slučaja i da metoda koja je prikazana u ovom slučaju nije uobičajena u liječenju strijelnih prijeloma te je kao takva opisana u radovima stranih,[1,2] a i naših autora, koji na kudikamo većem broju bolesnika opisuju način i rezultate liječenja ranjenika iz Domovinskog rata.[3–5] Nažalost, stekao sam dojam da autori ne vladaju potpuno problematikom slučaja koji opisuju, jer ozljeda koju oni opisuju kao prijelom tipa III B po Gustillo Andersonu[6,7] može u najgorem slučaju biti III A, jer su autori, kako sami kažu, sedmi dan nakon ranjavanja uspjeli sekundarnim šavovima zatvoriti ranu. Naime, prijelomi tipa III B obuhvaćaju ozljede s opsežnim defektima mekih tkiva te po originalnoj definiciji, a i kasnijem dodatnom pojašnjenju samog Gustila,[8] iziskuju zatvaranje rane lokalnim ili slobodnim režnjevima. Šteta što autori nisu priložili i fotografije ozlijeđenog dijela tijela iz kojih bi se vidio točan opseg ozljede mekih tkiva. Nadalje, i vrijeme sekundarnog zatvaranja rane je donekle upitno, budući da je koncept radikalnog debridementa ozljeda nastalih projektilima visoke energije i ranog pokrivanja defekata etabliran još od vremena Marka Godine.[9,10] Autori zaključuju prikaz slučaja konstatacijom da su nakon završetka liječenja pokreti u laktu mogući u potpunom opsegu, dok su pokreti u ramenu mogući u 80%-tnom opsegu. Šteta što autori nisu prikazali točan opseg pokreta, to prije što je prikazan samo jedan bolesnik te što nisu pokazali rendgensku snimku nakon odstranjenja osteosintetskog materijala. Rad završava zaključkom da je ova metoda liječenja strijelnih ozljeda gornjih ekstremiteta, što je, iako se radi o odličnom rezultatu liječenja, možda malo pretenciozno zaključiti na osnovi samo jednog prikazanog bolesnika, imajući na umu da ni serije sa znatno većim brojem bolesnika nisu dale jednoznačan odgovor za rješavanje ovog problema.[11,12]

Dr. Krešimir Bulić
Zavod za plastičnu kirurgiju i kirurgiju dojke,
Klinika za kirurgiju, KBC Zagreb

LITERATURA

1. *Zinman C, Norman D, Hamoud K, Reis ND.* External fixation for severe open fractures of the humerus caused by missiles. J Orthop Trauma 1997;11:536–9.
2. *Dougherty PJ, Najibi S, Morandi MM.* Gunshot humerus shaft fractures. Techniques in Orthopaedics 2006;21:214–7.
3. *Džepina I, Stanec Z, Škrbić S i sur.* One-stage reconstruction of war wounds with free osteocutaneous flaps. Br J Plast Surg 1997;50:81–7.
4. *Stanec Z, Škrbić S, Džepina I i sur.* War wounds management – early reconstruction of soft tissue defects. Acta Med Croatica 1994;48:123–8.
5. *Stanec Z, Škrbić S, Džepina I i sur.* High-energy war wounds: flap reconstruction. Ann Plast Surg 1993;31:97–102.
6. *Gustilo RB, Anderson JT.* Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses. J Bone Joint Surg Am 1976;58:453–8.
7. *Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN.* Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. J Trauma 1984;24:742–6.
8. *Gustilo RB, Brumback TJ, Jones AL.* (letter comment) Re: Interobserver agreement in the classification of open fractures of the tibia. The results a survey of two hundred and forty-five orthopaedic surgeons. J Bone Joint Surg Am 1995;77-A:1291–2.
9. *Godina M.* Early microsurgical reconstruction of complex trauma of the extremities. Plast Reconstr Surg 1986;78:285–92.
10. *Sadove RC, Vasconez HC, Arthur KR i sur.* Immediate closure of traumatic upper arm and forearm injuries with the latissimus dorsi island myocutaneous pedicle flap. Plast Reconstr Surg 1991;88:115–20.
11. *Johnson EC, Strauss E.* Recent advances in the treatment of hunshot fractures of the humeral shaft. Clin Orthop Relat Res 2003;408:126–32.
12. *Lerner A, Fodor L, Soudry M.* Is staged external fixation a valuable strategy for war injuries to the limbs? Clin Orthop Relat Res 2006; 448:217–24.

Odgovor autora

Cijenjeni gospodine Uredniče,

primili smo Vaše pismo kojemu je u prilogu osvrt cijenjenoga kolege Krešimira Burića na naš rad »Etapno liječenje u zbrinjavanju strijelnih ozljeda« koji je objavljen u Liječničkom vjesniku. Drago nam je da je naš rad pobudio pažnju stručne javnosti i koristimo priliku da ovim putem razjasnimo nejasnoće koje je kod dr. Burića izazvalo čitanje našega rada.

Rad je pisan u formi prikaza bolesnika što je donekle razočaralo cijenjenoga kolegu Burića koji se nadao prikazu većega broja bolesnika. Postoje bogata iskustva Klinike za kirurgiju KB Osijek koja ćemo rado podijeliti s čitateljem. Tijekom Domovinskoga rata uspješno je zbrinut velik broj bolesnika s takvom vrstom ozljeda što je prikazano na više domaćih i međunarodnih kongresa, te objavljeno u formi stručnih i znanstvenih radova.

Ipak, smatramo da je ovaj slučaj donekle poseban što je potvrđeno i pozitivnom recenzijom Vaših uvaženih recenzenata. Riječ je o relativno rijetkoj ozljedi u mirnodopsko vrijeme. Osim toga, prikazan je bolesnik visoke životne dobi sa značajnim komorbiditetom te metaboličkim i nutricijskim disbalansom. Kao što čitatelj navodi, liječenje je provedeno općе prihvaćenim metodama sukladno ranije navedenim referencama i uz obraćanje posebne pozornosti regulaciji popratnog komorbiditeta.

Nadalje, dovodi se u pitanje funkcijski status. Smatramo da upućen čitatelj, poznavajući prosječan anatomski opseg pokret, na temelju postotka može precizno zaključiti o funkcijskom statusu. S obzirom na to da je riječ o prikazu bolesnika, vjerujemo da nije nužno izraziti opseg u stupnjevima jer nema statističku značajnost.

Također, vjerujemo da je kolega upućen u stavove AO-a kako se ne preporučuje odstranjenje osteosintetskog materijala na gornjim ekstremitetima.

Nadamo se da ćemo kroz daljnju komunikaciju razmijeniti iskustva s cijenjenim kolegom Burićem, te da ćemo na taj način doznati njegova iskustva i broj bolesnika koje je zbrinuo sa sličnim ozljedama.

S poštovanjem,

dr. sc. Ivan Lovrić, dr. med.
Igor Lekšan, dr. med.

In memoriam
Obituaries

Prof. dr. sc. ŽELJKA REINER-BANOVAC
(30. 8. 1924. – 12. 5. 2004.)



U svibnju 2004. umrla je prof. dr. sc. Željka Reiner-Banovac, redoviti profesor pedijatrije u miru. Prof. dr. sc. Željka Reiner-Banovac rođena je u Krku na otoku Krku. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1949. Specijalizaciju iz pedijatrije obavila je u bolnici »Sestara milosrdnica«. Specijalistički ispit položila je 1955. godine. Od tada do umirovljenja radila je u Klinici za pedijatriju Kliničke bolnice »Sestara milorsdnica«.

Bila je odličan student i demonstrator iz predmeta Anatomija i Bakteriologija. Dvije godine nakon završene specijalizacije postaje voditelj dojenačkog odjela. Od 1964. godine voditelj je Odsjeka za respiratorno-alergijske bolesti, a od 1974. je voditelj Odjela za respiratorno-alergijske bolesti i endokrinologiju. Tu važnu funkciju obavljala je do odlaska u mirovinu 1991. godine. Sveučilišnu karijeru započela je 1964. god. u dodiplomskoj nastavi na Medicinskom fakultetu, a od 1971. i na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Od 1979.sudjeluje i u poslijediplomskoj nastavi iz alergologije i kliničke imunologije na Medicinskom fakultetu. Habilitirala se i stekla naslov naslovnog docenta 1975. god. God. 1976. obranila je doktorsku disertaciju pod naslovom »Doprinos etiopatogenezi nerazjašnjenog kongenitalnog laringealnog stridora dojenačke dobi«. Od 1984. do umirovljenja 1991. redoviti je profesor i predstojnik Katedre za pedijatriju na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Njen znanstveni i stručni opus su impresivni. Bila je suosnivač i prvi voditelj Znanstvene jedinice Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice« 1982. Objavila je sama ili kao koautor 296 stručnih i znanstvenih radova u domaćim i uglednim međunarodnim časopisima. Napisala je 9 poglavlja u stručnim knjigama i udžbenicima iz pedijatrije. Bila je mentor pri izradi više doktorskih disertacija i magisterija. Bila je voditelj i glavni istraživač u 3 znanstvena istraživačka projekta. Od 1985. bavila se problemom pasivnog pušenja i njegovim djelovanjem na djecu. Na taj je problem upozorila odlično organiziranim simpozijem. Sudjelovala je kao predavač na mnogobrojnim domaćim i inozemnim kongresima i simpozijima. Bila je suradnik Medicinske enciklopedije. Bila je duboko povezana s Proljetnom pedijatrijskom školom čiji je predavač bila neprekidno od njezina početka 1983. god. i dje je održala svoje zadnje predavanje nekoliko dana prije iznenadnognastupa zlokobne bolesti.

I u društvenom radu bila je vrlo aktivna. Bila je počasni član Hrvatskoga liječničkog zbora. Bila je dugogodišnji tajnik Pedijatrijske sekcije Hrvatske i njezine Zagrebačke podružnice. Bila je član Pulmološkog društva, Društva za kliničku imunologiju, Društva za alergologiju i zdravstvenu ekologiju, EACI. Bila je član Medicinske akademije Hrvatske i član Senata Akademije. Dobitnik je mnogih diploma HLZ-a, Predsjedništva Udruženja pedijatara Jugoslavije i priznanja »Ladislav Rakovac«. God. 1980. odlikovana je Ordenom rada sa zlatnim vijencem.

Profesorica dr. Željka Reiner bila je odličan stručnjak, nadarena liječnica, vrijedan znanstveni radnik, liječnik izuzetne intuicije, originalnosti i kritičnosti. Strastveno je voljela medicinu i pedijatriju. Pedijatrija je za nju bila poziv i poticaj. Njezin rad je bio pošten, častan i profesionalan. Bila je izvrstan predavač i generacijama pedijatara ostat će u sjećanju kao liječnica i učiteljica koja je nesebično poklanjala svoje bogato znanje i iskustvo. Bila je jedan od najpoznatijih i najboljih dječjih pulmologa. Njezini znanstveni i stručni radovi s područja astme, imunologije respiratornih bolesti i radovi o štetnosti pasivnog pušenja poznati su i cijenjeni i u nas i u inozemstvu.

Bila je veliki humanist. Cijeli je svoj život poklonila bolesnom djetetu, tragajući, otkrivajući i objašnjavajući zagonetne hirove prirode. Ona je voljela djecu, razumljela je dječju dušu. Bolesno dijete nije za nju bilo predmet niti neki interesantni rijetki slučaj. Njezin životni *credo* bio je: istinska želja pomoći bolesnom djetetu i načiniti sve, baš sve za dijete koje pati. Svojim radom obogatila je našu pedijatriju. Sudjelovala je u razvoju naše pedijatrije. Ostat će nezaboravna i nezaobilazna u našoj pedijatriji. Bila je izuzetno hrabar i uporan borac za prava pedijatara u primarnoj zaštiti. Zalagala se i za očuvanje biološkog potencijala našeg naroda i za ljepšt život naše djece.

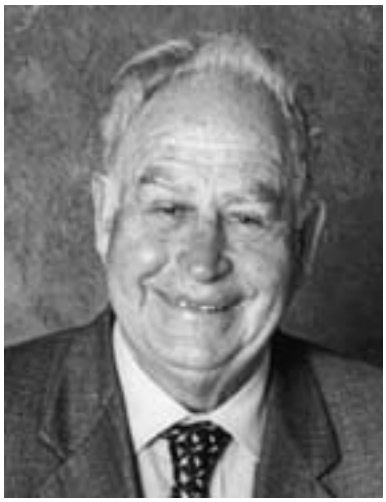
Prof. Reiner bila je jednostavna, skromna, puna vedrine, topline i smijeha. Znala je maštati. Bila je nenadmašen i briljantan poznavalac ljudskih odnosa, profinjeni promatrač zbivanja oko sebe. Imala je zadivljujuću memoriju. Bila je izvanredni pripovjedač. Bila je i pjesnik. Njezine prigodne pjesme pune duhovitosti, iskričavosti i vedrine ostale su nezaboravne.

Bila je divna majka i baka. Voljela je svog sina dubokom, tihom ljubavlju odgojivši ga u vjeri i ljubavi prema čovjeku, obitelji i domovini.

Odlaskom naše drage Željke izgubili smo kolegu, prijatelja, učitelja, a naša pedijatrija ostala je siromašnija za jednog velikog stručnjaka i vizionara. A mi svi smo izgubili jednu neponovljivu ličnost.

Prof. dr. sc. Vlado Oberiter

Prof. dr. sc. SLAVKO PEROVIĆ
(17. 2. 1921.– 16. 1. 2007.)



Došavši ujutro na posao 17. siječnja 2007., saznali smo tužnu vijest da je dan prije, navečer prestalo kucati srce našega dragog »starog šefa«. Iako je imao 86 godina, nismo to očekivali. Iznimno dug i plodan životni i radni vijek ugasio se iznenada, gotovo u pokretu.

Prof. dr. sc. Slavko Perović rođen je 17. veljače 1921. g. u Preku od oca Krste Perovića, zadarskog Arbanasa, učitelja i poslije školskog nadzornika i majke Jozice, rođene Dražić, prve školovane Kaljke koja je završila učiteljsku školu u Dubrovniku.

Pučku je školu pohađao u rodnom Preku, a gimnaziju u Zagrebu. Studij medicine koji je počeo u predvečerje II. svjetskog rata bio je prekidan mobilizacijom u domobranstvo te antifašističkim i antiiredentističkim angažmanom, zbog kojega je dopao ustaškog zatvora.

Medicinski fakultet u Zagrebu završava 1947. Nakon staža kratko vrijeme radi kao liječnik opće prakse u Komiži. Vraća se u Zagreb i postaje asistent Klinike za dječje bolesti Medicinskog fakulteta. Aktivno se uključuje u kampanju cijepljenja protiv tuberkuloze po cijeloj Hrvatskoj. Uz stručni počinje i sa znanstvenim i nastavničkim radom te objavljuje i prve znanstvene radove. Nakon položenog specijalističkog ispita, a na poziv tadašnje lokalne uprave dolazi u Zadar 1953. Iste godine šef Dječjeg odjela zadarske bolnice dr. Luka Bezić umire. Dr. Perović dolazi na njegovo mjesto. To je doba kad Zadar još liječi ratne rane koje sporo zacjeljuju. Grad je naime nakon višestrukih, mahnitih bombardiranja devastiran, deficitiran u svim kadrovima, bez temeljne logistike koja krasi civilizaciju (pitka voda, odvodnja). Umjesto svjetala velegrada i relativno lagodne i pravocrtne sveučilišne karijere nude se samo pregalački napor i odricanja. Pun mladenačkog entuzijazma, organizira zdravstvenu zaštitu djece u sjevernoj Dalmaciji, razvija dječji dispanzer i obnavlja dječji odjel. Kakve su uistinu bile prilike u dječjoj populaciji Zadarske županije i u bolnici najbolje kaže on sam: »Sobe su bile zapuštene, drveni podovi škripavi i puni rupa, a ne mogu zaboraviti ni štakore kojih se nikako nismo mogli riješiti. Možete zamisliti sliku djeteta koje noću leži u krevetiću, a ispod njega se šuljaju i njuškaju štakori! Ni majkama, koje su donosile djecu u svako doba dana i noći nije bilo lako oko srca kad bi ugledale takvu scenu! Nedostatak prostora najbolje može ilustrirati podatak da je u jednoj maloj trokutastoj sobi, koja po svojoj kvadraturi nije bila veća od 2,5×2 m bila smještena šefova soba, administracija, laboratorij i ležaj za najtežeg bolesnika. Događalo se da je na jednom krevetiću ležalo i po troje bolesne djece, nerijetko primajući infuziju, koja je tada i uvedena u Zadru, pa su se stalci za infuzije doimali poput šume jarbola u nekoj pretrpanoj marini. Tada sam bio jedini pedijatar i rad mi je bio strahovito naporan. Nije bilo noći da nisam bio pozivan i po dva puta, usprkos tomu što smo se mi šefovi službi mijenjali u bolničkim dežurstvima. Bio sam kronično neispavan, jednom mi se dogodilo da sam zaspao vozeći bicikl. Probudio sam se kada sam, srećom, ne baš jako, udario u ogradni zid. Ipak polako se kretalo naprijed. Izvršili smo tada prvu lumbalnu punkciju, počeli davati infuzije i to je bio početak napretka, korak prema suvremenoj terapiji i tretmanu malih pacijenata.

Radio sam dakako i izvan bolnice i, malo-pomalo, smrtnost djece počela je opadati. Međutim, još uvijek su djeca umirala u velikom broju na putu do bolnice ili kad su već bila nadomak bolnice. Pogotovo su Ravni kotari i područje Bukovice, gdje je nepismenost i neukost pučanstva, poglavito žena, bila ogromna, prednjačili u dječjoj patologiji. Smrtnost dojenčadi i male djece, u to prvo vrijeme moga boravka u Zadru, bila je strahovito visoka. Uza sav posao uveo sam svakodnevne posjete novorođenčadi, bez obzira na poziv, što prije nigdje nije bilo prakticirano, osim u Zagrebu. Kako bismo smanjili visoki postotak smrtnosti novorođene djece, utemeljili smo i perinatologiju; medicinsku disciplinu koja se, u međusobnoj suradnji liječnika u rodilištu i pedijatara, bavi zdravstvenom skrbi i njegom novorođenčadi. Perinatološku ekipu oformili smo 1954., a godinu dana kasnije objavili smo već i prve znanstvene radove iz tog područja. S ponosom mogu reći da smo nakon Zagreba, ginekološko-porodiljske bolnice u Petrovoj, prije Splita, Rijeke i Osijeka, i drugih zagrebačkih bolnica, među prvima imali formiranu perinatologiju. Polako su se počeli javljati prvi specijalizanti i tada je već bilo lakše.«

Tijekom godina razvijaju se u Službi za zdravstvenu zaštitu djece i prvi supspecijalistički odsjeci, najprije za dječju kardiologiju, a onda i za ostala područja, tako da Služba ima sve organizacijske elemente, kao što imaju i klinike.

U tako stvorenim uvjetima dr. Slavko Perović mogao je nastaviti sa svojim stručnim i znanstvenim uzdizanjem: g. 1965. postiže doktorat znanosti, 1966. postaje primarijus te naslovni docent Sveučilišta u Rijeci. G. 1971. postaje redoviti član novoosnovane Akademije zbora liječnika Hrvatske; u dva mandata bio je član njezina predsjedništva te član njezine komisije za stručno uzdizanje. G. 1974. postaje naslovni profesor Sveučilišta u Rijeci, 1977. g. supspecijalist iz gastroenterolo-

gije, hepatologije i nutriciologije. G. 1986. postaje redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu te znanstveni savjetnik, a 1993. g. član Senata Akademije Hrvatskoga liječničkog zbora.

Dr. Slavko Perović je dugogodišnji član organizacijskog odbora i redoviti predavač na Hrvatskoj proljetnoj pedijatrijskoj školi u Splitu.

Usavršavao se u pedijatrijskim klinikama u Londonu, Hamburgu, Trstu, Beču i Varšavi.

Organizator je ili sudionik u organizaciji brojnih kongresa i seminara, okruglih stolova, a često nastupa kao referent na kongresima pedijatara.

Posebno priznanje dr. Slavku Peroviću njegov je izbor za predsjedavajućeg sjednice na Svjetskom kongresu pedijatara u Beču 1971. g.

Posvetio je velik dio svoga rada i vremena odgoju liječničkih kadrova i rješavanju patologije, pogotovo ovoga kraja, te je tako uočio važnost stručnih liječničkih udruženja, pa tako i Zbora liječnika Hrvatske. Deset godina bio je predsjednik zadarske podružnice ZLH. U to vrijeme zadarska je podružnica proglašena najboljom u Hrvatskoj. Stoga mu je dodijeljena čast da u dva navrata bude član, a onda i potpredsjednik Glavnog odbora ZLH u Zagrebu. Tada je zadarska podružnica, kao jedina u Hrvatskoj, osim Zagreba ušla i u vlastite prostorije. U podružnici je tijekom 10 godina njegova predsjedavanja održano oko 500 refereta. Dr. Slavko Perović osnovao je ogranak pedijatrijske sekcije ZLH u Zadru. Jedan je od suosnivatelja i aktivnih sudionika tradicionalnih sastanaka pedijatara Dalmacije.

Bio je član upravnih tijela Hrvatskoga pedijatrijskog društva. Republički komitet za zdravstvenu i socijalnu zaštitu 1981. g. imenovao ga je stručnjakom za stručni nadzor u Republici Hrvatskoj.

Dr. Slavko Perović veliki dio svojeg rada posvetio je odgoju medicinskih sestara, kao važnoj komponenti uspješnosti ukupnoga medicinskog rada. Sudjelovanje u odgoju medicinskih sestara počeo je u Klinici Rebro, a nakon dolaska u Zadar postao je i prvi nastavnik u novoosnovanoj Primaljskoj školi u Zadru, kasnije radi i u Medicinskoj školi. Na velikom broju sastanaka medicinskih sestara i primalja diljem Hrvatske održavao je predavanja, a napisao je i veći broj članaka, kao i poglavlja u udžbeniku za više medicinske sestre.

Jedan je od utemeljitelja zadarskoga medicinskog časopisa »Medica Jadertina« te njegov dugogodišnji glavni urednik. Za taj časopis napisao je najveći broj priloga. Bio je član uredničkog odbora »Liječničkog vjesnika« i »Paediatrae Croaticae«. Napisao je više od 190 stručnih i znanstvenih radova objavljenih u zemlji i inozemstvu, različita poglavlja za udžbenike pedijatrije, recenzije za različite knjige, a bio je urednik i pisac 9 knjiga od kojih vrijedi izdvojiti »Ugroženo novorođenče«, »Dojenje«, »Akutni dijarealni sindrom«. Godine 2000. tiskana mu je za nas iznimno vrijedna knjiga »Prehrana ribom u zdravlju i bolesti«. U njoj je izrazio zabrinutost što Hrvatska, premda na obalama Mediterana, po prosječnoj potrošnji ribe spada među posljednje zemlje u svijetu. Nije se mogao pomiriti s tim da mi, kao pomorska zemlja, zanemarujemo svoju tradicionalnu mediteransku prehranu, dokazano najzdraviju na svijetu, a prihvaćamo pogubni »fast food« koji naše krajeve preplavljuje poput najstrašnije epidemijske pošasti. U dnevnom i tjednom tisku objavio je brojne osvrte korisne za zdravstveni odgoj pučanstva. Vodio je tečajeve o problematici zdravlja i prehrani djece.

Jedan je od osnivača i član upravnih tijela Znanstvene jedinice u Zadru. Za svoj rad dobio je brojna priznanja i nagrade od kojih su ovdje navedene neke od najvažnijih: g. 1950. pohvala Dekanata Medicinskog fakulteta u Zagrebu, za rad u Klinici za dječje bolesti, g. 1967. nagrada grada Zadra, 1968. nagrada grada Zadra Službi pedijatrije kojoj je tada bio voditelj, 1971. nagrada Akademije medicinskih znanosti Hrvatske »Dr. Pavao Čulumović« za unaprjeđenje medicinske znanosti, 1974. diploma Zbora liječnika Hrvatske, 1983. diploma Pedijatrijske sekcije ZLH, 1985. počasno članstvo u ZLH, 1987. diploma UNICEF-a, 1999. nagrada Hrvatskoga liječničkog zbora »Dr. Ladislav Rakovac«, za rad u ovoj organizaciji, 2000. g. nagrada grada Zadra za životno djelo. Dodijeljene su mu diplome i nagrade Crvenog križa, Dragovoljnih davatelja krvi, za više od 40 dragovoljnih davanja, diplome sportskih organizacija za zdravstveni rad u njima, jer je bio sportski liječnik nogometnih i košarkaških ekipa. Dva puta je bio biran za člana Odjela za urbanizam i graditeljstvo Općine Zadar. Predavao je u Matici hrvatskoj, Narodnom sveučilištu, po mjesnim zajednicama (Zadar, Preko, Kali, Obrovac, Benkovac).

Izabran je za prvog predsjednika »Matice Zadrana« 1993. g. Dugo godina obnašao je tu dužnost postavši na kraju njezin doživotni počasni predsjednik.

G. 1986. otišao je u mirovinu, ali svoju aktivnost nije smanjio, već istim intenzitetom nastavlja radom u zdravstvu (znanstveni rad, publicistička djelatnost, nastava, rad u Hrvatskome liječničkom zboru).

Povijest medicine također je njegova velika ljubav, ali posvećuje joj se poglavito u svojim umirovljeničkim danima. Objavio je nekoliko zapaženih radova iz tog područja, među inima studiju o zdravstvu na otoku Ugljanu, rad o istaknutome prekom liječniku Ivi Marčeliću te o prvom opstetričaru i perinatologu u povijesti Soranu iz Efeza.

G. 1999. zajedno sa šibenskim neuropsihijatrom dr. Stjepanom Sirovicom uredio je i bio koautorom »Zbornika radova o životu i djelu dr. Bože Peričića«, najuglednijega dalmatinskog liječnika na prijelomu 19. u 20. stoljeće.

Aktivni je društveni djelatnik. Daje potporu, dolazeći već legendarnim biciklom, raznim tribinama, otvaranjima izložbi, koncertima, večerima poezije, kazališnim predstavama, košarkaškim utakmicama.

Aktivno se bavio sportom. Bio je prvak Zadra u tenisu 1948. g. S liječnicima Klinike Rebro kao turistički biciklist obišao je sve krajeve naše domovine.

Kao saksofonist i violinist svirao je u studentskim danima u zagrebačkim orkestrima lake glazbe.

Aktivni je suradnik časopisa »Kualjski lumin« i organizator niza literarnih večeri. U raznim časopisima objavljuje svoju poeziju i prozu. Posebnu ljubav gajio je prema umjetničkoj fotografiji te je nagrađivan na domaćim i međunarodnim izložbama. Izlagao je na jednoj samostalnoj izložbi u Splitu te na nekoliko kolektivnih. U almanahu »Povijest hrvatske

umjetničke fotografije« spomenut je uz braću Antu i Zvonimira Brkana te Josu Špralju kao predstavnik zadarske škole umjetničke fotografije.

Gorine 2004. izdao je zbirku čakavskih pjesama i umjetničkih fotografija »Litrati« kojom se jako ponosio. Tu se osjeća njegova velika ljubav prema otočanima, njegov posebni odnos s kaljskim ribarima koje je toliko volio. Upijao je samu esenciju otočnog bića i krajolika, mirise, ono šaljivo, peckavo, uz dozu blage ironije što svagda želi relativizirati i životnu radost i njegovu muku.

Bio je odličan pedijatar. Jako je volio djecu i djeca su voljela njega. Roditelji su u njega imali veliko povjerenje. Bio je veliki učitelj. Fascinantna su bila njegova predavanja na skupovima. Daleko od hladnog i odmjerenog izlaganja znanstvenika, govorio bi dinamično, zorno, svoju bi misao predočavao gotovo na rubu drame. Krasila ga je nevjerojatna radna energija i marljivost. Ništa mu nikad nije bilo teško. Nikad nije podigao glas i nikada nije nikoga ogovarao. Imao je nevjerojatni interes za sve novo u pedijatriji, znanosti i životu općenito. Bio je ozbiljan i temeljit čovjek, a opet pun nekog posebnog njemu svojstvenog nadahnuća, koje je plijenilo. Nije kalkulirao, igrao je na prvu loptu, odmah bi kazao ono bitno, nije se dugo zadržavao na jednoj stvari, kretao bi dalje, nosilo ga je to i držalo u stanju neprekidne živosti i mladosti i u kasnim njegovim godinama. To je bila tajna njegove osobnosti, ono perovićevsko u njemu. Imao je nešto dječje u sebi – sklonost čuđenju i divljenju, spontanost. Bio je slobodan čovjek, velik emotivac čista srca, protivnik svih totolitarnih režima. Bio je izuzetno jednostavna, topla, pristupačna, draga osoba, uvijek puna razumijevanja, uvijek nasmiješena, uvijek spremna na razgovor, za dobar savjet, za pomoć, za suradnju. Zadužio je Zadar i mnoge Zadrane koje je liječio, educirao, usmjeravao i pomagao, s kojima je svakodnevno drugovao ne praveći razliku između prijatelja-profesora i akademika, čovjeka s Kalelarge ili ribara iz Kali. Bio je idealan lik sveprisutnog liječnika dobrotovora koji je kružio u usmenom kazivanju njegovih sugrađana svih naraštaja. To se moglo osjetiti na posljednjem ispraćaju kojemu je nazočilo nekoliko tisuća ljudi, na komemoraciji u podružnici Hrvatskoga liječničkog zbora, na hommageu u Kazališnoj kući koji su mu priredili brojni prijatelji, pjesnici, glumci, recitatori, pjevači, klape i folklorne skupine, na postumno organiziranoj večeri njegove čakavske poezije u atelijeru Benini.

Imao je dug i lijep život u kojem je puno toga napravio i ostavio iza sebe. Pokazao nam je kako treba voljeti svoj posao, ljude, umjetnost.

Neka mu je vječna slava i hvala i neka mu je laka hrvatska gruda.

Darko Radman

Dr. DRAGUTIN KANIŽANEC
(20. 10. 1951. – 28. 1. 2007.)



Rođen je 20. listopada 1951. g. u Bjelovaru. Medicinski fakultet završio je i diplomirao 31. siječnja 1978. g.

Zaposlio se u Medicinskom centru Karlovac 10. travnja 1980. g. u Službi hitne medicinske pomoći. U Pneumoftiziološkoj službi zaposlen je od 7. lipnja 1983. g., a već sljedeće godine upućen je na specijalizaciju koju uspješno završava 18. siječnja 1989.g.

Tijekom svog radnog i stručnog vijeka obnašao je mnoge odgovorne i časne dužnosti, pa je tako od 1. rujna 1989. do 31. prosinca 2002. g. bio šef Odsjeka bronhologije u Službi za pneumoftiziologiju, a od 29. ožujka 2005. do 22. siječnja 2006. g. šef Odsjeka za plućne bolesti u Službi za unutarnje bolesti.

Član je Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatske liječničke komore i Hrvatskoga liječničkog sindikata. Bio je članom Hrvatskog društva pneumoftiziologa. Aktivno je sudjelovao na brojnim stručnim skupovima, kao i na Svibanjskim zdravstvenim danima.

Tijekom 28 godina rada nesebično je pomagao svima koji su mu se obratili za pomoć, a humanost i lakoća s kojom je obavljao taj odgovorni i zahtjevni posao, skromnost i privrženost kolektivu, učinili su ga miljenikom njegovih suradnika i pacijenata. Oni su mu vjerovali i voljeli ga, a on se nadao da će uz njihovu potporu savladati osobne teškoće koje su mu sve više narušavale zdravlje. Njegova ljudska toplina i senzibilitet ostavili su neizbrisiv trag u svima koji su ga poznavali i s njim surađivali.

Sjećat ćemo ga se s istom privrženošću i ljubavlju kojom nas je i sam obasipao, dijeleći sa svima dobro i zlo.

Dr M. Zadro-Bahnik
Dr V. Štitić

Vijesti
News

POVJERENSTVO ZA ODLIČJA I PRIZNANJA HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Poštovane kolegice i kolege,

u veljači 2009. godine bit će 135 godina uspješnog neprekidnog djelovanja Hrvatskoga liječničkog zbora. Sve važne obljetnice HLZ-a obvezuju nas da ih na dostojan način predstavimo i obilježimo.

U ovim prigodama uobičajeno je da se određeni broj zaslužnih članova nagradi posebno pisanom i dizajniranom Diplomom za 135. obljetnicu HLZ-a.

Zbog velikog broja registriranog članstva (10481 na dan 24. veljače 2007. godine), njegova dugotrajnog pojedinačnog neprekidnog djelovanja u promidžbi, unapređenju stručnog i znanstvenog rada, promicanju etičkih i moralnih vrijednosti u tijelima Zbora, kao i očuvanju zdravlja hrvatskog naroda, nužno je odrediti i broj mogućih dobitnika ove jubilarne nagrade. Hrvatski liječnički zbor u svom sastavu ima 26 podružnica, 121 stručno društvo, 23 sekcije i 2 kluba te 9 povjerenstava, Glavni i Izvršni odbor, Nadzorni odbor, Sud časti, Stručni savjet HLZ-a i uredništva časopisa i listova HLZ-a.

Na 12. sjednici Glavnog odbora HLZ-a od 17. travnja 2007. godine prihvaćeno je da se na svakih 50 članova podružnice i stručnog društva dodijeli jedna diploma, a u podružnicama i stručnim društvima koji imaju manje od 50 članova još jedna diploma.

Podružnice i stručna društva dodijelit će Diplomu svim živim predsjednicima i tajnicima. Obvezatni pojedinačni nosioci Diplome 135. obljetnice jesu i svi dosadašnju predsjednici HLZ-a, članovi sadašnjega Glavnog i Izvršnog odbora, Nadzornog odbora, Suda časti, Povjerenstava HLZ-a, predsjednici Stručnog savjeta i svi živi urednici i predsjednici Savjeta časopisa HLZ-a, predsjednik AMZH, HLK, HLS, HAZU i akademici liječnici, dekani i MF Zagreb, Rijeka, Split i Osijek, dekani i Stomatološki fakultet Zagreb, Crveni križ Hrvatske, Svjetski zbor hrvatskih liječnika.

Osim toga upravno-organizacijska tijela zdravstva (Ministarstvo, HZZO), istaknuti medicinski znanstvenici izvan zemlje i vodeći sponzori proslave 135. obljetnice HLZ-a. Pojedince i organizacije u ovom slučaju predlažu predsjednik Zbora i Glavni odbor.

Sve podružnice i društva prema navedenom kriteriju odredit će broj članova, pazeći da se imena predloženih za diplome ne bi duplirala i ponavljala u prijedlozima podružnica i društava, odnosno onim tijelima HLZ-a koja su obvezatni nosioci nagrade.

Zbog vremenskih rokova, opsega posla, prikupljanja imena za dobitnike Spomen-diplome 135. obljetnice HLZ-a, podružnice i stručna društva dostavit će imena predloženika Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja HLZ-a najkasnije do 31. ožujka 2008. godine.

Obavijest o točnom datumu i mjestu održavanja svečane proslave objavit će se naknadno. Sadašnje i sve buduće obavijesti u vezi s proslavom uputit će se podružnicama i društvima elektroničkom poštom i objaviti na web-stranici HLZ-a, *www.hlz.hr*

Predsjednik Povjerenstva za odličja HLZ-a
prim. Zvonimir Dittrich, dr. med.

Predsjednik HLZ-a
prim. Hrvoje Šobat, dr. med.

ISPRAVAK

U *Liječničkom vjesniku* 3–4/2007 pogrešno su navedeni podaci o autorima članka »Utjecaj nekih sociodemografskih varijabla na pojavnost negativnih oblika ponašanja u radnom okružju medicinskih sestara i tehničara«.

Ispravni podaci su:

Interni odjel – odsjek za nefrologiju, Opća bolnica Zadar (Franka Krajnović, ms, prof. sociologije/pedagogije); **Odjel za psihologiju, Sveučilište u Zadru** (doc. dr. sc. Nataša Šimić, dipl. psiholog); **Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb** (Sanda Franković, vms, prof. sociologije)

Adresa za dopisivanje: F. Krajnović, Interni odjel – Odsjek za nefrologiju, Opća bolnica Zadar, Bože Peričića 5, 23 000 Zadar

Uredništvo