# UTJECAJ ELEKTROKONVERZIJE NA VRIJEDNOSTI TROPONINA I I MO@DANOG NATRIURETSKOG PEPTIDA (NT-PROBNP) U BOLESNIKA S PERZISTENTNOM FIBRILACIJOM/UNDULACIJOM ATRIJA

## INFLUENCE OF ELECTRICAL CARDIOVERSION ON TROPONINE I AND BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (NT-PROBNP) LEVELS IN PATIENTS WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION/FLUTTER

MISLAV PULJEVI], BRANIMIR NEVAJDA, MARIO SI^AJA, DAVOR PULJEVI], DAVOR MILI^I]*

Deskriptori: Fibrilacija atrija – lije~enje; Undulacija atrija – lije~enje; Troponin I – u krvi; Mo`dani natriuretski peptid – u krvi; Peptidni fragmenti – u krvi; Biolo{ki markeri – u krvi; Elektrokonverzija

Sa`etak. Cilj istra`ivanja bio je utvrditi kako elektrokonverzija fibrilacije atrija (FA) utje~e na vrijednosti troponina I i mo`danoga natriuretskog peptida (NT-proBNP) kod bolesnika bez sr~anog zatajivanja. Kod 20 bolesnika s perzistentnom FA, prije i 24 sata poslije elektrokonverzije mjerene su vrijednosti troponina I, kreatin-kinaze (CK), laktat-dehidrogenaze (LDH) i NT-proBNP-a. Prosje~na ukupno primijenjena energija bila je 344,2±268,9 J (d`ula). CK je nakon elektrokonverzije nezna~ajno porastao (113,3:259,0), dok se vrijednosti troponina I nisu mijenjale (0,185:0,202). NT-proBNP se nakon elektrokonverzije zna~ajno smanjio (1095:432). Postojala je zna~ajna povezanost trajanja aritmije i NT-proBNP-a. Elektrokonverzija standardno preporu~enom energijom ne dovodi do zna~ajne lezije miokarda. Porast CK je posljedica lezije skeletne muskulature. Eventualni porast troponina nakon elektrokonverzije treba tuma~iti drugom etiologijom. Povi{eni NT-proBNP kod bolesnika s FA uzrokovan je pove}anim tla~nim i volumnim optere}enjem atrija, neovisno o globalnoj sr~anoj funkciji. Posljedi~no tomu bi kod bolesnika s FA diskriminacijske vrijednosti NT-proBNP-a u dijagnozi sr~anog zatajivanja trebalo korigirati na vi{e vrijednosti.

Descriptors: Atrial fibrillation – therapy; Atrial flutter – therapy; Troponin I – blood; Natriuretic peptide, brain – blood; Peptide fragments – blood; Biological markers – blood; Electric countershock

Summary. The goal of our research was to determine how electrical cardioversion influences troponine I and brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in patients with persistent atrial fibrillation (AF), without heart failure. Reaserch was conducted on 20 patients with AF. Before and after cardioversion levels of troponine I, creatine-kinase (CK), lactate-dehydrogenase (LDH) and brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were measured. Average total applied energy was 344,2±268,9 Joule. After cardioversion CK level was insignificantly higher (113,3:259,0). Levels of troponine I did not change significantly after cardioversion (0,185:0,202). By measuring levels of NT-proBNP significantly lower levels of NT-proBNP were found after cardioversion (1095:432). There was a strong correlation between the duration of arrhythmia and the NT-proBNP level. Electrical cardioversion with standard recommended energy does not cause significant myocardial lesion. CK level elevation is a consequence of skeletal muscle lesion. Possible elevation of troponine I should be interpreted by another etiology. Increased production of BNP is caused by increased pressure and volume overload of the atrium, in patients with AF, independent of global cardiac function, according to that we think that in patients with AF discriminatory values of BNP in heart failure diagnostics should be corrected to higher levels.

Lije~ Vjesn 2008;130:175–178

Mo`dani natriuretski peptid (BNP) peptidni je hormon koji se osloba|a iz sr~anih miocita. BNP suprimira simpati~ki `iv~ani sustav i renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, stimulira diurezu, smanjuje perifernu vaskularnu rezistenciju te pove}ava relaksaciju glatke muskulature. Na taj na~in BNP poma`e u odr`avanju krvnog tlaka i cirkuliraju}eg volumena te prevenira prekomjernu retenciju soli i vode. Podra`aj za lu~enje BNP-a je rastezanje lijevog ventrikula zbog volumnog ili tla~nog preoptere}enja. Izlu~eni BNP-prekursor konvertira se u proBNP koji se zatim cijepa u C-terminalni BNP koji je biolo{ki aktivan i N-terminalni BNP ili NT-proBNP koji je biolo{ki inaktivan. NT-proBNP u komparaciji s BNP-om ima mnogo prihvatljivije kinetske karakteristike {to ga ~ini zna~ajno stabilnijim produktom pro-BNP-a.[1] BNP je povi{en u stanjima kongestivnoga sr~anog zatajivanja, ali mo`e biti povi{en i kod renalne insuficijencije, jetrene ciroze s ascitesom, primarnog hiperaldosteronizma i u jo{ nekim stanjima.[2] Odre|ivanje BNP-a metoda je probira u dijagnostici sr~anog zatajivanja bolesnika koji se prezentiraju dispnejom. Vrijednosti koje sugeriraju sr~ano zatajivanje su za BNP > 150 pg/ml, a za NT-proBNP > 300 pg/ml.[3] Neki radovi pokazuju da je natriuretski peptid povi{en i kod bolesnika s fibrilacijom atrija (FA) neovisno o kardijalnoj dekompenzaciji.[4]

Troponin je kompleks od tri proteina koji sudjeluju u mi{i}noj kontrakciji. Troponin je vezan za protein tropomiozin, a ~itav je kompleks smje{ten izme|u aktinskih filamenata mi{i}nog tkiva. U relaksiranom mi{i}u tropomiozin

* Klini~ki bolni~ki centar Zagreb (Mislav Puljevi}, dr. med.), Klini~ka bolnica Dubrava (Branimir Nevajda, dr. med; Mario Si~aja, dr. med.), Klinika za bolesti srca i krvnih `ila Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Zagreb (prim. dr. sc. Davor Puljevi}, dr. med.; prof. dr. sc. Davor Mili~i}, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Puljevi}, Vo}arska 107, 10000 Zagreb, e-mail: puljevicmislav º net.hr

Primljeno 13. o`ujka 2008., prihva}eno 8. lipnja 2008.

blokira miozinske mostove i tako sprje~ava kontrakciju. Kada se mi{i} stimulira akcijskim potencijalom, osloba|a se kalcij iz endoplazmatskog retikuluma i otvaraju kalcijski kanali. Kalcij se ve`e za troponin koji tada mijenja konformaciju i tako pomi~e tropomiozin koji vi{e ne blokira miozinske mostove. Postoje tri podjedinice troponina: troponin C, troponin I i troponin T. Troponin je na|en i u skeletnim i u kardijalnom mi{i}u, ali se specifi~ne verzije troponina razlikuju prema tipu mi{i}a. Suptipovi kardijalnog troponina I i T su veoma senzitivni i specifi~ni indikatori o{te}enja sr~anog mi{i}a. Treba naglasiti da je troponin marker bilo kakve kardijalne lezije, a ne samo aterosklerotskog infarkta miokarda. Tako se pove}ani troponin mo`e na}i i kod kriti~nih septi~nih bolesnika, kod primjene visokih doza kemoterapeutika, plu}ne embolije, renalne insuficijencije, veoma velikih napora (npr. maraton), a od drugih kardijalnih bolesti kod supraventrikularne tahikardije, radiofrekventne ablacije, miokarditisa, sr~anog zatajivanja te kardijalne kontuzije. Troponin I je ne{to specifi~niji nego troponin T i navodi se da nije la`no pozitivan kod kroni~ne renalne insuficijencije. Normalne vrijednosti troponina ovise o upotrijebljenim testovima, ali se ve}ina sla`e da su normalne vrijednosti troponina I do 0,6 ngr/l, no tek vrijednosti > 1,0–1,2 sugeriraju infarkt miokarda.[5]

Kod bolesnika s ventrikularnom tahikardijom ili ventrikularnom fibrilacijom neobi~no je va`no razlu~iti da li se radi o primarnoj ili sekundarnoj aritmiji. Bolesnici kojima je u podlozi aritmije akutni infarkt miokarda dugoro~no imaju jednaku prognozu kao i bolesnici s infarktom, ali bez aritmije. S druge strane, primarna aritmija je sklona recidivima i naj~e{}e zahtijeva implantaciju kardioverterskog defibrilatora radi prevencije nagle smrti. Neki bolesnici s akutnim koronarnim sindromom imaju nespecifi~no promijenjen EKG ili je prisutan blok grane koji prikriva akutne promjene, pa se dijagnoza postavlja na osnovi povi{enih vrijednosti biljega (markera) nekroze miokarda, ponajprije troponina. Ako je zbog hemodinamski nestabilne aritmije bilo potrebno u~initi elektri~nu kardioverziju, povi{ene vrijednosti troponina nakon elektroverzije mogu biti inkonkluzivne.

Cilj na{eg istra`ivanja bio je utvrditi da li i koja energija elektro{oka dovodi do porasta troponina I te da li postoji dinamika promjena vrijednosti NT-proBNP-a nakon konverzije FA kod bolesnika bez kardijalnog zatajivanja.

## Ispitanici i metode

Ispitanici su bili bolesnici s perzistentnom fibrilacijom ili undulacijom atrija elektivno lije~eni u Klinici za bolesti srca i krvnih `ila KBC-a Zagreb elektrokonverzijom aritmije. Na osnovi trajanja aritmije i veli~ine atrija odre|ene transtorakalnim ultrazvukom zaklju~eno je da bi elektrokonverzija mogla biti uspje{na. Provedena su 4 tjedna antikoagulantne terapije. Slijedila je ponovna procjena transezofagusnim UZ srca, te ako nije bilo znakova tromba u aurikuli, pristupilo se kardioverziji. Prije kardioverzije izva|ena je krv za analizu troponina I, kreatin-kinaze (CK), laktat-dehidrogenaze (LDH) i NT-proBNP-a. Troponin I je mjeren automatiziranom imunokemijskom metodom s fluorescentnom detekcijom (Dimension RxL, Siemens Diagnostics, Njema~ka). CK je mjeren imunoinhibicijskom metodom, reagens tvrtke Olympus (Olympus AU 400, Olympus Diagnostics, Japan). LDH mjeren je metodom preporu~enom od IFCC-a (laktat-piruvat), reagens tvrtke Olympus (Olympus AU400, Olympus Diagnostics, Japan). NT-proBNP je mjeren automatiziranom imunokemijskom metodom s elektrokemiluminiscentnom detekcijom (Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Njema~ka). Referentne vrijednosti za CK su do 177 U/l, LDH do 241 U/l, troponin I < 0,6 ngr/l te za NT-proBNP <100 pg/ml. Sve su pretrage ponovljene 24 sata nakon elektrokonverzije. Nakon odgovaraju}e medikacije propofolom 1–2 mg/kg kardioverzija je u~injena bifazi~nim Lifepack 20 »Medtronic« defibrilatorom i anterolateralnim polo`ajem elektroda. Ako tri poku{aja elektrokonverzije s rastu}om energijom i anterolateralnim polo`ajem elektroda nisu bila uspje{na, posljednji je poku{aj bio s maksimalnom energijom 360 J i anteroposteriornim polo`ajem elektroda.

Statisti~ka obrada u~injena je SPSS 6.0 statisti~kim paketom, a kori{teni su t-test za zavisne i nezavisne uzorke, Wilcoxonov test te test linearne korelacije.

## Rezultati

Istra`ivanje je provedeno u 20 ispitanika s tim da je potpune podatke imalo 19 ispitanika. Kod jednog ispitanika nedostajali su laboratorijski parametri prije elektrokonverzije jer se uzorak krvi zgru{ao, a elektrokonverzija je ve} bila u~injena.

Prosje~na dob bila je 64,38±14,8 godina (raspon dobi 29–80 god.). Mu{karaca je bilo 69,2 % a `ena 30,8 %. Fibrilaciju atrija (FA) imalo je 69,2 %, a undulaciju atrija 30,8 % ispitanika. Prva ataka aritmije bila je prisutna kod 53,8 % ispitanika, dok se kod 46,2 % radilo o recidivu aritmije. Prosje~no trajanje aritmije prije elektrokonverzije bilo je 4,6±5,7 mjeseci. Ehokardiografski parametri bili su ovi: dijastoli~ki promjer lijevog ventrikula 4,82±0,52 cm, promjer lijevog atrija 4,43±0,52 cm, ejekcijska frakcija 55,8± 6,64 %. Prosje~na ukupno primjenjena energija elektrokonverzije bila je 344,2±268,9 J. Elektrokonverzija je kod svih ispitanika bila uspje{na. Prosje~na frekvencija sr~anog rada bila je zna~ajno vi{a prije elektrokonverzije u odnosu na frekvenciju nakon konverzije (84,6±22,3 prema 65,0±12,7/min, p=0,018). Iako je vrijednost kreatin-kinaze (CK) prije elektrokonverzije bila ni`a u odnosu na vrijednost nakon elektrokonverzije, ove razlike nisu bile zna~ajne: 113,3±61,3 prema 259,0±233,7 (p=0,060). S druge strane, postojala je zna~ajna korelacija izme|u kumulativne energije konverzije i vrijednosti CK nakon elektrokonverzije (r=0,904, p=0,000). Za razliku od vrijednosti CK, vrijednosti laktat-dehidrogenaze (LDH) su prije elektrokonverzije bile nezna~ajno vi{e u odnosu na one nakon elektrokonverzije (204,08±62,15 prema 177,5±48,48 p=N.S.). Vrijednosti troponina I prakti~ki se nisu mijenjale u odnosu na elektrokonverziju (prije konverzije 0,185±0,369, nakon elektrokonverzije 0,202± 0,307, p=0,647). Medijan troponina I prije elektrokonverzije bio je 0,065 (0,0–1,3), a nakon konverzije 0,06 (0,01–1,11). Ni neparametrijski Wilcoxonov test nije pokazao zna~ajne promjene troponina I u odnosu na elektrokonverziju (p=0,401). Nije bilo korelacije izme|u kumulativne energije elektrokonverzije i vrijednosti troponina I nakon elektrokonverzije (r=0,308; p=0,307). Samo jedan ispitanik imao je prije elektrokonverzije blago povi{en troponin I, {to se nakon elektrokonverzije nije mijenjalo (1,34 : 1,11). Bolesnik ni klini~ki ni elektrokardiografski nije imao elemenata akutnoga koronarnog sindroma.

Vrijednosti mo`danoga natriuretskog peptida (BNP) bile su nakon elektrokonverzije zna~ajno ni`e u odnosu na vrijednosti prije konverzije (432,7±466,6 (min–max 78–2663) prema 1095,83±665,7 (min–max 336–2593) (p=0,003). Nije bilo korelacije izme|u koli~ine energije i vrijednosti NT-proBNP-a nakon elektrokonverzije (r=0,162; p=0,597). Postojala je zna~ajna povezanost izme|u trajanja aritmije i vrijednosti NT-proBNP-a (r=0,823; p=0,023).

## Rasprava

Studija je pokazala da se troponin I ne pove}ava nakon elektrokonverzije fibrilacije/undulacije atrija ako se upotrijebi preporu~ena koli~ina energije. Vrijednosti NT-proBNP-a nakon elektrokonverzije zna~ajno padaju. Me|utim, nema korelacije NT-proBNP-a i primijenjene energije, dok postoji korelacija trajanja aritmije i vrijednosti NT-proBNP-a prije elektrokonverzije. Sli~ne rezultate dobio je i Goktekin.[6] Kod 27 koronarnih bolesnika izazvana je elektrofiziolo{ki ventrikularna tahikardija koja je zatim elektrokonvertirana. CK je porastao proporcionalno primijenjenoj energiji, dok se vrijednost troponina T nije mijenjala. Maksimalna kumulativna energija bila je 1360 J. Neumayr [7] ispitivao je dinamiku troponina T, CK i CK-MB kod 33 bolesnika nakon konverzije supraventrikularne aritmije. Maksimalna energija bila je 1370 J. Tako|er je zaklju~eno da se vrijednosti troponina T ne mijenjaju nakon elektrokonverzije atrijske tahiaritmije. Sli~ne rezultate dobili su i Greaves i Crake [8] te Grulb i suradnici [9] u grupama od 15 odnosno 13 bolesnika. Maksimalna energija bila je 1095–1430 J. Bonnefoy[10] je pokazao da se ni vrijednost troponina I zna~ajno ne mijenja nakon elektrokonverzije fibrilacije atrija. S druge strane, mioglobin i CK su zna~ajno porasli sukladno primjenjenoj energiji. Ispitivanje je provedeno na 28 ispitanika, a maksimalna kumulativna energija bila je 1020 J. Allan i suradnici[11] tako|er su ispitivali dinamiku troponina I kod 38 bolesnika nakon elektrokonverzije fibrilacije atrija ili ventrikularne tahikardije izazvane u elektrofiziolo{kom laboratoriju. Kao i u prethodnim radovima CK je zna~ajno porastao proporcionalno primijenjenoj energiji, me|utim ova korelacija nije bila linearna. Suprotno, vrijednosti troponina I nisu se zna~ajno mijenjale niti je bilo povezanosti s koli~inom energije ili vrijednostima CK. Kod 3 bolesnika zabilje`en je minimalni porast troponina I iznad referentnog intervala. Primijenjena energija se kod ovih bolesnika nije razlikovala u odnosu na ostale ispitanike bez porasta troponina I. Najvi{e ispitanika (ukupno 72) bilo je u radu Lunda i suradnika.[12] Troponin T se nije mijenjao, dok se minimalni porast troponina I nakon elektrokonverzije tuma~io nisko odre|enom determinacijskom vrijednosti. Maksimalno kori{tena energija bila je 1280 J.

Eksperimenti na `ivotinjama su pokazali da primjena elektro{oka visoke energije mo`e dovesti do histolo{ki dokazane miokardne lezije.[13] Me|utim, dokazi da elektro{ok mo`e o{tetiti miokard u humanoj populaciji baziraju se na porastu razli~itih kardijalnih enzima, u prvom redu CK i CK-MB.[14,15] Zbog tih se rezultata kroz literaturu stalno provla~i podatak da elektrokonverzija mo`e dovesti do zna~ajne lezije miokarda.

Rezultati na{e studije u skladu su s citiranim radovima. Elektrokonverzija standardno preporu~enom energijom (jednokratno do 360 J, kumulativno do 1200 J) ne dovodi do zna~ajne lezije miokarda, a porast CK je posljedica lezije skeletne muskulature. Sukladno rezultatima drugih autora i na{eg istra`ivanja, povi{ene vrijednosti troponina nakon elektrokonverzije sugeriraju prisutnost miokardne lezije druge etiologije (infarkt miokarda, du`a hipoksija zbog hemodinamski nestabilne aritmije, mehani~ka trauma miokarda zbog kardiopulmonalne resuscitacije i sli~no).

Vinch i suradnici[16] pokazali su da se BNP nakon uspje{ne elektrokonverzije FA zna~ajno smanjuje. Kod neuspje{ne konverzije FA BNP se nije mijenjao. Zaklju~eno je i da se promjene vrijednosti BNP-a ne mogu povezati s odabirom medikacije uo~i elektrokonverzije. Zna~ajan pad BNP-a nakon elektrokonverzije registriran je i u radu Beck-da-Silva-e i sur.[17] Oni zaklju~uju da ni`e bazalne vrijednosti BNP-a mogu pretkazati uspje{nu konverziju i zadr`avanje sinusnog ritma. Pritom nije bilo korelacije BNP-a i veli~ine lijevog atrija. Yamada[18] i Kurosaki[19] pratili su vrijednosti BNP-a u bolesnika s FA kod kojih je izvr{ena izolacija plu}nih vena radiofrekventnom strujom. Zna~ajan pad BNP-a nakon izolacije plu}nih vena registriran je kod svih bolesnika kod kojih je izolacija bila uspje{na bez obzira na tip FA (paroksizmalna, perzistentna, permanentna). Wozakowska-Kaplon [20] je kod 60 bolesnika s FA bez sr~anog zatajivanja pokazala povi{ene vrijednosti BNP-a. Tijekom 24 sata nakon elektrokonverzije vrijednosti se smanjuju na razine vrijednosti kao u kontrolnoj skupini. Sli~ni su rezultati registrirani i u na{oj studiji, iako su vrijednosti BNP-a u na{oj studiji ostale ne{to iznad gornjega referentnog intervala. U radu Knudsena i suradnika[21] 292 bolesnika s fibrilacijom atrija i bez sr~anog zatajivanja imala su tako|er zna~ajno vi{e vrijednosti BNP-a. Me|utim, u skupini sa sr~anim zatajivanjem vrijednosti BNP-a nisu se razlikovale s obzirom na prisutnost ili odsutnost FA. Rossi[4] je kod bolesnika s FA na{ao povi{eni N-ANP neovisno o disfunkciji lijevog ventrikula, dok su vrijednosti BNP-a ipak primarno ovisile o sr~anoj disfunkciji. Za razliku od citiranih radova koji su pratili BNP, Shin je jedan od prvih koji je pratio vrijednosti NT-proBNP-a u bolesnika s FA.[22] 34 bolesnika s FA prosje~nog trajanja 10,3 tjedna imala su NT-proBNP 1078 pg/ml. Nakon elektrokonverzije vrijednost je pala na 300 pg/ml. Nije bilo korelacije veli~ine atrija i NT-proBNP-a. Postojao je nezna~ajan trend korelacije NT-proBNP-a i trajanja FA. Sli~ne je vrijednosti pokazala i na{a studija. Vrijednosti NT-proBNP-a prije i nakon elektrokonverzije bile su gotovo identi~ne. Za razliku od citiranog ~lanka kod na{ih bolesnika vrijednosti NT-proBNP-a pokazale su zna~ajnu korelaciju s trajanjem aritmije. Razliku bi mogla objasniti ~injenica da je kod na{ih bolesnika aritmija prije elektrokonverzije trajala gotovo dvostruko du`e. Vi{e vrijednosti NT-proBNP-a kod du`eg trajanja aritmije mogle bi upu}ivati na strukturnu i elektri~ku remodelaciju atrija.

Iako se smatra da je osnovni izvor BNP-a ventrikularni miokard, rezultati upu}uju da je kod bolesnika s FA bez znakova kardijalnog zatajivanja osnovni izvor atrijska muskulatura. U prilog tomu govore rezultati selektivne kateterizacije koronarnog sinusa i prednje interventrikularne vene bolesnika s FA u usporedbi s kontrolnom skupinom.[23] Razlog pove}anog osloba|anja NT-proBNP-a najvjerojatnije je pove}ano tla~no i volumno optere}enje atrija u bolesnika s FA, neovisno o globalnoj sr~anoj funkciji. Zbog toga bi u bolesnika s FA diskriminacijske vrijednosti NT-proBNP-a u dijagnozi sr~anog zatajivanja vjerojatno trebale biti vi{e.

U na{e istra`ivanje uklju~en je relativno malen broj ispitanika, ali kako vrijednosti troponina I nemaju nikakvu tendenciju promjene nakon elektrokonverzije, a vrijednosti NT-proBNP-a se i u ovako malom uzorku zna~ajno mijenjaju prije i nakon elektrokonverzije, te u svjetlu sli~nih rezultata citiranih studija, smatramo da su rezultati vjerodostojni.

## LITERATURA


1. *Hess G, Moeck J, Zdunek D.* N-terminal-pro BNP (NT-proBNP) as an indicator of cardiac dysfunction. Z Kardiol 2005;94:247–54.
2. *Cheng V, Kazanagra R, Garcia A i sur.* A rapid bedside test for B-type peptid predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. J Am Coll Cardiol 2001;37:386–91.
3. *Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R i sur.* Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. J Am Coll Cardiol 2001;37:379–85.
4. *Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC, Lerman A, Abel MD, Seword JB.* Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2000;35:1256–62.

5. *Ammann P, Pfisterer M, Fehr T, Rickli H.* Raised cardiac troponins. Br Med J 2004;328:1028–9.
6. *Goktekin O, Melek M, Gorenek B i sur.* Cardiac troponin T and cardiac enzymes after external transthoracic cardioversion of ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease. Chest 2002;122:2050–4.
7. *Neumayr G, Hagn C, Ganzer H i sur.* Plasma levels of troponin T after electrical cardioversion of atrial fibrillation and flutter. Am J Cardiol 1997;80:1367–9.
8. *Greaves K, Crake T.* Cardiac troponin T does not increase after electrical cardioversion for atrial fibrillation or atrial flutter. Heart 1998;80: 226–8.
9. *Grulb NR, Cuthbert D, Cawood P, Flapan AD, Fox KA.* Effect of DC shock on serum levels of total creatine kinase, MB-creatine kinase mass and troponin T. Resuscitation 1998;36:193–9.
10. *Bonnefoy E, Chevalier P, Kirkorian G, Guidolet J, Marchand A, Touboul P.* Cardiac troponin I does not increase after cardioversion. Chest 1997;111:15–8.
11. *Allan LL, Feld RD, Russell AA i sur.* Cardiac troponin I levels are normal or minimally elevated after transthoracic cardioversion. J Am Coll Cardiol 1997;30:1052–6.
12. *Lund M, French JK, Johnson RN, Williams BF, White HD.* Serum troponins T and I after elective cardioversion. Eur Hear J 2000;21:245–52.
13. *Doherty PW, McLaughlin PR, Billingham M, Kernoff R, Goris ML, Harrison DC.* Cardiac damage produced by direct current countershock applied to the heart. Am J Cardiol 1978;43:225–8.
14. *Jakobsson J, Odmansson I, Nordlander R.* Enzyme release after elective cardioversion. Eur Heart J 1990;11:749–52.
15. *Stabilini R, Agostini A, Gerli GC i sur.* Serum myoglobin, total CK and MB CK isoenzyme after DC cardioversion and during the early phase of acute myocardial infarction. Acta Cardiol 1980;35:373–80.
16. *Vinch CS, Rashkin J, Logsetty G i sur.* Brain natriuretic peptide levels fall rapidly after cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. Cardiology 2004;102:188–93.
17. *Beck-da-Silva L, Bold A, Fraser M i sur.* Brain natriuretic peptide levels predict successful cardioversion and rhythm maintenance in patients with atrial fibrillation. Can J Cardiol 2004;20:1245–8.
18. *Yamada T, Murakami Y, Okada T i sur.* Plasma brain natriuretic peptide level after radiofrequency catheter ablation of paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. Europace 2007;10:1093/eum157.
19. *Kurosaki K,Tada H, Hashioto T i sur.* Plasma natriuretic peptide concentations as a predictor for successful catheter alation in patients with drug refractory atrial fibrilation. Circ J 2007;71:313–20.
20. *Wozakowska-Kaplon B.* Effect of sinus rhythm restoration on plasma brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol 2004;92:1555–8.
21. *Knudsen CW, Omland T, Clopton P i sur.* Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients. J Am Coll Cardiol 2005;46:838–44.
22. *Shin DI, Jaekel K, Schley Ph i sur.* Plasma levels of NT-proBNP in patients with atrial fibrillation before and after electrical cardioversion. Z Kardiol 2005;94:795–800.
23. *Inoue S, Murakami Y, Sano K, Katoh H, Shimada T.* Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. J Card Fail 2000;6:92–6.

# ULTRAZVU^NI REZA^ U KIRURGIJI GLAVE I VRATA: NA[E ISKUSTVO SA 161 BOLESNIKOM

## THE USE OF HARMONIC SCALPEL IN HEAD AND NECK SURGERY: A REPORT ON 161 PATIENTS

DRAGO PRGOMET, SA[A JANJANIN, MILJENKO BURA, MARIO BILI], RATKO PRSTA^I], VLADIMIR KATI]*

Deskriptori: Kirur{ki instrumenti; Ultrazvu~no lije~enje – instrumentacija; Tiroidektomija – instrumentacija, metode; Tonzilektomija – instrumentacija, metode; Parotidektomija – instrumentacija, metode; Elektrokoagulacija – instrumentacija

Sa`etak. Ultrazvu~ni reza~ rabi mehani~ke vibracije za istodobnu koagulaciju i rezanje. Cilj rada je prikazati na{e iskustvo sa 161 bolesnikom operiranim s pomo}u ovog instrumenta. Ultrazvu~ni reza~ je kori{ten u razdoblju od 5 mjeseci za 123 operacije {titnja~e, 13 parotidektomija te 25 tonzilektomija. U kontrolnoj skupini bolesnika u~injeno je 106 tiroidektomija, 9 parotidektomija te 30 tonzilektomija uz upotrebu elektrokoagulacije i ligatura kao primarnih hemostatskih postupaka. Upotrebom ultrazvu~nog reza~a trajanje operacija na {titnoj i parotidnoj `lijezdi skra}eno je za 20–30% u usporedbi s konvencionalnim zahvatima. Ko`na incizija kod zahvata na {titnja~i u prosjeku je bila kra}a 1,5 cm. Prosje~no trajanje tonzilektomije izvedene s pomo}u ultrazvu~nog reza~a bilo je 5,5 minuta kra}e u odnosu na kontrolnu skupinu. Intenzitet boli, kao i postoperativne komplikacije, bile su komparabilne u obje skupine. Upotreba ultrazvu~nog reza~a skra}uje operativno vrijeme i smanjuje intraoperativni gubitak krvi te omogu}uje manji ko`ni rez u kirurgiji {titnja~e.

Descriptors: Surgical instruments; Ultrasonic therapy – instrumentation; Thyroidectomy – instrumentation, methods; Tonsillectomy – instrumentation, methods; Parathyroidectomy – instrumentation, methods; Electrocoagulation – instrumentation

Summary. The harmonic scalpel cuts and coagulates simultaneously using a mechanical vibration. The present article reports our experience in the use of this instrument. Over a period of 5 months, we performed 123 thyroidectomies, 13 parotidectomies and 25 tonsillectomies using the harmonic scalpel. 106 thyroidectomies, 9 parotidectomies and 30 tonsillectomies were performed with the use of conventional hemostatic techniques (electrocautery and knot tying). The use of harmonic scalpel shortened the duration of thyroid and parotid surgery by 20–30% as compared with the conventional techniques. The average incision length for those undergoing thyroidectomy with the harmonic scalpel was 1.5 cm shorter

* Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata Medicinskog fakulteta Zagreb, Klini~ki bolni~ki centar Zagreb (prof. dr. sc. Drago Prgomet, dr. med.; mr. sc. Sa{a Janjanin, dr. med.; dr. sc. Miljenko Bura, dr. med.; mr. sc. Mario Bili}, dr. med.; Ratko Prsta~i}, dr. med.; prof. dr. sc. Vladimir Kati}, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Prgomet; Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata; Klini~ki bolni~ki centar Zagreb, Ki{pati}eva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 7. velja~e 2008., prihva}eno 8. lipnja 2008.

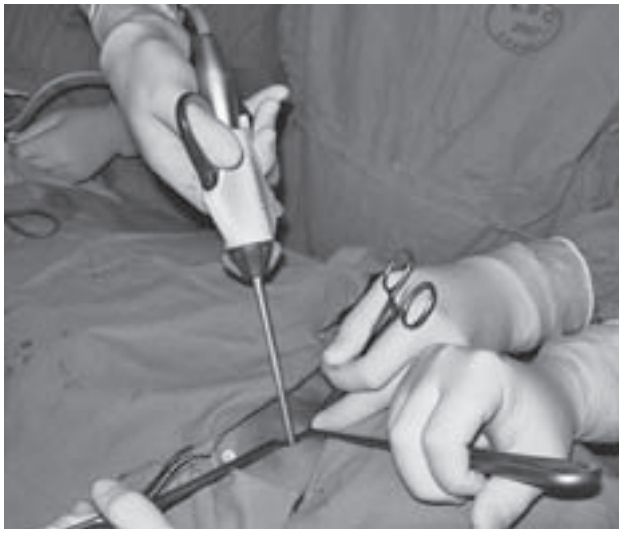
compared with the conventional thyroidectomy group. The use of harmonic scalpel shortened the average duration of tonsillectomy by 5.5 minutes. Postoperative pain and complication rate were comparable for both groups. The use of the harmonic scalpel reduces surgical time and intraoperative blood loss, and enables shorter incision length in thyroid surgery.

Lije~ Vjesn 2008;130:178–182

Pouzdana hemostaza temelj je uspje{nih operacija u regijama glave i vrata, koje su anatomski poznate kao iznimno dobro prokrvljene. Dvije danas naj~e{}e upotrebljavane tehnike hemostaze su ligiranje krvnih `ila i elektrokoagulacija, no obje imaju i nedostatke. U~estala upotreba ligatura nerijetko produljuje vrijeme operacije, a u manjim i u`im operativnim poljima (poput operacija u usnoj {upljini ili nekih operacija na vratu) egzaktno postavljanje ligatura nije uvijek jednostavno. S druge strane, upotreba elektrokoagulacijske hemostaze nosi potencijalni rizik od termi~kog o{te}enja okolnog tkiva zbog disperzije energije.

Ultrazvu~ni reza~ (engl. »harmonic scalpel«) rabi mehani~ke vibracije za istodobnu koagulaciju i rezanje tkiva (slika 1). Upotreba ovog instrumenta zapo~ela je sredinom 1990-ih i od tada se uspje{no primjenjuje u op}oj i laparoskopskoj kirurgiji, otorinolaringologiji, kardijalnoj kirurgiji, oralnoj kirurgiji i ginekologiji.[1–5]

Ultrazvu~ni se reza~ sastoji od generatora koji stvara akusti~ne valove frekvencije 55000 Hz. Valovi se prenose na aktivnu o{tricu instrumenta (»active blade«), koja harmoni~no vibrira na istoj frekvenciji. Osim izravnoga reznog u~inka vibriraju}e o{trice, ultrazvu~ni valovi uzrokuju nagle promjene unutra{njih tlakova u tkivu s posljedi~nom kavitacijskom fragmentacijom i dodatnim reznim u~inkom.[6] Koagulacijski efekt nastaje zbog prekidanja tercijarnih vodikovih veza {to dovodi do denaturacije tkivnih proteina – za razliku od elektri~ne ili laserske koagulacije gdje generirana i prenesena visoka toplina (karakteristi~no u rasponu od 150 do 400 °C) dovodi do iznimnog porasta temperature unutar stanice i eksplozije unutarstani~nih plinova. Pri radu s ultrazvu~nim reza~em stvara se manje toplinske energije (do 80 °C), {to zna~ajno manje termalno o{te}uje okolno tkivo. Ultrazvu~nim reza~em mo`e se u~initi hemostaza krvnih `ila promjera i do 5 mm, a mogu}nost istodobnog rezanja i koagulacije zna~ajno skra}uje vrijeme operacije.



Slika 1. *Intraoperativni prikaz ultrazvu~nog reza~a za vrijeme operacije {titne `lijezde. Generator ultrazvu~nog sustava stvara akusti~ki val frekvencije 55000 Hz. Val se prenosi na aktivnu o{tricu instrumenta, koja harmoni~no vibrira na istoj frekvenciji.*

Figure 1. *Intaoperative view of the harmonic scalpel hand piece during thyroid surgery. The generator of the harmonic system produces a frequency of 55000 Hz. The acoustic wave is transmitted down the shaft of the scalpel to the active blade, causing it to vibrate at the same frequency.*

Ultrazvu~ni reza~ uspje{no se rabi u Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata KBC-a Zagreb od po~etka 2007. godine. Iako smo ga rabili i za neke druge operacije, najbolje rezultate u primjeni ovog instrumenta imali smo kod operacija {titne i parotidne `lijezde te tonzila.

Cilj ovoga rada je prikazati iskustvo na{e Klinike sa 161 bolesnikom operiranim s pomo}u ultrazvu~nog reza~a.

## Metode

Svi prikazani bolesnici operirani su u Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata KBC-a Zagreb. Svi bolesnici u obje grupe operirani su u op}oj endotrahealnoj anesteziji, nakon standardne preoperativne obrade i pripreme, u ovisnosti o indikaciji za operaciju. Ispitivana skupina bolesnika sastojala se od 161 bolesnika operiranog ultrazvu~nim reza~em (Ultracision Harmonic Scalpel, Ethicon Endo-Surgery, Inc., Cincinnati, Ohio) u razdoblju od 1. velja~e 2007. do 1. srpnja 2007. (5 mjeseci). Kontrolna skupina sastojala se od 145 bolesnika operiranih standardnim tehnikama tijekom prethodnih 5 mjeseci, od 1. rujna 2006. do 1. velja~e 2007, uz upotrebu elektrokoagulacije i ligatura kao primarnih hemostatskih postupaka. Obje grupe ~inili su bolesnici s operacijama {titne `lijezde, parotide i tonzila. Najve}i broj operacija u obje grupe u~inili su isti kirurzi, specijalisti otorinolaringologije s prethodnim zna~ajnim operativnim iskustvom s konvencionalnim instrumentarijem.

U ispitivanoj skupini bile su 123 operacije {titnja~e (63 lobektomije i 60 totalnih tiroidektomija), 13 parotidektomija (10 superficijalnih i 3 totalne parotidektomije) te 25 tonzilektomija. Prosje~na dob bolesnika bila je 53 godine (18–84 godine) za operacije {titnja~e, 58 godina (38–81 godine) za operacije parotide te 27 (17–67 godina) za tonzilektomije. Ukupno je operirano 135 `ena, te 26 mu{karaca. 99 bolesnika s operacijom {titne `lijezde operirano je zbog benignih promjena (strume, adenomi) i 24 zbog malignih (papilarni, folikularni i medularni karcinomi).

U kontrolnoj skupini bolesnika u~injeno je 106 tiroidektomija (60 lobektomija i 46 totalnih, zbog 83 benigne bolesti i 23 maligne); 9 parotidektomija (7 superficijalnih, 2 totalne) te 30 tonzilektomija. Prosje~na dob bolesnika bila je 53 godine (15–77 godina) za operacije {titnja~e, 44 godine (14–55 godina) za operacije parotide te 26 (17–54 godine) za tonzilektomije. Ukupno je operirano 118 `ena i 27 mu{karaca.

U svih bolesnika s operacijama {titnja~e u~injena je preoperativna citolo{ka i ultrazvu~na dijagnostika te po potrebi i scintigrafija {titnja~e. U svih je bolesnika poslijeoperativno u~injena patohistolo{ka analiza, a u slu~aju suspektnih ili neodre|enih citolo{kih nalaza i intraoperativna analiza. Vrijeme ~ekanja intraoperativnoga patohistolo{kog nalaza bez izvo|enja kirur{kog zahvata nije se ra~unalo u ukupno vrijeme operacije. I u svih bolesnika s lezijama parotidne `lijezde u~injeni su preoperativna citolo{ka analiza i ultrazvu~ni pregled. Za tumore koji su zahva}ali i duboki re`anj parotide u ve}ini slu~ajeva indiciran je i CT. U svih je bolesnika

u~injena i poslijeoperativna patohistolo{ka analiza. Svi bolesnici s tonzilektomijama operirani su zbog klini~ke dijagnoze kroni~nog tonzilitisa. U ve}ini ustanova, pa tako i u na{oj, tonzile ekstirpirane zbog kroni~ne upale ne upu}uju se rutinski na patohistolo{ku analizu.

Vrijeme zahvata za tiroidektomije i parotidektomije mjerilo se kao vrijeme od inicijalnog reza ko`e do zadnjeg {ava ko`e za parotidektomije, odnosno postavljanja Steristripa za tiroidektomije. Vrijeme zahvata za tonzilektomije mjerilo se kao vrijeme izme|u postavljanja i va|enja Boyle-Davisova otvara~a za usta.

Postoperativno je unutar 24 sata u svih bolesnika s operacijama {titnja~e u~injena fiberendoskopska evaluacija mobiliteta glasnica. U bolesnika u kojih je utvr|eno odstupanje od preoperativnog nalaza, provodile su se redovite fiberendoskopske kontrole do oporavka pareze – tri puta na tjedan u prva dva tjedna nakon operacije, a kasnije dva puta na tjedan. Tako|er je u svih bolesnika rutinski provedeno postoperativno pra}enje kalcija. U svih bolesnika s operacijama parotidne `lijezde rutinski je u~injena postoperativna klini~ka evaluacija funkcije mimi~ne muskulature.

Kod svih tonzilektomiranih bolesnika kontrolne skupine intraoperativno je u~injena tupa disekcija tonzila raspatorijem izme|u tonzilarne kapsule i gornjega faringalnog konstriktora, elektrokoagulacija svih umjerenih i ve}ih krvarenja te naknadna tamponada tonzilarnih lo`a u trajanju od dvije minute. U bolesnika operiranih ultrazvu~nim reza~em diskecija tonzila je ura|ena s pomo}u ultrazvu~nog reza~a, a naknadno nije bilo potrebno provoditi elektrokoagulaciju ili tamponadu. Tijekom deset postoperativnih dana, tonzilektomirani bolesnici bilje`ili su upotrebu analgetika te na kraju samostalno procijenili intenzitet postoperativne boli tijekom prvih 5 postoperativnih dana na skali od 1 (najmanje) do 5 (najvi{e), prema postoje}em upitniku (tablica 1).

Tablica 1. *Intenzitet postoperativne bolnosti*
Table 1. *Postoperative pain assessment*

| | |
|---|---|
| Stupanj 1 | – gotovo nikakva bolnost prvih 5 postoperativnih dana; bez analgetika |
| /Grade 1 | – almost no pain for first 5 postoperative days; no analgesia needed |
| Stupanj 2 | – manja bolnost, ali bez upotrebe analgetika |
| /Grade 2 | – little pain, but no analgesia |
| Stupanj 3 | – umjerena bolnost, povremeni peroralni analgetik |
| /Grade 3 | – moderate pain, occasional peroral analgesia |
| Stupanj 4 | – jaka bolnost, redoviti peroralni analgetik |
| /Grade 4 | – severe pain, regular peroral analgesia |
| Stupanj 5 | – izrazita bolnost, osim redovitoga peroralnog analgetika zatra`ena dodatna lije~ni~ka pomo} ili mi{ljenje i/ili parenteralni analgetik |
| /Grade 5 | – very severe pain; additional medical help or parenteral analgesia needed |

Statisti~ke razlike izme|u grupa utvr|ene su s pomo}u Studentova t-testa i analize varijance (ANOVA) za kontinuirane varijable u Microsoft Excel 2004 Pro for Mac, version 11.2 (*Microsoft Corporation*, Redmond, WA).

## Rezultati

Obje grupe bile su komparabilne s obzirom na dob bolesnika, spol i patohistolo{ka obilje`ja (p>0,05). Duljina operacije za hemitiroidektomiju u prosjeku je iznosila 47 minuta (od 27 do 78 minuta) u ispitivanoj grupi, u usporedbi sa 65 minuta (od 38 do 102 minute) za konvencionalne hemitiroidektomije. Za totalne tiroidektomije prosje~no trajanje operacije bilo je 78 minuta (od 43 do 126), u usporedbi sa 105 minuta (47 do 145) za pristupe s konvencionalnom hemostazom. Duljina ko`ne incizije u prosjeku je bila 1,5 cm kra}a kod tiroidektomija izvedenih ultrazvu~nim reza~em (p<0,05). Kod 22 bolesnika s lobektomijama intraoperativno nije postavljena drena`a. Intenzitet boli, kao i postoperativne komplikacije, bile su komparabilne u obje skupine. Ni jedan bolesnik u skupini operiranoj ultrazvu~nim reza~em nije imao postoperativno krvarenje koje bi zahtijevalo reviziju. Tranzitorna klini~ka hipokalcemija, koja se u svih bolesnika oporavila u razdoblju od 2 mjeseca, manifestirala se u 14 (11,3%) bolesnika ispitivane skupine te 10 (9,4%) bolesnika kontrolne skupine, {to nije bilo statisti~ki zna~ajno (p>0,05). Ni jedan bolesnik u obje grupe nije zavr{io s trajnom parezom n. recurrensa. Tranzitorna pareza recurrensa, koja se u svih bolesnika oporavila u razoblju od 30 dana, bila je ne{to u~estalija u ispitivanoj skupini iako razlika nije bila statisti~ki zna~ajna – razvila se u 6 (4%) bolesnika, u odnosu na 3 (2,8%) bolesnika u kontrolnoj skupini. Od tih 6 bolesnika operiranih ultrazvu~nim reza~em, 5 bolesnika operirano je unutar prvih 60 dana od uvo|enja ultrazvu~nog reza~a u praksu na{e Klinike.

Prosje~no trajanje superficijalne parotidektomije izvedene UN bilo je 71 minutu (od 45 do 105 minuta), u usporedbi s 88 minuta kod klasi~nog pristupa (od 51 do 115 minuta). Osobita prednost ultrazvu~nog reza~a je u fazi resekcije `ljezdanog tkiva prilikom preparacije ogranaka facijalisa. Ni u jednoj grupi nije zabilje`ena trajna paraliza ogranaka facijalisa (za superficijalne parotidektomije). U obje je grupe po jedan bolesnik sa superficijalnom parotidektomijom imao tranzitornu parezu ogranaka facijalisa. Ni u jednoj grupi nije zabilje`eno stvaranje postoperativnog seroma ili ve}eg hematoma.

Prosje~no trajanje tonzilektomije izvedene s pomo}u ultrazvu~nog reza~a bilo je 5,5 minuta kra}e u odnosu na kontrolnu skupinu (u prosjeku 6,5 minuta za tonzilektomiju u ispitivanoj skupini, u odnosu na 12 minuta za kontrolnu skupinu), s obzirom na to da nakon odstranjenja tonzilarnog tkiva prakti~ki nema potrebe za dodatnom hemostazom, niti u obliku elektrokoagulacije niti dvominutne tamponade. Zabilje`ena potreba za dodatnim analgeticima bila je ni`a u ispitivanoj skupini u odnosu na skupinu operiranu hladnom disekcijom i elektrokoagulacijom. U upitniku kojim su bolesnici evaluirali intenzitet boli tijekom prvih pet postoperativnih dana, ve}ina (13/25; 52%) bolesnika operiranih ultrazvu~nim reza~em ocijenila je svoju bol s 3 (umjerena bolnost, uz povremeno peroralno uzimanje analgetika), dok je ve}ina bolesnika s klasi~nom tonzilektomijom (13/30; 43%) zaokru`ila stupanj 4 boli (jaka bolnost uz kontinuiranu konzumaciju peroralnih analgetika tijekom prvih 5 dana). Ipak, u kona~nici razlike izme|u grupa nisu bile statisti~ki zna~ajne (p=0,055). Ni jedan bolesnik operiran ultrazvu~nim no`em nije imao kasno krvarenje nakon tonzilektomije.

## Rasprava i zaklju~ci

S obzirom na to da je `ljezdano i limfno tkivo u podru~ju glave i vrata izvrsno prokrvljeno, pa`ljiva hemostaza u kirurgiji tih struktura od fundamentalne je va`nosti. Glavne krvne `ile {titnja~e ulaze u `lijezdu s gornjeg i donjeg pola te lateralno, i svaka od njih mora biti precizno i sigurno okludirana za uspje{an ishod operacije. Parotidna `lijezda je tako|er bogato vaskularizirana ograncima vanjske karotidne arterije i ja~e krvarenje u toku operacije mo`e ote`ati prikazivanje i preparaciju ogranaka n. facijalisa, ~ija ozljeda i o{te}enje dovodi do trajnog estetskog deformiteta lica. Nakon tonzilektomije, ispra`njene tonzilarne lo`e se ne {ivaju

ili tamponiraju, ve} se ogoljela povr{ina izme|u tonzilarnih lukova naknadno prepu{ta sekundarnom cijeljenju. Postoperativno krvarenje nakon tonzilektomije jedna je od naju~estalijih komplikacija i frustrira operatera i bolesnika. Uobi~ajeno se javlja u 2–3% bolesnika, a u kompliciranih tonzilektomija i u vi{e od 10% slu~ajeva.[7] Ja~e krvarenje nakon operacija {titnja~e nije toliko ~esto, ali kada do njega do|e, rapidno rastu}i hematom koji komprimira traheju mo`e ugroziti `ivot bolesnika.

Upotreba ligatura i elektrokoagulacija dva su hemostatska postupka koja se naj~e{}e primjenjuju u kirurgiji glave i vrata. Ligiranje krvnih `ila, iako vrlo efikasno, zahtijeva vi{e vremena od ostalih metoda i ve}i manevarski prostor za kirurga u odnosu na elektrokoagulaciju. Kod operacije {titne `lijezde najzahtjevnije je ligiranje gornje tiroidne arterije i vene, koje uz `elju za prezervaciju vanjskog ogranka gornjega laringalnog `ivca ponekad zahtijeva produljenje ko`noga reza ili resekciju mi{i}a. Nadalje, iako se ligature danas uglavnom proizvode od bioinertnih sinteti~kih materijala (kao npr. kod nas naj~e{}e upotrebljavan Vicryl koji je kopolimer laktida i glikolida) i razgra|uju se hidrolizom, ipak je rije~ o stranom tijelu koje tijekom razgradnje izaziva tkivnu reakciju. S druge strane, elektrokoagulacijom se osloba|a ve}a koli~ina toplinske energije, {to s potencijalnim {irenjem elektri~ne energije mo`e o{tetiti okolno tkivo. O tom osobito treba voditi ra~una prilikom koagulacije u blizini n. recurrensa ili ogranaka facijalisa.

Nakon inicijalne primjene u abdominalnoj kirurgiji, ultrazvu~ni se reza~ po~eo upotrebljavati i u drugim kirur{kim granama.[1–5] Ni`a temperatura koja se osloba|a upotrebom ovog instrumenta (oko 80 °C) uzrokuje manju traumu okolnog tkiva u usporedbi s elektrokauterom, pri upotrebi kojeg obi~no nastaju temperature od 150 do 400 °C.[8] U odnosu na operacije hladnim no`em, preglednost kirur{kog polja je bolja zbog manjeg krvarenja, a u odnosu na operacije elektrokauterom ili laserom zbog manje dima. Za razliku od elektrokoagulacije, ultrazvu~ni reza~ ne osloba|a elektri~nu energiju koja se mo`e nekontrolirano provoditi kroz pacijenta i koja hipotetski mo`e izazvati {ok ili opekline.[6]

Istra`ivanja su pokazala da se upotrebom ovog instrumenta o{te}uje dvostruko manja povr{ina okolnoga zdravog tkiva u usporedbi s elektrokauterom ili laserom. Na porcinome modelu ko`e, incizija ultrazvu~nim reza~em izazvala je 1 $mm^2$ epidermalne destrukcije i 0,5 $mm^2$ denaturacije dermalnog kolagena, u usporedbi s 2,5 $mm^2$ destrukcije epidermisa i 1,5 $mm^2$ denaturacije kolagena za elektrono`, odnosno 4 $mm^2$ destrukcije epidermisa i 2,5 $mm^2$ denaturacije kolagena pri upotrebi lasera.[9] Ipak, za sigurnu prezervaciju va`nih struktura koje `elimo za{tititi (kao npr. `ivci) preporuka je da aktivna o{trica reza~a bude udaljena bar 5 mm. Komplikacije kirurgije {titne `lijezde – hipokalcemija i ozljeda povratnog `ivca, ~esto ovise o opsegu resekcije {titnja~e, ali i manipulacijama u neposrednoj blizini navedenih anatomskih struktura. Pretpostavljamo da je ne{to vi{i broj tranzitornih pareza povratnog `ivca koji smo imali u ispitivanoj skupini bolesnika s operacijama {titnja~e uzrokovan vibracijama iz ovog instrumenta, ali tijekom po~etnog u~enja i privikavanja na rukovanje ultrazvu~nim reza~em od strane kirurga. Naime, od 6 bolesnika s tranzitornom parezom recurrensa, 5 ih je operirano u razdoblju od prva dva mjeseca od uvo|enja ovog instrumenta u operacijsku salu na{e Klinike. Iako jednostavan za upotrebu, ultrazvu~ni je reza~ne{to ve}i i druga~iji od uobi~ajenih kirur{kih instrumenata te zahtijeva kra}e razdoblje adaptacije i po~etne prakse kirurga prije nego {to se po~ne primjenjivati rutinski.

Prema originalnom opisu proizvo|a~a, ultrazvu~ni reza~ omogu}uje sigurnu kauterizaciju/rezanje krvnih `ila do promjera 5 mm. Iako su se u na{im operiranim regijama rijetko nalazile krvne `ile ve}eg promjera, sporadi~ne vene kod hipertireoze znale su biti i ne{to {ire. U tom slu~aju mi bismo koagulirali krvnu `ilu na dva usporedna mjesta, te smo tom tehnikom bez ligiranja bili u stanju u~initi pouzdanu hemostazu i kod `ila tog promjera. Izbjegavanjem postavljanja ligatura, izostavlja se postavljanje stranih tijela u operiranom podru~ju. Starije generacije resorptivnih ligatura bile su izra|ene od prirodnih materijala, te su se razgra|ivale enzimskom degradacijom uz zna~ajnu lokalnu tkivnu reakciju. Nove generacije sinteti~kih polimera razgra|uju se hidrolizom koja stvara zna~ajno manji tkivni odgovor, ali reakcija je jo{ uvijek prisutna i najbolje ju je izbje}i.

S obzirom na nedavno uvo|enje ovog instrumenta u kirurgiju glave i vrata, publikacije o primjeni u kirurgiji {titne `lijezde relativno su malobrojne.[10–12] Rezultati ve}ine koreliraju s na{im rezultatima, tj. autori opisuju zna~ajno skra}enje operacijskog vremena u odnosu na konvencionalnu kirurgiju te zna~ajno manji ko`ni rez na vratu kroz koji se upotrebom ovog instrumenta mo`e izvesti sigurna i efikasna operacija. Skra}enje operativnog vremena u na{oj seriji iznosilo je u prosjeku 18 minuta za lobektomije i 27 minuta za totalne tiroidektomije, odnosno 25–30% br`e u odnosu na konvencionalne zahvate. Osim navedenih prednosti zamijetili smo i manji intraoperativni gubitak krvi pri zahvatima ultrazvu~nim reza~em, ali svoje opa`anje nismo objektivno dokazali. Ipak, Cordon i sur. u svojoj su studiji aproksimirali i prosje~ni intraoperativni gubitak krvi na temelju mjerenja te`ine upotrijebljenih gaza i prona{li gotovo dva puta manji gubitak krvi kod tiroidektomija ultrazvu~nim reza~em.[12]

Kod tiroidektomija, primjena ultrazvu~nog reza~a nije omogu}ila samo pouzdanu hemostazu i kra}e vrijeme operacije, nego i povoljniji estetski rezultat. Manipulacije vrhom ultrazvu~nog reza~a zahtijevaju zna~ajno manje manevarskog prostora u odnosu na operacijsko polje potrebno za egzaktno bimanualno postavljanje ligatura te je stoga i rez ko`e u ispitivanoj skupini na{e studije bio u prosjeku kra}i za 1,5 cm. Budu}i da su ve}ina bolesnika s kirur{kim bolestima {titne `lijezde `ene srednje i mla|e `ivotne dobi (u na{oj seriji u obje grupe bilo je 89,5% `ena i 10,5% mu{karaca s tiroidektomijom, a 150/205 `ena, tj. 73% bilo je mla|e od 60 godina), razumljivo je da, nakon interesa o primarnoj dijagnozi, veli~ina i vidljivost postoperativnog o`iljka izaziva vode}u brigu u ve}ine kandidatkinja za tiroidektomiju. Zahvaljuju}i ultrazvu~nom reza~u, u nekih smo bolesnica uspjeli izvesti lobektomiju kroz rez na vratu manji od 2,5 cm te ako je incizija ispravno smje{tena u ko`nu brazdu, nekoliko mjeseci nakon operacije o`iljak je gotovo neprimjetan (slika 2) i veli~inom se mo`e mjeriti s onim kod minimalno invazivne videoasistirane tiroidektomije (MIVAT,[13] operativna metoda koja se tako|er unatrag nekoliko godina primjenjuje u na{oj Klinici za odre|ene oblike bolesti {titnja~e; pacijenti operirani tehnologijom MIVAT nisu uklju~eni u ovu studiju).

Kod operacija parotidne `lijezde, glavna prednost ultrazvu~nog reza~a bilo je skra}eno vrijeme operacije (u prosjeku 17 minuta kra}e, odnosno oko 20% br`e u odnosu na klasi~ne superficijalne parotidektomije). Subjektivno smo zamijetili zna~ajno manji gubitak krvi, koji je omogu}io bolju vizualizaciju i lak{u preparaciju ogranaka facijalisa u operativnom polju (iako u svojoj seriji nismo prona{li statisti~ki zna~ajnu razliku u broju tranzitornih pareza). Manji intraoperativni gubitak krvi objektivizirali su Jackson LL i sur. koji su u svojoj studiji imali prosje~ni gubitak krvi od 68 mL kod parotidektomija ultrazvu~nim no`em, u odnosu na 38 mL kod standardnih operacija hladnim no`em i



Slika 2. *Tiroidektomija ultrazvu~nim reza~em ~esto je izvedena kroz rez na vratu manji od 2,5 cm, te ako je incizija ispravno smje{tena u ko`nu brazdu, o`iljak je nekoliko mjeseci nakon operacije gotovo neprimjetan (na slici: izgled o`iljka mjesec dana nakon operacije).*

Figure 2.*One-month postoperative appearance of thyroidectomy using the harmonic scalpel. The neck scar was often less than 2.5 cm in length, hidden in a natural skin crease above suprasternal notch.*

elektrokauterom.[14] Dodatno, hipotetska je prednost ultrazvu~nog reza~a ne samo u boljoj vizualizaciji zbog manjeg krvarenja ve} i u manjoj disperziji energije koja nosi opasnost od o{te}enja `ivaca (kao kod elektrokoagulatora).

Postoperativna bol je, uz intraoperativno i postoperativno krvarenje, jedan od najve}ih problema tonzilektomije, osobito kod odraslih u kojih je bolnost zna~ajno izra`enija i dugotrajnija nego u pedijatrijske populacije. Zbog toga smo u postoperativno pra}enje i evaluaciju rezultata uklju~ili samo odrasle tonzilektomirane bolesnike (raspon godina u obje grupe 15–67). Bolnost je direktno povezana s destrukcijom tkiva, te je obi~no zna~ajno ve}a u skupinama bolesnika u kojih se provodi opse`na elektrodisekcija ili elektrokoagulacija.[15] Neki autoriteti preporu~uju minimalnu elektrokoagulaciju tijekom zahvata i samo dvominutnu tamponadu uz stav: »neka priroda u~ini svoje«. Iako u velike ve}ine bolesnika krvarenje zaista spontano prestane, takvi bolesnici nerijetko izbacuju zna~ajne koli~ine sukrvavog sekreta i do desetak sati nakon operacije, s vrlo neugodnim naknadnim sje}anjem na neposredni postoperativni tijek pri ~emu ~esto sumnjaju u uspje{nost zahvata. U ve}ine bolesnika u kontrolnoj skupini na{e serije bolesnika, osim tamponade tonzilarnih lo`a u~injena je i elektrokoagulacija svih umjerenih i ve}ih krvarenja.

U na{oj je studiji zabilje`ena potreba za dodatnim analgeticima bila ne{to ni`a u skupini tonzilektomiranoj ultrazvu~nim reza~em u odnosu na skupinu tonzilektomiranu hladnom disekcijom i elektrokoagulacijom. Naime, u upitniku kojim su bolesnici evaluirali intenzitet boli tijekom prvih pet postoperativnih dana, ve}ina bolesnika operiranih ultrazvu~nim reza~em (52%) ocijenila je svoju bol kao umjerenu, uz koju je bilo potrebno povremeno peroralno uzimanje analgetika. S druge strane, ve}ina bolesnika s klasi~nom tonzilektomijom (43%) ozna~ila je svoju bolnost kao jaku koja je zahtijevala kontinuiranu konzumaciju peroralnih analgetika tijekom prvih 5 postoperativnih dana. Ipak, u kona~nici razlike izme|u na{ih grupa nisu bile statisti~ki zna~ajne (p=0,055). Sli~no je i s nekoliko do sada objavljenih studija, u kojima tako|er ne postoji konsenzus o prednosti pojedine metode u smislu postoperatvne boli. Naime, dok Wiatrak i sur.[8], i Willging i sur.[16] isti~u prednost nove tehnologije, Leaper i sur.[17] i Kamal i sur.[18] na{li su ve}i intenzitet postoperativne boli u bolesnika operiranih ultrazvu~nim reza~em. Parsons i sur.[19] i Potts i sur.,[20] kao ni mi, nisu na{li razliku u postoperativnoj bolnosti izme|u te dvije metode. Ve}ina se tih autora ipak sla`e da je osnovna prednost ultrazvu~nog reza~a u kirurgiji tonzila zna~ajno manje intraoperativno i postoperativno krvarenje.[8,18,20]

Upotreba ultrazvu~nog reza~a u kirurgiji glave i vrata skra}uje operativno vrijeme i smanjuje intraoperativno krvarenje u odnosu na konvencionalnu kirurgiju i hemostazu elektrokoagulacijom i ligaturama. Izbjegavanjem ligatura izostavlja se postavljanje stranih tijela u operirano podru~je. Uz to, kod kirurgije {titnja~e, upotreba ultrazvu~nog reza~a omogu}uje izvo|enje zahvata kroz manji ko`ni rez na vratu i izbjegava se postavljanje drena`e. Kod tonzilektomije, osim manjeg krvarenja, bolesnici operirani ultrazvu~nim reza~em uzimali su manje analgetika u postoperativnom razdoblju.

## LITERATURA


1. *Amaral JF.* Laparoscopic cholecystectomy in 200 consecutive patients using an ultrasonically activated scalpel. Surg Laparosc Endosc 1995;5: 255–62.
2. *To EW, Pang PC, Lai EC, Tsang WM.* The use of the harmonic scalpel for glossectomy. Br J Plast Surg 2001;54:553.
3. *Wolf RK, Ohtsuka T, Flege JB.* Early results of thoracoscopic internal mammary artery harvest using an ultrasonic scalpel. Eur J Cardiothorac Surg 1998;14(suppl 1):S54–7.
4. *Sherman JA, Davies HT.* Ultracision: the harmonic scalpel and its possible uses in maxillofacial surgery. Br J Oral Maxillofac Surg 2000; 38:530–2.
5. *Robbins ML, Ferland RJ.* Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy using the laparoscopic coagulating shears. J Am Assoc Gynecol Laparoscopists 1995;2:339–43.
6. *Amaral JF.* Ultrasonic dissection. Endosc Surg Allied Technol 1994;2: 181–5.
7. *Giger R, Landis BN, Dulguerov P.* Hemorrhage risk after quinsy tonsillectomy. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;133:729–34.
8. *Wiatrak BJ, Willging JP.* Harmonic scalpel for tonsillectomy. Laryngoscope 2002;112:14–6.
9. *Hambley R, Hebda PA, Abell E, Cohen BA, Jegasothy BV.* Wound healing of skin incisions produced by ultrasonically vibrating knife, scalpel, electrosurgery, and carbon dioxide laser. J Dermatol Surg Oncol 1988; 14:1213–7.
10. *Shemen L.* Thyroidectomy using the harmonic scalpel: analysis of 105 consecutive cases. Otolaryngol Head Neck Surg 2002;127:284–8.
11. *Koutsoumanis K, Koutras AS, Drimousis PG i sur.* The use of a harmonic scalpel in thyroid surgery: report of a 3-year experience. Am J Surg 2007;193:693–6.
12. *Cordón C, Fajardo R, Ramírez J, Herrera MF.* A randomized, prospective, parallel group study comparing the Harmonic Scalpel to electrocautery in thyroidectomy. Surgery 2005;137:337–41.
13. *Miccoli P, Berti P, Raffaelli M, Conte M, Materazzi G, Galleri D.* Minimally invasive video-assisted thyroidectomy. Am J Surg 2001;181: 567–70.
14. *Jackson LL, Gourin CG, Thomas DS, Porubsky ES, Klippert FN, Terris DJ.* Use of the harmonic scalpel in superficial and total parotidectomy for benign and malignant disease. Laryngoscope 2005;115:1070–3.
15. *Atallah N, Kumar M, Hilali A, Hickey S.* Post-operative pain in tonsillectomy: bipolar electrodissection technique vs dissection ligation technique. A double-blind randomized prospective trial. J Laryngol Otol 2000;114:667–70.
16. *Willging JP, Wiatrak BJ.* Harmonic scalpel tonsillectomy in children: a randomized prospective study. Otolaryngol Head Neck Surg 2003;128: 318–25.
17. *Leaper M, Mahadevan M, Vokes D, Sandow D, Anderson BJ, West T.* A prospective randomised single blinded study comparing harmonic scalpel tonsillectomy with bipolar tonsillectomy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006;70:1389–96.
18. *Kamal SA, Basu S, Kapoor L, Kulandaivelu G, Talpalikar S, Papasthatis D.* Harmonic scalpel tonsillectomy: a prospective study. Eur Arch Otorhinolaryngol 2006;263:449–54.
19. *Parsons SP, Cordes SR, Comer B.* Comparison of posttonsillectomy pain using the ultrasonic scalpel, coblator, and electrocautery. Otolaryngol Head Neck Surg 2006;134:106–13.
20. *Potts KL, Augenstein A, Goldman JL.* A parallel group analysis of tonsillectomy using the harmonic scalpel vs electrocautery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005;1:49–51.

# NEONATALNA ALOIMUNA TROMBOCITOPENIJA U HRVATSKOJ OD 1997. DO 2007. GODINE

## NEONATAL ALLOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA IN CROATIA IN 1997–2007

MAJA TOMI^I], BRANKA GOLUBI]-]EPULI], KORALJKA GOJ^ETA, ZDRAVKO IVANKOVI], VESNA \OGI], @ELJKA HUNDRI]-HA[PL*

Deskriptori: Neonatalna aloimuna trombocitopenija – dijagnoza, imunologija, lije~enje; Trombocitni antigeni – imunologija; Izoantigeni – imunologija; Trudno}a, hematolo{ke komplikacije

Sa`etak. Neonatalna aloimuna trombocitopenija (NATP) nastaje aloimunizacijom majke fetalnim trombocitnim antigenima tijekom trudno}e. Iako je NATP rijetka bolest, te`ina klini~ke slike i posljedice povezane s krvarenjem u S@S-u nala`u ranu dijagnostiku i terapiju ove bolesti. Temeljem podataka iz literature o u~estalosti NATP-a u populaciji bijelaca koja se kre}e od 1 do 2 slu~aja na 1000–5000 `ivoro|ene djece, procjenjujemo da bismo u Hrvatskoj godi{nje trebali imati 10–50 serolo{ki potvr|enih slu~ajeva NATP-a i otprilike dvostruko ve}i broj zahtjeva za serolo{ko istra`ivanje sumnje na NATP. U ovom radu prikazani su rezultati serolo{kog testiranja i klini~ko-laboratorijskih pokazatelja u 25 slu~ajeva NATP-a u Hrvatskoj u razdoblju od 1997. do 2007. godine. Pregledno ispitivanje na antitrombocitna protutijela bilo je pozitivno u 20/25 (80%) slu~ajeva. Specifi~na trombocitna protutijela dokazana su u 14/20 (70%) slu~ajeva s pozitivnim preglednim ispitivanjem (anti-HPA-1a 7/14, anti-HPA-5b u 5/14, anti-GP Ib-IX u 2/14). S obzirom na to da je u desetogodi{njem razdoblju u Hrvatskoj zabilje`eno samo 14 serolo{ki potvr|enih slu~ajeva NATP-a a da je prosje~an broj `ivoro|enih oko 45 000 na godinu, opa`a se da je ovaj broj znatno ni`i od o~ekivanoga.

Descriptors: Thrombocytopenia, neonatal alloimune – diagnosis, immunology, therapy; Antigens, human platelet – immunology; Isoantigens – immunology; Pregnancy complications, hematologic – immunology

Summary. Neonatal alloimmune thrombocytopenia (NATP) is caused by maternal sensitization to paternal alloantigens on fetal platelets during pregnancy. Although the disease is rare, the severity of clinical picture and its sequels associated with central nervous system hemorrhage impose the need of an early diagnosis, and timely and specific treatment of the disease. Based on these and literature data on the prevalence of NATP in Caucasians of 1–2 cases *per* 1000–5000 live births, it is estimated that 10 to 50 serologically verified cases of NATP and approximately a twofold number of requests for serologic testing for suspected NATP could be expected in Croatia *per year*. In the present study, results of serology testing and clinical laboratory data of twenty five cases of NATP in Croatia during the 1997–2007 period are evaluated. In 20/25 cases platelet antibody screening was positive. Specific platelet antibodies were confirmed in 14/20 (70%) cases with positive screening (anti-HPA-1a in 7/14, anti-HPA-5b in 5/14, and anti GP Ib-IX in 2/14 cases). Only fourteen serologically confirmed cases of NATP *per* ~45,000 live births *per year* in Croatia indicate the prevalence of the disease to be considerably lower than expected.

Lije~ Vjesn 2008;130:183–186

Neonatalna aloimuna trombocitopenija (NATP) nastaje aloimunizacijom majke fetalnim trombocitnim antigenima koji su naslije|eni od oca, a ne nalaze se na maj~inim trombocitima.[1] Patogeneza bolesti analogna je hemoliti~koj bolesti novoro|en~eta uzrokovanoj aloimunizacijom na eritrocitne antigene fetusa, ali za razliku od Rh D hemoliti~ke bolesti novoro|en~eta NATP mo`e nastati ve} u prvoj trudno}i. Specifi~ni trombocitni antigeni (HPA, human platelet antigens, engl.) prisutni su na trombocitima od 16. tjedna gestacije i prelaze kroz placentu u maj~inu cirkulaciju. Aloprotutijela koja stvara maj~in imunosni sustav nakupljaju se u maj~inoj cirkulaciji. Ako su protutijela IgG-klase, ona mogu prije}i placentu, oblo`iti fetalne trombocite koji se tada razgra|uju u fetalnome retikuloendotelnom sustavu. Protutijela IgM-klase koja tako|er mogu biti prisutna u maj~inoj cirkulaciji ne utje~u na patogenezu NATP-a.[2,3] U evaluaciji novoro|ena~ke trombocitopenije nu`na je serolo{ka obrada kako bi se razlu~ilo je li trombocitopenija imunosno uzrokovana maj~inim protutijelima koja u fetalnoj cirkulaciji razgra|uju trombocite.[2–4]

### Epidemiologija i patogenaza

NATP je rijetka bolest. To~na incidencija bolesti u ve}ini zemalja nije poznata jer se zabilje`eni slu~ajevi odnose samo na pojedine ustanove ili referentne centre pojedinih zemalja. Procjenjuje se da se NATP javlja u 1–2 slu~aja na 1000–5000 `ivoro|ene djece. U 20–59% slu~ajeva NATP se opa`a u prvoro|ene djece.[3–5]

U populaciji bijelaca 80–90% slu~ajeva NATP-a uzrokovano je HPA-1a-protutijelima. Anti-HPA-5b su druga protutijela prema u~estalosti (5–15%), dok se protutijela ostalih specifi~nosti rijetko nalaze.[1–6,7]

### Klini~ka slika

Sumnja na NATP postavlja se kada je u novoro|en~eta nakon ro|enja prisutna neobja{njena izolirana trombocitopenija. Klini~ki, NATP je dijagnoza do koje se dolazi isklju~ivanjem ostalih stanja koja mogu uzrokovati neonatalnu trombocitopeniju, kao {to su: diseminirana intravaskularna

* Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb (mr. sc. Maja Tomi~i}, dr. med.; Vesna \ogi}, dr. med.; prim. dr. sc. @eljka Hundri}-Ha{pl, dr. med.), Zavod za klini~ku transfuziologiju, KBC Zagreb, Zagreb (prim. mr. sc. Branka Golubi}-]epuli}, dr. med.; Koraljka Goj~eta, dipl. ing. med. biokem.; mr. sc. Zdravko Ivankovi}, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. M. Tomi~i}, dr. med., Odsjek za imunogenetiku trombocita, leukocita i hemostazu, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Petrova 3, 10000 Zagreb, e-mail: maja.tomicic º htzm.htnet.hr

Primljeno 23. srpnja 2007., prihva}eno 8. lipnja 2008.

koagulacija, infekcija ili kongenitalne anomalije koje su povezane s trombocitopenijom. Broj je trombocita u krvi majke normalan, tijek trudno}e i porod su bez komplikacija, a u anamnezi nema podataka o autoimunim bolestima ili uzimanju lijekova koji bi mogli uzrokovati neonatalnu trombocitopeniju.[8,9] NATP rijetko mo`e biti posljedica pasivnog prijelaza maj~inih autoprotutijela IgG-klase ako majka ima autoimunu trombocitopeniju (ITP). Iako maj~ina autoprotutijela naj~e{}e ne uzrokuju trombocitopeniju u djeteta ili je prisutan samo blago sni`en broj trombocita, ali bez klini~kih simptoma, opisano je nekoliko slu~ajeva te{kog oblika neonatalne trombocitopenije uzrokovane maj~inim autoprotutijelima.[10]

HPA-1a-aloimunizacija uzrok je bolesti u vi{e od 80% serolo{ki potvr|enih slu~ajeva NATP-a u populaciji bijelaca. U 20–60% slu~ajeva bolest se javlja u prvoro|enog djeteta. U 85–90% slu~ajeva NATP-a uzrokovanih HPA-1a-protutijelima prisutni su znakovi krvarenja nakon ro|enja djeteta.[2] Naj~e{}e su prisutne petehije, purpura, hematomi i mukozna krvarenja. Gastrointestinalna krvarenja opa`aju se u 1/3 bolesnika, dok se krvarenje iz urinarnog trakta rijetko opa`a, kao i intrakranijalno krvarenje. Iako je intrakranijalno krvarenje relativno rijetka komplikacija (10–15%), ono je naj~e{}i uzrok smrti i trajnih neurolo{kih posljedica NATP-a. U sljede}oj trudno}i, ako je plod pozitivan za odgovaraju}i antigen, NATP se opa`a u oko 85% novoro|en~adi. Te`ina bolesti u tim je slu~ajevima jednaka ili ja~e izra`ena ako se ne poduzimaju nikakve terapijske mjere tijekom trudno}e. Intrakranijalno krvarenje *in utero* rizi~ni je faktor za nastanak ove komplikacije u sljede}im trudno}ama.[3,11]

HPA-5b-aloimunizacija opa`a se u 5–15% serolo{ki dokazanih NATP-a. Klini~ka je slika bla`a nego u NATP-u uzrokovanom HPA-1a-protutijelima, a znakovi krvarenja nisu prisutni u oko 2/3 slu~ajeva. Retrospektivnom studijom 39 slu~ajeva NATP-a uzrokovanih anti-HPA-5b, Kaplan i sur. su pokazali da se NATP javlja u 1/3 slu~ajeva u prvoro|ene djece, a u 54% slu~ajeva je bolest dijagnosticirana nakon tri ili vi{e trudno}a.[12]

Uloga anti-A i anti-B-protutijela iz ABO-sistema krvnih grupa i anti-HLA-A i B-protutijela koja se nalaze u serumu trudnica nije sasvim jasna. Op}enito je prihva}eno da anti-A, B i HLA-A i B-protutijela nisu zna~ajna u patogenezi NATP-a i ne dovode do pojave trombocitopenije u novoro|en~ata. Me|utim, u literaturi je opisano nekoliko slu~ajeva NATP-a uzrokovanog anti-A, B i HLA-A i B-protutijelima.[13]

## Laboratorijski nalazi

U novoro|en~eta se odmah nakon ro|enja opa`a izolirana trombocitopenija s brojem trombocita izme|u $10x10^9$/L – $30x10^9$/L. U ve}ini se slu~ajeva trombocitopenija pogor{ava unutar prvih 48 sati, a u polovice bolesnika broj trombocita pada na vrijednosti ni`e od $10x10^9$/L. Bez lije~enja trombocitopenija obi~no traje od 2 do 6 tjedana nakon ~ega nastaje spontani oporavak. Trombocitopenija je obi~no bla`a u HPA-5b-aloimunizaciji, a broj trombocita ni`i od $10x10^9$/L opa`a se samo u oko 3% bolesnika. U rijetkim slu~ajevima NATP-a kao posljedica krvarenja nastaju anemija i hiperbilirubinemija. U ve}ine djece ne postoji indikacija za punkciju ko{tane sr`i. U slu~ajevima kada je pretraga u~injena nalaz je bio uredan ili je opa`en pove}ani broj megakariocita.[11]

Broj trombocita u maj~inoj krvi obi~no je normalan. Me|utim, u oko 8% zdravih trudnica u drugom ili tre}em trimestru trudno}e mo`e se opaziti blaga do umjerena trombocitopenija. Ova pojava za sada nema obja{njenje i ponekad je te{ko razlikovati ove trudnice od trudnica oboljelih od ITP-a.[3]

*U serolo{kom ispitivanju NATP-a* potrebno je ispitati nalaze li se antitrombocitna protutijela u maj~inu i djetetovu serumu, u~initi kri`nu probu izme|u trombocita djeteta/oca i seruma majke i odrediti HPA-specifi~nost protutijela ako su ona prisutna. Tako|er je potrebno ispitati nalaze li se antitrombocitna protutijela vezana na trombocite majke i djeteta. Po`eljno je odrediti HPA-genotip/fenotip majke i djeteta/oca. Uzorak krvi djeteta potreban je samo za pregledna ispitivanja, a sva dodatna ispitivanja dovoljno je u~initi iz uzorka krvi majke i oca djeteta. Za pregledno ispitivanje antitrombocitnih protutijela naj~e{}e se rabi metoda direktne i indirektne imunofluorescencije. Za odre|ivanje HPA-specifi~nosti protutijela rabi se enzimsko-imunolo{ka metoda imobolizacije trombocitnih glikoproteina s pomo}u monoklonskih protutijela (MAIPA, monoclonal antibody immobilization of platelet antigens, engl.).[14] Za odre|ivanje trombocitnih antigena (HPA) primjenuju se serolo{ke ili molekularne metode, naj~e{}e polimerazna lan~ana reakcija s obilje`iva~ima specifi~nim za sekvencu odre|enog antigena (PCR-SSP, polymerase chain reaction-sequence specific primers, engl.).[15]

Ako novoro|en~e ima te{ku trombocitopeniju, potrebno je zapo~eti s terapijom iako u odre|enom broju slu~ajeva dijagnoza NATP-a nije serolo{ki dokazana ili su rezultati testova nejasni.[16]

## Lije~enje

Lije~enje NATP-a ovisi o te`ini trombocitopenije i prisutnosti krvarenja u novoro|en~eta. Lije~enje trombocitnim transfuzijama preporu~uje se kada je broj trombocita <$30x10^9$/L u klini~ki stabilnog novoro|en~eta ili ako je broj trombocita <$50x10^9$/L uz prisutno krvarenje ili druge bolesti.[17] Za trombocitne transfuzije obi~no se primjenjuju HPA-antigen-negativni trombociti pripremljeni iz krvi majke (na maj~inim trombocitima ne nalazi se antigen koji je uzrok aloimunizaciji). Iz ovog je pripravka potrebno ukloniti plazmu jer se u njoj nalaze aloprotutijela. Trombocitni pripravak potrebno je ozra~iti jer se time sprje~ava GVHD uzrokovan transfuzijom (graft versus host disease, engl.) i filtrirati.[18]

U lije~enju se primjenjuju i trombocitni koncentrati pripremljeni od HPA-antigen-negativnih davatelja u skladu s nalazima serolo{kog ispitivanja. Pripravak treba ozra~iti i filtrirati, a ako je mogu}e, pripremiti od CMV-negativnog davatelja.[19]

Ako ovakvi pripravci nisu dostupni, daju se visoke intravenske doze gama-globulina (0,4–1,0 g/kg/dan, tijekom 2 dana) te glukokortikoidi (prednisolon 1 mg/kg). Ovo lije~enje ima zadovoljavaju}i u~inak u oko 2/3 bolesnika, a broj trombocita nakon 48 sati obi~no poraste na $50x10^9$/L. Nedostatak lije~enja imunoglobulinima jest odgo|eni u~inak, stoga se ovaj na~in lije~enja primjenjuje u kombinaciji s trombocitnim transfuzijama odnosno u lije~enju bla`ih oblika bolesti. Transfuzije antigen-pozitivnih trombocita primjenjuju se samo u slu~aju vitalne indikacije (npr. intrakranijalno krvarenje).[17]

Visok je rizik da }e i drugo novoro|en~e oboljeti od NATP-a (75–90%), zato je potrebno pratiti tijek trudno}e i planirati porod carskim rezom. Time se izbjegava trauma glave tijekom vaginalnog poroda. Ultrazvu~na dijagnostika tijekom antenatalnog razdoblja mo`e otkriti pojavu intrakranijalnog krvarenja, hidrocefalus ili porencefali~ku cistu.[20,21]

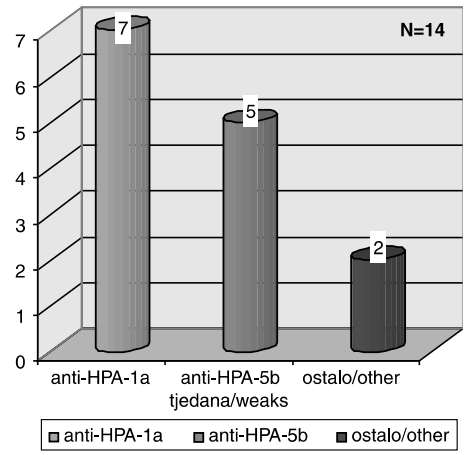
Za sada se prenatalna terapija provodi kada je prvo dijete imalo te{ki oblik anti-HPA-1a NATP-a osobito ako je bilo prisutno intrakranijalno kravarenje. Po`eljno je odrediti HPA-1-genotip oca djeteta (ako je otac homozigot: dijete s HPA-1aa naslijediti }e 1-a-antigen, a ako je otac heterozigot: HPA-1ab, rizik od nastanka NATP-a je 50%). Odre|ivanje broja trombocita iz uzorka fetalne krvi (od 20. do 22. tjedna gestacije) uz primjenu HPA-antigen-negativnih intrauterinih trombocitnih transfuzija (naj~e{}e HPA-1bb,-5aa-genotipa) invazivna je metoda i u novije se vrijeme primjenjuje samo u slu~aju intrakranijalnog krvarenja ili smrtnoga ishoda novoro|en~eta s NATP-om zbog hemoragijske dijateze u prethodnim trudno}ama. U slu~aju NATP-a uzrokovanog maj~inim autoprotutijelima, majka prima glukokortikoide i/ili intravenski gama-globuline tijekom trudno}e.[19,21]

Program sprje~avanja NATP-a usmjeren je na pretra`ivanje seruma trudnica na prisutnost antitrombocitnih protutijela, odre|ivanje HPA-1a i HLA-DRB*30101(w52)-antigena u trudnica koji se smatraju rizi~nim ~imbenicima za NATP. Titar anti-HPA-1a-protutijela u serumu majke mo`e biti jedan od pokazatelja te`ine bolesti, ali ima slabu prediktivnu vrijednost. Da bi se odredila vrijednost i u~inkovitost ovih postupaka u svakodnevnoj primjeni, potrebne su multicentri~ne kontrolirane studije.[11,22]

## Pregled serolo{ke dijagnostike i lije~enja NATP-a u Hrvatskoj od 1997. do 2007.

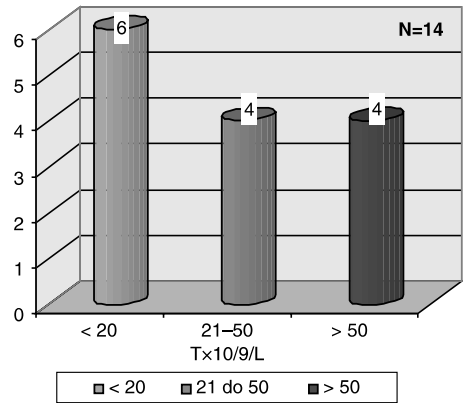
Iako je NATP rijetka bolest, te`ina klini~ke slike i posljedice povezane s krvarenjem u S@S nala`u ranu dijagnostiku i terapiju ove bolesti. U evaluaciji novoro|ena~ke trombocitopenije nu`no je serolo{ko ispitivanje kako bi se potvrdila ili isklju~ila dijagnoza NATP-a i na vrijeme po~elo specifi~no lije~enje. To~na incidencija bolesti u ve}ini zemalja nije poznata jer se zabilje`eni slu~ajevi odnose samo na pojedine ustanove ili referentne centre pojedinih zemalja, {to ote`ava odre|ivanje u~estalosti bolesti u ukupnoj populaciji.[1,3,23]

U Hrvatskoj je u razdoblju od 1997. do 2007. godine zabilje`eno 25 zahtjeva za serolo{ko ispitivanje NATP-a. Podaci su prikupljeni u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu i Klini~kome bolni~kom centru Zagreb u kojima je u Hrvatskoj jedino mogu}e serolo{ko ispitivanje NATP-a. Pregledno ispitivanje na antitrombocitna protutijela bilo je pozitivno u 20/25 zahtjeva. Specifi~na trombocitna protutijela dokazana su u 14/20 (70%) slu~ajeva s pozitivnim preglednim ispitivanjem (anti-HPA-1a 7/14, anti-HPA-5b u 5/14, anti-GP Ib-IX u 2/14). Rezultate prikazuje slika 1, a upu}uju na ni`u u~estalost anti-HPA-1a-aloimunizacije (50%) u Hrvatskoj u usporedbi s podacima iz literature (80–90%). Prosje~an broj trombocita u krvi djeteta nakon ro|enja bio je $35x10^9$/L (raspon od 5 do $100x10^9$/L). Te{ka trombocitopenija s brojem trombocita $<20x10^9$/L opa`ena je u 6/14 (43%) bolesnika. Raspodjelu bolesnika prema stupnju trombocitopenije prikazuje slika 2. Trombocitopenija je u novoro|en~eta u prosjeku trajala 3 tjedna (raspon 1–14 tjedana). Raspodjelu bolesnika prema trajanju trombocitopenije prikazuje slika 3. Znakovi krvarenja opa`eni su u 10/14 (71%) novoro|en~adi. Naj~e{}e su bile prisutne petehije i hematomi, dok je intrakranijalno krvarenje opa`eno u jednog novoro|en~eta. Raspodjelu bolesnika prema vrsti krvarenja prikazuje slika 4. Specifi~nu terapiju primilo je 8/14 (57%) novoro|en~adi. U lije~enju su primijenjeni: glukokortikoidi, intravenski gama-globulini i trombocitne transfuzije. Trombocitnim transfuzijama HPA-tipiziranih



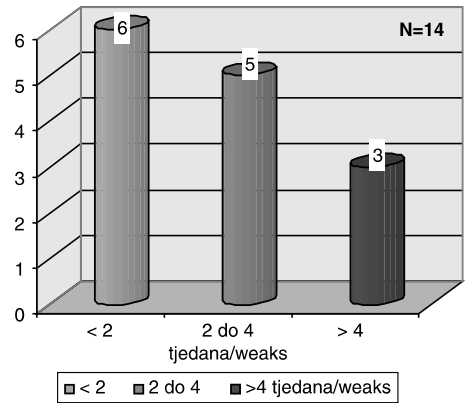

Slika 1. *HPA-specifi~nost dokazanih antitrombocitnih protutijela u 14 slu~ajeva NATP*

Figure 1. *HPA specificity of demonstrated anti-platelet antibodies in 14 NATP cases*




Slika 2. *Raspodjela bolesnika prema stupnju trombocitopenije*

Figure 2. *Distribution of patients according to the degree of thrombocytopenia*

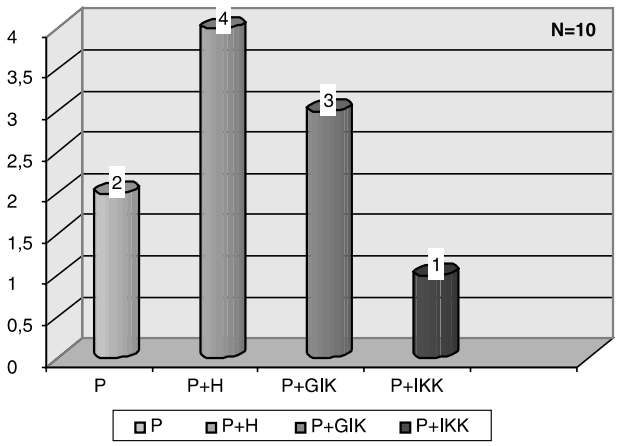



Slika 3. *Raspodjela bolesnika prema duljini trajanja trombocitopenije (tjedni)*

Figure 3. *Distribution of patients according to the lasting of thrombocytopenia (weeks)*

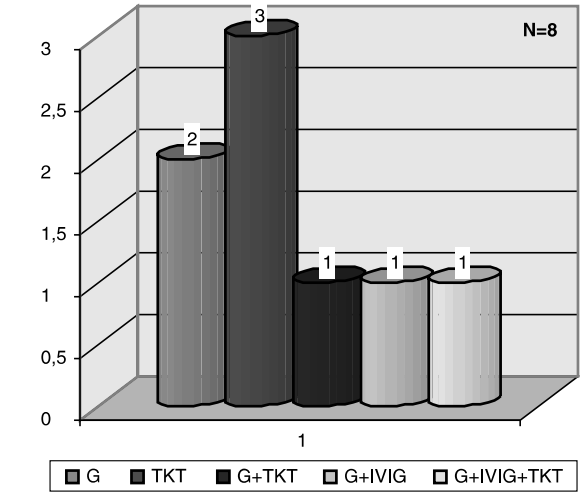
davatelja lije~eno je jedno dijete. Rezultate prikazuje tablica 5. U svim slu~ajevima zabilje`en je dobar odgovor na terapiju i povoljan klini~ki tijek bolesti bez komplikacija.

Temeljem dostupnih podataka iz literature o u~estalosti NATP-a u populaciji bijelaca koja se kre}e od 1 do 2 slu~aja




P = petehije/petechiae
H = hematom/haematoma
GIK = gastro-intestinalno krvarenje/gastro-intestinal hemorrhage
IKK = intrakranijalno krvarenje/intracranial hemorrhage

Slika 4. *Raspodjela bolesnika prema vrsti krvarenja*
Figure 4. *Distribution of patients according to the type of hemorrhage*




G = glukokortikoidi/glucocortikoids
TKT = transfuzija koncentrata trombocita/platelet transfusion
IVIG = intravenozni gamaglobulini/intravenous gammaglobulins

Slika 5. *Raspodjela bolesnika prema na~inu lije~enja*
Figure 5. *Distribution of patients according to the treatment modality*

na 1000–5000 `ivoro|ene djece, procjenjujemo da bismo u Hrvatskoj godi{nje trebali imati od 10 do 50 serolo{ki potvr-|enih slu~ajeva NATP-a i otprilike dvostruko ve}i broj zahtjeva za serolo{ko istra`ivanje sumnje na NATP. S obzirom na to da je u desetogodi{njem razdoblju u Hrvatskoj zabilje`eno 25 zahtjeva za serolo{ko ispitivanje NATP-a, a da je prosje~an broj `ivoro|enih oko 45 000 na godinu, opa`a se da je ovaj broj znatno ni`i od o~ekivanoga, prosje~no 2 zahtjeva na godinu (od 1 do 4).[9] Specifi~nost dokazanih antitrombocitnih protutijela u na{oj studiji u usporedbi s podacima iz literature za populaciju bijelaca (anti-HPA-1a 80–90%, anti-HPA-5b 15%, protutijela ostalih specifi~nosti rijetko) upu}uje na ni`u u~estalost anti-HPA-1a-imunizacije, koja ima te`i klini~ki tijek bolesti. Nadalje, opa`ena je vi{a u~estalost anti-HPA-5b-imunizacije (36%) koja obi~no uzrokuje bla`i klini~ki oblik NATP-a.[6,7,24–26.] Klini~ki podaci o tijeku bolesti, znakovima krvarenja i terapiji pokazuju da se u oko polovice bolesnika radilo o bla`em obliku bolesti. Valja pretpostaviti da bla`i oblici bolesti ostaju neprepoznati i jedan je od mogu}ih uzroka malom broju zahtjeva za serolo{ko ispitivanje NATP-a.

Podaci upu}uju na potrebu ulaganja dodatnih napora u edukaciju neonatologa i pedijatara radi poticaja da klini~ku sumnju na imunu neonatalnu trombocitopeniju serolo{ki potvrde u cilju adekvatnog i specifi~nog lije~enja ove bolesti.

## LITERATURA


1. *Murphy MF, Pamphilion DH.* Practical transfusion medicine, 1. izd. Oxford: Blackwell Science; 2001, str. 99–103.
2. *Kickler T.* Platelet immunology. U: Anderson KC, Ness PM, ur. Scientific basis of transfusion medicine, 2. izd. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000, str. 227–36.
3. *Kaplan C.* Neonatal alloimmune thrombocytopenia: a 50 year story. Immunohematol 2007;23(1):9–12.
4. *Blanchette VS, Chen L, de Friedberg ZS i sur.* Alloimmunization to the PlA1 platelet antigen: results of a prospective study. Br J of Haematol 1990;74:209–15.
5. *Williamson LM, Hackett G, Rennie J i sur.* The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1a (PlA1, Zwa) as determined by antenatal screening. Blood 1998;92:2280–7.
6. *Davoren A, Curtis BR, Aster RH i sur.* Human platelet antigen-specific alloantibodies implicated in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. Transfusion 2004;44:1220–5.
7. *Spencer JA, Burrows RF.* Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: a literature review and statistical analysis. Aust N Z J Obstet Gynecol 2001;41:45–55.
8. *Murphy MF, Bussel JB.* Advances in the manegement of alloimmune thrombocytopenia. Br J Haematol 2007;136:366–78.
9. *Dreyfus M, Kaplan C, Vetdy E, Schlegel N, Durand-Zaleski I, Tecerina G.* Frequency of immune thrombocytopenia in newborns: a prospective study. Blood 1997;89:4402–4406.
10. *Kaplan C.* Alloimmune thrombocytopenia of the fetus and the newborn. Blood 2002;16:69–72.
11. *Bussel JB.* Alloimmune thrombocytopenia in the fetus and newborn. Semin Thromb Hemost 2001;27:245–252.
12. *Kurz M, Stöckelle E, Eichelberger B, Panzer S.* IgG titer, subclass and light-chain phenotype of pregnancy-induced HPA-5b antibodies that cause or not cause neonatal alloimmune thrombocytopenia. Transfusion 1999;39(4):379–82.
13. *Kiefel V, Bassler D, Kroll H i sur.* Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). Blood 2006;107: 3761–3.
14. *Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, Mueller Eckhardt C.* Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for detection of platelet reactive antibodies. Blood 1987;70:1722–26.
15. *Hurd CM, Cavanagh G, Schuh A, Ouwehand WH, Metcalfe P.* Genotyping for platelet-specific antigens: techniques for detection of single nucleotide polymorphisms. Vox Sang 2002;83:1–12.
16. *Metcalfe P, Watkins NA, Ouwehand WH i sur.* Nomenclature of human platelet antigens. Vox Sang 2003;85,240–245.
17. *Bussel JB, Berkowitz RL, Lynch L i sur.* Antenatal management of alloimmune thrombocytopenia with intravenous<gamma-globulin: a randomized trial of the addition to low response steroid to intravenous gamma-globulin. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1414–23.
18. *Allen D, Verjee S, Ress M, Murphy NF, Roberts DJ.* Platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia. Blood 2007;109(1):388–9.
19. *Ouwehand WH, Smith G, Ranasinge E.* Management of severe alloimmune thrombocytopenia in the newborn. Arch Did Child 2000;82:173–5.
20. *Seidman DS, Chayen B, Machiach S, Barkai G.* Neonatal alloimmune thrombocytopenia in consecutive pregnancies. J Perinat Mes 1991;19: 465–9.
21. *Gibson BE, Todd A, Roberts I i sur.* Transfusion guidelines for neonates and older children. Br J Haematol 2004;124:433–53.
22. *Johnson JA, Ryan G, al-Musa A, Farkas S, Blanchette VS.* Prenatal diagnosis and management of neonatal alloimmune thrombocytopenia. Semin Perinatol 1997;21:45–52.
23. *Dale ST, Coleman LT.* Neonatal alloimmune thrombocytopenia: Antenatal and postnatal imaging findings in the pediatric brain. Am J Neuroradiol 2002;23:1457–65.
24. *Berry JE, Murphy CM, Smith GA, i sur.* Detection of Gov system antibodies by MAIPA reveals an immunogenecity similar to HPA-5 alloantigens. Br J Haematol 2000;110:735–42
25. *Peterson JA, Balthazor SM, Curtis BR, McFarland JG, Aster RH.* Maternal alloimmunization to rare platelet specific antigen HPA-9b (Max[a]) is an important cause of neonatal alloimmune thrombocytopenia. Transfusion 2005;45(9):1487–95.
26. *Murphy MF, Manley R, Roberts R.* Neonatal alloimmune thrombocytopenia. Haematologica 1999;4(84 suppl):110–114.

# MINIMALNO INVAZIVNA AORTNA KIRURGIJA

## MINIMALLY INVASIVE AORTIC SURGERY (MIAS)

ANDRIJA [KOPLJANAC MA^INA, LIDIJA ERDELEZ, DAVORIN [EF, SLAVEN SUKNAI],
DUBRAVKO HLEVNJAK, MAIDA BUHIN, DENIS GU[TIN*

Deskriptori: Aneurizma abdominalne aorte – kirurgija; Arterijske okluzivne bolesti – kirurgija; Ilija~na arterija – kirurgija; Minimalno invazivni kirur{ki zahvati – metode; Vaskularni kirur{ki zahvati – metode; Laparotomija – metode

Sa`etak. U studiji smo htjeli prikazati prednosti minimalno invazivnog pristupa (MIAS) u lije~enju aneurizma abdominalne aorte (AAA) i aortoilijakalne okluzivne bolesti (AIOB). Tehnika MIAS uklju~uje minilaparotomijski pristup kroz inciziju u du`ini od 7 do 12 cm, intraabdominalno odmicanje crijeva i standardno izvo|enje rekonstrukcije aorte s terminoterminalnom anastomozom, odnosno aortobifemoralnim premo{tenjem. Od prosinca 2004. g. do sije~nja 2007. g. tehnikom MIAS operirali smo 32 pacijenta s AAA i aortoilijakalnom okluzivnom bolesti. Prosje~no trajanje klemanja infrarenalne aorte iznosilo je 48,5 ± 17 minuta. Trajanje nazogastri~ne drena`e i vrijeme do zapo~injanja teku}e dijete iznosilo je prosje~no 1,2 ± 0,5 dana. Prosje~no vrijeme provedeno u jedinici intenzivnog lije~enja (JIL) iznosilo je 1,3 ± 0,6 dana, a trajanje hospitalizacije je 7,1 ± 1,4 dana. Nije bilo perioperativnog 30-dnevnog mortaliteta niti infekcija rane. Tehnika MIAS sigurna je metoda lije~enja infrarenalne AAA i AIOB s manjom kirur{kom ranom, kra}im trajanjem postoperativnog ileusa, boravka u JIL-u i hospitalizacijom te manjim tro{kovima lije~enja u usporedbi sa standardnim na~inom lije~enja.

Descriptors: Aortic aneurysm, abdominal – surgery; Arterial occlusive diseases – surgery; Iliac artery – surgery; Surgical procedures, minimally invasive – methods; Vascular surgical procedures – methods; Laparotomy – methods

Summary. In this study we presented benefits of minimally invasive approach (MIAS) for treating abdominal aortic aneurysm (AAA) and aortoiliac occlusive disease (AIOD). MIAS technique consisted of minilaparotomy approach using incision length of 7–12 cm, intraabdominal small bowel retraction and standard aortic reconstruction with terminoterminal anastomosis or aortobifemoral bypass. Between December 2004 and January 2007 we perfomed 32 repairs for AAA and AIOD using MIAS technique. Mean infrarenal aortic cross clamp time was 48,5 ± 17 minutes. Duration of nasogastric suction and period before starting liquid diet was meanly 1,2 ± 0,5 days. Mean time of stay in intensive care unit was 1.3 ± 0.6 days, and hospital stay was 7.1 ± 1.4 days. We had no 30–day mortality rate and there was no wound infection. MIAS tehnique is a safe method for the treatment of infrarenal AAA and AIOD including smaller wound size, shorter duration of postoperative ileus, intensive care unit stay and hospital stay, and lower hospital costs compared with those of standard way of treatment.

Lije~ Vjesn 2008;130:187–190

Arterijska aneurizma definira se kao lokalizirano pro{irenje lumena odre|ene arterije 1,5 puta ve}e od njezina normalnog promjera. Aneurizma abdominalne aorte va`an je zdravstveni problem jer prevalencija prema podacima u posljednja dva desetlje}a iznosi 1–5% u mu{karaca starijih od 60 godina i 2–3% u `ena starijih od 65 godina.[1] Budu}i da je prirodni tijek aneurizme abdominalne aorte njezino pove}anje i ruptura, postoje definirane indikacije za njezino operativno lije~enje. Unatrag 20 godina stupanj perioperativnog morbiditeta i mortaliteta nakon elektivne operacije AAA dramati~no se popravio i mortalitet danas iznosi oko 3%.[2–4]

Standardna operativna tehnika sastoji se od otvorenog pristupa u op}oj endotrahealnoj anesteziji koji mo`e biti transperitonealni[5] ili retroperitonealni (slika 1). Nema razlika u rezultatima lije~enja s obzirom na vrstu ovih dvaju pristupa. Retroperitonealni pristup ima svojih prednosti kod prethodnih intraabdominalnih operacija i posljedi~nih priraslica ili potrebe za suprarenalnim prikazom aorte.[6]

Zahvaljuju}i radovima Parodija[7] u Argentini i Lazarusa[8] u SAD-u, u kirur{ku je praksu 1991. godine u{ao princip endoluminalnog postavljanja proteze u AAA. Od tada u vaskularnoj kirurgiji postoji te`nja za {to manje invazivnim tehnikama pristupa i rekonstrukcije AAA. Uz svoje prednosti, endovaskularna rekonstrukcija aorte ima i brojne nedostatke u usporedbi s otvorenom rekonstrukcijom, a me|u njima treba navesti odre|ene anatomske preduvjete za izvo|enje zahvata, visok postotak komplikacija i reintervencija te izrazito skuplju cijenu zahvata.[9–12] Drugi manje invazivni pristupi u lije~enju aneurizme abdominalne aorte su laparoskopski asistirana i totalna laparoskopska rekonstrukcija aorte.[13,14] Nedostatak laparoskopskog na~ina lije~enja je dugotrajna edukacija, trajanje i cijena samog zahvata.[13–15]

Minilaparotomija je tako|er alternativni, manje invazivan, pristup koji 2001. opisuje Kloko~ovnik. Prednosti metode su br`i oporavak, manji perioperacijski pobol i pomor, zna~ajno manja pareza crijeva nakon zahvata i kra}i boravak u bolnici.[15–17]

Upravo navedeno inspiriralo nas je na kori{tenje ovog pristupa u operativnom lije~enju aneurizme infrarenalne abdo-

* *Odjel za vaskularnu kirurgiju, KB Merkur, Zagreb (Andrija [kopljanac Ma~ina, dr. med.; mr. sc. Lidija Erdelez, dr. med.; Davorin [ef, dr. med.; Slaven Suknai}, dr. med.; mr. sc. Dubravko Hlevnjak, dr. med.), Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno lije~enje (Maida Buhin, dr. med.; Denis Gu{tin, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. A. [kopljanac Ma~ina, Odjel za vaskularnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klini~ka bolnica Merkur, Zaj~eva 19, 10000 Zagreb.

Primljeno 25. listopada 2007., prihva}eno 8. lipnja 2008.



Slika 1. *Prikaz aneurizme velikom medijalnom laparotomijom.*
Figur*e 1. Approach to aneurysm via large medial laparotomy.*

minalne aorte i aortookluzivne bolesti. Taj pristup nazvali smo prema podacima iz literature MIAS (Minimal Invasive Aortic Surgery). Prvi put su ga u Hrvatskoj izveli te uveli u standardnu primjenu prof. dr. Tomislav [o{a i dr. Andrija [kopljanac Ma~ina u KB »Merkur« 2004. godine.

## Bolesnici i metode

Od prosinca 2004. g. do sije~nja 2007. g. na Odjelu za vaskularnu kirurgiju KB Merkur tehnikom MIAS operirana su 32 pacijenta. Indikaciju za kirur{ki zahvat tehnikom MIAS postavili smo kod pacijenata koji su zahtijevali elektivno zbrinjavanje nerupturirane infrarenalne aneurizme ili aortoilijakalne okluzivne bolesti. Adipoznost bolesnika ili prethodne abdominalne operacije nisu smatrane kontraindikacijom. Tako|er nije bilo poku{aja selekcije kandidata za MIAS prema njihovu operativnom riziku, veli~ini aneurizme ili njezinu zahva}anju zdjeli~nih arterija. Sve je pacijente operirala mala grupa kirurga koji rabe istu operativnu tehniku i standardiziran algoritam postoperativnog pra}enja bolesnika. Valja napomenuti da je ve}inu pacijenata operirao isti kirurg (n = 24). Dob pacijenta, spol, trajanje klemanja aorte, prisutnost nazogastri~ne sonde, duljina postoperativnog ileusa, trajanje boravka u JIL-u i trajanje hospitalizacije bili su parametri koje smo zabilje`ili.

*Kirur{ka tehnika.* Radi se o alternativnoj otvorenoj tehnici koja se tako|er izvodi u op}oj endotrahealnoj anesteziji. Tehnika MIAS podrazumijeva kratku medijalnu periumbilikalnu laparotomiju u du`ini od 7 do 12 cm, intraabdominalno odmicanje tankog crijeva i klasi~no ru~no {ivanje anastomoze. Incizija je smje{tena jednom tre}inom iznad, odnosno dvjema tre}inama duljine ispod razine pupka, ali ovisno o karakteru bolesti, mo`e biti smje{tena ne{to kranijalnije ili kaudalnije. Incizija je dovoljne duljine da u abdomen pristupi operaterova ruka (slika 2). Tanka se crijeva vla`nim kompresama pomi~u prema ascendentnom kolonu i na taj se na~in sprje~ava njihovo prodiranje u operativno polje. Nakon manipulacije i fiksacije tankog crijeva vla`nim kompresama, postavi se abdominalni retraktor. Uz dobru mi{i}nu relaksaciju, trbu{nom se stijenkom mo`e manipulirati kranijalno ili kaudalno prilikom prepariranja infrarenalne aorte i bifurkacije aorte. Slijedi incizija retroperitoneuma, odizanje dvanaesnika te prikaz lijeve renalne vene i vrata aneurizme abdominalne aorte ili zdravog (neokludiranog) dijela aorte. Prije klemanja aorte ordinira se intravenski heparin u dozi od 100 U/kg. Klemanje aorte i distalnih grana izvodi se standardnim vaskularnim klemama. Arteriotomija, evakuacija tromba i ligiranje lumbalnih arterija rade se kao kod klasi~ne otvorene tehnike. Anastomoza se {iva ru~no produ`nim {avom Prolen 2-0.



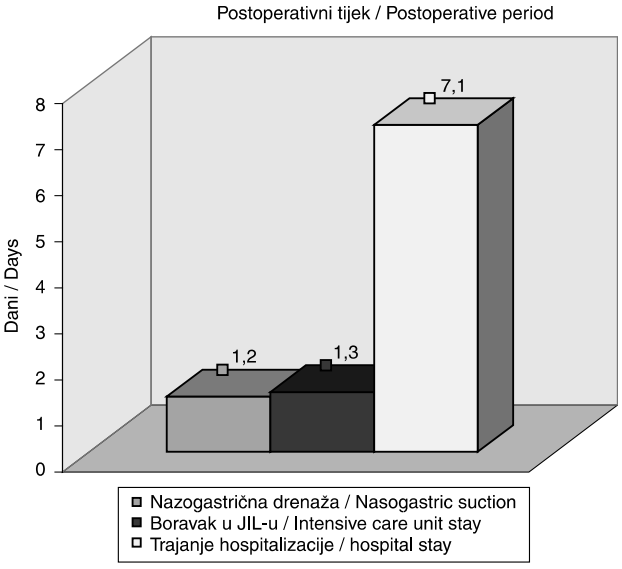
Slika 2. *Minilaparotomija*
Figure 2. *Minilaparotomy*

Neposredno nakon operacije, jo{ u operacijskoj dvorani, bolesniku se izvadi endotrahealni tubus. Bolesnik je postoperativno smje{ten u jedinicu intenzivnog lije~enja. Nakon {to se verificira uspostava peristaltike, odstrani se nazogastri~na sonda i zapo~ne s teku}im re`imom prehrane, a zatim slijedi solidna dijetalna prehrana.

Nakon otpusta pacijente smo ambulantno kontrolirali 3 tjedna nakon operacije, zatim nakon 3, 6, 12 mjeseci i poslije jednom na godinu.

## Rezultati

U sva 32 slu~aja uspjeli smo izvesti kirur{ki zahvat koriste}i se minilaparotomijom i nijednom nije bilo potrebe za konverzijom u klasi~nu laparotomiju. Od ukupnog broja bilo je 29 mu{karaca i 3 `ene. Prosje~na dob pacijenata bila je 65,3 ± 8,7 godina (raspon od 45 do 84 godine).




Slika 3. *Postoperativni parametri*
Figure. *Postoperative parameters*

U 24 slu~aja radilo se o infrarenalnoj aneurizmi abdominalne aorte, dok se u ostalih 8 slu~ajeva radilo o okluzivnoj bolesti distalne aorte ili/i ilija~nih arterija. Me|u pacijentima s AAA u~injena je resekcija aneurizme i rekonstrukcija protezom s terminoterminalnom anastomozom kod 19 pacijenata, u jednom slu~aju u~injena je aortobiilijakalna anastomoza te u 4 pacijenata resekcija AAA, isklju~enje ilija~nih arterija i rekonstrukcija bifurkacijskom aortofemoralnom protezom radi {irenja aneurizme abdominalne aorte na zajedni~ke ilija~ne arterije. U pacijenata s aortoilijakalnom okluzivnom bolesti u~injeno je aortobifemoralno premo{tenje protezom.

Prosje~no vrijeme klemanja infrarenalne aorte iznosilo je 48,5 ± 17 minuta. Svim bolesnicima neposredno nakon operacije, u operacijskoj sali, bio je odstranjen endotrahealni tubus. Prosje~no vrijeme provedeno u jedinici intenzivnog lije~enja iznosilo je 1,3 ± 0,6 dana (slika 3). Bolesnici su u prosjeku, imali nazogastri~nu drena`u 1,2 ± 0,5 dana (raspon od 1 do 3 dana). Bolnicu su napu{tali u prosjeku sedmog postoperativnog dana (7,1 ± 1,4, raspon od 4 do 11 dana). Nije zabilje`en ni jedan smrtni ishod kao ni infekcija rane.

## Rasprava

Na{i rezultati pokazuju da je minimalno invazivni pristup dobar i siguran na~in lije~enja infrarenalne abdominalne aneurizme i aortoilijakalne okluzivne bolesti. Prema dosada{njoj literaturi i dostupnim podacima nismo jo{ nai{li na iskustva o takvom na~inu lije~enja unutar na{e dr`ave iako ista tehnika u mnogim centrima ulazi u standardni dio kirur{ke prakse od 1999. godine.[15–25]

Klasi~an na~in operacije otvorenom rekonstrukcijom aneurizme se nakon Creecheve modifikacije 1966. godine, uz nekoliko minucioznih ina~ica, upotrebljava sve do danas.[5] Medijalna laparotomija svojom duga~kom incizijom ko`e i fascije uzrokuje zna~ajnu traumu i time pridonosi bolima, kao i ve}em riziku od infekcije rane. Zbog ekstraabdominalnog odmicanja tankog crijeva za vrijeme operacije u ve}ine pacijenata razvije se postoperativni paraliti~ki ileus. Sve navedeno uzrokuje produljenje hospitalizacije i ve}e tro{kove lije~enja.

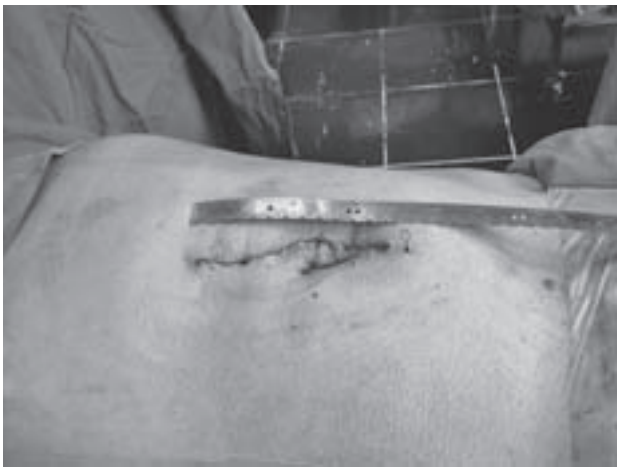
Zadnjih 20 godina se perioperativni mortalitet i morbiditet nakon popravka AAA zna~ajno pobolj{ao, {to se mo`e pripisati razvoju preoperativne, intraoperativne i postoperativne skrbi.[26,27] Dana{nje atraktivne minimalno invazivne tehnike popravka AAA uklju~uju endovaskularnu aortalnu rekonstrukciju (EVAR) i laparoskopski asistiranu otvorenu metodu.

Iako postoje odre|ene prednosti EVAR-a u odnosu na standardnu otvorenu rekonstrukciju aorte, one su znatno manje nego {to se to u po~etku uvo|enja ove metode mislilo. Prednosti EVAR-a su ni`i perioperativni mortalitet i morbiditet, kra}i boravak u bolnici, bolja rana postoperativna kvaliteta `ivota, manji postotak seksualne disfunkcije.[9] Novije studije govore o boljoj kvaliteti `ivota i manjoj seksualnoj disfunkciji u ranome postoperativnom periodu.[28,29] Me|utim, ve} nakon 6 mjeseci je kvaliteta `ivota bolja u osoba operiranih standardnom otvorenom metodom.[28] Navedeno iznose Prinssen i sur. [28] u prvome randomiziranom istra`ivanju kvalitete `ivota u postoperativnom periodu pacijenata operiranih klasi~nim na~inom i EVAR-om. U studiju su bila uklju~ena 153 pacijenta te je standardiziranim upitnicima provedeno ispitivanje kvalitete `ivota tijekom cijele prve postoperativne godine. Prikazali su da nakon 6 mjeseci pacijenti operirani klasi~nim na~inom pokazuju zna~ajno bolje rezultate u nekoliko pokazatelja kvalitete `ivota kao {to su fizi~ka aktivnost, dru{tvena aktivnost, emocionalni problemi, osje}anje boli i vlastita percepcija zdravlja.[28] U periodu od dvije godine nakon zahvata ukupno se pre`ivljenje, u~estalost komplikacija i reintervencija izme|u ove dvije metode lije~enja statisti~ki ne razlikuju.[9] U nama dostupnoj literaturi nismo nai{li na studije s dugoro~nim rezultatima lije~enja AAA ili AOIB endovaskularnom tehnikom. Me|u nedostacima EVAR-a valja napomenuti odre|ene anatomske preduvjete za izvo|enje zahvata, izrazito skuplju cijenu zahvata, skuplje postoperativno pra}enje bolesnika, zahtjevniju edukaciju i ve} spomenutu lo{iju kvalitetu `ivota.[9–11,28–30]

Laparoskopski asistirana otvorena metoda ima svoje prednosti u tome {to je pristup manje invazivan, tijekom zahvata ne dolazi do ekstraabdominalne mobilizacije crijeva i samim time je skra}eno trajanje postoperativnog ileusa.[14,15] Uspostava peristaltike je br`a, du`ina boravka u JIL-u je kra}a, oporavak bolesnika je skra}en, kao i ukupan boravak u bolnici.[14,15] Me|utim, postoje i odre|eni nedostaci. Metoda nije prihvatljiva za pacijente kod kojih su ra|ene abdominalne operacije zbog mogu}nosti postojanja postoperativnih intraabdominalnih priraslica, kao ni za pacijente kod kojih zbog {irenja bolesti na ilija~ne arterije postoji potreba za aortobifemoralnim premo{tenjem.[14,15] Ferrari i sur.[14] isklju~ili su iz skupine pacijenata operiranih laparoskopskim putem i pacijente s bilateralnim aneurizmama zdjeli~nih arterija, masivnim aortoilijakalnim kalcifikacijama i te{kom kardijalnom ili respiratornom insuficijencijom. S druge strane, Matsumoto i sur. [23] prikazali su seriju pacijenata operiranih tehnikom MIAS kod kojih su zbog {irenja aneurizme na zdjeli~ne arterije kod rekonstrukcije uspje{no upotrijebljene bifurkacijske proteze. Linija u~enja kod ove metode je duga, tehni~ka oprema i potro{ni materijal su skupi, trajanje samog zahvata je znatno du`e, {to sve zajedno znatno podi`e cijenu zahvata.[15] Cerveira i sur.[15] prikazali su tako|er kod laparoskopske tehnike dvostruko dulje trajanje zahvata, vidljivu razliku u gubitku krvi i intraoperativnoj nadoknadi volumena, dulje trajanje hospitalizacije i znatno ve}e ukupne tro{kove lije~enja u odnosu na skupinu pacijenata operiranih putem minilaparotomije.

Tehnika MIAS sigurna je i dobra alternativa u kirur{kom lije~enju aneurizme abdominalne aorte i aortalne okluzivne bolesti i/ili okluzivne bolesti ilija~nih arterija.[16–25] Za primjenu ove metode lije~enja nije potrebna nikakva dodatna kirur{ka oprema te se primjenjuju klasi~ni aortalni presaci.[16] Intraabdominalna manipulacija i retrakcija crijeva vrlo se jednostavno posti`u, kao i aplikacija manjeg abdominalnog retraktora.[16–18,23] Zna~ajne razlike u na~inu ru~nog {ivanja anastomoza nema, a jednostavna je i kod rekonstrukcije distalne anastomoze s bifurkacijskom protezom.[17,23–25] Kod nalaza aterosklerotskih stenoziraju}ih ili okluzivnih promjena zdjeli~nih arterija mogu}e je u~initi aortobifemoralno premo{tenje. Smatramo da je sama kirur{ka tehnika dostupna svakom vaskularnom kirurgu u lije~enju aortoilijakalnih bolesti. Minilaparotomija nije kontraindicirana u adipoznih bolesnika,[24] a jedina kontraindikacija mo`e biti prethodna jedna ili vi{e laparotomija s o~ekivanim intraabdominalnim priraslicama.[16,18]

Glavne prednosti ove metode su kra}e ukupno trajanje kirur{kog zahvata, kra}i boravak u JIL-u, br`a uspostava peristaltike uz kra}e trajanje nazogastri~ne drena`e, ranija uspostava normalne prehrane, manja rana s posljedi~nim boljim cijeljenjem, estetski prihvatljiviji o`iljak (slika 4), manja bolnost, kra}e trajanje hospitalizacije i br`i postoperativni oporavak.[16–19,21,23–26] Mo`e se tako|er o~ekivati manja incidencija postoperativnih hernija.



Slika 4. *Incizija nakon minilaparotomije*
Figure 4. *Incision after minilaparotomy*

S obzirom na to da se radi o na{im po~etnim rezultatima kori{tenja prikazane operativne tehnike, nemamo velik uzorak niti smo mogli randomizirano i prospektivno provesti studiju. Na{i su rezultati ipak usporedivi s objavljenim radovima[16–19,21,23–26] koji nedvojbeno pokazuju da je zadnjih godina ista tehnika ve} etablirana u svijetu. Treba istaknuti i da u na{oj studiji nije bilo perioperativnog mortaliteta.

U zaklju~ku, smatramo da je minilaparotomija sigurna metoda s dobrim postoperativnim rezultatima i zato je bolja opcija i za bolesnika i za operatera u izboru na~ina lije~enja AAA i AIOD.

*Zahvala. Autori ovim radom zahvaljuju svom u~itelju prof. [o{i na pru`enome znanju, strpljenju, mudrosti i kirur{kom umije}u.*

## LITERATURA


1. *Wilmink ABM, Hubbard CS, Quick CRG.* The influence of screening for asymptomatic AAA in men over the age of 50 on the incidence of ruptured abdominal aneurysms in the Huntington district. Br J Surg 1997;84(Suppl 1):11–15.
2. *Ernst CB.* Abdominal aortic aneurysm. N Engl J Med 1993;328:1167–72.
3. *Katz DJ, Stanley JC, Zelenock GB.* Operative mortality rates for intact and ruptured abdominal aortic aneurysms in Michigan: an eleven-year statewide experience. J Vasc Surg 1994;19:804–15.
4. *Zarins CK, Harrio EJ.* Operative repair for aortic aneurysms: the gold standard. J Endovasc Surg 1997;4:232–41.
5. *Creech O.* Endo-aneurysmorrhaphy and treatment of aortic aneurysm. Ann Surg. 1966;164:935–947.
6. *Kawaharada N, Morishita K, Fukada J i sur.* Minilaparotomy abdominal aortic aneurysm repair versus the retroperitoneal approach and standard open surgery. Surg Today 2004;34(10):837–41.
7. *Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD.* Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. Ann Surg 1991;5:491–9.
8. *Lazarus HM.* Intraluminal graft device, system and method 1988 U.S. Patent Number 4–787,899.
9. *EVAR trial participants.* Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. Lancet 2005;365:2179–2186.
10. *May J, White GH, Yu W i sur.* Concurrent comparison of endoluminal versus open repair in the treatment of abdominal aortic aneurysms: analysis of 303 patients by life table method. J Vasc Surg 1998;27:213–20.
11. *Brewster DC, Geller SC, Kaufman JA i sur.* Initial experience with endovascular aneurysm repair: comparison of early results with outcome of conventional open repair. J Vasc Surg 1998;27:992–1003.
12. *Blum U, Voshage G, Lammer J i sur.* Endoluminal stent-grafts for infrarenal abdominal aortic aneurysm. N Engl J Med 1997;336:13–20.
13. *Coggia M, Javerliat I, Di Centa I i sur.* Total laparoscopic versus conventional abdominal aortic aneurysm repair: A case-control study. J Vasc Surg 2005;42:906–11.
14. *Ferrari M, Adami D, Corso AD.* Laparoscopy-assisted abdominal aortic aneurysm repair: Early and middle-term results of a consecutive series of 122 cases. J Vasc Surg 2006;43(4):695–700.
15. *Cerveira JJ, Halpern VJ, Faust G, Cohen JR.* Minimal incision abdominal aortic aneurysm repair. J Vasc Surg 1999;30:977–84.
16. *Klokocovnik T.* Minilaparotomy for abdominal aortic aneurysm repair: preliminary results. Tex Heart Inst J 2001;28:183–5.
17. *Klokocovnik T, Mirkovic T, Pintar T, Videcnik V.* Minilaparotomy for aortoiliac occlusive disease: preliminary results. Tex Heart Inst J 2002; 29:316–8.
18. *Turnipseed WD, Carr SC, Tefera G, Acher CW, Hoch JR.* Minimal incision aortic surgery. J Vasc Surg 2001;34:47–53.
19. *Hiromatsu S, Egawa N, Hosokawa Y i sur.* A shorter skin incision technique for the repair of infrarenal abdominal aortic aneurysm. Surg Today 2007;37:97–102.
20. *Fearn SJ, Thaveau F, Kolvenbach R, Dion YM.* Minilaparotomy for aortoiliac aneurysmal disease: experience and review of the literature. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2005;15(4):220–5.
21. *Salcuni P, Azzarone M, Biasi L, Mosso F, Orlandelli E, Tecchio T.* Mini-invasive aortic surgery: a 2 year experience. Acta Biomed Ateneo Parmense 2005;76(1):28–32.
22. *Stadler P, Sebesta P, Klika T, Sedivy P, Michalek P.* Minilaparotomy as an access route to vascular reconstruction procedures in the aortoiliac region. Rozhl Chir 2004;83(11):545–8.
23. *Matsumoto M, Hata T, Tsushima Y i sur.* Minimally invasive vascular surgery for repair of infrarenal abdominal aortic aneurysm with iliac involvement. J Vasc Surg 2002;35(4):654–60.
24. *Laohapensang K, Rerkasem K, Chotirosniramit N.* Mini-laparotomy for repair of infrarenal abdominal aortic aneurysm. Int Angiol 2005; 24(3):238–44.
25. *Turnipseed WD.* A less-invasive minilaparotomy technique for repair of aortic aneurysm and occlusive disease. J Vasc Surg 2001;33(2):431–4.
26. *Dawson J, Vig S, Choke E i sur.* Medical optimisation can reduce morbidity and mortality associated with elective aortic aneurysm repair. Eur J Vasc Surg 2007;33(1):100–4.
27. *Johnston KW.* Multicentric prospective study of nonruptured abdominal aortic aneurysm. Part II. Variables predicting morbidity and mortality. J Vasc Surg 1989;9:437–47.
28. *Prinssen M, Buskens E, Blankensteijn i sur.* Quality of life after endovascular and open repair. Results of a randomised trial. Eur J Vasc Surg 2004;27:121–7.
29. *Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J i sur.* (DREAM trial group). A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med 2004;351:1607–18.
30. *Geroulakos G, Lumley JS, Wright JG.* Factors influencing the long-term results of abdominal aortic aneurysm repair. Eur J Endovasc Surg 1997;13:3–8.

# CENTRALNA BOL NAKON MO@DANOG UDARA

## CENTRAL POSTSTROKE PAIN

RANKA BARABA VURDELJA, HRVOJE BUDIN^EVI ], MILJENKA PLANJAR PRVAN*

Deskriptori: Mo`dani udar – komplikacije; Bol – etiologija, patofiziologija, lije~enje

Sa`etak. Centralna bol nakon mo`danog udara je neuropatska bol koja je uzrokovana o{te}enjem sredi{njega `iv~anog sustava nakon mo`danog udara i koja je lokalizirana u dijelu tijela koji korespondira cerebrovaskularnoj leziji ili koji je pogo|en cerebrovaskularnom lezijom. Mo`dani udar naj~e{}i je uzrok centralne neuropatske boli. Cilj ovog pregleda je upozoriti na va`nost ovog poreme}aja i ukratko navesti neke klini~ke zna~ajke i pretpostavljene patofiziolo{ke mehanizme na kojima se upravo i temelji racionalna terapija. S obzirom na nedostatak visokorangiranih dokaza o djelovanju pojedinih preparata, terapijske smjernice za lije~enje boli nakon mo`danog udara osnivaju se i na rezultatima ni`e rangiranih studija, klini~kom iskustvu i mi{ljenju eksperata. Prema me|unarodnim smjernicama prva linija terapije neuropatske boli nakon mo`danog udara su tricikli~ki antidepresivi (amitriptilin ili nortriptilin) ili antiepileptici (lamotrigin, gabapentin, pregabalin, karbamazepin). Druga linija su tramadol, opioidi i fluvoksamin.

Descriptors: Stroke – complications; Pain – etiology, physiopathology, therapy

Summary. Central poststroke pain is a type of neuropathic pain which is caused by damage to the central nervous system after a stroke and which is localized to the territory of the neurological deficit which corresponds to the cerebrovascular lesion. Stroke is the commonest cause of central neuropathic pain. The purpose of this paper is to draw attention to the importance of this disorder and briefly summarize some clinical aspects and proposed pathophysiological mechanisms on which the rational therapy is based. Due to the lack of randomized controlled trials about the efficacy of the pharmacological treatment, therapeutic guidelines are based also on clinical experience, uncontrolled studies and experts' opinion. According to international guidelines for the treatment of central poststroke pain, the first line therapy is tricyclic antidepressants (amytriptilin and nortriptilin) or antiepileptic drugs (lamotrigine, gabapentine, pregabaline, carbamazepine). The second line is tramadol, opioids and fluvoxamin.

Lije~ Vjesn 2008;130:191–195

### Definicija i uvod

Prema mehanizmu nastanka bol se dijeli na nociceptivnu i neuropatsku. Nociceptivna bol nastaje podra`ivanjem nociceptora – posebnih receptora koji reagiraju na bolne podra`aje. Neuropatska bol je, prema definiciji Me|unarodne udruge za studij boli (IASP – *International Association for the Study of Pain*), bol koja je inicirana ili uzrokovana primarnom lezijom ili disfunkcijom `iv~anoga sustava. Prema tome da li se radi o poreme}aju centralnoga ili perifernoga `iv~anog sustava neuropatsku bol dijelimo na centralnu ili perifernu.

Centralnu neuropatsku bol mogu izazvati razli~ite lezije centralnoga `iv~anog sustava – vaskularne i demijelinizacijske lezije, tumori, Parkinsonova bolest, siringomijelija, epilepsija, traumatske lezije i dr. Mo`dani udar jedan je od ~e{}ih uzroka neuropatske boli, ~ak je u 90% bolesnika s centralnom neuropatskom boli uzrok mo`dani udar.[1] Temeljni dokaz da mo`dani udar mo`e izazvati bol u pogo|enom dijelu tijela predo~en je ve} 1906. godine. Tada Dejerine i Roussy uvode termin »talami~ki sindrom« i opisuju ga sljede}im neurolo{kim deficitom: blaga hemipareza, povr{na hemihipoestezija ili hemihiperestezija s o{te}enjem dubokog senzibiliteta, hemiataksija, astereoagnozija, katkad koreoatetoza i kadikad o{tra, nepodno{ljiva bol na zahva}enoj strani tijela.[2] Opisuju tri bolesnika s izrazito bolnim talami~kim sindromom kod kojih je na obdukciji potvr|en mo`dani udar u vanjskoj jezgri talamusa (prete`no lateralnom i posteriornom dijelu). Kasnije je dobro dokumentirano da i netalami~ki mo`dani udari mogu izazvati centralnu neuropatsku bol. Izraz »talami~ka bol«, kojim se isklju~ivo ozna~avao bolni sindrom nakon mo`danog udara, zamjenjuje se pogodnijim izrazom – »centralna postinzultna bol« ili u duhu na{ega jezika »centralna bol nakon mo`danog udara«.

Iako nema prihva}ene jasne definicije, podrazumijeva se da je bol nakon mo`danog udara centralna neuropatska bol koja je uzrokovana o{te}enjem sredi{njeg `iv~anog sustava nakon mo`danog udara i koja je lokalizirana u dijelu tijela koji korespondira cerebrovaskularnoj leziji.

### Patofiziologija

Znanje o patofiziologiji centralne neuropatske boli je nepotpuno, no ipak se nazire gruba skica pretpostavljenih patofiziolo{kih mehanizama. O{te}enje samoga mo`danog tkiva ne izaziva bol, tako da centralna neuropatska bol – dakle bol koja je generirana u mozgu – upu}uje na osnove mo`dane organizacije. Bol je pozitivan simptom poreme}aja senzibiliteta i odraz je poja~ane aktivnosti odre|enih `iv~a-

* Op}a bolnica »Sveti Duh«, Zavod za neurologiju (dr. sc. Ranka Baraba Vurdelja; Hrvoje Budin~evi}, dr. med.; Miljenka Planjar Prvan, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. R. Baraba Vurdelja, Op}a bolnica »Sveti Duh«, Zavod za neurologiju, Sveti Duh 64, 10000 Zagreb

Primljeno 16. sije~nja 2008., prihva}eno 8. lipnja 2008.

nih struktura, u ovom slu~aju nociceptivnog sistema. Pretpostavlja se postojanje triju temeljnih mehanizama, koji su podloga patolo{ke neuralne aktivnosti koja generira centralnu neuropatsku bol:

1. *Dezinhibicija* – gubitkom normalne inhibicije osloba|a se neuralna aktivnost koja dovodi do boli. Gubitak inhibicije direktno pove}ava ekscitabilnost nociceptivnih neurona, a demaskira i postoje}e ekscitabilne veze. Dezinhibicija obja{njava klini~ke fenomene koji mogu nastupiti odmah nakon nastanka lezije.
2. *Ekscitacija* – patolo{ka ekscitacija mo`e biti posljedica hiperaktivnosti neurona na mjestu lezije zbog promjene u njegovim bioelektri~nim osobinama (iritabilno `ari{te, ektopi~ka izbijanja). Mo`e do}i i do poja~ane aktivnosti nociceptivnih neurona koji su udaljeni od mjesta lezije, ali postaju hiperaktivni zbog gubitka normalnoga sinapti~kog ulaza (denervacijski odnosno deaferentacijski hipersenzibilitet). Pojam senzitizacija odnosi se na poja~anu podra`ljivost neurona (centralnih ili perifernih, pa tako govorimo o centralnoj ili perifernoj senzitizaciji), koja rezultira neadekvatnim, poja~anim postsinapti~kim odgovorom na ulazni signal. Svi ovi procesi posljedica su biokemijskih promjena stanice – promjena na nivou receptora, transmitera, stani~nog informacijskog sistema, i zato je za njihov nastanak potrebno stanovito vrijeme (sati do tjedana).
3. *Plasti~nost* – podrazumijeva aktivnost koja nastaje zbog promjena u anatomskoj ili funkcionalnoj organizaciji nociceptivnog sistema, a koje su odgovor na o{te}enje. Zapravo radi se o maladaptivnim procesima – tako novonastale veze izme|u pojedinih neurona, osobito izme|u neurona spinotalami~kog i lemniskalnog puta dovode do plasti~ne reorganizacije i patolo{kog procesiranja `iv~anih impulsa. Za ove promjene potrebno je du`e vrijeme – tjedni, mjeseci, pa i godine.[3–5]

Svi ovi patofiziolo{ki mehanizmi mogu participirati u razli~itim stupnjevima kod razli~itih bolesnika.

Iako stani~ni procesi koji dovode do hiperaktivnosti i hiperekscitabilnosti neurona jo{ nisu potpuno poznati, prihva}eno je da jednu od va`nijih uloga svakako ima *glutamat i njegov efekt na NMDA* (N-metil D-aspartat) *receptoru*. Neki eksperimentalni podaci to potvr|uju.[6] Glutamat je dominantni neurotransmiter za prijenos bolne informacije. Ve}e osloba|anje glutamata u sinapti~ku pukotinu dovodi do aktivacije NMDA-receptora, a to ima za posljedicu otvaranje naponski reguliranog kanala za kalcij. Masivni ulazak kalcija u stanicu poti~e niz intracelularnih procesa koji dovode do promjene svojstava stani~ne membrane i posljedi~ne hiperekscitabilnosti neurona.

*Ektopi~ka izbijanja* su dobro istra`en mehanizam kod periferne neuropatske boli. U o{te}enim `iv~anim vlaknima dolazi do hiperprodukcije i prepodra`ljivosti natrijskih naponskih kanala i time do nastanka akcijskog potencijala na minimalan ili nikakav podra`aj. Akcijski potencijali u tim slu~ajevima ne nastaju na mjestu normalnoga nastanka u podru~ju osjetnih receptora, ve} izvan tog podru~ja – na mjestu o{te}enja aksona i neurona. Zbog toga se nastanak tih akcijskih potencijala naziva ektopi~nim neuronskim izbijanjem. Pretpostavlja se da je to tako|er jedan od mehanizama i u nastanku centralne neuropatske boli.

U novije vrijeme otkrivena je *uloga mikroglije i astrocita* u razvoju i odr`avanju ekscitabilnosti neurona, tj. centralne senzitizacije. U podru~ju ozljede `iv~anoga tkiva dolazi do aktiviranja mikroglije. Aktivirana mikroglija, osim {to osloba|a brojne pronociceptivne tvari, utje~e i na smanjenje ekspresije kanali}a za eksport kalijeva klorida (KCC2), posljedica ~ega je porast intracelularnog klorida. Ova naru{ena anionska homeostaza, koja rezultira pomakom anionskog potencijala prema depolariziraju}im vrijednostima, pove}ava ekscitabilnost neurona, a tako|er, poni{tavaju}i hiperpolariziraju}i efekt GABE, mo`e mijenjati inhibiciju u ekscitaciju.[7,8]

Lokalizacija anatomske lezije presudna je za nastanak centralne neuropatske boli. Svaka lezija koja zahva}a spino (trigemino)talami~ki put i njegove projekcije mo`e uzrokovati centralnu neuropatsku bol, pa tako i bol nakon mo`danog udara. Studije s evociranim potencijalima potvrdile su tipi~nu spinotalami~ku disfunkciju i o{te}enje osjetnih putova s tankim nitima kod ovih bolesnika. Evocirani cerebralni potencijali u bolesnika s centralnom postinzultnom boli su abnormalni ako se izazivaju laserskim podra`ivanjem podru~ja tijela zahva}enog bolima, dok su evocirani potencijali koji se dobivaju elektri~nim podra`ivanjem i aktivacijom debelih `iv~anih niti uredni.[9, 10]

Upravo su anatomski podaci bili klju~ni u prvoj patofiziolo{koj hipotezi o nastanku centralne boli. [to se ti~e talami~kih mo`danih udara koji izazivaju bol, opetovano se izvje{tava o zahva}enosti lateralnoga talamusa, kao i u prvom opisu Dejerinea i Roussyja. U literaturi nema opisa lezije medijalnog talamusa koja bi dovela do centralne boli.[11] To je i dovelo do op}eprihva}ene hipoteze o dezinhibiciji medijalnog talamusa kao razlogu nastanka boli kod mo`danog udara koji poga|a lateralni talamus. Lateralni talamus i njegove talamokortikalne projekcije u somatosenzorno podru~je i inzulu uklju~eni su u tzv. lateralni sustav boli koji je odgovoran za senzorno diskriminativnu komponentu boli. Samo je lateralni talamus somatotopi~ki organiziran. Medijalni talamus, koji se projicira prema limbi~kom korteksu – prednji cingulum i prefrontalni girus – sudjeluje u afektivnoj i kognitivnoj komponenti boli i dio je tzv. medijalnog sustava boli. Pretpostavljena je odre|ena inhibicijska uloga lateralnoga na medijalni sustav boli, tako da lezija lateralnoga sustava dovodi do dezinhibicije medijalnoga. Tomu u prilog govori izvje{taj Jonesa i autora koji nalaze kod bolesnika s centralnom boli nakon mo`danog udara smanjen broj opioidnih receptora u brojnim mo`danim strukturama koje su unutar medijalnoga sustava boli. Ovaj farmakolo{ki deficit mogao bi biti odgovoran za naru{enu modulaciju nociceptivnoga procesiranja unutar medijalnoga sustava, {to pove}ava rizik od nastanka centralne boli.[12]

Neinvazivne »neuroimaging« tehnike omogu}ile su dobivanje informacija o anatomsko-funkcionalnim korelatima povezanima s boli nakon mo`danog udara. Tako je kod bolesnika s centralnom boli nakon mo`danog udara, koji je zahvatio VPL (ventroposterolateralnu) jezgru talamusa i stra`nji krak kapsule interne, dokazan gubitak lateralnih talamokortikalnih niti s pove}anom kortikalnom aktivno{}u u prednjem cingulumu i stra`njim parijetalnim regijama.[13] Ovaj nalaz odgovara pretpostavljenoj hiperaktivnosti, tj. dezinhibiciji medijalnoga sustava boli, kao uzroku nastanka centralne neuropatske boli.

Anatomska lokalizacija lezije u centralnoj boli nakon mo`danog udara, kao i uop}e u centralnoj boli, gotovo uvijek koincidira sa spinotalamokortikalnim putem koji vodi impulse iz lamine i stra`njih rogova le|ne mo`dine prema kori inzule – impulsi se prenose lateralnim spinotalami~kim putem preko ventrolateralne medule oblongate, dorzolateralnoga mo`danog debla do posterolateralnog ta-

lamusa i talamokortikalnim putem do inzule.[14,15] To obja{njava i klini~ki termosenzorni deficit koji je u pravilu prisutan kod ovih bolesnika, jer taj je put jedinstven anatomski supstrat za diskriminativni termalni osjet u ~ovjeka. Na temelju ovih anatomskih podataka i klini~kih obilje`ja kod bolesnika s centralnom boli, Craig pretpostavlja da je za nastanak centralne boli klju~an gubitak diskriminativne termosenzorne reprezentacije, a ne diskriminativne reprezentacije boli.[16,17] U bitnome se ove »dezinhibicijske« hipoteze ne razlikuju, obje pretpostavljaju dezinhibiciju medijalnoga sustava boli kao klju~nog ~inioca u nastanku centralne neuropatske boli. Prema Craigu centralna bol mo`e nastati gubitkom normalne inhibicije boli koju proizvodi aktivnost u putovima koji provode osjet hladnoga.

## Epidemiologija i klini~ka obilje`ja

U prvoj prospektivnoj studiji Andersen i koautori nalaze trajnu bol u 8% bolesnika godinu dana nakon preboljeloga mo`danog udara.[18] Iako je ovaj postotak relativno malen, s obzirom na visoku u~estalost mo`danog udara, broj bolesnika s centralnom boli svakako predstavlja veliku skupinu bolesnika kojoj je potrebno osigurati odgovaraju}u skrb.

Nije dokazana razlika u riziku od pojave boli, ovisno o tome radi li se o ishemi~kom ili hemoragi~kome mo`danom udaru.[19] U~estalost nastanka centralne boli ovisna je ponajprije o lokalizaciji lezije du` spinotalamokortikalnog puta. Naj~e{}e su povezane s centralnom boli lezije koje zahva}aju lateralnu medulu oblongatu, ventroposteriorni talamus, stra`nji krak kapsule interne i kortikalnu i supkortikalnu zonu inzule.

Centralna bol nakon mo`danog udara ima op}e klini~ke zna~ajke neuropatske boli. Karakteristi~no je za centralnu bol nakon mo`danog udara da se mo`e javiti odmah nakon nastanka mo`danog udara, no nastup boli mo`e biti odgo|en i nekoliko godina. U najve}eg broja bolesnika razvija se bol 3–6 mjeseci nakon preboljeloga mo`danog udara. U studiji u kojoj su bolesnici bili pra}eni godinu dana, kod 63% pojavila se bol unutar prvih mjesec dana, kod dodatnih 19% unutar 6 mjeseci i samo kod 19% razvila se bol u periodu 6–12 mjeseci nakon preboljeloga mo`danog udara.[18] Ovaj razli~it vremenski nastup boli najvjerojatnije je u vezi s razli~itim patofiziolo{kim mehanizmima ili njihovom razli~itom kombinacijom kod pojedinih bolesnika. Razli~it vremenski nastup mo`e dijelom biti ovisan i o lokalizaciji lezije. Kim i Choi-Kwon nalaze kod 11 od 12 bolesnika s medularnim infarktom neposredan nastup boli, dok je kod bolesnika s lentikulokapsularnom hemoragijom nastup boli varirao od neposrednog do odgo|enog dvije godine nakon mo`danog udara (srednja vrijednost bila je 2,9 mjeseci).[20]

Za svaku neuropatsku bol, bila ona centralna ili periferna, jedno od najva`nijih obilje`ja jest distribucija boli. Neuropatska bol uvijek je lokalizirana u inervacijskom podru~ju zahva}ene `iv~ane strukture. Ako se radi o neuralgiji, onda je to inervacijsko podru~je doti~noga `ivca. Ako se radi o boli nakon mo`danog udara, onda je to podru~je tijela koje korespondira pogo|enom dijelu mozga, tj. podru~je neurolo{kog deficita. Bol je lokalizirana u podru~ju promijenjenog senzibiliteta i zona boli je uvijek manja od zone promijenjenog osjeta. Neke lokalizacije patolo{kog procesa karakterizirane su tipi~nom distribucijom boli. Tako se nakon infarkta u podru~ju lateralne medule oblongate ~esto vidi unilateralna bol lica, bol je ~esto najizrazitija periorbitalno.[21] Talami~ke lezije karakterizirane su bolje u zahva}enoj polovici tijela.[11]

Kvaliteta boli nije patognomoni~na. Mo`e se osje}ati kao povr{na ili kao duboka. Naj~e{}e se do`ivljava kao peku}a bol, no mo`e biti probadaju}a, re`u}a, trgaju}a, bode}a i dr. Mo`e biti spontana ili evocirana bolnim ili nebolnim podra`ajima. Alodinija, hiperalgezija i hiperpatija ~este su pojave kod neuropatske boli i posljedica su promijenjene fiziologije i strukturnih promjena `iv~anoga sustava. Alodinija je bol izazvana podra`ajima koji u normalnim uvjetima ne izazivaju bol. To mogu biti dodir, toplina ili hladno}a, vjetar i dr. Hiperalgezija je poja~ani osje}aj boli, na odre|eni bolni podra`aj bol je znatno ve}a od o~ekivane. Hiperpatija je poreme}aj kod kojeg je prisutan povi{en prag boli uz hiperalgeziju i produ`eno trajanje evocirane boli. U vremenskom diskursu neuropatska bol mo`e biti kontinuirana ili paroksizmalna.

Uz bol se obi~no nalazi i prate}i neurolo{ki deficit. Iako u iznimnim slu~ajevima bol mo`e biti dominantan i prakti~ki jedini simptom mo`danog udara, u pravilu je samo jedan od klini~kih znakova – i to obi~no onaj koji se javlja najkasnije i koji ~esto postaje glavni izvor patnje za bolesnika. Prakti~ki svi bolesnici s izra`enom boli nakon mo`danog udara imaju poreme}aj osjeta za bol i temperaturu.[22] Kardinalan nalaz je povi{en prag za detekciju toplog i hladnog podra`aja, i u manjoj mjeri za detekciju boli.[23] Poreme}aj epikriti~kog senzibiliteta, iako nije obavezan, ~esto je prisutan. Zona boli je uvijek manja od zone poreme}enoga senzibiliteta.

Ako je prisutan, motorni je deficit u ve}ini slu~ajeva manjeg stupnja. ^esto se bol javlja upravo u vrijeme oporavka motornog deficita.

Bolesnici ~esto imaju znakove autonomne disfunkcije na bolnom podru~ju tijela. Ono je obi~no hladnije, katkad se vide promjene u znojenju. Bol se ~esto poja~ava fizi~kim i emotivnim stresom. Za razliku od periferne neuropatske boli, centralna neuropatska bol je manje izra`ena u potpunoj relaksaciji. Zbog toga ovi bolesnici lako zaspe.[22]

Centralnu neuropatsku bol potrebno je razlikovati od drugih bolnih sindroma koji se javljaju nakon preboljeloga mo`danog udara. Diferencijalnodijagnosti~ki najve}i je problem razgrani~enje prema sindromu »bolnoga hemiplegi~nog ramena«. To je bol u ramenu koja se javlja kao posljedica uzetosti ruke i klini~ki je ~esto karakterizirana ograni~enom pokretljivo{}u ramenog zgloba. Naj~e{}i uzrok bolnog ramena su spasticitet, u prvom redu supraskapularnog i pektoralnog mi{i}a s posljedi~nom kontrakturom, te glenohumeralna subluksacija do koje dolazi zbog flakcidnih mi{i}a ramena.

»Bolno hemiplegi~no rame« ~est je sidrom, u prospektivnoj studiji na 152 bolesnika s preboljelim mo`danim udarom 34% ih je imalo bol u ramenu (bol je kod 28% bolesnika nastupila unutar dva tjedna, a kod 87% bolesnika unutar dva mjeseca od nastupa mo`danog udara).[24] Zbog razli~ite terapije potrebno je razlikovati ovu nociceptivnu bol od centralne neuropatske boli.

## Terapija

Racionalna terapija osniva se na poznavanju patofiziolo{kih mehanizama centralne neuropatske boli. Kako je patofiziolo{ka podloga neuropatske boli poja~ana podra`ljivost dijela `iv~anog sustava koji sudjeluje u nocicepciji, cilj je terapije upravo smanjenje ove patolo{ke hiperekscitabilnosti. Ovo se nastoji posti}i na vi{e na~ina, no za sada {iroku prakti~ku primjenu imaju uglavnom preparati kojima se posti`e:

1. potenciranje fiziolo{kog u~inka antinocicepcijskih sustava, tj. potenciranje inhibicije nocicepcije. Inhibicija

se mo`e posti}i lijekovima koji djeluju poja~avaju}i gabaergi~ki, noradrenergi~ki, serotoninergi~ki i opioidni sustav – najpoznatiji su tricikli~ki antidepresivi i opioidi.
2. blokiranje naponski reguliranih ionskih kanala (Na kanali, Ca kanali). U ovu grupu spadaju pojedini antiepileptici i anestetici.

Izuzetno je malo randomiziranih studija kontroliranih placebom o djelotvornosti pojedinih lijekova kod bolesnika s centralnom neuropatskom boli nakon mo`danog udara. Toliko su malobrojne da ih je najbolje pojedina~no navesti. Leijon i Boivie posti`u smanjenje boli nakon mo`danog udara primjenom amitriptilina u dnevnoj dozi od 75 mg kod 15 bolesnika (NNT = 1,7).[25]

Objavljeni su i preliminarni rezultati na 39 bolesnika s mo`danim udarom, koji su pokazali da je preventivno uzimanje amitriptilina smanjilo incidenciju centralne neuropatske boli.[26]

Na uzorku od 30 bolesnika s boli nakon mo`danog udara Vestergaard sa suradnicima nalazi da lamotrigin u dnevnoj dozi od 200 mg zna~ajno smanjuje bol u usporedbi s placebom.[27]

Drugih visoko rangiranih studija o djelovanju lijekova na bol nakon mo`danog udara nema. Me|utim, potrebno je jo{ spomenuti dokazano povoljno djelovanje pregabalina na 137 bolesnika s centralnom neuropatskom boli nakon ozljede le|ne mo`dine.[28]

U nekoliko ni`e rangiranih studija ispitivano je djelovanje selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina na centralnu neuropatsku bol. Shimodozono s koautorima nalazi da fluvoksamin zna~ajno smanjuje intenzitet postinzultne boli kod bolesnika s preboljelim mo`danim udarom, i to ako se terapija primjenjivala u prvoj godini nakon mo`danog udara.[29]

S obzirom na malen broj studija koje se bave lije~enjem centralne neuropatske boli, kao i malen broj bolesnika koji je obuhva}en ispitivanjem, pri izradi terapijskih smjernica treba jo{ uzeti u obzir klini~ko iskustvo i mi{ljenje eksperata. Terapija se osniva i na primjeni preparata za koje se o~ekuje da bi mogli djelovati, iako njihov efekt nije dobro dokumentiran ili je njihovo djelovanje dokazano na bolesnicima s perifernom neuropatskom boli.

Gordon iznosi smjernice o lije~enju boli nakon mo`danog udara, koje su izraz mi{ljenja me|unarodnih eksperata na podru~ju centralne neuropatske boli. Oblikovane su na 5. simpoziju me|unarodne udruge za studij boli, koji je odr`an u Torontu u lipnju 2006. godine. Prema njima prva linija terapije su: tricikli~ki antidepresivi (amitriptilin ili nortriptilin) ili antiepileptici (lamotrigin, karbamazepin, gabapentin, pregabalin). Druga linija su opioidi, fluvoksamin i tramadol. Nisu preporu~eni kanabinoidi, NMDA-antagonisti, botulinum toksin A i lokalni anestetici.[30]

Farmakolo{ka terapija je svakako okosnica lije~enja centralne boli nakon mo`danog udara. Me|utim ispravan terapijski pristup kod mnogih bolesnika zahtijeva istodobnu primjenu i nefarmakolo{kih metoda lije~enja. Ovo je posebno va`no ako se uzme u obzir da se radi o centralnoj neuropatskoj boli koja je ~esto refrakterna na farmakolo{ku terapiju i koja je ujedno kroni~na bol sa svim prate}im psiholo{kim i psihosocijalnim te{ko}ama. Shva}anje mogu}nosti modulacije nocicepcije (Melzack i Wall) dovelo je do primjene razli~itih neuromodulacijskih tehnika u terapiji boli. Postoji izvje{taj o povoljnom djelovanju transkutane elektri~ne neurostimulacije (TENS) u centralnoj boli nakon mo`danog udara.[31] Transkranijalna magnetska stimulacija pokazala je analgetsko djelovanje u kontroliranoj studiji.[32] Iako nema studija koje bi podupirale povoljno analgetsko djelovanje akupunkture i terapeutske masa`e, to su svakako metode koje se preporu~uju. Na do`ivljaj boli mo`e se djelovati i psiholo{kim strategijama, kognitivni procesi mogu dramati~no modulirati percepciju boli. Kognitivno-bihevioralna terapija nastoji pomo}i bolesniku da promjenom mi{ljenja i pona{anja razvije adaptabilniji na~in odgovora na bol i danas je integralni dio terapijskih programa u modernim centrima za lije~enje boli u svijetu. Najbolji pristup u lije~enju bolesnika s centralnom boli nakon mo`danog udara, kao uostalom sa svakom kroni~nom boli, svakako je onaj multidisciplinarni sa psihijatrom i fizioterapeutom kao nezaobilaznim ~lanovima tima.

## Zaklju~ni komentar

Centralna neuropatska bol nakon preboljelog mo`danoga udara relativno je ~esta i kada se razvije, postaje dominantan izvor patnje za bolesnika. Potrebno ju je prepoznati i {to ranije poku{ati lije~iti. Prema me|unarodnim smjernicama prva linija terapije su tricikli~ki antidepresivi ili antiepileptici.

## LITERATURA


1. *Tasker RR, de Carvalho G, Dostrovsky JO.* The history of central pain syndromes with observations concerning pathophysiology and treatment. U: Casey KL, ur. Pain and Central Nervous System Disease: The Central pain Syndromes. New York: Raven Press; 1991, str. 31–58.
2. *Dejerine J, Roussy G.* Le syndrome thalamique. Extract. U: Wilkins RH, Brody IA, ur. The thalamic syndrome. Arch Neurol 1969:20:559–62.
3. *Boivie J.* Central pain and the role of quantitative sensory testing (QST) in research and diagnosis. Eur J Pain 2003;7:339–34.
4. *Craig AD.* Mechanisms of Thalamic Pain. U: Henry JL, Panju A, Yashpal K (Ed). Central Neuropathic Pain: Focus on Poststroke pain. Seattle: IASP Press, 2007, str. 81–97.
5. From Thalamic syndrome to central poststroke pain (uvodnik). J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;61:560–564.
6. *Hao J-X, Xu H-J.* Treatment of a chronic allodynia like response in spinally injured rats: effects of systemically administered excitatory amino acid receptor antagonists. Pain 1996;66:279–86.
7. *McMahon SB, Cafferty WB, Marchand F.* Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators. Exp Neurol 2005;192:444–62.
8. *Rivera C, Voipio J, Thomas-Crusells J i sur.* Mechanism of activity-dependent downregulation of the neuron-specific KCl cotransporter KCC2. J Neurosci 2004;24:4683–91.
9. *Casey KL, Beydoun A, Boivie J i sur.* Laser evoked cerebral potentials and sensory function in patients with central pain. Pain 1996;64:485–91.
10. *Holmgren H, Leijon G, Boivie J i sur.* Central post-stroke pain – somatosensory evoked potentials in relation to location of the lesion and sensory signs. Pain 1990;40:43–52.
11. *Bogousslavsky J, Regli F, Uske A.* Thalamic infarcts: clinical syndromes, etiology and prognosis. Neurology 1988;38:837–48.
12. *Jones AKP, Watabe H, Cunningham VJ, Jones T.* Cerebral decreases in opioid receptor binding in patients with central neuropathic pain measured by (11C)diprenorphine binding and PET. Eur J Pain 2004;8: 479–85.
13. *Seghier ML, Lazeyras F, Vuillmier P, Schnider A, Carota A.* Functional Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging in a Case of Central Poststroke Pain. J Pain 2005;6:208–12.
14. *Vestergaard K, Nielksen J, Andersen G i sur.* Sensory abnormalities in consecutive, unselected patients with central post-stroke pain. Pain 1995;61:177–186.
15. *Wschmahmann JD, Leifer D.* Parietal pseudothalamic pain syndrome. Clinical features and anatomic correlates. Arch Neurol 1992;49:1032–7.
16. *Craig AD.* A new view of pain as a homeostatic emotion. Trends Neurosci 2003;26:303–7.
17. *Craig AD.* A new version of the thalamic disinhibition hypothesis of central pain. Pain Forum 1998;7:1–14.
18. *Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS.* Incidence of central post-stroke pain. Pain 1995;61:187–93.
19. *Leijon G, Boivie J, Johansson I.* Central post-stroke pain – neurological symptoms and pain characteristics. Pain 1989;36:13–25.
20. *Kim JS, Choi-Kwon S.* Sensory sequelae of medullary infarction: differences between lateral and medial medullary syndrome. Stroke 1999; 30:2697–703.

21. *Fitzek S, Baumgartner U, Fitzek C i sur.* Mechanisms and predictors of chronic facial pain in lateral medullary infarction. Ann Neurol 2001; 49:493–500.
22. *Bowsher D.* Central pain: clinical and physiological characteristics. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61:62–9.
23. *Boivie J, Leijon G, Johansson I.* Central post-stroke pain – a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. Pain 1989;37:173–85.
24. *Gamble GE, Barberan E, Laasch HU i sur.* Poststroke shoulder pain: a prospective study of the association and risk factors in 152 patients from a consecutive cohort of 205 patients presenting with stroke. Eur J Pain 2002;6:467–74.
25. *Leijon G, Boivie J.* Central post-stroke pain – a controlled trial of amitryptyline and carbamazepine. Pain 1989;36:27–36.
26. *Lampl C, Yazdi K, Roper C.* Amitriptylline in the prophylaxis of central poststroke pain. Preliminary results of 39 patients in a placebo-controlled, long term study. Stroke 2002;33:3030–2.
27. *Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS.* Lamotrigine for central post-stroke pain: a randomized controlled trial. Neurology 2001;56:184–90.
28. *Siddal PJ, Cousins MJ, Otte A i sur.* Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. Neurology 2006;67:1792–800.
29. *Shimodozono M, Kawahira K, Kamishita T i sur.* Reduction of central post stroke pain with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine. Int J Neurosci 2006;112:1173 – 81.
30. *Gordon A.* Best Practice Guidelines for Treatment of Central Pain after Stroke. U: Henry JL, Panju A, Yashpal K (Ed). Central Neuropathic Pain: Focus on Poststroke pain. Seattle: IASP Press, 2007, str. 267–273.
31. *Leijon G, Boivie J.* Central post-stroke pain: the effect of high and low frequency TENS. Pain 1989;38:187–91.
32. *Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T.* Poststroke pain control by chronic motor stimulation: neurological characteristics predicting favourable response. J Neurosurg 1998;89:585–91.

# INKRETINI U LIJE^ENJU [E]ERNE BOLESTI

## INCRETINS IN THE TREATMENT OF DIABETES

TOMISLAV BULUM, LEA SMIR^I]-DUVNJAK, NIKICA CAR, @ELJKO METELKO*

Deskriptori: [e}erna bolest, tip 2 – patofiziologija, farmakoterapija; Inkretini – fiziologija, analozi i derivati, terapijska upotreba; Peptid 1 sli~an glukagonu – fiziologija, analozi i derivati, terapijska upotreba; Inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozi – fiziologija, analozi i derivati, terapijska upotreba; Inhibitori dipeptidil-peptidaze-4 – terapijska upotreba; Hipoglikemici – terapijska upotreba

Sa`etak. Trenuta~no vi{e od 200 milijuna ljudi u svijetu boluje od {e}erne bolesti, a {e}erna je bolest na {estome mjestu uzroka smrti. Vi{e od 90% oboljelih uklju~uje osobe s tipom 2 {e}erne bolesti koja nastaje kao rezultat nedovoljnog lu~enja inzulina iz beta-stanica gu{tera~e ili zbog rezistencije perifernog tkiva na inzulin. U po~etku lije~enja poma`e promjena `ivotnih navika koja uklju~uje dijabeti~ku prehranu, redovitu tjelovje`bu i kontrolu tjelesne te`ine. U ve}ine bolesnika s vremenom dolazi do pogor{anja glikemije te je indicirano primijeniti lijekove u regulaciji {e}erne bolesti. Unato~ postoje}oj terapiji u ve}ine oboljelih od {e}erne bolesti tipa 2 kontrola glikemije i dalje ne zadovoljava, mjerena glukoliziranim hemoglobinom (HbA1c). Inkretinski mimetici i inhibitori enzima dipeptidil-peptidaza-4 (DPP-IV) nova su skupina lijekova koja je odobrena u lije~enju {e}erne bolesti tipa 2, a koji dovode do zna~ajno bolje regulacije glikemije mjerene glikemijom nata{te i glukoliziranim hemoglobinom. Inkretinski mimetici i inhibitori DPP-IV novi su lijekovi koji }e vjerojatno zna~ajno pridonijeti boljoj regulaciji glikemije u osoba s tipom 2 {e}erne bolesti.

Descriptors: Diabetes mellitus, type 2 – physiopathology, drug therapy; Incretins – physiology, analog and derivatives, therapeutic use; Glucagon-like peptide 1 – physiology, analogs and derivatives, therapeutic use, Gastric inhibitory polypeptide – physiology, analogs and derivatives, therapeutic use; Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors – therapeutic use; Hypoglycemic agents – therapeutic use

Summary. Nowadays, diabetes affects about 200 million people worldwide, and represents the sixth-leading cause of death. Approximately 90 to 95% of those affected have type 2 diabetes, caused by two main mechanisms: insulin deficiency or peripheral insulin resistance. Early in the approach, diabetic patients are encouraged to make healthy lifestyle modifications including changes in diet, exercise patterns, and weight control. However, in most of patients, as the disease progresses, pharmacologic treatment becomes necessary. Despite the many pharmacological treatment modalities currently available, glucose control remains unsatisfactory in the type 2 diabetes population as evidenced by average hemoglobin A1c (HbA1c). The incretin mimetics and DPP-IV inhibitors are the new class of medications available for treating patients with diabetes type 2. The glycemic profiles of patients after administrations of incretin mimetics and DPP-IV inhibitors show improvement in postprandial glucose levels and ultimately in HbA1c. Therefore, incretin mimetics and DPP-IV inhibitors may play a clinically significant role in the treatment of patients with type 2 diabetes.

Lije~ Vjesn 2008;130:195–200

U ve}ine oboljelih od {e}erne bolesti tipa 2 hiperglikemija je posljedica nemogu}nosti inzulinske sekrecije iz beta-stanica gu{tera~e da adekvatno kompenzira rezistenciju perifernog tkiva.[1] Rezultati velike studije UKPDS pokazali su da je iscrpljenje beta-stanica gu{tera~e progresivni fenomen koji obja{njava za{to je tijekom vremena potrebno poja~ati

* Sveu~ili{na klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, Medicinski fakultet Zagreb (Tomislav Bulum, dr. med.; prof. dr. sc. Lea Smir~i}-Duvnjak, dr. med.; prof. dr. sc. Nikica Car, dr. med.; prof. dr. sc. @eljko Metelko, dr. med.)

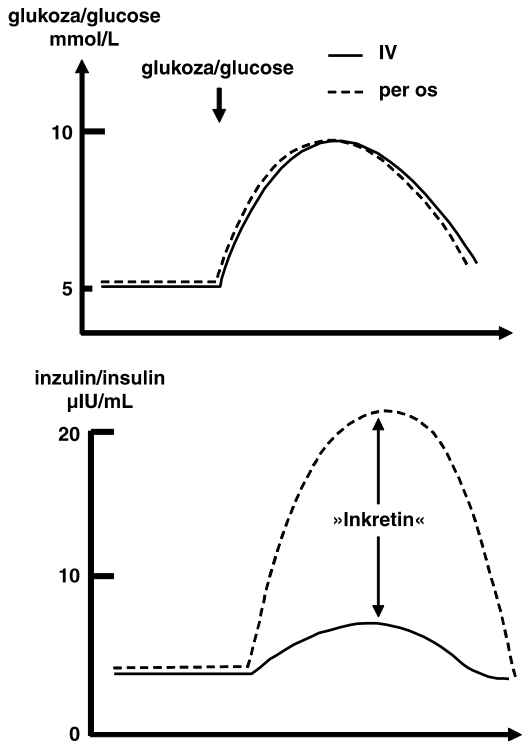
Adresa za dopisivanje: Dr. T. Bulum, Sveu~ili{na klinika Vuk Vrhovac, Dugi dol 4a, 10000 Zagreb, e-mail: tbulum º net.hr

Primljeno 5. velja~e 2008., prihva}eno 24. travnja 2008.

terapiju unato~ postoje}oj terapiji dijetom, metforminom, derivatima sulfonilureje ili inzulinom.[2,3] Metformin je naj~e{}e propisivani lijek prve linije u lije~enju {e}erne bolesti tipa 2 koji je pokazao svoju sigurnost i u~inkovitost u monoterapiji, a i u kombinaciji s ostalim lijekovima, kao i s inzulinom.[4–6] Naj~e{}e kori{tena kombinacija oralnih hipoglikemika u lije~enju {e}erne bolesti tipa 2 je kombinacija metformina i derivata sulfonilureje zbog njihove sigurnosti i u~inkovitosti, kako u monoterapiji tako i u kombinaciji.[4,7–9] Pitanje koju terapiju dati kada kombinacija ovih dvaju lijekova vi{e nije u~inkovita u regulaciji glikemije tema je brojnih debata u modernoj dijabetologiji. Dodatak inzulina ili tiazolidindiona logi~na je opcija, ali oba imaju nuspojavu dobivanja na tjelesnoj te`ini u bolesnika koji su ve}inom ionako pretjerano te{ki ili pretili, a posljednja istra`ivanja upu}uju na to da tiazolidindioni pove}avaju i kardiovaskularni rizik.[7,10–12] U bolesnika s tipom 2 {e}erne bolesti u kojih je tjelesna te`ina vi{e od 40% ve}a od njihove idealne te`ine, 8 puta je pove}an mortalitet.[12] S druge strane, gubitak tjelesne te`ine ima pozitivan u~inak na metabolizam smanjuju}i vrijednost glikemije nata{te i vrijednost HbA1c.[12] Smanjenje tjelesne te`ine tako|er pobolj{ava lipidni status i hipertenziju smanjuju}i tako kardiovaskularni rizik koji je kod osoba koje boluju od {e}erne bolesti povi{en.[12] Unato~ sve ve}em broju lijekova u regulaciji {e}erne bolesti, ve}ina bolesnika i dalje ima nezadovoljavaju}e vrijednosti glikemije. Prema Ameri~kom udru`enju za dijabetes (ADA), od oko 19 milijuna oboljelih od {e}erne bolesti u SAD-u tek tre}ina ima vrijednosti glukoliziranog hemoglobina ispod 7%,[4,13] a neregulirana {e}erna bolest pove}ava rizik od kroni~nih komplikacija uklju~uju}i kardiovaskularne bolesti, retinopatiju, nefropatiju i neuropatiju. Inkretinski mimetici i inhibitori dipeptidil-peptidaze IV nova su vrsta lijekova koji reguliraju glikemiju djeluju}i na vi{e mehanizama i koji zna~ajno sni`avaju vrijednost glikemije nata{te i HbA1c.

## Inkretini

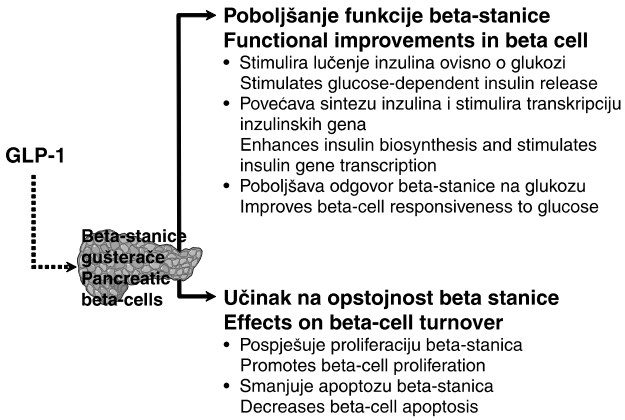
Jo{ 1906. godine Moore je otkrio da se lu~enje inzulina iz gu{tera~e mo`e stimulirati supstancijom koja se nalazi u sluznici dvanaesnika.[14] Godine 1932. La Barre je nazvao te neidentificirane supstancije koje djeluju na regulaciju glikemije inkretini. [15] Trideset godina poslije McIntyre i suradnici pokazali su da supstancije koje se lu~e iz crijeva utje~u na sekreciju inzulina nakon unosa hrane.[16] Nekoliko godina poslije otkriven je polipeptid koji inhibira izlu~ivanje `elu~ane kiseline u eksperimentalnih `ivotinja i nazvan je »gastric inhibitory polypeptide«.[17] Kasnije se pokazalo da je njegov u~inak na inhibiciju lu~enja `elu~ane kiseline slab, a da taj protein mnogo ja~e utje~e na lu~enje inzulina pri povi{enim vrijednostima glikemije, pa je predlo`eno da mu se ime promijeni u »glucose-dependent insulinotropic polypeptide» (inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozi), a danas su u uporabi oba naziva.[18–20] Godine 1983. kloniran je gen koji kodira glukagon, kao i njegov prekursor, proglukagon, te se pokazalo da proglukagon u sebi sadr`ava dvije sekvence peptida sli~nih glukagonu.[21] Proglukagon se u gu{tera~i prevodi u glukagon te jo{ neke peptide koji su biolo{ki neaktivni.[22,23] S druge strane, proglukagon se u L-stanicama crijeva prevodi u »glucagon-like peptide-1« (GLP-1), »glucagon-like peptide-2« (GLP-2) i glicentin.[24–26] GLP-1 ima sna`an inzulinotropni u~inak, dok je GLP-2 regulator rasta tankog crijeva.[27–29] Danas postoje dva glavna inkretinska hormona, GIP i GLP-1, koji su zajedno odgovorni za tzv. inkretinski efekt (slika 1). Inkretinski koncept nastao je nakon opservacije da kod zdravih pojedinaca nakon oralnog



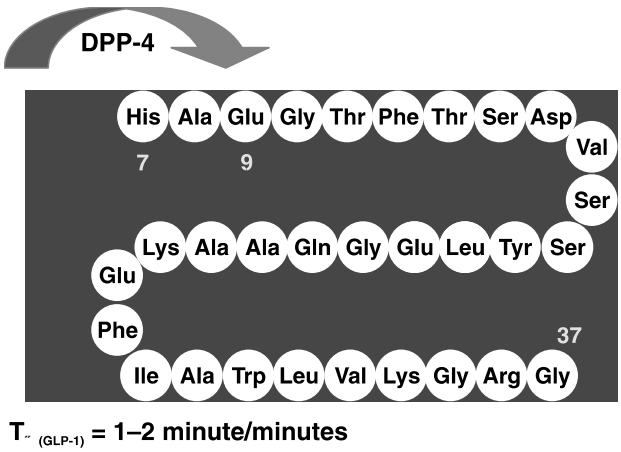

Modificirano prema *Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W.* Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 1986;29:46–52.

Slika 1. *Inkretinski efekt*
Figure 1. *The incretin effect*

unosa glukoze dolazi do zna~ajnog lu~enja inzulina u odnosu na intravenski unos glukoze kada takvog odgovora nema.[29] Za to lu~enje inzulina stimulirano hranom poznato i kao »inkretinski efekt», odgovorna su dva probavna peptida, GIP i GLP-1,[30] a taj efekt je zna~ajno smanjen kod osoba oboljelih od tipa 2 {e}erne bolesti. GIP je 42-aminokiselinski polipeptid koji lu~e endokrine K-stanice smje{tene u dvanaesniku i proksimalnom jejunumu kao odgovor na unos ugljikohidrata, masti i aminokiselina, a masti su najja~i stimulator lu~enja GIP-a.[31,32] GIP poti~e lu~enje inzulina ve`u}i se za specifi~ne receptore smje{tene na membrani beta-stanica.[33] GLP-1 je 30-aminokiselinski peptid s otprilike 50%-tnom homologno{}u s glukagonom kojilu~e L-stanice lokalizirane u distalnom dijelu ileuma i kolonu.[33] GLP-1 se izlu~uje kao odgovor na ingestiju mesa, lipida i ugljikohidrata.[34–36] GLP-1 tako|er djeluje na izlu~ivanje inzulina iz beta-stanica ve`u}i se za specifi~ne membranske receptore, kao i GIP.[33] Me|utim, za razliku od GIP-a, GLP-1 osim {to stimulira lu~enje inzulina iz beta-stanica pove}ava biosintezu inzulina, stimulira rast i proliferaciju beta-stanica, inhibira sekreciju glukagona, inhibira jetrenu produkciju glukagona, usporava motilitet `eluca i stvara osje}aj sitosti te na taj na~in reducira unos hrane[37–45] (slika 2). Istra`ivanja su pokazala da GLP-1 ima i kardioprotektivno i neuroprotektivno djelovanje, {to je tako|er va`no kod osoba koje boluju od {e}erne bolesti.[46–48] Nekoliko studija u kojima je GLP-1 davan u sedmodnevnoj i 6-tjednoj kontinuiranoj infuziji te supkutano 3 tjedna pokazalo je da dolazi do zna~ajnog pobolj{anja glikemije i redukcije glukoliziranog hemoglobina te smanjenja tjelesne te`ine.[49–51] U ispitivanih osoba do{lo je do dvostrukog pove}anja inzulinske osjetljivosti uz pove}anje sekrecije inzulina.[52] Smanjeni inkretinski efekt u




Slika 2. *GLP-1 pobolj{ava funkciju i opstojnost beta-stanice*
Figure 2. *GLP-1 improves beta-cell function and turnover*




Modificirano prema *Vilsbøll T, Agersø H, Krarup T, Holst JJ.* Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:220–224.

Slika 3. *Endogeni GLP-1 brzo razgra|uje enzim DPP-IV*
Figure 3. *Native GLP-1 is rapidly degraded by DPP-IV*

osoba oboljelih od {e}erne bolesti tipa 2 mo`e teoretski biti uzrokovan ili smanjenom sekrecijom, ili poja~anom eliminacijom ili oslabljenim efektom inkretinskih hormona. Oslabljeni u~inak GLP-1 u osoba koje boluju od {e}erne bolesti tipa 2 nakon unosa hrane posljedica je smanjene sekrecije hormona.[53] Kod identi~nih blizanaca, samo onaj koji je imao dijabetes imao je smanjenu sekreciju GLP-1, a i u najbli`e rodbine osobe oboljele od {e}erne bolesti bile su uredne vrijednosti GLP-1 u plazmi.[54,55] Sve to upu}uje na to da poreme}aj lu~enja GLP-1 nije uzrok {e}erne bolesti tipa 2, ve} njezina posljedica. S druge strane, razina GIP-a u plazmi osoba oboljelih od {e}erne bolesti tipa 2 ista je kao i kod zdravih pojedinaca, ali je njegovo oslabljeno djelovanje posljedica postreceptorskog defekta u intracelularnom prijenosu, a smanjeni inzulinotropni efekt GIP-a ustanovljen je i kod najbli`e rodbine oboljelih od {e}erne bolesti tipa 2.[56] Tako genetski uzrokovan postreceptorski defekt mo`e uzrokovati {e}ernu bolest, ali budu}i da je sli~an defekt prona|en u 6 grupa oboljelih od {e}erne bolesti razli~ite etiologije, ~ak oboljelih i od sekundarnog oblika {e}erne bolesti, navedeni defekt nastaje vjerojatno sekundarno kao posljedica metaboli~kih poreme}aja u {e}ernoj bolesti. Zaklju~no, i GLP-1 i GIP imaju va`nu ulogu u patogenezi {e}erne bolesti tipa 2, GLP-1 zbog smanjene sekrecije, a GIP zbog postreceptorskog defekta. U ranoj postprandijalnoj fazi (0–20 min) lu~enje inzulina uzrokuju GLP-1 i GIP podjednako, dok u kasnoj postprandijalnoj fazi (20–120 min) lu~enje inzulina uzrokuje samo GLP-1, dok je utjecaj GIP-a oslabljen jer tada dolazi do prije spomenutog postreceptorskog defekta.[57] S obzirom na to da lu~enje inzulina postprandijalno uzrokuje uglavnom GLP-1 te da on za razliku od GIP-a ima i druge utjecaje na regulaciju glikemije (pove}ava biosintezu inzulina, stimulira rast i proliferaciju beta-stanica, inhibira sekreciju glukagona, inhibira jetrenu produkciju glukagona, usporava motilitet `eluca i stvara osje}aj sitosti), nova terapija temeljena na inkretinskom efektu osniva se uglavnom na GLP-1 ili kombinaciji obaju inkretina, a vrlo rijetko samog GIP-a. Tako|er je va`no re}i da djelovanje inkretina ovisi o razini glikemije u krvi, tako da u stanju hiperglikemije dolazi do njihova poja~anog djelovanja, a pri uspostavljanju normoglikemije i njihova razina u plazmi opada, sprje~avaju}i na taj na~in nastanak hipoglikemije. Lu~enje GLP-1 i GIP-a u tipu 1 {e}erne bolesti je o~uvano.

GLP-1 i GIP u krvi brzo razgra|uje enzim DPP-IV[58] (slika 3). Vrijeme poluraspada GLP-1 je 1 do 2 minute, a GIP-a oko 7 minuta.[59] DPP-IV je prisutan u mnogim tkivima, a njegovom inaktivacijom produljilo bi se djelovanje inkretinâ i njihov u~inak na metabolizam ugljikohidrata.

## Inkretinski mimetici

Inkretinski mimetici su farmakolo{ke supstancije koje imitiraju neka djelovanja endogenih inkretina. Neki od njih djeluju preko receptora, neki su strukturno modificirani peptidi ili konjugirani analozi. Njihova je zna~ajka da su otporni na djelovanje enzima DPP-IV i tako ostvaruju glukoregulaciju i metaboli~ke efekte inkretina.

Eksendin-4 je peptid, prvi put izoliran iz otrova gu{tera *Heloderma suspectum*, koji je strukturalno 50% identi~an GLP-1, i otporan na djelovanje enzima DPP-IV.[60] Zbog njegove otpornosti na enzim DPP-IV poluvrijeme raspada je 26 minuta, za razliku od GLP-1 kojemu je vrijeme poluraspada 1–2 minute.[61] U tri studije AMIGO *(Diabetes Management for Improving Glucose Outcomes)* u kojima je sintetski eksendin-4, eksenatid, davan supkutano dva puta na dan u dozi od 5 i 10 µg osobama sa {e}ernom bole{}u tipa 2 koje su lije~ene ili sulfonilurejom, ili metforminom ili s oba medikamentna, do{lo je do redukcije glukoliziranog hemoglobina za 1%, smanjenja tjelesne te`ine za 4–5 kg, bez zna~ajnih hipoglikemija.[62–64] Eksenatid je tako|er pove}ao proliferaciju i smanjio apoptozu beta-stanica u eksperimentalnih mi{eva.[65,66] Od zabilje`enih nuspojava lije~enja eksenatidom naj~e{}a je bila mu~nina koja se javila u oko 30% bolesnika na po~etku terapije, a uzrokovana je u~inkom GLP-1 na usporavanje motiliteta `eluca, no ta nuspojava tijekom lije~enja kod ve}ine bolesnika nestaje tako da se u 8. tjednu lije~enja tek 8% lije~enih `alilo na mu~ninu.[62–64] Ostale nuspojave (povra}anje, hipoglikemija i dijareja) bile su rijetke. U oko 40% osoba lije~enih eksenatidom javljaju se antitijela, vjerojatno kao rezultat razli~itosti u nekim sekvencama peptida izme|u eksenatida i GLP-1, ali stvaranje antitijela nije utjecalo na tijek lije~enja.[62,63] Eksenatid se izlu~uje putem bubrega, pa je zato u bolesnika sa smanjenom bubre`nom funkcijom (klirens kreatinina <30 mL/min) kontraindicirana njegova primjena. Eksenatid je pod za{ti}enim imenom Byetta od lipnja 2005. godine u uporabi u SAD-u radi regulacije glikemije u bolesnika s tipom 2 {e}erne bolesti koji su nezadovoljavaju}e regulirani primjenom metformina, sulfonilureje ili obaju lijekova. Ordinira

Tablica 1. *Usporedba GLP-1 agonista i inhibitora DPP-IV*
Table 1. *GLP-1 agonists vs DPP-IV inhibitors*

| | Agonisti GLP-1<br>GLP-1 agonists | Inhibitori DPP-IV<br>DPP-IV inhibitors |
|---|---|---|
| Upotreba<br>Administration | injekcija<br>injection | oralno<br>orally available |
| Koncentracija GLP-1<br>GLP-1 concentrations | farmakolo{ka<br>pharmacological | fiziolo{ka<br>physiological |
| Mehanizam djelovanja<br>Mechanisms of action | GLP-1 | GLP-1 + GIP |
| Sekrecija inzulina<br>Insulin secretion | +++ | + |
| Sekrecija glukagona<br>Glucagon secretion | ++ | ++ |
| @elu~ano pra`njenje<br>Gastric emptying | inhibirano<br>inhibited | +/– |
| Gubitak te`ine<br>Weight loss | da<br>yes | ne<br>no |
| Proliferacija beta-stanica<br>Expansion of beta-cell mass | da<br>yes | da<br>yes |
| Mu~nina i povra}anje<br>Nausea and vomiting | da<br>yes | ne<br>no |
| Potencijalno imunogeni<br>Potential immunogenicity | da<br>yes | ne<br>no |

se dva puta na dan supkutano, iako su danas u izradi i dugodjeluju}i preparati eksenatid koji bi se davali jedanput na tjedan.

Liraglutid je analog GLP-1 koji ve`u}i se za albumin, izbjegava razgradnju enzimom DPP-IV i izlu~ivanje bubregom te ima poluvrijeme raspada 10–12 sati.[67,68] To omogu}uje ordiniranje samo jedanput na dan supkutanom primjenom. Studije u kojima je liraglutid davan jedanput na dan u bolesnika sa slabo kontroliranom {e}ernom bole{}u rezultirale su sni`avanjem glukoliziranog hemoglobina za oko 1%, odnosno pokazale su jednaku u~inkovitost u regulaciji glikemije kao i glimepirid i metformin, ali uz lije~enje liraglutidom do{lo je do zna~ajnog smanjenja tjelesne te`ine.[69–71] Kao i eksenatid, liraglutid pobolj{ava funkciju beta-stanica mjereno C-peptidom.[69] Nuspojave lije~enja liraglutidom su rijetke, a uklju~uju gastrointestinalne tegobe u obliku mu~nina i povra}anja, koje se s vremenom smanjuju.[70,71] Tijekom lije~enja liraglutidom ne dolazi do razvoja antitijela, kao {to dolazi kod primjene eksenatida, {to potvr|uje njegovu visoku podudarnost s prirodnim peptidom. [70,71]

## Inhibitori enzima DPP-IV

Alternativni na~in lije~enja inkretinima je upotreba selektivnih inhibitora enzima DPP-IV, koji sprje~avaju razgradnju biolo{kog GLP-1 i produ`avaju njegovo djelovanje. Nakon otkri}a da GLP-1 brzo razgra|uje enzim DPP-IV, po~eli su se razvijati selektivni inhibitori enzima DPP-IV.

Vildagliptin i sitagliptin inhibiraju endogeno djelovanje enzima DPP-IV tijekom 12 sati. Ordinirani oralno u dozi od 100 mg jedanput na dan u lo{e reguliranih osoba s tipom 2 {e}erne bolesti, sami ili u kombinaciji s metforminom, derivatima sulfonilureje te tiazolidindionima, zna~ajno sni`avaju glikemiju nata{te i postprandijalno, snizuju glukolizirani hemoglobin za oko 1%, pove}avaju bazalnu i postprandijalnu koncentraciju GLP-1, smanjuju bazalnu i postprandijalnu razinu glukagona, a ne utje~u na tjelesnu te`inu.[72–79] Vildagliptin i sitagliptin dobro se podnose, a naj~e{}e nuspojave su nazofaringitis i blaga glavobolja. Budu}i da se oba inhibitora enzima DPP-IV izlu~uju putem bubrega, potrebna je korekcija doze ovisno o stupnju bubre`nog o{te}enja na 50 mg ili 25 mg. Vildagliptin i sitagliptin su indicirani u lije~enju osoba s tipom 2 {e}erne bolesti u kombinaciji s naj~e{}e upotrebljavanim oralnim hipoglikemicima – metforminom, tiazolidindionima ili derivatima sulfonilureje. Razina biolo{ki aktivnih inkretina koja se posti`e primjenom inhibitora enzima DPP-IV manja je od razine inkretina koja se posti`e primjenom inkretinskih mimetika. Zato se ve} sada predla`e uz inhibitore DPP-IV ordinirati i supstancije koje bi stimulirale izlu~ivanje inkretina i na taj na~in omogu}ile postizanje `eljene koncentracije endogenih inkretina.[80] Do sada nije bilo studija u kojima su inhibitori DPP-IV ordinirani kao monoterapija. Pokazali su se korisnima kao dodatak postoje}oj terapiji oralnim hipoglikemicima u osoba s kratkim trajanjem {e}erne bolesti. Dvojbena je njihova u~inkovitost u dugotrajnom lije~enju {e}erne bolesti jer se pokazalo da s vremenom slabi lu~enje GLP-1, a dolazi i do slabijeg inzulinskog odgovora i inzulinske osjetljivosti na GLP-1.[81,82] S druge strane, postoje mnogi drugi supstrati na koje djeluje enzim DPP-IV, {to mo`e uzrokovati ne`eljene nuspojave. Osim {to inhibiraju razgradnju GLP-1 i GIP-a, inhibitori enzima DPP-IV produ`uju djelovanje raznih neuropeptida kao {to su hipofizni adenilat ciklaza-aktiviraju}i neuropeptid, neuropeptid Y, supstancija P, ~imbenik otpu{tanja hormona rasta te razni kemokini, ~ime mogu uzrokovati nuspojave kao {to su povi{enje krvnog tlaka, promjenu u upalnim i alergijskim reakcijama.[83] Enzim DPP-IV se tako|er nalazi na membrani T-limfocita u sklopu molekule CD26 i pridonosi aktivaciji i proliferaciji T-limfocita, pa bismo inhibiraju}i enzim DPP-IV, mogli suprimirati imunosni odgovor.[84] Iako su do sada u ljudi zabilje`ene samo gastrointestinalne nuspojave, sigurnost primjene inhibitora DPP-IV kod ljudi pokazat }e budu}nost.

## Zaklju~ak

Za lu~enje inzulina stimulirano hranom, poznato i kao »inkretinski efekt», odgovorna su dva probavna peptida, GIP i GLP-1. Osobe s {e}ernom bole{}u tipa 2 imaju oslabljen inkretinski efekt zbog nedovoljne sekrecije GLP-1 odnosno smanjenog u~inka GIP-a. Smanjeno izlu~ivanje odnosno djelovanje inkretina nastaje sekundarno kao posljedica metaboli~kih poreme}aja u {e}ernoj bolesti tipa 2. Za razliku od zdravih pojedinaca u kojih oba inkretina pridonose podjednako inkretinskom efektu, u osoba koje boluju od {e}erne bolesti tipa 2 u~inak GIP-a je zna~ajno umanjen u odnosu na GLP-1. Oba inkretina podlije`u brzoj razgradnji preko enzima dipeptidil-peptidaza IV. U zadnjem desetlje}u razvijaju se inkretinski mimetici koji imitiraju djelovanje endogenih inkretina i inhibitori DPP-IV koji produ`uju vrijeme djelovanja endogenih inkretina. Ve}ina inkretinskih mimetika opona{a djelovanje ponajprije GLP-1 jer je njegov u~inak u regulaciji glikemije mnogo ja~i od u~inka GIP-a u osoba s tipom 2 {e}erne bolesti. Ti medikamenti pobolj{avaju glikemiju djeluju}i putem vi{e mehanizama, ne uzrokuju}i hipoglikemije, a inkretinski mimetici uzrokuju i zna~ajni gubitak tjelesne te`ine i obnavljanje beta-stanica gu{tera~e. Dobro se podnose, mu~nina i povra}anje su naj~e{}e nuspojave, a za sada se rabe kao dodatak postoje}im hipoglikemicima u lije~enju {e}erne bolesti tipa 2. Sigurno je da terapija inkretinskim mimeticima i inhibitorima DPP-IV ima mnogo prednosti pred postoje}im lijekovima i zna~i velik napredak u lije~enju osoba s tipom 2 {e}erne bolesti. Me|utim, zbog mogu}ih ne`eljenih djelovanja na imunosni i endokrini sustav i kratkog vremena primjene u klini~koj praksi, nu`na su daljnja, prospektivna istra`ivanja njihove u~inkovitosti u lije~enju {e}erne bolesti tipa 2.

## LITERATURA


1. *Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE.* The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest 1999;104:787–94.
2. *UK Prospective Diabetes Study Group.* UK Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. Diabetes 1995;44:1249–58.
3. *UK Prospective Diabetes Study Group.* Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in subjects with type 2 diabetes. Lancet 1998;352:837–53.
4. *Koro CM, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO.* Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:17–20.
5. *Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS.* Racial and ethnic differences in glycemic control of adults with type 2 diabetes. Diabetes Care 1999;22:403–8.
6. *Inzucchi SE.* Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. JAMA 2002;287:360–72.
7. *DeFronzo RA.* Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 1999;131:281–303.
8. *Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR.* Metformin: an update. Ann Intern Med 2002;137:25–33.
9. *Nathan DM.* Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2002;347:1342–48.
10. *Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J.* Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003;26:3080–6.
11. *Dailey GE, Noor MA, Park JS, Bruce S, Fiedorek FT.* Glycemic control with glyburide/metformin tablets in combination with rosiglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial. Am J Med 2004;116:223–9.
12. *Maggio CA, Pi-Sunyer FX.* Obesity and type 2 diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am 2003;32:805–22.
13. *Saydan SH, Fradkin J, Cowie CC.* Poor control of risk factors for cardiovascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. JAMA 2004;291:335–42.
14. *Moore B, Edie ES, Abram JH.* On the treatment of diabetes mellitus by acid extracts of duodenal mucosa membrane. Biochem J 1906;28–38.
15. *La Barre J.* Sur les possibilites d'un traitement du diabetes par l'incretin. Bull Acad R Med Belg 1932;12:620–34.
16. *Mcintyre N, Turner DS, Holdsworth CD.* New interpretation of oral glucose tolerance. Lancet 1964;2:20–1.
17. *Brown JC, Mutt V, Pederson RA.* Further purification of a polypeptide demonstrating enterogastrone activity. J Physiol–London 1970;209:57–64.
18. *Dupre J, Ross SA, Watson D, Brown JC.* Stimulation of insulin-secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. J Clin Endocrinol Metab 1973;37:826–8.
19. *Andersen DK, Elahi D, Brown JC, Tobin JD, Andres R.* Oral glucose augmentation of insulin-secretion – interactions of gastric inhibitory polypeptide with ambient glucose and insulin levels. J Clin Invest 1978; 62:152–61.
20. *Elahi D, Andersen DK, Brown JC i sur.* Pancreatic alpha-cell and beta-cell responses to GIP infusion in normal man. Amer J Physiol 1979;237: E185–91.
21. *Bell GI, Sanchez PR, Laybourn PJ, Najarian RC.* Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene. Nature 1983;304:368–71.
22. *Mojsov S, Heinrich G, Wilson IB, Ravazzola M, Orci L, Habener JF.* Preproglucagon gene-expression in pancreas and intestine diversifies at the level of posttranslational processing. J Biol Chem 1986;261:11880–9.
23. *Orskov C, Andreasen J, Holst JJ.* All products of proglucagon are elevated in plasma from uremic patients. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74:379–84.
24. *Orskov C, Bersani M, Johnsen AH, Hojrup P, Holst JJ.* Complete sequences of glucagon-like peptide-1 from human and pig small intestine. J Biol Chem 1989;264:12826–9.
25. *Thim L, Moody AJ.* The primary structure of porcine glicentin (proglucagon). Reg Pept 1981;2:139–50.
26. *Drucker DJ.* Glucagon-like peptide 2. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:1759–64.
27. *Creutzfeldt W, Ebert R.* New developments in the incretin concept. Diabetologia 1985;28:565–73.
28. *Creutzfeldt W, Nauck M.* Gut hormones and diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev 1992;8:149–77.
29. *Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR.* Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. Lancet 1987;2:1300–4.
30. *Fehmann HC, Goke R, Goke B.* Glucagon-like peptide-1 (7-37)/(7-36) amide is a new incretin. Mol Cell Endocrinol 1992;85:C39–44.
31. *Miyawaki K, Yamada Y, Ban N i sur.* Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. Nat Med 2002;8:738–42.
32. *Yip RG, Boylan MO, Kieffer TJ, Wolfe MM.* Functional GIP receptors are present on adipocytes. Endocrinology 1998;139:4004–7.
33. *Elliott RM, Morgan LM, Tredger JA, Deacon S, Wright J, Marks V.* Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. J Endocrinol 1993;138: 159–66.
34. *Gromada J, Holst JJ, Rorsman P.* Cellular regulation of islet hormone secretion by the incretin hormone glucagon-like peptide 1. Pflugers Arch 1998;435:583–94.
35. *Fehmann HC, Goke R, Goke B.* Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. Endocr Rev 1995;16:390–410.
36. *Stoffers DA, Kieffer TJ, Hussain MA i sur.* Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. Diabetes 2000;49:741–48.
37. *Hvidberg A, Nielsen MT, Hilsted J, Oskov C, Holst JJ.* Effect of glucagon-like peptide-1 (proglucagon 78-107-amide) on hepatic glucose production in healthy man. Metabolism 1994;43:104–8.
38. *Larsson H, Holst JJ, Ahren B.* Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic glucose production indirectly through insulin and glucagon in humans. Acta Physiol Scand 1997;160:413–22.
39. *Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ.* Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. Dig Dis Sci 1993;38:665–73.
40. *Willms B, Werner J, Holst JJ, Oskov C, Creutzfeldt W, Nauck MA.* Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36) amide in type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:327–32.
41. *Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ.* Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. J Clin Invest 1998;101: 515–20.
42. *Gutzwiller JP, Drewe J, Goke B i sur.* Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology 1999;276:R1541–44.
43. *Edwards CMB, Todd JF, Mahmoudi M i sur.* Glucagon-like peptide 1 has a physiological role in the control of postprandial glucose in humans – Studies with the antagonist exendin 9-39. Diabetes 1999;48:86–93.
44. *Scrocchi LA, Brown TJ, MaClusky N i sur.* Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. Nat Med 1996;2:1254–8.
45. *Miyawaki K, Yamada Y, Yano H i sur.* Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: a study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:14843–7.
46. *Nikolaidis LA, Elahi D, Shen YT, Shannon RP.* Active metabolite of GLP-1 mediates myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005;289:H2401–8.
47. *Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP.* Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. J Card Fail 2006; 12: 694–9.
48. *Perry T, Holloway HW, Weerasuriya A i sur.* Evidence of GLP-1-mediated neuroprotection in an animal model of pyridoxine-induced peripheral sensory neuropathy. Exp Neurol 2007;203:293–301.
49. *Larsen J, Hylleberg B, Ng K, Damsbo P.* Glucagon-like peptide-1 infusion must be maintained for 24 h/day to obtain acceptable glycemia in type 2 diabetic patients who are poorly controlled on sulphonylurea treatment. Diabetes Care 2001;24:1416–21.
50. *Todd JF, Edwars CM, Ghatei MA, Mather HM, Bloom SR.* Subcutaneous glucagon-like peptide-1 improves postprandial glycaemic control over a 3-week period in patients with early type 2 diabetes. Clin Sci (Lond) 1998;95:325–9.
51. *Meneilly GS, Greig N, Tildesley H, Habener JF, Egan JM, Elahi D.* Effects of 3 months of continuous subcutaneous administration of glucagon-like peptide 1 in eldery patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2003;26:2835–41.
52. *Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ.* Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. Lancet 2002;359:824–30.
53. *Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ.* Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects. Reg Pept 2003;114:115–21.
54. *Ahren B, Larsson H, Holst JJ.* Reduced gastric inhibitory polypeptide but normal glucagon-like peptide 1 response to oral glucose in postmenopausal women with impaired glucose tolerance. Eur J Endocrinol 1997;137:127–31.
55. *Porte D.* Banting lecture 1990. Beta-cells in type 2 diabetes mellitus: Diabetes 1991;40:166–80.
56. *Gromada J, Rorsman P, Dissing S, Wulff BS.* Stimulation of cloned human glucagon-like peptide 1 receptor expressed in HEK 293 cells induces cAMP-dependent activation of calcium-induced calcium release. FEBS Lett 1995;373:182–6.

57. *Gromada J, Dissing S, Bokvist K i sur.* Glucagon-like peptide 1 increases cytoplasmic calcium in insulin-secreting beta TC3-cells by enhancement of intracellular calcium mobilization. Diabetes 1995;44:767–74.
58. *Mentlein R.* Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)-role in the inactivation of regulatory peptides. Reg Pept 1999;85:9–24.
59. *Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ.* Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:952–7.
60. *Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP.* Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from Heloderma suspectum venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. J Biol Chem 1992;267:7402–5.
61. *Edwards CM, Stanley SA, Davis R i sur.* Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001;281:E155–61.
62. *Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD.* Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27: 2628–35.
63. *DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD.* Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28:1092–100.
64. *Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J i sur.* Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care 2005;28: 1083–91.
65. *Tourrel C, Bailbe D, Lacorne M, Meile MJ, Kergoat M, Portha B.* Persistent improvement of type 2 diabetes in the Goto-Kakizaki rat model by expansion of the beta-cell mass during the prediabetic period with glucagon-like peptide-1 or exendin-4. Diabetes 2002;51:1443–52.
66. *Wang Q, Brubaker PL.* Glucagon-like peptide-1 treatment delays the onset of diabetes in 8-week-old db/db mice. Diabetologia 2002;45:1263–73.
67. *Agerso H, Jensen LB, Elbrond B, Rolan P, Zdravkovic M.* The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivate, in healthy men. Diabetologia 2002;45: 195–202.
68. *Juhl CB, Hollingdal M, Sturis J i sur.* Bedtime administration of NN2211, a long-acting GLP-1 derivate, substantially reduces fasting and postprandial glycemia in type 2 diabetes. Diabetes 2002;51:424–9.
69. *Degn KB, Juhl CB, Sturis J i sur.* One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivate liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and $\alpha$- and $\beta$-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. Diabetes 2004; 53:1187–94.
70. *Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, Matthews DR.* Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. Diabetes Care 2004;27:1335–42.
71. *Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, An B, Santiago O.* Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with type 2 diabetes. Diabet Med 2005;22:1016–23.
72. *Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson P, Svensson M, Holmes D, Schweizer A.* Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2078–84.
73. *Bergman AJ, Stevens C, Zhou Y i sur.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. Clin Ther 2006;28:55–72.
74. *Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H.* Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2006;49:2564–71.
75. *Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P.* Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Clin Ther 2006;28:1556–68.
76. *Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP.* Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab 2007;9:194–205.
77. *Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S.* Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2007;76:132–8.
78. *Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A.* Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. Diabetes Care 2007;30:217–23.
79. *Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garner AJ.* Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care 2007; 30:890–95.
80. *Furman B, Pyne N.* Modulation of cyclic nucleotides and cyclic nucleotide phosphodiesterases in pancreatic islet beta-cells and intestinal L-cells as targets for treating diabetes mellitus. Curr Opin Investig Drugs 2006;7:898–905.
81. *Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ.* Determinants of the effectiveness of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3853–60.
82. *Kjemsl L, Holst JJ, Volund A, Madsbad S.* The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and non-diabetic subjects. Diabetes 2003;52:380–6.
83. *Mentlein R.* Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)-role in the inactivation of regulatory peptides. Regul Pept 1999;85:9–24.
84. *Fleischer B.* CD26: a surface protease involved in T-cell activation. Immunol Today 1994;15:180–4.

* * *

# Vijesti
# News

Hrvatsko dru{tvo za klini~ku psihijatriju HLZ-a
Hrvatska udruga za Alzheimerovu bolest
Hrvatsko dru{tvo za neuroznanost

*organiziraju*

4. HRVATSKI KONGRES O ALZHEIMEROVOJ BOLESTI
s me|unarodnim sudjelovanjem

*Otok Sv. Andrije, Hotel Istra, Rovinj*
*8. – 11. listopada 2008.*

*Kontakt osoba:* Ljubica Grbi}; Studio Hrg d.o.o.
tel.: +385 1 6110 449, fax: +385 1 6110 452
e-mail: kongres º studiohrg.hr

# INDIKACIJE ZA TONZILEKTOMIJU U DJECE DO 16 GODINA U KLINICI ZA OTORINOLARINGOLOGIJU I KIRURGIJU GLAVE I VRATA KB »SESTRE MILOSRDNICE«

## INDICATIONS FOR TONSILLECTOMY IN CHILDREN AGED UNDER 16 YEARS IN ENT DEPARTMENT OF SESTRE MILOSRDNICE CLINICAL HOSPITAL

SINI[A STEVANOVI], IVANA ARAS, TOMISLAV BAUDOIN, PETAR DRVI[*

Deskriptori: Tonzilektomija – statistika i broj~ani podaci; Tonzilitis – kirurgija; Tonzila – patologija, kirurgija

Sa`etak. Cilj studije: istra`iti u~estalost indikacija za tonzilektomiju u ORL klinici KB »Sestre milosrdnice«, raspodjelu prema dobi pacijenata, spolu. Prikazati povijest tonzilektomija. Metode: retrospektivna studija, podaci su dobiveni ciljanim pregledom anamneza i klini~kog statusa operirane djece. Rezultati: u devetogodi{njem razdoblju 1995.–2003. ukupan broj operacija bio je 4704, mu{ke djece 2527, `enske 2177, tonzilektomija je bilo 2692, adenoidektomija 2011, 1 tonzilektomija »a chaud«. Naj~e{}a indikacija za tonzilektomiju bila je recidiviraju}i tonzilitis (72%), slijede adenotonzilarna hiperplazija (13%), kroni~ni tonzilitis (12%), fokaloze (1%) i peritonzilarni apsces (2%). Raspodjela po operateru: 80% operacija napravili su specijalisti ORL, 20% specijalizanti. Raspodjela po dobi pacijenta: naj~e{}e se navedene operacije rade u dobi od 4 godine (oko 800 pacijenata). Zaklju~ak: naj~e{}a indikacija za tonzilektomiju prema ovoj studiji je recidiviraju}i tonzilitis. Indikacije za tonzilektomiju su jasno odre|ene i treba ih slijediti.

Descriptors: Tonsillectomy – statistics and numerical data; Tonsillitis – surgery; Tonsil – pathology, surgery

Summary. Aim of the study: To study frequency and type of indications for tonsillectomy in ENT Department of »Sestre milosrdnice« Clinical Hospital, distribution of operations according to the age and sex of the patients. To present history of tonsillectomies. Methods: Retrospective study, information collected by clinical documentation review (anamnesis, physical findings). Results: In the nine-year period 1995 – 2003 the total number of operations was 4704, 2527 male, 2177 female patients. There were 2692 tonsillectomies, 2011 adenotomies and 1 tonsillectomy »a chaud«. The most frequent indication for tonsillectomy was recurrent tonsillitis (72%), followed by adenotonsillar hypertrophy (13%), chronic tonsillitis (12%), focaloses (1%) and peritonsillar abscess (2%). Distribution according to the surgeon: 80% of the operations were performed by specialists, 20% by residents. According to the age of patient: operations were most often performed at the age of 4 (800 patients). Conclusion: According to this study the most frequent indication for tonsillectomy was recurrent tonsillitis. Indications for tonsillectomy are clearly defined and as such should be followed.

Lije~ Vjesn 2008;130:201–204

Tegobe vezane uz bolesti tonzila i adenoida svrstavaju se me|u naj~e{}e zdravstvene probleme u op}oj populaciji i me|u naj~e{}e razloge posjeta lije~niku u primarnoj zdravstvenoj za{titi. Unato~ tomu {to je broj tonzilektomija i adenoidektomija zadnjih desetlje}a u padu, te dvije operacije ostaju naj~e{}a operacija u djece u SAD-u i svijetu.[1] Operaciju je potrebno u~initi po strogo postavljenoj indikaciji da bi i uspjeh operacije bio bolji. U svom enciklopedijskom remek-djelu »Otorinolaringologija« jedan od najve}ih hrvatskih lije~nika, otorinolaringolog prof. dr. Ante [ercer navodi: »pravo je ~udo kako je te{ko prosuditi uspjehe kod operacije koja je tako ~esta« i »...uklanjanje tonzila i kod djeteta i kod odrasla ~ovjeka je ozbiljan zahvat, i to ne samo zbog eventualnih neposrednih posljedica nego i zbog posljedica koje se mogu pojaviti poslije operacije pa i vi{e mjeseci ili vi{e godina nakon operacije« te »malo ima podru~ja u otorinolaringologiji u kojima bi se toliko isticala problematika u fiziologiji i u patologiji, a osobito u terapiji kao na podru~ju bolesti tonzila. To nije nikakvo ~udo; ta svaki stru~njak raspola`e iskustvom od nekoliko stotina ili i nekoliko tisu}a tonzilektomija pa dr`i da je pozvan da iska`e svoje mi{ljenje o pravoj vrijednosti ili o bezvrijednosti te operacije. O uspjesima ili neuspjesima ili, bolje, o korisnosti ili {tetnosti tonzilektomije mo`e, me|utim, govoriti tek onaj stru~njak koji raspola`e neprekidnim iskustvom – ne od nekoliko godina, nego od nekoliko decenija.«[2]

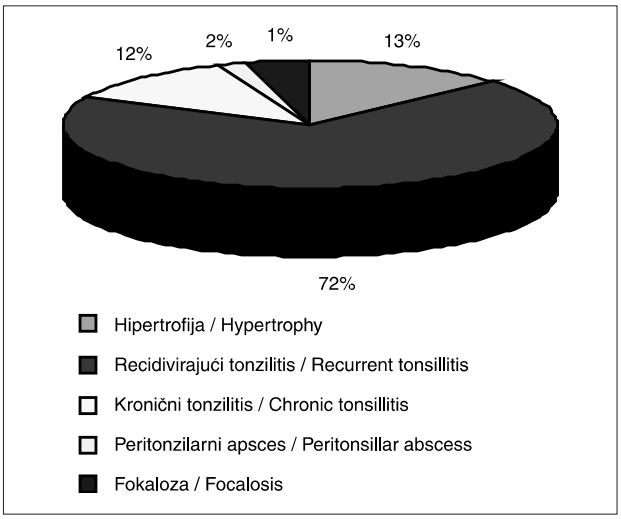
U~inak adenotonzilektomije na ukupni imunosni integritet je minimalan. Pojedine studije koje su opisivale smanjenu produkciju nazofaringalnog imunoglobulina A na polio-vakcinu nakon adenoidektomije ili pove}ana u~estalost Hodgkinove bolesti nakon tonzilektomije i adenoidektomije nisu bile statisti~ki zna~ajne.[1]

Po~etkom 20. stolje}a tonzilektomije su bile najpopularnija operacija za lije~enje raznih respiratornih i sistemskih bolesti.[3] Broj tonzilektomija po~eo se smanjivati upotrebom antibiotika i kriti~kim pristupom u odluci o tonzilektomiji i adenoidektomiji. Prije 40 godina godi{nje je u SAD-u u~inje-

* ORL odjel OB Virovitica (Sini{a Stevanovi}, dr. med.), Poliklinika SUVAG, Zagreb (Ivana Aras, dr. med.), Klinika za ORL i kirurgiju glave i vrata KB »Sestre milosrdnice«, Zagreb (doc. dr. sc. Tomislav Baudoin, dr. med.; mr. sc. Petar Drvi{, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. S. Stevanovi}, ORL odjel OB Virovitica, Lj. Gaja 21, 33000 Virovitica, e-mail: sinisa.stevanovic @ vt.htnet.hr

Primljeno 22. sije~nja 2007., prihva}eno 8. lipnja 2008.




Slika 1. *Indikacije za tonzilektomiju*
Figure 1. *Indications for tonsillectomy*

no oko 2 milijuna tonzilektomija i adenoidektomija, danas je taj broj prepolovljen unato~ tomu {to se nisu mnogo promijenile indikacije i komplikacije vezane uz tu operaciju.

Cornelius Celsus, u prvom stolje}u u Rimu je bio prvi koji je opisao slijepo odstranjenje tonzila prstima.[4, 5, 6] Paré (1564) i Scultetus (1655) odstranjivali su oboljele dijelove tonzila. Drugi su autori rabili instrumente poput giljotine za uvulektomije i iz njih su proiza{li sli~ni instrumenti koji su se rabili za tonzilektomije. Tijekom 18. i 19. stolje}a upotrebljavani su instrumenti koji su prete~a dana{njih instrumenata koji se rabe za tonzilektomiju.

Meyer je 1858. opisao odstranjenje adenoidnih vegetacija i potvrdio njihovu klini~ku va`nost, a 1867. je konstruirao prstenasti no` za odstranjenje vegetacija koje blokiraju nazofarinks u pacijenata s oslabljenim sluhom i ote`anim disanjem na nos.

Danas se operacije rade u op}oj endotrahealnoj anesteziji, a operativna tehnika uklju~uje hvatanje tonzile, povla~enje prema medijanoj ravnini, inciziju sluznice, identifikaciju tonzilarne kapsule i odstranjenje pa`ljivom manipulacijom. Tonzilarne se lo`e tamponiraju, a hemostaza se posti`e elektrokauterizacijom, rijetko je kada potrebno postavljanje ligatura. U kirurgiji se upotrebljavaju laser, elektrokauterizacija, ultrazvu~na tehnologija i radiofrekvencijski instrumenti, ali »hladna« tehnika no`em i {karama ostaje ve} desetlje}ima zlatni standard.

Cilj je ove studije prikazati indikacije u Klinici za ORL i kirurgiju glave i vrata KB »Sestre milosrdnice« u razdoblju od 1995. do 2003. godine te usporediti sa smjernicama Ministarstva zdravstva RH i podacima iz literature.

## Metode

Studija je retrospektivna, podaci su dobiveni ciljanim pregledom anamneza i klini~kog statusa operirane djece. Izabrane su povijesti bolesti djece operirane zbog bolesti tonzila i vegetacija i njihovih komplikacija u Klinici za ORL i kirurgiju glave i vrata KB »Sestre milosrdnice« u devetogodi{njem razdoblju od po~etka 1995. do kraja 2003. godine.

## Rezultati

U devetogodi{njem razdoblju od po~etka 1995. do kraja 2003. godine bile su ukupno 4704 operacije. Od ukupnog broja mu{ke djece bilo je 2527, `enske 2177.

Od ukupnog broja operacija tonzilektomija je bilo 2692, adenoidektomija 2011, jedna tonzilektomija »a chaud«.

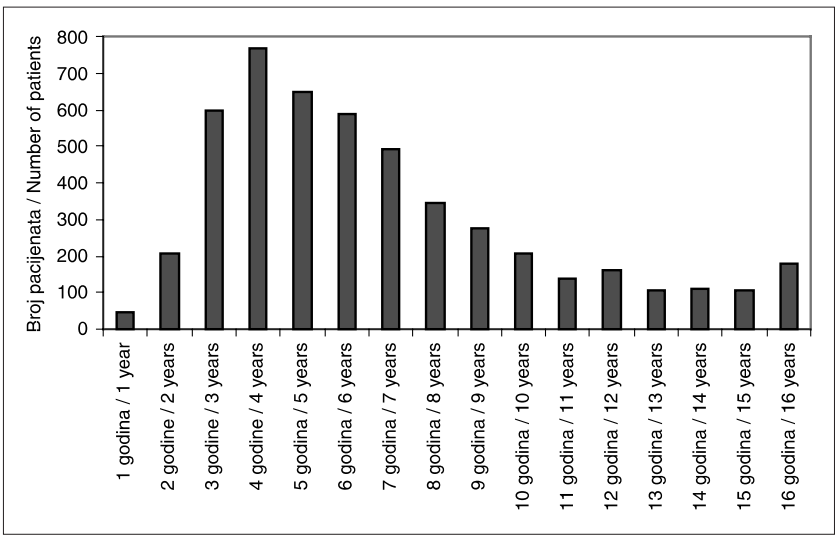
Naj~e{}a indikacija za tonzilektomiju bio je recidiviraju}i tonzilitis (72%), slijede adenotonzilarna hiperplazija (13%), kroni~ni tonzilitis (12%), fokaloze (1%) i peritonzilarni apsces (2%). (slika 1).

Raspodjela po operateru: 80% operacija napravili su specijalisti ORL, 20% specijalizanti.

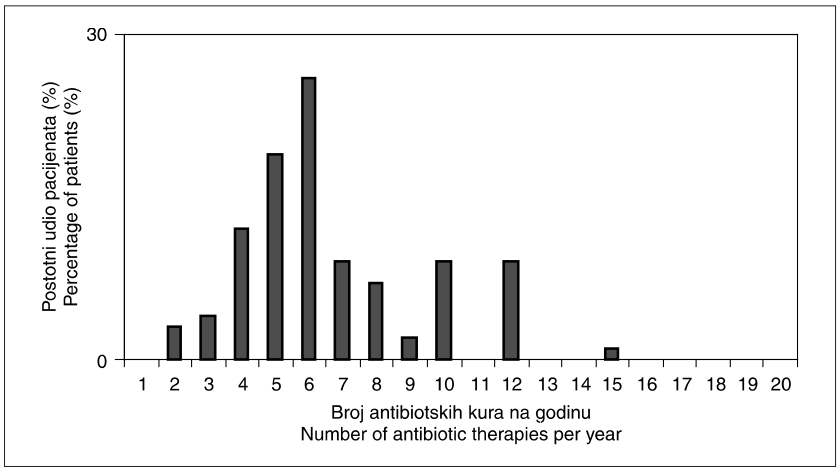
Raspodjela po dobi pacijenta: naj~e{}e se navedene operacije rade u dobi od 4 godine (oko 800 pacijenata) (slika 2).

»Fokaloze« su bile navedene kao indikacija za operaciju u pedesetak slu~ajeva. Naj~e{}a indikacija (70%) svih fokaloza bio je povi{en antistreptolizinski titar, vrijednosti su bile od 320 do 5120 IJ/ml. Alopecija je bila indikacija u desetak posto slu~ajeva fokaloza, a u manjem postotku ostale indikacije: vitiligo, artralgije, kroni~na kolinergi~ka urtikarija, psorijaza, neurodermatitis, juvenilni kroni~ni artritis i miokarditis.

Promatrana je i u~estalost antibiotske terapije prema broju antibiotskih kura godi{nje. Taj broj bio je od 1 do ~ak 20 antibiotskih kura na godinu. Naj~e{}i broj antibiotskih kura na godinu bio je oko 6 (slika 3).




Slika 2. *Raspodjela po dobi pacijenata*
Figure 2. *Distribution by age of patients*




Slika 3. *U~estalost uporabe antibiotika*
Figure 3. *Frequency of use of antibiotics*

## Rasprava i zaklju~ci

Prema smjernicama Ameri~ke udruge za otolaringologiju i kirurgiju glave i vrata i podacima iz literature apsolutne indikacije za adenotonzilektomiju su 1. tonzile i vegetacije koje uzrokuju opstruktivne apneje u snu ili cor pulmonale, 2. opstruktivne tonzile koje ne reagiraju na antimikrobnu terapiju i uzrokuju zaostajanje u rastu, 3. sumnja na malignu bolest tonzila ili adenoida, 4. trajna ili rekuriraju}a tonzilarna hemoragija povezana s akutnim faringotonzilitisom ili tonzilarnom hipertrofijom.[1, 21]

Relativne indikacije su 1. u~estali rekuriraju}i akutni tonzilitisi, 2. kroni~ni tonzilitis, 3. opstruktivne tonzile i 4. peritonzilarni apsces.

Stru~na skupina Ministarstva zdravstva RH izradila je klini~ke smjernice za indikacije za tonzilektomije.[19]

Apsolutne indikacije: 1. trajni znakovi opstrukcije di{noga puta, 2. ponavljan tonzilitis – 7 upala na godinu, 5 upala na godinu tijekom 2 godine ili 3 upale na godinu tijekom 3 godine, 3. ponavljan peritonzilarni apsces, 4. opstruktivna apneja u spavanju, 5. sumnja na maligne promjene u tonzilama.

Relativne indikacije: 1. kroni~ni tonzilitis nakon neuspjeha konzervativnog lije~enja, 2. stanje kroni~nog asimptomatskog klicono{e β-hemoliti~kog streptokoka grupe A.

Trajni znakovi opstrukcije di{nog puta nastaju zbog hiperplazije adenoidnog i tonzilarnog tkiva. Trajni znakovi opstrukcije di{nog puta su primarni uzrok poreme}aja disanja tijekom sna. Najbla`i oblik poreme}aja disanja tijekom sna je tzv. sindrom opstrukcije gornjega di{nog puta. Kod pacijenata s ja~e izra`enom opstrukcijom mo`e se razviti sindrom opstruktivne hipopneje ili sindrom opstruktivne apneje. Polisomnografijom se objektivno dokazuje sindrom opstruktivne apneje – od 5 do 10 epizoda apneje ili hipopneje na sat upu}uje na taj sindrom u odraslih, ali ne postoji usugla{enost oko kriterija za dokazivanje sindroma u djece.[7, 8] U ve}ini slu~ajeva indikacija za operaciju postavlja se na temelju anamneze i fizikalnog pregleda. Najte`i slu~ajevi opstrukcije mogu rezultirati s cor pulmonale, hipertrofijom desnog ventrikula, kongestivnim zatajenjem srca, alveolarnom hipoventilacijom, pulmonalnom hipertenzijom, plu}nim edemom, zaostajanjem u rastu, rizikom od trajnog neurologijskog o{te}enja i smrti.

Tonzilektomija je bila popularna desetlje}ima kao postupak prevencije infekcija. Klini~ka ispitivanja provedena po~etkom pro{log stolje}a pokazivala su da tonzilektomija smanjuje recidiviranje infekcija tonzila. Me|utim, ve}ina tih istra`ivanja bila je neprikladna jer nije postojao slu~ajan odabir pacijenata, pouzdanost roditelja za postoperacijske podatke i nisu provedene pravilne statisti~ke analize.[8]

Krajem pro{log stolje}a provedene su studije bez navedenih nedostataka, najzna~ajnije su studije koje su proveli Paradise i sur.[10, 11] U tim studijama upala `drijela je definirana: tjelesna temperatura iznad 38,5 °C, vratna limfadenopatija ve}a od 2 cm, prisutnost tonzilarnog eksudata ili pozitivna kultura β-hemoliti~kog streptokoka grupe A. Pacijenti su uklju~eni samo ako su imali dokumentirano sedam upala `drijela na godinu, pet upala `drijela na godinu tijekom dvije godine ili 3 upale `drijela na godinu tijekom tri godine.

Istra`ivanja su pokazala malu prednost tonzilektomije u odnosu na konzervativnu terapiju u djece s recidiviraju}im tonzilitisima. Istra`iva~i su zaklju~ili da se odluka o operaciji mora donijeti promatraju}i rizike, sklonosti, strah pacijenata i roditelja, izostanak iz {kole zbog bolesti, dostupnost zdravstvenih ustanova i tro{ak lije~enja.[10]

Prema studiji iz 1998. u kojoj je retrospektivnom analizom promatrana u~inkovitost tonzilektomija u lije~enju recidiviraju}ih upala `drijela u odraslih utvr|eno je da rana tonzilektomija mo`e pobolj{ati zadovoljstvo, zdravlje i kvalitetu `ivota pacijenata koji boluju od recidiviraju}ih upala `drijela.[11] U randomiziranoj kontroliranoj studiji objavljenoj u BMJ u o`ujku 2007. tonzilektomija je u~inkovit na~in lije~enja u odraslih s dokumentiranim recidiviraju}im faringitisima.[22]

Postoje i kontrolirane studije koje pokazuju da tonzilektomije i adenotonzilektomije nisu u~inkovite u lije~enju recidiviraju}ih tonzilitisa, da se u~estalost respiratornih infekcija smanjuje neovisno o tome je li operacija u~injena ili nije i da adenotonzilektomije imaju malen u~inak na smanjenje epizoda faringitisa i ne opravdavaju mogu}e rizike, morbiditet i tro{ak operacije.[23, 24, 25]

Peritonzilarni apsces je prije smatran komplikacijom tonzilitisa, danas se zna da peritonzilarni apsces nastaje sekundarno infekcijom peritonzilarnih malih `lijezda slinovnica (Weberovih `lijezda) smje{tenih izme|u tonzilarne kapsule i mi{i}a tonzilarne lo`e.[1]

Jedna epizoda peritonzilarnog apscesa mo`e se lije~iti incizijom i drena`om ili aspiracijom.[12, 13] U~estalost recidiviranja peritonzilarnog apscesa je od 10% do 15% pa se mo`e smatrati da jedna epizoda peritonzilarnog apscesa nije indikacija za tonzilektomiju.[14, 8]

Tonzilektomija je indicirana kod asimetrije tonzila i sumnje na maligne promjene u tonzilama, ali samo u pacijenata kod kojih postoje i drugi simptomi koji sugeriraju da se radi

o malignoj bolesti. Incidencija malignih bolesti u tonzilama je niska, osobito u djece.[15, 16]

U na{oj studiji kao indikacija za tonzilektomiju bilo je navedeno pedesetak takozvanih fokaloza. Kotschau je 1972. definirao fokus kao lokalnu, upalnu i povremeno djeluju}u anatomsku promjenu u usnoj {upljini koja mo`e uzrokovati morfolo{ke i patolo{ke promjene u udaljenim tkivima i organima. Entitet »fokaloza« odgovor je organizma na dugo djeluju}i udaljeni fokus. U na{oj i ameri~koj literaturi nigdje se, barem slu`beno, ne spominju »fokaloze« kao indikacija za tonzilektomiju pa to one ne bi trebale ni biti! Povi{ene vrijednosti antistreptolizinskog titra kao indikacija za tonzilektomiju spominju se u radu Fujikawe 1988.[20] Nakon toga nije objavljen rad koji bi navodio povi{ene vrijednosti antistreptolizinskog titra kao indikacije za tonzilektomiju. U jednom radu ipak se spominje zna~ajno olak{anje klini~kih simptoma palmoplantarne pustuloze, psorijaze, sternoklavikularne hiperostoze i reumatoidnog artritisa nakon tonzilektomije.[18]

Uporaba antibiotika za upale `drijela u nas je u~estala, u na{oj studiji od 1 do ~ak 20 puta na godinu. Naravno da je upitno je li ta uporaba antibiotika tako u~estalo bila opravdana. Interesantna je studija iz Belgije u kojoj autori postavljaju hipotezu da pacijenti s akutnim upalama `drijela nadaju}i se da }e dobiti antibiotik, zapravo tra`e lijek za bol.[26]

Prije tridesetak godina omjer operacija koje su napravili specijalisti i specijalizanti otorinolaringologije bio je upravo suprotan dana{njem (specijalisti 80%, specijalizanti 20%). Za{to je tomu tako mo`e se spekulirati, mo`da je broj operacija koje rade specijalisti ostao isti, ali je razlog ovakvom omjeru pad ukupnog broja tonzilektomija. Mo`da su uzrok tomu i u dana{nje doba va`ni mediko-legalni razlozi? Rasprava o ovoj temi (uklju~uju}i druge struke, operacija kile, fimoze, mali kirur{ki zahvati) mo`e biti ideja za temu jednog ~lanka i prelazi okvire na{e studije.

Za postavljanje indikacije za tonzilektomiju postoje jasni kriteriji prema kojima se treba ravnati. Indikaciju o operaciji postavlja otorinolaringolog u suradnji s pedijatrima i lije~nicima obiteljske medicine. U Hrvatskoj je jo{ uvijek naj~e{}a indikacija za operaciju recidiviraju}i tonzilitis. Prema Ameri~koj udruzi za otolaringologiju i kirurgiju glave i vrata naj~e{}e (vi{e od 75%) tonzilektomija radi se zbog opstruktivnih simptoma, tj. zbog pove}anih tonzila i adenoida.

## LITERATURA

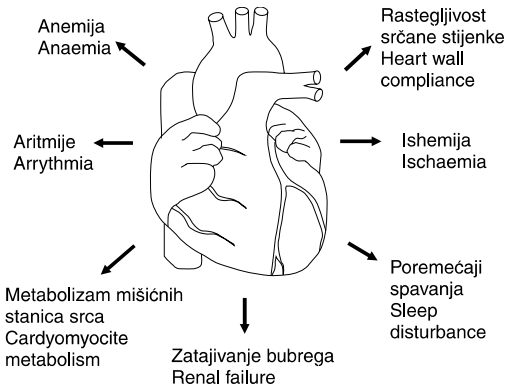

1. *Brodsky L.* Tonsillitis, Tonsillectomy, and Adenoidectomy. U: Bailey BJ, ur. Head and Neck Surgery-Otolaryngology, 3. izd. Philadelphia: Lippincott; 2001.
2. *[ercer A.* Tonzilarni problem. U: [ercer A, ur. Otorinolaringologija. Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod; 1965, str. 200–5.
3. *Kornblut AD.* A traditional approach to surgery of the tonsils and adenoids. Otolaryngol Clin North Am 1987;20:349–363.
4. *MacBeth RG.* The tonsil problem. J Laryngol 1950;64:591–8.
5. *Curtin JM.* The history of tonsil and adenoid surgery. Otolaryngol Clin North Am 1987;20:415–9.
6. *Younis RT, Lazar RH.* History and Current Practice of Tonsillectomy. Laryngoscope 2002;112:3–5.
7. *Deutsch ES.* Tonsillectomy and adenoidectomy: changing indications. Pediatr Clin North Am 1996;43:1319–38.
8. *Darrow DH, Siemens C.* Indications for tonsillectomy and adenoidectomy. Laryngoscope 2002;112:6–10.
9. *Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, i sur.* Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children: results of parallel randomized and nonran-domized clinical trials. N Engl J Med 1984;310:674–83.
10. *Paradise JL, Bluestone CD, Rogers KD i sur.* Comparative efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in more vs. less severely affected children [Abstract]. Pediatr Res 1992;31:126A.
11. *Mui S, Rasgon BM, Hilsinger RL.* Efficacy of Tonsillectomy for Recurrent Throat Infection in Adults. Laryngoscope 1998;108(9):1325–8.
12. *Stringer SP, Schaefer SD, Close LG.* A randomized trial for outpatient management of peritonsillar abscess. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1988;114:296–8.
13. *Wolf M, Even-Chen I, Kronenberg J.* Peritonsillar abscess: repeated needle aspiration versus incision and drainage. Ann Otol Rhinol Laryngol 1994;103:554–7.
14. *Herzon FS.* Harris P. Peritonsillar abscess: incidence, current management practices, and a proposal for treatment guidelines [Mosher Award thesis]. Laryngoscope 1995;105(Suppl 74):1–17.
15. *Syms MJ, Birkmire-Peters DP, Holtel MR.* Incidence of carcinoma in tonsil asymmetry. Laryngoscope 2000;110:1807–10.
16. *Garavello W, Romagnoli M, Sordo L, Spreafico R, Gaini RM.* Incidence of unexpected malignancies in routine tonsillectomy specimens in children. Laryngoscope 2004;114:1103–5.
17. *Ceki}-Aramba{in A, Sistig S, Vu~i}evi}-Boras V.* Connection between the course of neurodermitis and oral focus finding. Acta Stomatol Croat 2000;93–4.
18. *Kataura A, Tsubota H.* Clinical analyses of focus tonsil and related diseases in Japan. Acta Otolaryngol 1996;523:161–4.
19. *Baudoin T, Bura M, Muniti} A.* Smjernice za tonzilektomiju Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, 2001., http://www.mzss.hr/
20. *Fujikawa S, Hanawa Y, Ito H i sur.* Streptococcal antibody as an indicator of tonsillectomy. Acta Otolaryngol Suppl 1988;454:286–91
21. *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* Clinical Indications for tonsillectomy & adenoidectomy Bull June 2000; 19:6
22. *Alho O-P i sur.* Tonsillectomy versus watchful waiting in recurrent streptococcal pharyngitis in adults: randomised controlled trial. Brit Med J 2007;334:939.
23. *Van Staaij BK, van den Akker, EH, Rovers MM, Hordijk GJ, Hoes AW, Schilder AGM.* Effectiveness of adenotonsillectomy in children with mild symptoms of throat infections or adenotonsillar hypertrophy: open, randomised controlled trial. Brit Med J 2004.
24. *Van Staaij BK, van den Akker EH, van der Heijden GJ, Schilder AG, Hoes AW.* Adenotonsillectomy for upper respiratory infections: evidence based? Arch Dis Child 2005;90:19–25.
25. *Paradise J, Bluestone CD, Colborn K, Bernard BS, Rockette HE, Kurs-Lasky M.* Tonsillectomy and Adenotonsillectomy for Recurrent Throat Infection in Moderately Affected Children. Pediatrics 2002;110:7–15.
26. *van Driel M, de Sutter A, Deveugele M, i sur.* Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? Ann Fam Med 2006;4:494–499.

# TREBA LI LIJE^ITI ANEMIJU U BOLESNIKA S KRONI^NIM ZATAJIVANJEM SRCA?

## WHAT ABOUT TREATMENT OF ANAEMIA IN THE PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE?

*Po{tovani gospodine uredni~e,*

Kroni~no zatajivanje srca (KZS) postaje sve va`niji svjetski zdravstveni problem. Radi se o klini~kom sindromu koji karakterizira kroni~na, trajna aktivacija sustava renin-angiotenzin-aldosterom (engl. renin-angiotensin-aldosterone system; RAAS) i simpati~koga `iv~anog sustava, sa svrhom da smanji volumen krvi u cirkulaciji. Prekomjerni neurohormonalni podra`aj s vremenom dovodi do poreme}aja u hemodinamici, pregradnji sr~anog mi{i}a i krvnih `ila. Usprkos zna~ajnim uspjesima koji su postignuti u lije~enju KZS-a s pomo}u farmakolo{ke blokade aktivacije neurohormonalnih mehanizama,[1] terapijski uspjesi lije~enja pokazali su ograni~en domet i nametnuli potrebu otkrivanja novih terapijskih pristupa sa zada}om smanjivanja trajno visokog pobola i smrti od popu{tanja srca.[2] Potrebno je daljnje prepoznavanje i istra`ivanje patofiziolo{kih mehanizama i terapijskih mogu}nosti koje }e omogu}iti utjecaj na metaboli~ke procese i bolju prokrvljenost sr~anog mi{i}a te smanjiti mogu}nost nastanka sr~anih aritmija. U bolesnika s KZS-om potrebno je istra`iti i lije~iti o{te}enu funkciju bubrega, anemiju, poreme}aje disanja u snu, uskladiti stezanje sr~anog mi{i}a i sprije~iti {tetnu pregradnju sr~anog mi{i}a i krvnih `ila[2] (slika 1). Nedavna istra`ivanja pokazala su da je anemija (definirana prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji kao vrijednosti hemoglobina (Hb)<130 g/l u mu{karaca i Hb<120 g/l u `ena) relativno ~est nalaz u bolesnika s KZS-om, kao i da postoji neovisna veza izme|u niskih vrijednosti Hb i nepovoljnog ishoda zatajivanja srca. U~estalost anemije u bolesnika s KZS-om je izme|u 4% i 55% ovisno o uzorku ispitanika i kori{tenoj definiciji anemije.[3] ^e{}a je u bolesnika sa simptomima NYHA stadij III ili IV, kao i u sr~anih bolesnika s o{te}enom funkcijom bubrega.[4] Anemija u bolesnika s KZS-om povezuje se s pogor{anjem sr~anih simptoma, smanjenim podno{enjem napora i u~estalim bolni~kim lije~enjem.[5] Sharma i sur.[6] analizirali su koncentracije Hb u 3044 ispitanika u istra`ivanju u kojem je procijenjen u~inak Losartana u starijih osoba (engl., Evaluation of Losartan in the Elderly; studija ELITE II). Srednja dob ispitanika bila je 71,5±6,8 godina, a prosje~ni stadij NYHA bio je 2,5±0,6. U istra`ivanju su pra}eni ~initelji pre`ivljavanja bolesnika. Univarijantna analiza pokazala je utjecaj dobi, NYHA stadija, serumskog kreatinina, ejekcijske frakcije lijeve klijetke (EFLK) (P<0,0001) i mu{kog spola (P<0,046) na pre`ivljavanje. Koncentracija Hb nije imala prognosti~ko zna~enje, ali nakon podjele bolesnika u podskupine s razlikom u koncentraciji Hb od po 10 g/l, pokazalo se da krivulja pre`ivljavanja nije linearna.[6] Optimalna koncentracija Hb bila je oko 145 g/l, a nije bila ovisna o dobi, spolu, stadiju NYHA, EFLK, serumskom kreatininu, kroni~noj opstruktivnoj bolesti plu}a i na~inu lije~enja (P<0,0001). Autori su zaklju~ili da je Hb nezavisni pretkazatelj smrti u anemi~nih bolesnika s KZS-om, kao i da bolesnici s policitemijom imaju najlo{ije pre`ivljavanje.[6]




Slika 1. *^imbenici koji utje~u na pregradnju i o{te}enje srca*
Figure 1. *Factors causing remodeling of the heart and cardial dysfunction*

Iako su rezultati ovih istra`ivanja pobudili veliko zanimanje za anemiju kao jedan od bitnih ~imbenika u patofiziologiji, pobolu i smrti od KZS-a, dana{nje smjernice za lije~enje zatajivanja srca ne sadr`avaju posebne preporuke za utvr|ivanje i lije~enje anemije.[7]

Niz ~imbenika pridonosi patogenezi anemije u KZS-u. Pove}anje volumena krvi mo`e uzrokovati hemodiluciju i »anemiju« bez stvarnog manjka eritrocita. Drugi uzroci uklju~uju o{te}enu funkciju bubrega i/ili manjak `eljeza. U bolesnika s KZS-om mogu biti zna~ajno povi{eni proupalni citokini (interleukin 1 /IL-1/ i interleukin 6 /IL-6/ i tumorski faktor nekroze-$\alpha$ /TFN-$\alpha$/, koji imaju negativan utjecaj na stvaranje eritropoetina (EPO) i/ili mogu uzrokovati rezistenciju na EPO. George i sur.[8] istra`ili su zna~enje bazalne koncentracije EPO, N-terminalnog pro-B-tipa natriuretskog peptida i C-reaktivnog proteina (CRP) u procjeni ishoda lije~enja 188 bolesnika s klini~ki kontroliranim KZS-om. Koncentracija EPO bila je visoka u bolesnika s KZS-om, a bolesnici s te`im stadijem NYHA imali su vi{u koncentraciju EPO. Povi{ene koncentracije EPO (grani~na vrijednost 23 mJ/ml) i N-terminalnog pro-B-tipa natriuretskog peptida (grani~na vrijednost 1556 pg/ml) u cirkulaciji bile su zna~ajni pretkazatelji smrti i potrebe za bolni~kim lije~enjem ispitanika s KZS-om, dok je razina CRP-a (grani~na vrijednost 10 mg/l) bila va`an prognosti~ki pokazatelj hospitalizacije zbog zatajivanja srca, ali ne i smrtnosti. EFLK bila je prognosti~ki pokazatelj smrtnosti, ali ne i bolni~kog lije~enja zbog zatajivanja srca. Koncentracija EPO u serumu u zna~ajnoj je vezi s razinom N-terminalnog pro-B-tipa natriuretskog peptida i CRP-a, ali ne s ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke. Zaklju~ak istra`ivanja je da odre|ivanje serumske koncentracije EPO mo`e pomo}i u predvi|anju pobola i smrti u bolesnika s klini~ki kontroliranim KZS-om.[8] Me|u preostale doprinosne ~imbenike u nastanku bubre`ne anemije kod bolesnika s KZS-om spadaju lije~enje inhibitorima konvertaze angiotenzina (ACEi) te okultno krvarenje iz probavne cijevi zbog terapije lijekovima koji utje~u na trombocite i koagulaciju.

Povezanost anemije i lo{ijeg ishoda bolesti dovela je do hipoteze da lije~enje anemije mo`e pobolj{ati stanje bolesnika s KZS-om i pove}ati izglede za pre`ivljavanje. U lije~enju anemije mogu se rabiti EPO (odnosno lijekovi koji stimuliraju eritrocitopoezu; LSE) i preparati `eljeza. Silverberg i sur.[9] su me|u prvima procijenili ulogu LSE u lije~enju anemije kod bolesnika s KZS-om. U istra`ivanje su uklju~ena 32 bolesnika s KZS-om (NYHA stadiji III i IV) s EFLK ≤ 40% unato~ maksimalnim dozama lijekova koji se rabe u bolesnika sa zatajenjem srca. Koncentracija serumskog Hb bila je izme|u 100 i 115 g/l. Bolesnici su nasumice podijeljeni u dvije skupine od kojih su oni u skupini A (16 bolesnika) lije~eni preparatom LSE (sc. primjena) i parenteralno (iv.) primijenjenim preparatom `eljeza (najni`a ciljna koncentracija Hb bila je 125 g/l). U skupinu B svrstano je 16 anemi~nih bolesnika s KZS-om, a anemija nije lije~ena. Doze ostalih lijekova bile su nepromijenjene tijekom istra`ivanja. U prosje~no 8,2±2,6 mjeseci umrla su 4 bolesnika s KZS-om i nelije~enom anemijom, dok u skupini bolesnika koji su primali preparat LSE i `eljezo nije umro ni jedan bolesnik. Srednja vrijednost NYHA stadija pobolj{ala se za 42,1% u skupini bolesnika s lije~enom anemijom, dok se u skupini bolesnika s KZS-om i nelije~enom anemijom pogor{ala za 11,4%.[9] Tako|er je do{lo do pobolj{anja EFLK za 5,5% u ispitanika s lije~enom anemijom i smanjenja za 5,4% u skupini ispitanika kod kojih anemija nije lije~ena s LSE i `eljezom. Razina serumskog kreatinina ostala je nepromijenjena u bolesnika s KZS-om koji su dobivali LSE i `eljezo, dok je u drugoj skupini ispitanika do{lo do pove}anja razine kreatinina u serumu za 28,6%. Potreba za davanjem diuretika na usta ili iv. smanjena je za 51,3% odnosno 91,3% u bolesnika koji su primali LSE i `eljezo, dok se u drugoj skupini ispitanika pove}ala za 28,5% odnosno 28%. Broj dana bolni~kog lije~enja uspore|en s istim razdobljem prije uklju~ivanja u istra`ivanje smanjen je za 79% kod ispitanika koji su lije~eni s LSE i `eljezom, u drugoj skupini ispitanika pove}an je za 57,6%.[9] Istra`iva~i su zaklju~ili da ispravak anemije uz pomo} LSE i parenteralnog `eljeza dovodi do zna~ajnog pobolj{anja EFLK, smanjenja potrebe za bolni~kim lije~enjem, diuretikom i NYHA stadija i u~estalosti bolni~kog lije~enja.[9]

Mancini i sur.[10] istra`ili su utjecaj lije~enja s LSE na podno{enje napora u 26 anemi~nih bolesnika s KZS-om. Ispitanici su bili svrstani u dvije skupine od kojih su jedni lije~eni rekombiniranim ljudskim EPO (u dozama od 15.000 to 30.000 IJ na tjedan), dok su drugi primali placebo. Istra`ivanje je trajalo 3 mjeseca, a osim Hb na po~etku i kraju ispitivanja izmjereni su pokazatelji podno{enja napora, mi{i}ni aerobni metabolizam i izazivanje vazodilatacije na podlaktici. U skupini bolesnika lije~enih s LSE do{lo je do zna~ajnog pove}anja koncentracije Hb (110±5 na 143±10 g/l; $P$<0,05) i vr{nog $O_2$ ($P$<0,05), a produ`ilo se trajanje tjelovje`be ($P$<0,004). Lije~enje anemije s LSE u bolesnika s KZS-om bitno je pobolj{alo podno{enje napora.[10] Povoljne u~inke lije~enja anemije s pomo}u LSE u bolesnika s KZS-om opisali su Ponikowski i sur.[11] odnosno Palazzuoli i sur.[12] i to na kvalitetu `ivota, podno{enje napora te pobolj{anje funkcije srca i bubrega. Van Veldhuisen i sur.[13] izvijestili su o u~inaku dviju razli~itih doza darbepoetina alfa na povi{enje Hb u bolesnika s KZS-om i anemijom. Bolesnici s KZS-om i EFLK ≤ 40% te koncentracijom Hb izme|u 90 i 125 g/l lije~eni su darbepoetinom alfa sc. svaka 2 tjedna (ukupno 26 tjedana) ovako: doza lijeka prilago|ena je te`ini bolesnika (0,75 mcg/kg) ($n$ = 56); doza lijeka bila je unaprijed odre|ena i nije se mijenjala (50 mcg) ($n$ = 54); ili su bolesnici primali placebo ($n$ = 55). Ciljna vrijednost Hb bila je 140±10 g/l. U bolesnika koji su lije~eni s LSE do{lo je, bez obzira na prilago|enu ili fiksnu dozu lijeka, do pobolj{anja op}eg stanja i smanjenja simptoma bolesti, ali nije do{lo do bitnog smanjenja NYHA stadija ili podno{enja napora.[13] U skupini od 110 ispitanika koji su lije~eni s LSE umrlo je 6 bolesnika, dok u skupini ispitanika koji su dobivali placebo nije bilo smrtnih slu~ajeva. Iako se smrt bolesnika ne mo`e povezati s LSE-terapijom, treba imati u vidu ~injenicu da lije~enje s LSE mo`e povisiti tlak krvi, pove}ati volumen eritrocita[14] i mogu}nost nastanka tromboze, a time i sr~ano-`ilni rizik.[15]

U istra`ivanju CHOIR[16] izme|u 1432 ispitanika koji su lije~eni s LSE, vi{a smrtnost (sr~ani i mo`dani udar) zabilje`ena je me|u bolesnicima u kojih su postignute koncentracije Hb>135 g/l u odnosu na one s djelomi~no ispravljenom anemijom. Rezultati lije~enja s LSE bolesnika s KZB-om kojima je normalizirana koncentracija Hb[15] nala`u veliki oprez jer je upravo u toj skupini bolesnika zabilje`ena najve}a sr~ano-`ilna smrtnost. Istra`ivanje koje su proveli Anand i sur.[17] trebalo je utvrditi prognosti~ku vrijednost bazi~ne koncentracije Hb u KZS, povezati promjene u koncentraciji Hb s pobolom i smrtnosti te utvrditi ~imbenike koji djeluju na promjene u koncentraciji Hb. Retrospektivna analiza podatka iz istra`ivanja Val-HeFT (engl. Valsartan Heart Failure Trial) u ~etvrtine ispitanika pokazala je tijekom 12 mjeseci pra}enja zna~ajni pad koncentracije Hb (od 142 na 126 g/l). U usporedbi s bolesnicima u kojih je u istom razdoblju zabilje`ena mala promjena u koncentraciji Hb (od 137 na 138 g/l) ovi su ispitanici imali bitno ve}i rizik od pobola, smrti i bolni~kog lije~enja.[17] Niska koncentracija Hb bila je u vezi s pove}anim rizikom od smrti ~ak i u ispitanika koji na po~etku istra`ivanja nisu imali anemiju. Me|utim, ni ispitanici s povi{enim vrijednostima Hb koji nisu primali specifi~nu terapiju, nisu imali bitno manji rizik od smrti. Podaci istra`ivanja[17] pokazali su da je rizik od smrti bio sni`en samo u ispitanika koji su imali koncentraciju Hb u rasponu normalnih vrijednosti, kao i da su niske vrijednosti Hb u bolesnika s KZS-om bile u vezi s pothranjenosti i KZB-om. Potrebna su daljnja istra`ivanja kojima treba pojasniti vezu izme|u anemije, pobola i smrti u bolesnika s KZS-om, kao i pojasniti mogu}u korist od ispravka anemije odnosno kada treba po~eti lije~iti anemiju i koje su optimalne vrijednosti Hb. Nadalje, treba istra`iti dugoro~no sigurnu uporabu LSE u bolesnika s KZS-om. Mnogo odgovora na postavljena pitanja trebali bi dati rezultati nedavno zapo~etog istra`ivanja RED-HF (engl. Reduction of Events with Darbepoetin Alfa in Heart Failure) koje }e obuhvatiti oko 3400 ispitanika sa simptomatskom bolesti lijeve klijetke i anemijom koja }e se lije~iti darbepoetinom alfa ili dobivati placebo.

Osim u~inaka na eritropoezu, EPO ovisno o dozi stimulira proliferaciju i kemotaksiju endotelnih mati~nih stanica, stvaranje krvnih `ila, ima u~inak protivan apoptozi, {titi mi{i}ne stanice srca od ishemije i apoptoze te poti~e njihovo obnavljanje.[18] S obzirom na to da ekspresija i biolo{ki odgovor na EPO postoje i u stanicama bubrega, `iv~anim i nekim drugim stanicama,[18] primjenom SLE u visokim dozama mogu}e je i u tim stanicama smanjiti veli~inu ishemijskog o{te}enja, smanjiti apoptozu i potaknuti proliferaciju stanica i obnavljanje tkiva, kako u bolesnika s KZB[19] tako i u bolesnika s KZS-om.[20]

Osim LSE u lije~enju anemije bolesnika s KZS-om mo`e biti u~inkovito i lije~enje preparatima `eljeza. Ravnote`a `eljeza u organizmu ovisi o tri izvora: `eljezu iz hrane, recikliranom `eljezu iz eritrocita i `eljezu koje je pohranjeno u jetri. Najvi{e `eljeza u tijelu nalazi se u eritrocitima. Nakon {to makrofazi fagocitiraju eritrocite, `eljezo se otpu{ta iz

Hb u fagolizosome, iz kojih ga u cirkulaciju prenosi proteinski nosa~ feroportin. @eljezo u plazmi prenosi transferin, dok su za predaju `eljeza stanicama zadu`eni specifi~ni transferinski receptori. Proupalni citokini (IL-6, TNF i IL-1) utje~u na metabolizam `eljeza poti~u}i sintezu hepcidina (protein akutne faze tipa 2 koji se stvara u jetri, a glavni je regulator metabolizma `eljeza). Hepcidin kontrolira izlazak `eljeza iz makrofaga i vezanje `eljeza za transferin u plazmi. Sinteza hepcidina dovodi do inhibiranja apsorpcije `eljeza u tankom crijevu i otpu{tanja iz eritrocita. Osim utjecaja na metabolizam `eljeza, hepcidin mo`e direktno inhibirati proliferaciju i pre`ivljenje eritroidnih stanica. U bolesnika s KZB-om, ali i KZS-om dokazano je da postoji negativna veza koncentracije hepcidina i prohepcidina (prekursor hepcidina) u plazmi s hematokritom (Htc).[21] Bolger i sur.[22] lije~ili su 16 anemi~nih bolesnika (Hb≤120 g/l) sa stabilnim KZS (NYHA stadiji II i III; EFLK 26±13%) iv. pripravkom `eljeza (1 g `eljeza) tijekom 12 dana. Ispitanike su u prosjeku pratili 3 mjeseca. Koncentracija Hb bitno je porasla (P<0,0007), do{lo je do pobolj{anja op}eg stanja, smanjenja NYHA stadija i produ`enja prije|ene udaljenosti u 6 minuta.[22] Opisane promjene bile su u vezi s porastom koncentracije Hb. Bolger i sur.[22] zaklju~ili su da iv. davanje `eljeza sli~no kao i SLE, pove}ava koncentraciju Hb, pobolj{ava op}e stanje sr~anih bolesnika i pobolj{ava podno{enje napora.

Patofiziolo{ka osnova anemije u bolesnika s KZS-om je slo`ena, a izme|u ostaloga uklju~uje i neodgovaraju}e stvaranje EPO, kao i otpornost na EPO. Klju~ni ~imbenik otpornosti na EPO je upala, koja svoje u~inke na eritrocitopoezu ostvaruje direktno inhibiranjem mati~ne eritroidne stanice i posredno utjecajem na metabolizam `eljeza pri ~emu hepcidin ima klju~nu ulogu. Posljednjih 20 god. rekombinirani EPO pokazao se kao sigurno i u~inkovito sredstvo u lije~enju anemije kod bolesnika s KZB-om.[23] Rezultati lije~enja su nedvojbeno dobri. Brojna opservacijska istra`ivanja potvrdila su postojanje anemije u zna~ajnom postotku bolesnika s kroni~nim bolestima srca, kao i jasnu vezu izme|u niske koncentracije Hb i lo{eg ishoda bolesti. Iskustva su ograni~ena, ali su rezultati nekih istra`ivanja pokazali mogu}i pozitivni utjecaj lije~enja anemi~nih bolesnika s KZS-om s LSE na tijek sr~ane bolesti. Uzimaju}i u obzir mogu}e rizike od nastanka ili pogor{anja arterijske hipertenzije i tromboze, u velikim pozorno kontroliranim istra`ivanjima potrebno je ispitati kada treba zapo~eti lije~enje s LSE, koji ciljni Hb treba posti}i i kakvi su dugoro~ni rezultati lije~enja. Budu}a istra`ivanja trebaju dati odgovor o ekonomskoj isplativosti lije~enja anemije u kroni~nih sr~anih bolesnika. Dana{nja terapijska postignu}a u lije~enju KZS-a s pomo}u lijekova koji utje~u na neurohormonalnu os (RAAS) gotovo su dosegla vrhunac, a lije~enje anemije u kroni~nih sr~anih bolesnika mo`e biti novi cilj u nastojanju da se smanje pobol i smrtnost od sr~anih bolesti.

*Petar Kes, Nikolina Ba{i}-Juki}*
*i Vesna Furi}-^unko*
Klini~ki zavod za dijalizu,
Klini~ki bolni~ki centar Zagreb, Zagreb

L I T E R A T U R A

1. *Willenbrock R, Philipp S, Mitrovic V, Dietz R.* Neurohumoral blockade in CHF management. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2000;1 (Suppl 1):24–30.
2. *Mehra MR, Uber PA, Francis GS.* Heart failure therapy at a crossroad: are there limits to the neurohormonal model? J Am Coll Cardiol 2003; 41:1606–10.
3. *Tang YD, Katz SD.* Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. Circulation 2006;113: 2454–61.
4. *Kes P.* Significance of correction of renal anaemia with erythropoietin in haemodialyzed patients. Acta Med Croat 2005;59(Suppl 1):148–54.
5. *Juri} M, Rup~i} V, Topuzovi} N i sur.* Hemodynamic changes and exercise tolerance in dialysis patients treated with erythropoietin. Nephrol Dial Transplant 1995;10:1398–1404.
6. *Sharma R, Francis DP, Pitt B i sur.* Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. Eur Heart J 2004;25:1021–8.
7. *Remme WJ, Swedberg K.* Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure Eur Heart J 2001;22:1527–60.
8. *George J, Patal S, Wexler D i sur.* Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure. Comparison with neurohormonal and inflammatory markers. Arch Intern Med 2005; 165:1304–9.
9. *Silverberg DS, Wexler D, Sheps D i sur.* The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. J Am Coll Cardiol 2001;37:1775–80.
10. *Mancini DM, Katz SD, Lang CC i sur.* Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. Circulation 2003;107:294–9.
11. *Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J i sur.* Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2007;20:753–62.
12. *Palazzuoli A, Silverberg D, Iovine F i sur.* Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. Am Heart J 2006;152:9–15.
13. *van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A i sur.* Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. Eur Heart J 2007;28:2208–16.
14. *Getaldi} B, Stan~i} V, Kopr~ina M, Handl S, Kes P.* [irina raspodjele eritrocita po volumenu (RDW) kao prediktivni ~imbenik u~inkovitosti lije~enja deficitarnih anemija. Hermes Analitica 1996;1:10.
15. *Kes P, Brunetta B.* Treba li potpuno ispraviti anemiju u bolesnika s kroni~nim zatajenjem bubrega? Lije~ Vjesn 2002;124:225–7.
16. *Singh AK, Szczech L, Tang KL i sur, CHOIR Investigators.* Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006;355:2085–98.
17. *Ananad IS, Kuskowski MA, Rector TS i sur.* Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Circulation 2005;112:1121–7.
18. *Kes P, Brunetta B, Ba{i}-Juki} N.* Je li eritropoetin samo promotor eritropoeze? Lije~ Vjesn 2005;127:158–60.
19. *Bahlmann FH.* Endothelial progenitor cell proliferation and differentiation is regulated by erythropoietin. Kidney Int 2003;64:1648–52.
20. *George J.* Erythropoietin promotes endothelial progenitor cell proliferative and adhesive properties in a PI 3-kinase-dependent manner. Cardiovasc Res 2005;68:299–306.
21. *Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T i sur.* Is hepcidin a link between anemia, inflammation and liver function in hemodialyzed patients? Am J Nephrol 2005;25:586–90.
22. *Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS i sur.* Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2006;48:1225–7.
23. *Kes P.* Povoljni u~inci lije~enja bubre`ne anemije u ranim stadijima kroni~nog zatajenja bubrega. Lije~ Vjesn 2002;124:108–9.

# In memoriam
# Obituaries

## Prof. dr. HEINZ FRAHM
(13. 10. 1928.– 28. 1. 2008.)



Veliki prijatelj Hrvatske i hrvatske medicine, po~asni ~lan Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, prof. dr. Heinz Frahm ro|en je 13. 10. 1928. u Kroepelinu kraj Wismara u pokrajini Mecklenburg na sjeveru Njema~ke. Medicinski fakultet u Hamburgu upisao je tek l951, nakon {to je maturirao poslije odlaska iz sovjetske okupacijske zone (Wismara). Za studij nije imao nikakvu stipendiju pa se primao – kako je sam rekao – svakog posla, a u zadnjim semestrima mu je znatno pomogla supruga-medicinska sestra. Promoviran je 1957, no time nisu prestale financijske brige. @arko je `elio endokrinologiju i primljen je za volontera u II. internoj klinici Hamburg-Eppendorf, ali je prvu pla}u primio tek 1961, imenovanjem za znanstvenog asistenta na istoj klinici. Habilitirao se za docenta 1965. predavanjem o somatski orijentiranom lije~enju anorexie nervose. Titula profesora dodijeljena mu je 1971. godine. ^im je uvedena funkcija poslovnog direktora klinike, prof. Frahm je imenovan na tu du`nost 1975. godine i obavljao ju je sve do umirovljenja 1991.

Iako je u toku svoje plodne karijere prof. Frahm predavao u mnogim zemljama, ipak je imao najvi{e kontakata i naj~e{}e je sura|ivao upravo s hrvatskim lije~nicima. Po~etak te dugogodi{nje plodonosne suradnje se`e jo{ u 1962. godinu, kada je akademik [krabalo boravio kao Humboldtov stipendist u Hamburgu i kada je prof. Frahm pomagao Z. [krabalu u formiranju prvog laboratorija za citologiju i citokemiju {titnja~e u Univerzitetskoj klinici Eppendorf. Iz toga se razvila dugogodi{nja stru~na i prijateljska suradnja pa ~ak i kumstvo.

Suradnja s pok. akademikom M. Seksom i KB »Sestre milosrdnice« zapo~ela je 1966, kada su M. Sekso i T. ^abrijan organizirali predavanje H. Frahma o endokrinolo{koj terapiji metastatskog karcinoma dojke u Endokrinolo{kom dru{tvu Hrvatskoga lije~ni~kog zbora. Na prijedlog akademika [krabala Humboldtovu stipendiju je 1972 dobio T. ^abrijan. Time se suradnja prof. Frahma osim sa sveu~ili{nom klinikom »Vuk Vrhovac« intenzivira i s Klini~kom bolnicom »Sestre milosrdnice«.

Ponukan dobrom suradnjom sa Sveu~li{nom klinikom za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma »Vuk Vrhovac«, prof. Frahm poziva i lije~nike iz KB »Sestre Milosrdnice«, pa je tako samo iz te bolnice u razdoblju od 1972. do 1999. vi{e od 40 lije~nika uz jo{ brojne in`enjere biokemije i kemije te medicinske sestre boravilo na obi~no ~etverotjednim, ali i znatno du`im usavr{avanjima u Univerzitetskoj klinici Eppendorf u Hamburgu. Ve} 1975. g. prof. Frahm predla`e i razmjenu studenata medicine, {to dovodi do potpisivanja ugovora o partnerstvu izme|u Medicinskog fakulteta i Sveu~ili{ta u Hamburgu i Zagrebu, koje su potpisali dekani prof. Zimolo i prof. Hölzer te rektori akademik Grdeni} i dr. Fischer-Appelt, koji je bio dugogodi{nji direktor Interuniverzitetskog centra u Dubrovniku.

Zna~ajno je da je prvo predavanje na prvome poslijediplomskom studiju iz endokrinologije u studenome 1977. g. odr`ao ba{ prof. H. Frahm pod naslovom »Patofiziologija i klinika hipotalamo-neurohipofiznog sistema«. U prva tri dana tog studija odr`an je tako|er pod vodstvom akademika M. Seksa prvi te~aj poslijediplomskog usavr{avanja lije~nika pod naslovom »Me|uodnosi hipotalamusa i hipofize«. To je bio prvi te~aj poslijediplomskog usavr{avanja na Medicinskom fakultetu uop}e, pa je tako H. Frahm odr`ao i prvo predavanje na prvom te~aju poslijediplomskog usavr{avanja na na{em Medicinskom fakultetu.

Od 1980. g. zapo~ela je redovita studentska razmjena, pa je tako svake godine po {est zagreba~kih studenata odlazilo u Hamburg, a iz Hamburga je {est studenata dolazilo u po~etku u KB »Sestre milosrdnice«, s obaveznim obilaskom Sveu~ili{ne klinike »Vuk Vrhovac«, a nakon {to je i prof. D. Vrbanec dobio Humboldtovu stipendiju i u KBC Rebro.

Treba naglasiti da za vrijeme Domovinskog rata na{i studenti i dalje odlaze na praksu u Hamburg, ali bez reciprociteta, no od 1996. ponovno dolaze studenti iz Hamburga.

Samo u toku prve dvije godine Domovinskog rata prof. Frahm i prof. Seitz (sadanji nasljednik H. Frahma na mjestu voditelja suradnje Hamburg – Zagreb) uspjeli su s prof. Jungom i raznim suradnicima u Hamburgu skupiti pomo} za Hrvatsku u vrijednosti od oko 8 milijuna onda{njih DM, a do 1995. ukupno oko 12 milijuna DM. Prof. Frahm je na{im lije~nicima pru`ao sve mogu}nosti za usavr{avanje, pa je tako pisac ovih redaka izvr{io veliki dio istra`ivanja za svoj doktorat znanosti upravo u Hamburgu izme|u 1972. i 1975, a akademik @. Reiner izme|u 1980. i 1982. godine.

H. Frahmu pripada i zasluga {to je na usavr{avanje kod prof. Kautskog i dr. Lüdeckea poslao neurokirurga @. Gnjidi}a i {to je dr. Lüdecke do{ao operirati u Zagreb i darovao mnogo va`ne i skupe opreme.

Me|utim najva`nije od svega je da je H. Frahm bio ~ovjek pun razumijevanja za svoje bolesnike, svoje suradnike, a isto tako i sve hrvatske lije~nke i ostalo medicinsko osoblje, kojima je u toku dugogodi{nje suradnje uvijek zdu{no pomagao.

Tako je akademik Reiner o njemu napisao: »Boravak u Hamburgu bio je veoma zanimljiv i ugodan, jer sam ~esto bio gost u domu prof. Frahma, koji svojom toplinom i `ivotnom vedrinom nikako ne odgovara stereotipu Nijemca sa sjevera, {to je po ro|enju, ve} je zapravo duhom pravi Mediteranac. Sa svojim je kolegama u~inio sve da u ina~e ki{ovitom Hamburgu nerijetko osjetim toplinu doma.«

Srce velikog ~ovjeka, izvrsnog lije~nika, odli~nog predava~a, iskrenog prijatelja Hrvatske te divnog supruga, oca i djeda, prestalo je kucati 28. sije~nja 2008. u Mönkebergu kod Kiela u krugu njegovih dviju k}eri i ~etiriju unuka i pokopan je 5. velja~e 2008. na obiteljskom po~ivali{tu u Travemündeu.

Iz redova lije~nika KB »Sestre milosrdnice« potekla je prije koju godinu inicijativa da se prof. Frahm, prof. Seitz i dr. Lüdecke predlo`e za odlikovanje predsjednika Republike Hrvatske. Vjerujem da prof. dr. H. Frahm svoje odlikovanje zaslu`uje i postumno.

*Tomislav ^abrijan*

LITERATURA

1. *Frahm H.* U: Bettendorf G, ur. Zur Geschichte der Endokrinologie und Reproduktivsmedizin, Biographien und Berichte. Berlin, Heidelberg: Springer; 1995, str. 153–162.
2. *Reiner @.* U: [krabalo Z i sur, ur. Prilozi za povijest dijabetologije i endokrinologije u Hrvatskoj. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 1999, str. 267–276.

# Prim. dr. ZVONIMIR ^EPELJA

(27. 4. 1927.–5. 5. 2007.)

Navr{ila se godina dana od smrti prim. dr. Zvonimira ^epelje. Preselio se u vje~nost u rano subotnje jutro 5. svibnja 2007. godine. Nakon duge bolesti, ni{ta se veliko nije dogodilo, tek blago pogor{anje. Bez velike drame, dok je Zagreb jo{ spavao, a proljetna ki{a rominjala, Zvonimir ^epelja usnuo je zasvagda. *Ecce quomodo moritur iustus!* Ovaj grad i Lijepa na{a izgubili su jednoga dobrog ~ovjeka, ~ovjeka sna`na duha.

Ka`u da svaki ~ovjek u `ivotu ~ovje~anstva ima specifi~an zadatak, koji nitko umjesto njega ne mo`e obaviti. A Zvonko je imao, rekao bih, vi{e zadataka i sve ih je sjajno izvr{io.

Kao lije~nik posve se posvetio brizi za bolesnike. Pratio ih je do kraja. Poznata je bila njegova velika skrb za bolesnike na odlasku iz ovoga svijeta. Ti trenuci, neugodni za svakog lije~nika, jer su dokaz njegove nemo}i, posebno su delikatni. A Zvonko je upravo u tim trenucima znao na}i pravu rije~ i pru`iti pravu utjehu. Zvonko je imao pacijenata iz svih dru{tvenih stale`a, me|u njima brojna velika imena hrvatske kulture. Nije bio pjesnik, a pjesnici su ga voljeli i povjeravali mu svoje zdravlje.

Posebnu pozornost Zvonimir ^epelja poklanjao je podu~avanju studenata. Taj je posao zdu{no radio, ne formalno, ve} nastoje}i da pru`i {to vi{e znanja mladim kolegama. Bilo je dobro znano da studenti koji su pro{li {kolu Zvonimira ^epelje dobro poznaju umije}e lije~enja. Studenti su ga pamtili i imali u dobrom sje}anju godinama nakon studija. Nikad nisu propustili prigodu pitati kako je dr. ^epelja.

Prim. ^epelja bio je erudit upravo renesansnog formata. Prou~avao je filozofiju, poznavao je razne religije, a ipak ostao je vjeran svojim korijenima. Zadivljuju}e je bilo njegovo poznavanje umjetnosti, knji`evnosti. Njegova osobita ljubav bila je povijest, posebice nacionalna.

Obilazio je Europu studiozno, mjesecima se pripremaju}i, a vra}ao se s obiljem informacija. Sa zanosom i odu{evljenjem prikazivao je kolegama i prijateljima do`ivljaje s tih putovanja.

A {to re}i o Zvonkovu domoljublju? Nikomu nije dopustio da ga u tome nadma{i. Svoje domoljublje nije krio ni za onih te{kih vremena, kada je sve veliko postalo malo, a sve visoko nisko. Bez obzira na okolnosti, uvijek je davao do znanja tko je i {to je. Nije se ustru~avao zalagati za pravilan hrvatski jezik kad je bio namjerno zanemarivan. Bio je hrabar kad mnogi to nisu bili!

Po~etkom Domovinskog rata svim svojim bi}em stavio se u slu`bu Domovine. ^esto je znao pri~ati kako mu s boji{nice sti`u zahtjevi za prijeko potrebnim materijalom. Nitko sretniji od njega kad je mogao ispuniti tra`enje. Na `alost ~e{}e je bio slu~aj da nije bilo mogu}e dostaviti potrebnu robu. To ga je silno `alostilo i zbog toga je veoma patio. Na pitanje za{to se izla`e tolikom naporu, odgovorio je:

*Du{a je naroda mojega razapeta ve} dvije godine*
*Krvnici smijehom njezin nadvikuju krik*
*Umire zemlja moja ve} dvije godine*
*Bolovi su njezin izmijenili lik*

Ove je stihove napisao hrvatski pjesnik Rajmund Kupareo na Veliki petak 1947. godine. Eto, gotovo pedeset godina kasnije ti su stihovi opet bili aktualni i inspirirali su Zvonimira ^epelju.

Primarijus dr. Zvonimir ^epelja ostat }e u trajnom sje}anju svojim studentima, kolegama i prijateljima.

*Vinko Bogdani}*

## PRVI HRVATSKI KONGRES DILEMA U NEUROLOGIJI
## s me|unarodnim sudjelovanjem

*8. – 12. listopada 2008.*
*Opatija, Grand Hotel Adriatic, Hrvatska*

*Organizatori kongresa:*

Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta i Klini~kog bolni~kog centra Zagreb
Hrvatsko dru{tvo za EEG i klini~ku neurofiziologiju, HLZ
Hrvatsko neurobiolo{ko dru{tvo, HLZ
Hrvatsko dru{tvo za neuromuskularne bolesti i EMNG, HLZ
Sekcija za intenzivnu neurologiju Hrvatskog neurolo{kog dru{tva, HLZ
Referentni centar za epilepsije Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH
Referentni centar za neuromuskularne bolesti Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH
Referentni centar za demijelinizacijske bolesti sredi{njeg `iv~anog sustava Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH

*Kontakt osoba:* g|a Aleksandra Novosel, Klinika za neurologiju, Klini~ki bolni~ki centar Zagreb
Ki{pati}eva 12, 10000 Zagreb; tel. +385 1 2388 310, fax: +385 1 2421 846
e-mail: dileme2008 º net.hr

*Registracija i prijava sa`etaka:* www.dileme2008.com

*Kotizacija:*

| | |
|---|---|
| Do 1. srpnja 2008. | 1500 Kn |
| Nakon 1. srpnja 2008. | 2000 Kn |
| Za specijalizante | 1000 Kn |
| Za osobe u pratnji | 1000 kn |
| Za jedan dan kongresa | 1000 Kn |

Rok za slanje sa`etaka: 1. srpnja 2008.

* * *

Glavni odbor Hrvatskoga lije~ni~kog zbora
Povjerenstvo za odli~ja i priznanja Hrvatskoga lije~ni~kog zbora

*raspisuje*

## NATJE^AJ

*za odli~ja i priznanja Hrvatskoga lije~ni~kog zbora u 2008. godini*

Na temelju Pravilnika o odli~jima i priznanjima Hrvatskoga lije~ni~kog zbora, prihva}enog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podru`nica i stru~nih dru{tava Hrvatskoga lije~ni~kog zbora za odli~ja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odli~ja i priznanja najkasnije do 31. listopada 2008. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganja odli~ja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi ne}e se uzeti u razmatranje.

Odli~ja i priznanja bit }e prihva}ena i objavljena na 117. redovitoj izbornoj skup{tini Hrvatskoga lije~ni~kog zbora 26. velja~e 2009. godine.

Upitnici za predlaganje odli~ja mogu se podi}i u Tajni{tvu HLZ-a u Zagrebu i na web-stranici HLZ-a: www.hlz.hr.

Prvi hrvatski simpozij
s me|unarodnim sudjelovanjem

## POTPORNO LIJE^ENJE ONKOLO[KIH BOLESNIKA

*Hotel NEPTUN-ISTRA, Brijuni*
*9. – 12. listopada 2008.*

U organizaciji Sekcija za potpornu skrb, hematolo{ku onkologiju, radioterapijsku onkologiju i internisti~ku onkologiju Hrvatskoga onkolo{kog dru{tva HLZ i Onkolo{ko-hematolo{ke sekcije Hrvatske udruge medicinskih sestara od 9.–12. listopada 2008. u hotelu NEPTUN-ISTRA na Brijunima, odr`at }e se *1. hrvatski simpozij s me|unarodnim sudjelovanjem* na temu POTPORNO LIJE^ENJE ONKOLO[KIH BOLESNIKA.

*Stru~ni program Simpozija obuhvatit }e sljede}e teme:*

Emeza uzrokovana citostaticima i zra~enjem; Anemija u onkolo{kih bolesnika; Infekcije u onkolo{kih bolesnika; Kaheksija – anoreksija u onkolo{kih bolesnika; Bol u onkolo{kih bolesnika; Slobodne teme.

Pozivamo lije~nike i medicinske sestre da prijave postere na navedene teme i ukratko usmeno prika`u rezultate postignute u klini~kom i istra`iva~kom radu.

*Rok za primitak sa`etaka:* 15. lipnja 2008.

*Kotizacija po osobi:* do 31. 03. 2008. – 1.500 kn ili 200 €;
01. 04. 2008.–01. 09. 2008. – 1.850 kn ili 250 €;
od 01. 09. 2008. – 2.220 kn ili 300 €.

*Predsjednik Organizacijskog odbora:* Prof. dr. sc. Mirko [amija,
Klinika za tumore, Ilica 197, 10000 Zagreb
E-mail: mirko.samija º kzt.hr

*Obavijesti i prijave:* Penta d.o.o., Ana Jura{i}/Frano Falkoni,
A. Hebranga 20, 10000 Zagreb, Hrvatska,
tel. 01/4553-290, fax 01/4553-284,
e-mail: a.jurasic º penta-zagreb.hr, penta º penta-zagreb.hr,
www.penta-zagreb.hr

* * *

Temeljem Statuta Hrvatskoga lije~ni~kog zbora,
~l. 20., stavak 7. i odluke 18. sjednice od 9. svibnja 2008. godine,
Glavni odbor Hrvatskoga lije~ni~kog zbora objavljuje

## POZIV

za prijavu kandidata, redovitih ~lanova Zbora za:

1) predsjednika Hrvatskoga lije~ni~kog zbora za vrijeme od ~etiri godine,

2) prvog dopredsjednika Hrvatskoga lije~ni~kog zbora za vrijeme od ~etiri godine.

Uz prijavu kandidat treba dostaviti program rada i listu s imenima i prezimenima, te adresama i potpisima najmanje pet izaslanika Skup{tine HLZ-a koji podr`avaju kandidaturu. Slu`beni popis izaslanika Skup{tine HLZ-a nalazi se u tajni{tvu Zbora, [ubi}eva 9, Zagreb.

Prijavu dostaviti glavnoj tajnici HLZ-a do 30. studenoga 2008. godine na adresu: Hrvatski lije~ni~ki zbor, [ubi}eva 9, 10 000 Zagreb, s naznakom »NE OTVARAJ – IZBORI 2009.«.

Predsjednik HLZ-a
*prim. dr. sc. Hrvoje [obat, dr. med.*

HRVATSKO DRU[TVO ZA HOSPICIJ/PALIJATIVNU SKRB, HLZ-a
HRVATSKO DRU[TVO ZA PSIHOSOMATIKU, HLZ-a
KLINIKA ZA PSIHOLO[KU MEDICINU, KBC ZAGREB
HRVATSKA UDRUGA PRIJATELJA HOSPICIJA, ZAGREB

*organiziraju*

## DRUGI KONGRES PALIJATIVNE SKRBI HRVATSKE
## s me|unarodnim sudjelovanjem

*10. i 11. listopada 2008.*
*Hrvatski lije~ni~ki dom, [ubi}eva 9, Zagreb*

*Pokrovitelj kongresa:* Stjepan Mesi}, predsjednik Republike Hrvatske

Povodom Svjetskog dana Hospicij i palijativna skrb uz slogan »Hospicij i palijativna skrb – osnovno ljudsko pravo«

*Glavne teme:* 1. [to je do sada postignuto u RH i susjednim regijama; 2. Najnovije o procjeni i ubla`avanju simptoma; 3. Psihijatar i psiholog u palijativnoj medicini; 4. Socijalni radnik, obitelj i nezdravstveni dobrovoljci u palijativnoj medicini; 5. Po~nimo reforme sa definicijama namjena postoje}ih ustanova.

*Rok za prijavu i za slanje sa`etaka* u elektronskom obliku: 30. lipnja 2008.

*Tehni~ki organizator:* Gordana [poljar, RHC, Hir~eva 1, 10000 Zagreb, tel. 01/2344835.

*Kontakt:* Anica Ju{i}, e-mail: anica.jusic º zg.htnet.hr i
Marijana Bra{, e-mail: mbras º kbc-zagreb.hr

* * *

HRVATSKO INTERNISTI^KO DRU[TVO
HRVATSKOGA LIJE^NI^KOG ZBORA

*organizira*

## 5. HRVATSKI INTERNISTI^KI KONGRES

*Opatija, 25. – 28. rujna 2008.*
*Hotel »Kvarner«, Opatija, Hrvatska*

*Kontakt:* prof. dr. Izet Aganovi},
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta,
KBC Zagreb, Ki{pati}eva 12, 10000 Zagreb,
fax: +385-1-2420517,
e-mail: info º ik-2008.com, web: www.ik-2008.com

*Hotelski smje{taj:* Turisti~ka agencija DA RIVA,
M. Tita 162, 51410 Opatija,
tel: 051/272-990; fax: 051/272-482;
e-mail: da-riva º da-riva.hr; web: www.da-riva.hr

*Informacije:* Kotizacija iznosi 1200,00 kn i uklju~uje prisustvovanje kongresu, bodove lije~ni~ke komore, kongresne materijale, koktel dobrodo{lice i dru{tveni program. *Hrvatska lije~ni~ka komora* boduje ovaj skup: za aktivno sudjelovanje (predava~i, posteri) 15 bodova, a za pasivno sudjelovanje 10 bodova.

*Prijava za kongres* biti }e omogu}ena u Kongresnom uredu od 25. do 28. rujna 2008. godine od 8 do 20 sati. Sudionici koji su kotizaciju uplatili ranije svakako trebaju ponijeti kopiju uplatnice. Prijava }e se tako|er mo}i izvr{iti putem interneta.

*Prijava i prezentacija radova* (pozvani predava~i, mini simpozij, posteri). Rok za prijavu je 1. srpnja 2008. godine. Prijava rada mo}i }e se izvr{iti isklju~ivo putem interneta. Sa`eci svih prihva}enih radova biti }e objavljeni u suplementu Lije~ni~kog vjesnika. Posteri }e biti izlo`eni u dvorani hotela »Imperijal« od 26. do 28. listopada 2008. godine. Dimenzije postera moraju biti 120 cm (visina) × 90 cm ({irina). Ocjenjiva~ki `iri }e nagraditi 10 najboljih radova.