LIJEČNIČKI VJESNIK

Utemeljen 1877. Founded 1877

SAVJET / ADVISORY BOARD

PREDSJEDNIK / PRESIDENT

Mladen Belicza

TAJNIK / SECRETARY

Miroslav Hromadko

ČLANOVI / MEMBERS

Tomislav Dasović (Zagreb) – Hedviga Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Mladen Križ (Rijeka) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pećina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Petar Reić (Split) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich) – Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb) – Živojin Žagar (Zagreb)

UREDNIČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) – Darko Antičević (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Želimir Bradamante (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Nada Čikeš (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Rudolf Gregurek (Zagreb) – Smilja Kalenić (Zagreb) – Nikola Mandić (Osijek) – August Mijić (Zagreb) – Davor Miličić (Zagreb) – Mislav Planinc (Zagreb) – Stojan Polić (Split) – Željko Reiner (Zagreb) – Darko Richter (Zagreb) – Zvonko Rumboldt (Split) – Juraj Sepčić (Rijeka) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka)

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR-IN-CHIEF

Branimir Anić

TAJNIK UREDNIČKOG ODBORA / SECRETARY OF THE EDITORIAL BOARD

Željko Ferenčić

Osnivač i izdavač / Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača / For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik / Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Tajnica redakcije / Secretary of the Editorial Office
DRAŽENKA KONTEK

Lektor za hrvatski jezik / Croatian Language Revision
BRANKO ERDELJAC

Lektorica za engleski jezik / English Language Revision
MIRJANA MAREČIĆ

Deskriptori / Descriptors
ANAMARIJA LABOŠ

Rješenje naslovne stranice / Front Page Design
BRANKO VUJANOVIĆ

Tehnički urednik / Technical Editor
JOSIP VLAHOVIĆ

Korektorica / Proof Reader
DANKA STARČEVIĆ

Slog / Typesetting
»GREDICE« – Zagreb, Horvaćanska 67

Tisak / Printed by
PRINTERA – Sveta Nedelja

Web stranica / Web page
ALEN BABACANLI

Zagreb 2016.

Naklada 8.200 primjeraka

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika,* Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, odnosno na žiro račun br. 2360000-1101214818 ili devizni račun br. 2100060384, Zagrebačka banka d.d., Savska c. 60, Zagreb, Swift: Zaba HR 2X, IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna. Pretplata za Liječnički vjesnik je 315 kuna (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u Liječničkom vjesniku; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 187,50 kuna.

Liječnički vjesnik citiraju: MEDLINE/Index Medicus, PubMed, EMBASE/Excerpta Medica i SCOPUS.

UPUTA AUTORIMA

Liječnički vjesnik, glasilo Hrvatskoga liječničkog zbora, objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga, referate iz literature i druge priloge uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni u drugim časopisima ili knjigama. LV obavještava o djelatnostima HLZ i stručnih društava te o društvenim teškoćama zdravstvenih djelatnika. Svi radovi šalju se na adresu: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb. Radno vrijeme uredništva za stranke je utorkom i četvrtkom od 17 do 19 sati, telefon (01) 46-93-300.

Uputa autorima u skladu je s tekstom – *International Committee of Medical Journal Editors.* Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997;336:309–15.

1. TEKST ČLANKA

Čitav rad, uključujući sve priloge, treba poslati u triplikatu (uz original, drugi primjerci slika i tablica mogu biti fotokopije). Rad mora biti tipkan dvostrukim proredom, na jednoj strani lista, tako da na jednoj stranici bude najviše 30 redaka, pri računalnom ispisu veličinom slova 11 točaka ili s razmjerno manjim brojem redaka po stranici, ako su veća slova; s obje strane teksta valja ostaviti bijeli rub širok najmanje 2,5 cm. Pregledi, stručni i znanstveni radovi smiju imati do 15 stranica teksta, a prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna priopćenja te osvrti do 8 stranica. Svaki dio članka treba započeti na novoj stranici. Sve stranice trebaju biti numerirane, počevši s naslovnom. Broj stranice treba otipkati u donjem desnom kutu. Sve osobe navedene kao autori rada moraju ispunjavati sljedeće uvjete: a) da su značajno pridonijele planiranju i izradi rada ili analizi i interpretaciji rezultata, i b) da su sudjelovale u pisanju i ispravljanju rada te da se slažu s krajnjom inačicom teksta. Osobe koje su samo sudjelovale u prikupljanju podataka ili su nadređene istraživačima, ali nisu aktivno sudjelovale u izradi rada ne mogu biti autori. Urednik ima pravo tražiti od autora da objasne doprinos svakog od njih. Redoslijed autora određuju dogovorno autori. Radovi moraju imati ovaj sadržaj:

1.1. Naslovnu stranicu s naslovom na hrvatskom i engleskom jeziku te imenima, prezimenima autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade i naziv ustanova u kojima je rad napravljen te ponoviti ime i prezime svakog autora s akademskim stupnjem uz naziv ustanove u kojoj radi (kao što je objavljeno u LV). Zatim slijedi adresa autora kojem se Uredнički odbor može obraćati i adresa autora od kojeg će se moći tražiti separati, a koja se kasnije objavljuje u članku. Potom treba navesti poduzeća, organizacije i ustanove koji su na bilo koji način pomogli (novčano, lijekovima, kemikalijama ili opremom) izradu rada. Na dnu stranice trebaju autori predložiti skraćeni naslov članka do 40 slova koji će se kao tekući naslov tiskati na stranicama na kojima će rad biti objavljen.

1.2. Sažetak se prilaže na posebnom papiru, a ne smije biti duži od 150 riječi. Mora sadržavati sve bitne činjenice iznesene u radu: svrhu rada, metodu, bitne rezultate s brojčanim podacima, osnovne zaključke.

1.3. Sažetak na engleskom jeziku piše se također na posebnom papiru. On sadrži i naslov članka na engleskom jeziku. Neprevedene ili loše prevedene sažetke uredništvo će dati na popravak ili prijevod lektoru engleskog jezika na autorov trošak. Mogu se, dakle, slati i neprevedeni sažeci.

1.4. Ključne riječi. Na listu papira koji sadrži hrvatski odnosno engleski sažetak ispod teksta valja napisati 3–10 ključnih riječi koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju rada. U pravilu treba kao ključne riječi rabiti glavne natuknice (MeSH) iz Index Medicusa.

1.5. Uvod je kratak i jasan prikaz biti problema i svrhe istraživanja. Kratko se spominju radovi koji su u izravnoj vezi s problemom što ga prikazuje članak.

1.6. Metode primijenjene u radu prikazuju se kratko, ali dovoljno da se čitatelju omogući ponavljanje opisanog istraživanja. Metode poznate iz literature opisuju se okvirno, a navodi se izvorni literaturni podatak. Lijekovi se navode generičkim imenom. Uređaje kojima se radilo treba navesti, navodeći u zagradi naziv i adresu proizvođača. Korištene statističke metode treba objasniti dovoljno detaljno da bi čitatelj mogao iz originalnih rezultata izračunati navedene vjerojatnosti.

Za pokuse na ljudima treba navesti jesu li provedeni u skladu s etičkim načelima i Deklaracijom iz Helsinkija iz 1975. godine i njezinim izmjenama iz 1983. godine. Također treba navesti je li i koji etički odbor dao pristanak za provođenje pokusa. U radu se ne smiju navoditi imena, inicijali ili matični brojevi bolesnika. Potrebno je navesti kriterije izbora odnosno isključivanja bolesnika iz pokusne skupine, kao i detalje randomizacije. Treba navesti kako je postignuta jednostruka odnosno dvostruka sljepoća pokusa, komplikacije liječenja i broj bolesnika izgubljenih iz praćenja.

U preglednim člancima treba objasniti kako su podaci pronalaženi, birani i sintetizirani. To treba ukratko navesti i u sažetku.

1.7. Rezultate treba jasno i precizno prikazati. Značajnost rezultata potrebno je statistički obraditi. Treba se služiti SI jedinicama.

1.8. Rasprava i zaključci. Svrha rasprave jest tumačenje rezultata i njihova usporedba s postojećim značajnijim spoznajama na tom području iz čega mogu proizaći jasni zaključci.

2. TABLICE I SLIKE

Rad treba popratiti razumnim brojem slika i tablica; treba priložiti samo reprezentativne ilustracije koje dokumentiraju rad.

Naslovi tablica, opisi slika te tekstualni dio tablica i slika moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

2.1. Tablice. Svaka se tablica piše na posebnom listu papira, mora imati svoj redni broj koji je povezuje s tekstom, i naslov. U tablicama valja izbjegavati okomite naslove stupaca. Umjesto njih mogu se upotrijebiti rimske brojke ili velika slova kojima se označava svaki pojedini stupac, a objašnjavaju se legendama na dnu tablice. U tablicama se ne smiju upotrebljavati kratice osim uobičajenih mjernih jedinica. Unutar tablica ne treba rabiti okomite i vodoravne crte.

2.2. Slike. Svaka slika također ima svoj redni broj prema redoslijedu kojim se pojavljuje u tekstu. Opisi slika – legende – tipkaju se na posebnom listu papira, također prema svom rednom broju.

Prilažu se crno-bijele slike na sjajnom papiru. Na poleđini slike treba nalijepiti naljepnicu s brojem slike, imenom prvog autora i oznakom vrha slike. Preporučuje se bitna mjesta na slikama označiti strelicama. Na mikroskopskim fotografijama mora postojati mjerilo. Bolesnici sa slika ne smiju biti prepoznatljivi ili je uz slike potrebno dostaviti pismeni pristanak bolesnika, odnosno roditelja ili skrbnika za malodobnike, za njihovo objavljivanje. Nije dovoljno prekriti oči bolesnika crnom trakom.
Crteži se mogu izraditi tušem na bijelom ili paus papiru ili otisnuti na računalnom štampaču. U prvom slučaju treba priložiti originale. Ako se crteži izrađuju na računalu, moraju biti otisnuti na laserskom ili tintanom pisaču (Ink-Jet) grafičkim tehnikama visoke rezolucije. Slova i znakovi moraju biti jasni, jednake jačine, proporcija koje će smanjivanjem u tisku dopuštati da svaki podatak ostane dovoljno jasan.
Reprodukcije slika i tablica iz drugih izvora potrebno je popratiti pismenom dozvolom njihova izdavača i autora.

3. POPIS LITERATURE

Literatura se navodi rednim brojem, prema redoslijedu citiranja u tekstu. (Prva referenca nosi broj 1.) Ako rad ima šest ili manje autora, treba ih navesti sve, a ako ih je sedam ili više, treba navesti prva tri i dodati: i sur.

Literatura se citira ovako:

Članak u časopisu

Golubić D, Rapić D, Breitenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi. Liječ Vjesn 1985;107:11–4.

Zajednički autor

The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. Lancet 1977;2:242–4.

Bez autora

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). Br Med J 1981;283:628.

Suplement časopisa

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol 1983;85Suppl 2:53–60.

Časopis označen brojem

Seaman WB. The case of the pancreatic pseudocyst. Hosp Pract 1981 Sep;16:24–5.

Knjige i monografije
Autor(i) pojedinci

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5. izd. New York: Harper and Row; 1974, str. 406.

Urednik

Dausset J, Colombani J, ur. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard; 1973, str. 12–8.

Poglavlje u knjizi

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA jr, Sodeman WA, ur. Pathogenic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, str. 457–72.

Zbornik radova

DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. U: White HJ, Smith R, ur. Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Haematology. Houston: International Society for Experimental Haematology; 1974, str. 44–6.

Monografija u seriji

Hunninghake GW, Gadek JE, Szapiel SV, i sur. The human alveolar macrophage. U: Harris CC ur. Cultured human cells and tissues in biomedical research. New York: Academic Press; 1980, str. 54–6. (Stoner GD, ur. Methods and respectives in cell biology; vol 1).

Publikacije agencija, društava, itd.

Ranofsky AL. Surgical operations in short-stay hospitals: United States – 1975. Hyattsville, Maryland: National Centre for Health Statistics; 1978. DHEW publication no. (PHS) 78–1785. (Vital and health statistics; series 13; no 34).

Disertacija ili magisterij

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen (disertacija). Berkeley, California: University of California; 1965, str. 156.

Drugi članci
Novinski članak

Martinović S. Dnevno boluje sto tisuća zaposlenih. Vjesnik 1985 Feb 19; 5 (col. 1).

Članci iz magazina (periodičnih časopisa)

Wallis C. Chlamydia: the silent epidemic. Time 1985 Feb 4; 33.

Časopise treba prikazivati kraticom koju upotrebljava Index Medicus.

4. POPRATNO PISMO

Popratno pismo trebaju potpisati svi autori. U njemu treba navesti (a) je li, gdje i koji dio članka već objavljen ili javno prikazan; (b) financijske i druge interese autora koji bi mogli dovesti do sukoba interesa; (c) izjavu da su svi autori članak pročitali i s njim se složili, da svi ispunjavaju uvjete da budu autori i da svaki od njih vjeruje da je članak rezultat poštenog rada; te (d) navesti ime, adresu i telefonski broj autora koji će preuzeti na sebe da s ostalim autorima dogovori potrebne izmjene i ispravi probne otiske. U pismu treba navesti i mišljenje autora o kojoj se vrsti članka radi.
Prispjele radove Uredнички odbor šalje dvojici recenzenata anonimno. Ako recenzent predlaže izmjene ili dopune, kopija recenzije, bez imena recenzenta, dostavlja se autoru radi njegove konačne odluke i ispravka teksta.
Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.
Rukopisi se ne vraćaju, a svi tiskani prilozi vlasništvo su Hrvatskoga liječničkog zbora.
Sadržaj Liječničkog vjesnika može se reproducirati uz navod »preuzeto iz Liječničkog vjesnika«.

Smjernice
Guidelines

KLINIČKE PREPORUKE ZA DIJAGNOZU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA JEDNJAKA I EZOFAGOGASTRIČNOG PRIJELAZA

CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND MONITORING OF PATIENTS WITH ESOPHAGEAL AND ESOPHAGOGASTRIC JUNCTION CANCERS

VESNA BIŠOF, ANTONIO JURETIĆ, DINKO STANČIĆ-ROKOTOV, NADAN RUSTEMOVIĆ, DAMIR MILETIĆ, MARIJO BOBAN, TOMISLAV OMRČEN, JASMINKA JAKIĆ RAZUMOVIĆ, IRA PAVLOVIĆ, ANA FRÖBE, MISLAV ČONKAŠ, ZORAN RAKUŠIĆ, DAMIR GUGIĆ*

Deskriptori: Tumori jednjaka – klasifikacija, dijagnoza, patologija, liječenje; Ezofagogastrični prijelaz – patologija; Tumori želuca – dijagnoza, patologija, liječenje; Multimodalno liječenje – metode; Tumorski stadij; Tumorske metastaze; Medicinska onkologija – standardi; Preporuke – standardi; Studije praćenja; Hrvatska

Sažetak. Rak jednjaka i ezofagogastričnog prijelaza obuhvaća histološki i biološki različite zloćudne tumore kod kojih se napredak u razumijevanju ovih bolesti još nije pretočio u znatnije poboljšanje preživljenja oboljelih. Dijagnoza se postavlja biopsijom učinjenom tijekom ezofagogastroskopije. Liječenje lokoregionalne bolesti najčešće je multimodalno te uključuje kirurgiju, radioterapiju i kemoterapiju. Utvrđivanje njihova optimalnog redoslijeda predmet je brojnih kliničkih ispitivanja i metaanaliza. Metastatska bolest liječi se palijativnom kemoterapijom i suportivnom terapijom. Odluku o liječenju donosi multidisciplinarni tim individualiziranim pristupom svakom bolesniku. U tekstu koji slijedi sadržane su kliničke upute radi standardizacije dijagnostičkih postupaka, liječenja i praćenja bolesnika s rakom jednjaka i ezofagogastričnog prijelaza u Republici Hrvatskoj.

Descriptors: Esophageal neoplasms – classification, diagnosis, pathology, therapy; Esophagogastric junction – pathology; Stomach neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Combined modality therapy – methods; Neoplasm staging; Neolasm metastasis; Medical oncology – standards; Practice guidelines as topic – standards; Follow-up studies; Croatia

Summary. Esophageal and esophagogastric junction cancers comprise histologically and biologically different malignant tumors in which the progress in the understanding of the disease has not been followed by the improvement in the survival. Diagnosis is set by tumor biopsy during endoscopy. Multimodal approaches containing surgery, radiotherapy and chemotherapy are frequently applied in the treatment of locoregionally advanced disease. However, the optimal sequence of the treatment options is still the issue of numerous clinical trials and meta-analyzes. Metastatic disease is treated with palliative chemotherapy and best supportive care. Treatment decisions should be individualized according to patients' characteristics and made after multidisciplinary team discussion. The following text presents the clinical guidelines in order to standardize the diagnostic procedures, treatment and monitoring of patients with esophageal and esophagogastric junction cancers in the Republic of Croatia.

Liječ Vjesn 2016;138:233–239

Rak jednjaka obuhvaća histološki i biološki različite entitete još i sad skromnih rezultata liječenja s 5-godišnjim preživljenjem od 17,9%.[1] U većini kliničkih studija koje su ispitivale učinkovitost različitih modaliteta liječenja i njihovih kombinacija uključeni su bolesnici neovisno o histološkom tipu raka jednjaka ili su pak bolesnici s adenokarcinomom ezofagogastričnog prijelaza (*esophagogastric junction* – EGJ) uključeni u studije koje su pretežno uključivale bolesnike s adenokarcinomom želuca. Od 2010. godine adenokarcinomi s polazištem u distalnom jednjaku, EGJ-u

* **Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku** (doc. dr. sc. Vesna Bišof, dr. med.), **Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Antonio Juretić, dr. med.; prim. dr. sc. Zoran Rakušić, dr. med.), **Klinika za torakalnu kirurgiju Jordanovac, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Dinko Stančić-Rokotov, dr. med.), **Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Nadan Rustemović, dr. med.), **Klinički zavod za radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Damir Miletić, dr. med.), **Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (doc. dr. sc. Marijo Boban, dr. med.; doc. dr. sc. Tomislav Omrčen, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Jasminka Jakić-Razumović, dr. med.), **Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prim. dr. sc. Ira Pavlović, dr. med.), **Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Medicinski i Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice** (prof. dr. sc. Ana Fröbe, dr. med.), **Centralna dnevna bolnica s kemoterapijom, Županijska bolnica Čakovec** (Mislav Čonkaš, dr. med.), **Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek** (prof. dr. sc. Damir Gugić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. V. Bišof, u ime Hrvatskoga onkološkog društva, Klinika za onkologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: vesna.bisof@zg.t-com.hr

Primljeno 1. lipnja 2016., prihvaćeno 4. srpnja 2016.

ili u proksimalnih 5 cm želuca sa širenjem u EGJ ili jednjak (tip 1, 2 i 3 prema Siewertu) klasificiraju se kao adenokarcinomi jednjaka.[2] Svi ostali karcinomi s epicentrom u želucu većim od 5 cm distalno od ezofagogastričnog prijelaza ili u 5 cm od ezofagogastričnog prijelaza koji se, međutim, ne šire u nj ili u distalni jednjak klasificiraju se kao karcinomi želuca.[2] Prepoznata ne samo histološka već i biološka različitost raka jednjaka, kao i različit odgovor na liječenje otvorili su niz novih terapijskih mogućnosti, ali i velik broj pitanja u vezi s izborom optimalne terapije za pojedinog bolesnika.[3–4]

Hrvatsko onkološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora ovim tekstom želi dati kliničke upute radi standardizacije dijagnostičkih postupaka, liječenja i praćenja bolesnika s rakom jednjaka u Republici Hrvatskoj. Sve su preporuke razine 2A osim ako nije izričito drugačije navedeno uz pojedinu preporuku. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta.

Inicijalni plan liječenja ovih bolesnika treba donijeti multidisciplinarni tim (MDT) temeljeći svoju odluku ne samo na znanstveno dokazanim činjenicama nego i vodeći računa o maksimalno individualiziranom pristupu svakomu pojedinom bolesniku uzimajući u obzir njegovo opće stanje i postojeće komorbiditete. MDT bi se trebao sastojati od gastroenterologa, patologa, radiologa, torakalnog kirurga i onkologa. Prema potrebi timu se pridružuju nutricionist, psihijatar i u budućnosti specijalist palijativne skrbi. Iznimno, u hitnim situacijama liječenje može početi i bez sastanka multidisciplinarnog tima.

Incidencija

Godine 2012. u RH dijagnosticirana su 4 novooboljela od raka jednjaka na 100.000 stanovnika, ukupno 171 bolesnik. Među njima je bila samo 31 žena, a svi preostali novooboljeli bili su muškarci.[5]

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti iz bioptičkog materijala uzetog tijekom ezofagogastroskopije ili materijala dobivenog endoskopskom resekcijom. Preporučuje se učiniti multiple biopsije, najčešće njih 6 – 8.[6] Primjenjuje se patohistološka klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 2010.[7]

Patologija

Patohistološki nalaz treba sadržavati:

- histološki tip prema klasifikaciji WHO-a (pločasti karcinom, verukozni pločasti karcinom, vretenasti pločasti karcinom, adenokarcinom, adenoskvamozni karcinom, mukoepidermoidni karcinom, adenoidni cistični karcinom, karcinom sitnih stanica, nediferencirani karcinom, ostali);[7]
- stupanj diferenciranosti (stupanj 0 – stupanj se ne može odrediti; stupanj 1 – dobro diferencirani; stupanj 2 – srednje diferencirani; stupanj 3 – slabo diferencirani);
- dubinu invazije (po slojevima stijenke jednjaka i zahvaćanju okolnog tkiva);
- postojanje limfovaskularne invazije.

Osim toga patohistološki nalaz bioptičkog materijala mora sadržavati podatak o prisutnosti ili odsutnosti Barrettova jednjaka, dok nalaz materijala nakon endoskopske resekcije i ezofagektomije mora navesti status resekcijskih rubova. Patohistološki nalaz nakon ezofagektomije treba sadržavati i jasan opis položaja tumora, njegova odnosa prema EGJ-u, ukupni broj pregledanih limfnih čvorova, kao i broj limfnih čvorova zahvaćenih tumorom. U slučaju ezofagektomije nakon prethodne kemoradioterapije potrebno je napisati i procjenu tumorskog odgovora na provedeno liječenje. Za sada nema jednog općeprihvaćenog sistema stupnjevanja tumorskog odgovora, no često se primjenjuje onaj američkih patologa (*College of American Pathologists*), što ne isključuje primjenu drugih sličnih sistema (tablica 1.).[8]

Tablica 1. *Procjena tumorskog odgovora na preoperativnu kemoradioterapiju*

Table 1. *Assessment of tumor response to preoperative chemoradiotherapy*

Opis Description	Stupanj regresije tumora Tumor regression grade
nema vijabilnih tumorskih stanica / no viable cancer cells	0 (potpuni odgovor / complete response)
pojedinačne stanice ili male nakupine tumorskih stanica / single cells or small groups of cancer cells	1 (umjereni odgovor / moderate response)
ostatne tumorske stanice prerasle fibrozom / residual cancer outgrown by fibrosis	2 (minimalni odgovor / minimal response)
minimalan ili nikakav učinak na uništenje tumorskih stanica; obilni ostatni karcinom / minimal or no tumor kill; extensive residual cancer	3 (slab odgovor / poor response)

U slučaju lokalno uznapredovalog, inoperabilnog tumora, metastatske ili recidivirajuće bolesti preporučuje se imunohistokemijsko određivanje ekspresije HER2 prema Hoffmannovoj metodi.[9] Kod ekspresije 2+ potrebno je dodatno učiniti testiranje metodom fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH).

Dijagnostička obrada i određivanje stadija bolesti

Dijagnostički postupci radi određivanja stadija bolesti prije početka liječenja:[10,11]

- anamneza i klinički pregled,
- kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi,
- ezofagogastroskopija i biopsija (kod ranih stadija bolesti endoskopska resekcija) uz prethodnu klasičnu kromoendoskopiju ili kromoendoskopiju primjenom uskopojasnog spektra (NBI), odnosno drugih digitalnih opcija (FICE, i-SCAN, SPIES),
- *staging* endoskopskim ultrazvukom s tankoiglenom biopsijom,
- CT prsnog koša i trbuha,
- ako se ne nađe metastatska bolest: kod potencijalno operabilnih bolesnika PET/CT, traheobronhoskopija ako se tumor nalazi u razini karine ili iznad nje.

Dijagnostički postupci nakon provedenoga neoadjuvantnog liječenja kemoradioterapijom:[10]

- CT prsnog koša i trbuha ili PET/CT,
- ezofagogastroskopija i biopsija – ako se razmatra mogućnost izostavljanja kirurškog liječenja,
- endoskopski ultrazvuk.

Stadij bolesti određuje se prema TNM-klasifikaciji iz 2010. godine (tablica 2.).[2]

Radiološki nalaz CT-a toraksa i abdomena pri određivanju stadija bolesti mora sadržavati:

- asimetrično zadebljanje stijenke jednjaka > 5 cm (najraniji, ali nespecifičan CT znak karcinoma jednjaka),
- integritet sloja masnog tkiva između tumora i okolnih medijastinalnih struktura (CT je limitiran u procjeni dubine invazije stijenke jednjaka, ali ima važnu ulogu u procjeni infiltracije okolnih struktura),[12]

Tablica 2. *TNM-klasifikacija i stadiji raka jednjaka prema American Joint Committee on Cancer (AJCC, 7. izdanje, 2010.)*
Table 2. *TNM Staging System for esophageal cancer, American Joint Committee on Cancer (AJCC, 7th edition, 2010)*

Primarni tumor (T) / Primary tumor (T)

TX	primarni se tumor ne može odrediti / primary tumor cannot be assessed
T0	nema tumora / no evidence of primary tumor
Tis	displazija visokog stupnja / high-grade dysplasia
T1	tumor zahvaća laminu propriju, muskularis mukoze ili submukozu / tumor invades lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa
T1a	tumor zahvaća laminu propriju ili muskularis mukoze / tumor invades lamina propria or muscularis mucosae
T1b	tumor zahvaća submukozu / tumor invades submucosa
T2	tumor zahvaća muskularis propriju / tumor invades muscularis propria
T3	tumor zahvaća adventiciju / tumor invades adventitia
T4	tumor zahvaća susjedne strukture / tumor invades adjacent structures
T4a	resektabilni tumor koji invadira pleuru, perikard ili dijafragmu / resectable tumor invading pleura, pericardium, or diaphragm
T4b	neresektabilni tumor koji invadira druge susjedne strukture poput aorte, trupa kralješka, traheje i dr. / unresectable tumor invading other adjacent strucures, such as aorta, vertebral body

Regionalni limfni čvorovi (N) / Regional lymph nodes (N)

NX	ne može se procijeniti prisutnost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima / regional lymph nodes cannot be assessed
N0	nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima / no regional lymph node metastasis
N1	metastaze u 1 – 2 regionalna limfna čvora / metastases in 1-2 regional lymph nodes
N2	metastaze u 3 – 6 regionalnih limfnih čvorova / metastases in 3-6 regional lymph nodes
N3	metastaze u ≥ 7 regionalnih limfnih čvorova /metastases in seven or more regional lymph nodes

Udaljene metastaze (M) / Distant metastases (M)

M0	nema udaljenih metastaza / no distant metastases
M1	prisutne su udaljene metastaze / distant metastases

Stupanj diferenciranosti / Histological grade (G)

GX	ne može se procijeniti stupanj diferenciranosti – za određenje stadija označava se kao G1 / grade cannot be assessed – stage grouping as G1
G1	dobro diferencirani / well differentiated
G2	umjereno diferencirani / moderately differentiated
G3	slabo diferencirani / poorly differentiated
G4	nediferencirani – za određenje stadija označava se kao G3 planocelularni rak / undifferentiated – stage grouping as G3 squamous cell carcinoma

Stadiji bolesti / Anatomic stage

Planocelularni rak / Squamous cell carcinoma*

	T	N	M	Stupanj diferenciranosti / Grade	Smještaj tumora / Tumor location**
Stadij 0 / Stage 0	Tis (HGD)	N0	M0	1, X	bilo koja / any
Stadij IA / Stage IA	T1	N0	M0	1, X	bilo koja / any
Stadij IB / Stage IB	T1	N0	M0	2–3	bilo koja / any
	T2–3	N0	M0	1, X	donja, X / lower, X
Stadij IIA / Stage IIA	T2–3	N0	M0	1, X	gornja, srednja / upper, middle
	T2–3	N0	M0	2–3	donja, X / lower, X
Stadij IIB / Stage IIB	T2–3	N0	M0	2–3	gornja, srednja / upper, middle
	T1–2	N1	M0	bilo koji / any	bilo koja / any
Stadij IIIA / Stage IIIA	T1–2	N2	M0	bilo koji / any	bilo koja / any
	T3	N1	M0	bilo koji / any	bilo koja / any
	T4a	N0	M0	bilo koji / any	bilo koja / any
Stadij IIIB / Stage IIIB	T3	N2	M0	bilo koji / any	bilo koja / any
Stadij IIIC / Stage IIIC	T4a	N1–2	M0	bilo koji / any	bilo koja / any
	T4b	bilo koji / any	M0	bilo koji / any	bilo koja / any
	bilo koji / any	N3	M0	bilo koji / any	bilo koja / any
Stadij IV / Stage IV	bilo koji / any	bilo koji / any	M1	bilo koji / any	bilo koja / any

Adenokarcinom / Adenocarcinoma

	T	N	M	Stupanj diferenciranosti / Grade
Stadij I / Stage I	Tis (HGD)	N0	M0	1, X
Stadij IA / Stage IA	T1	N0	M0	1–2, X
Stadij IB / Stage IB	T1	N0	M0	3
	T2	N0	M0	1–2, X
Stadij IIA / Stage IIA	T2	N0	M0	3
Stadij IIB / Stage IIB	T3	N0	M0	bilo koji / any
	T1–2	N1	M0	bilo koji / any
Stadij IIIA / Stage IIIA	T1–2	N2	M0	bilo koji / any
	T3	N1	M0	bilo koji / any
	T4a	N0	M0	bilo koji / any
Stadij IIIB / Stage IIIB	T3	N2	M0	bilo koji / any
Stadij IIIC / Stage IIIC	T4a	N1–2	M0	bilo koji / any
	T4b	bilo koji / any	M0	bilo koji / any
	bilo koji / any	N3	M0	bilo koji / any
Stadij IV / Stage IV	bilo koji / any	bilo koji / any	M1	bilo koji / any

* ili miješani adenoskvamozni rak ili rak koji nije drugačije klasificiran / or mixed adenosquamous carcinomas and carcinomas not otherwise classified;
** određuje se prema položaju proksimalnog ruba tumora / defined by the position of the proximal edge of the tumor

– zahvaćanje više od 90° ukupnog opsega aorte na aksijalnom presjeku (smatra se znakom tumorske invazije),
– obliteracija trokutastoga masnog tkiva između jednjaka, aorte i kralješka (napomena: vizualizacija masnog tkiva izrazito je otežana u srednjoj trećini jednjaka kod teške pothranjenosti, nakon kirurškog zahvata ili radioterapije),[13]
– postojanje fistule ili protruzije tumora u lumen dušnika/lijevoga glavnog bronha ili potisnuće tih struktura tumorom,
– CT procjena regionalnih limfnih čvorova (ne smijemo zaboraviti supraklavikularnu i celijačnu grupu) – treba navesti intratorakalne/intraabdominalne čvorove kraćeg promjera > 1 cm, supraklavikularne čvorove kraćeg promjera > 0,5 cm (napomena: metastatski čvorovi ne moraju biti povećani, a neki reaktivni čvorovi mogu prelaziti navedene dimenzije),[14,15]
– procjena duljine zahvaćenog segmenta na sagitalnim/koronalnim rekonstrukcijama uz određivanje položaja proksimalnog okrajka tumora u odnosu prema refe-

rentnim anatomskim strukturama poput glasnica, bifurkacije traheje ili dijafragme.

Temeljna uloga CT dijagnostike jest procjena neresektabilne bolesti, odnosno invazije tumora u traheju, lijevi glavni bronh, aortu, venu azigos, karotidne žile ili trupove kralježaka.

Endoskopski ultrazvuk (EUS) omogućuje prikaz slojeva stijenke jednjaka i dubine invazije. Nedostaci su mu ovisnost o iskustvu i vještini operatera te nemogućnost provedbe kod stenotičnih tumora neprolaznih za endoskop.

U procjeni udaljenih metastaza PET/CT ima prednost pred drugim metodama zbog sveobuhvatnosti prikaza tijela i visoke senzitivnosti te može prikazati udaljene metastaze ne samo na tipičnim mjestima poput jetre, pluća, kostiju i nadbubrežnih žlijezda nego i na sasvim neočekivanim lokacijama.[16,17]

Liječenje lokoregionalnog raka jednjaka kod bolesnika dobrog općeg stanja

Preporuke se odnose na oba najčešća histološka tipa osim ako nije izričito navedeno drugačije.

Postupci kod pTis (displazija visokog stupnja, HGD) i pT1a

Endoskopsko liječenje može biti endoskopska mukozna resekcija (EMR) ili endoskopska submukozna disekcija (ESD). Kod Tis-a moguća je i primjena jedne od ablativnih metoda poput radiofrekventne ablacije, krioablacije, koagulacije argonskom plazmom ili fotodinamičke terapije.[18,19] Ablacija nakon endoskopske resekcije indicirana je pri postojanju multifokalnih HGD-a u slučaju planocelularnog tipa tumora, odnosno radi odstranjenja ostatnih displastičnih promjena ili Barrettova epitela u slučaju adenokarcinoma.

Ezofagektomija se može učiniti kod jako ekstenzivnog HGD-a i kod promjena, osobito nodularnih, koje se ne mogu adekvatno odstraniti endoskopskim metodama.[20]

Postupci kod pT1bN0

Preporučeno je kirurško liječenje, tj. ezofagektomija. Kod adenokarcinoma u slučaju površnog pT1b dolazi u obzir i endoskopska resekcija (EMR ili ESD) uz eventualnu dodatnu ablativnu terapiju ako je potrebna.[20]

Postupci kod pT1bN+, T2-T4aN0-N+

Standardna je terapija preoperativna kemoradioterapija za sve lokalizacije osim za tumore smještene u vratnom dijelu jednjaka na udaljenosti manjoj od 5 cm od krikofaringealnog mišića. Kod adenokarcinoma dolazi u obzir i perioperativna kemoterapija.[3,21,22] U bolesnika koji odbijaju kirurško liječenje te kod onih sa smještajem tumora u vratnom dijelu jednjaka preporučuje se radikalna kemoradioterapija.[23] Iznimno kod tumora manjih od 2 cm, dobro diferenciranih i niskog rizika dolazi u obzir samo kirurško liječenje, odnosno ezofagektomija.

Radioterapija se standardno provodi trodimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT). Ako se ne može postići adekvatna zaštita rizičnih organa, osobito srca i pluća, potrebno je razmotriti tehniku snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT). Osim zračenja primarnog tumora i zahvaćenih limfnih čvorova potrebno je razmotriti elektivno zračenje paraezofagealnih limfnih čvorova. Kod vratne lokalizacije tumora te tumora smještenih u proksimalnome torakalnom dijelu jednjaka potrebno je elektivno zračiti i supraklavikularne limfne čvorove, dok je kod tumora smještenih u distalnom dijelu jednjaka i EGJ-u potrebno elektivno zračiti i celijačne limfne čvorove te čvorove uz malu krivinu želuca. Za preoperativnu kemoradioterapiju preporučena je doza od 41,4 do 50,4 Gy, dok je kod radikalne kemoradioterapije preporučena doza od 50 do 50,4 Gy.[23] U pojedinih dobro selekcioniranih bolesnika moguće je aplicirati 60 – 66 Gy na područje vratne lokalizacije raka jednjaka.[24]

Konkomitantno s radioterapijom primjenjuje se kemoterapija, i to: cisplatin i 5-fluorouracil (5-FU), paklitaksel i karboplatin te oksaliplatin i 5-FU. Moguća je primjena kapecitabina umjesto 5-FU. Nema znatnije razlike u učinkovitosti između navedenih kemoterapijskih shema, već postoji razlika u njihovu toksičnom profilu.[21,25]

Preporučene sheme perioperativne kemoterapije jesu: ECF (epirubicin, cisplatin, 5-FU) te cisplatin i 5-FU. Modifikacije ECF-a uključuju moguću zamjenu cisplatine oksaliplatinom ili 5-FU kapecitabinom.[26–28]

Postupci kod T4b

Preporučuje se radikalna kemoradioterapija. Tehnika zračenja i doza, kao i kemoterapijske sheme jednake su onima navedenima za radikalnu kemoradioterapiju tumora pT1bN+, T2-T4aN0-N+.[25] Ako planocelularni rak infiltrira traheju, srce ili velike krvne žile, može se razmotriti samo kemoterapija.

Postupci nakon preoperativne kemoradioterapije

Ako se kontrolnom obradom ne nađe znakova aktivnosti primarne bolesti, preporučuje se kirurški zahvat. Dolazi u obzir i praćenje (kategorija 2B). Ako bolest perzistira, preporučuje se kirurški zahvat. Ako je bolest neresektabilna, metastatska ili je i nadalje resektabilna, ali se znatno pogoršalo opće stanje bolesnika, tada se preporučuje palijativna, suportivna terapija. U tom slučaju palijativna kemoterapija dolazi u obzir samo kod bolesnika ECOG-statusa ≤ 2.

Postupci nakon preoperativne kemoterapije kod adenokarcinoma distalnog jednjaka i EGJ-a

Preporučuje se kirurško liječenje.[26] Ako je bolest neresektabilna, metastatska ili je i nadalje resektabilna, no došlo je do znatnog pogoršanja općeg stanja bolesnika, tada se preporučuje palijativna, suportivna terapija.

Postupci nakon radikalne kemoradioterapije

Ako se kontrolnom obradom ne nađe znakova aktivnosti primarne bolesti, preporučuje se praćenje. Ako bolest perzistira, osobito pri smanjenju stadija bolesti, preporučuje se kirurški zahvat. Ako je bolest i dalje lokoregionalno ograničena, ali se opće stanje bolesnika znatno pogoršalo, kao i u slučaju pojave metastatske bolesti, preporučuje se palijativna, suportivna terapija. Palijativna kemoterapija dolazi u obzir samo kod bolesnika ECOG-statusa ≤ 2.

Adjuvantno liječenje nakon kirurškog zahvata

Bolesnici koji nisu primili preoperativnu kemoradioterapiju ili kemoterapiju:

U slučaju R0-operacije planocelularnog raka jednjaka, neovisno o statusu limfnih čvorova, preporučuje se praćenje.[29] Kod adenokarcinoma urednih kirurških rubova i pozitivnih limfnih čvorova preporučuje se adjuvantna kemoradioterapija.[30,31] Ona je alternativa praćenju za adenokarcinome R0, T3-T4N0. Nakon R0-operacije adenokarcinoma Tis, T1-2N0 preporučuje se praćenje. Samo za adenokarci-

nome T2N0 visokog rizika (slabo diferencirani, limfovaskularna invazija, perineuralna invazija ili dob bolesnika manja od 50 godina) moguće je razmotriti adjuvantnu kemoradioterapiju.[10]

Kod R1 i R2-operacije, neovisno o histološkom tipu tumora, preporučuje se adjuvantna kemoradioterapija ako to opće stanje dopušta.

Radioterapija se provodi trodimenzionalnom konformalnom tehnikom u dozi od 45 do 50,4 Gy. Konkomitantno se preporučuje kemoterapija temeljena na fluoropirimidinu poput 5-FU i leukovorina te kapecitabina.[30] Infuzijska primjena 5-FU pokazala se manje toksičnom.

Bolesnici koji su primili preoperativnu kemoradioterapiju ili kemoterapiju:

U slučaju R0-operacije planocelularnog raka jednjaka, neovisno o statusu limfnih čvorova, preporučuje se praćenje.[10,29] Kod adenokarcinoma T2-T4aN0 urednih kirurških rubova preporučuje se praćenje ili adjuvantna kemoterapija ako je kemoterapija primijenjena preoperativno.[10,26] U slučaju adenokarcinoma T2-T4aN+, urednih kirurških rubova, nakon primjene preoperativne kemoradioterapije preporučuje se praćenje,[10,29] a nakon primjene preoperativne kemoterapije preporučuje se adjuvantna kemoterapija.[26]

Kod R1-operacije, neovisno o histološkom tipu tumora, preporučuje se praćenje ili kemoradioterapija ako nije provedena preoperativno. Kod R2-operacije, neovisno o histološkom tipu tumora, preporučuje se kemoradioterapija ako nije primijenjeno preoperativno ili palijativno liječenje.[10,29]

Liječenje lokoregionalnog raka jednjaka kod bolesnika lošijeg općeg stanja koji ne mogu podnijeti kirurško liječenje, ali mogu podnijeti onkološko liječenje

Postupci kod pTis (displazija visokog stupnja, HGD), pT1a i pT1bN0

Kao kod bolesnika dobrog općeg stanja Tis, pT1a.

Postupci kod pT1bN+, T2-T4aN0-N+ i T4b

Preporučuje se radikalna kemoradioterapija. U obzir dolazi i samo kemoterapija ili samo radioterapija ili palijativna, suportivna terapija. Kemoradioterapija se provodi prema preporukama navedenima za bolesnike dobrog općeg stanja.

Liječenje recidivirajućeg i metastatskog raka jednjaka

U liječenju lokalnog recidiva raka jednjaka, neovisno o histologiji, potreban je individualizirani pristup svakom bolesniku. Ako je recidiv nastao nakon kirurškog zahvata, a da nije provedena kemoradioterapija, moguće su ove terapijske opcije: kemoradioterapija, kemoterapija, palijativna i suportivna terapija. Kod bolesnika kod kojih je dijagnosticiran resektabilan recidiv nastao nakon kemoradioterapije, a koji nisu bili prethodno kirurški liječeni i nemaju medicinsku kontraindikaciju, preporučuje se kirurški zahvat. U suprotnome preporučuje se palijativna kemoterapija ili suportivna terapija.

Palijativna kemoterapija preporučuje se i kod metastatske bolesti, no samo za bolesnike ECOG-statusa ≤ 2. Prednost treba dati kemoterapijskim shemama s dva citostatika zbog manje toksičnosti i bolje podnošljivosti, dok one s tri citostatika treba primijeniti samo kod odabranih bolesnika dobrog općeg stanja.[10] Kod adenokarcinoma u slučaju postojanja HER2-ekspresije (imunohistokemijski 3+ ili FISH-pozitivni) preporučuje se uz standardnu kemoterapiju primijeniti i trastuzumab.[32]

Preporučene kemoterapijske sheme za prvu liniju liječenja jesu: cisplatin + fluoropirimidin (5-FU ili kapecitabin),[4] ECF i modifikacije,[33,34] DCF (docetaksel, cisplatin, 5-FU) i modifikacije,[35] irinotekan i 5-FU,[36] oksaliplatin + fluoropirimidin (5-FU ili kapecitabin).[37] Ostale moguće terapijske sheme jesu: paklitaksel + cisplatin ili karboplatin,[38] docetaksel + cisplatin,[39] docetaksel + irinotekan (kategorija 2B),[40] monoterapija fluoropirimidinom,[41] docetaksel,[42] paklitaksel.[43] Modifikacije DCF-a i ECF-a uključuju zamjenu cisplatine oksaliplatinom ili 5-FU kapecitabinom čime se postiže različit toksični profil ili jednostavniji i za bolesnika prihvatljiviji oblik primjene bez kompromitiranja učinkovitosti terapije.[34]

Preporučene kemoterapijske sheme za drugu liniju liječenja jesu: docetaksel,[42] paklitaksel[43] i irinotekan.[44] Ostale moguće terapijske sheme jesu: irinotekan + cisplatin,[39] irinotekan + fluoropirimidin (kategorija 2B),[46] docetaksel + irinotekan (kategorija 2B),[40] mitomicin + irinotekan (kategorija 2B),[47] mitomicin + 5-FU (kategorija 2B).[48] U ovom trenutku u RH na osnovnoj listi lijekova za liječenje raka jednjaka nisu ovi lijekovi: irinotekan, kapecitabin, oksaliplatin i trastuzumab.

Kod bolesnika ECOG-statusa 3 ili više preporučuje se palijativna i suportivna terapija. S obzirom na primarnu lokalizaciju tumora, disfagija je često dominantan simptom. Kako bi se olakšao navedeni simptom i time poboljšala kvaliteta života bolesnika ovisno o situaciji, dostupne su endoskopske palijativne procedure kao što su perkutana endoskopska gastrostoma (PEG) ili jejunostoma, postavljanje samoširećih endoskopskih metalnih ili biorazgradivih stentova. Nadalje, svakako su opcije palijativna radioterapija, brahiterapija ili kirurška palijacija.

Brahiterapija

Intraluminalna brahiterapija s namjerom izlječenja (kurativni ILBT)

Intraluminalna brahiterapija jednjaka (ILBT) kao dodatna doza (engl. *boost* doza) radioterapiji vanjskim snopom s kemoterapijom i/ili bez nje polazi od pretpostavke da se primjenom više doze može postići bolja lokalna kontrola bolesti uz optimalnu poštedu zdravih organa kao što su pluća, srce i jetra.

Temeljem kliničkih podataka definirani su optimalni uvjeti kurativne primjene ILBT-a: primjenjuje se u adenocelularnih ili planocelularnih karcinoma smještenih unifokalno u torakalnom dijelu jednjaka, maksimalne dužine 10 cm bez dokaza o intraabdominalnoj ili metastatskoj bolesti. Ne smije se primijeniti ako postoji prodor tumora u traheju ili bronh, u tumora smještenih u cervikalnom dijelu jednjaka kao ni u stenoza kroz koje se ne može provesti vodilica. Definirani su načini provođenja postupka uvođenjem vodilice promjera ≥ 10 mm. Preporučuje se izbjeći istodobnu primjenu kemoterapije zbog povećane toksičnosti i komplikacija.[49–52] Intraluminalnu brahiterapiju treba primijeniti 3 – 4 tjedna nakon radioterapije vanjskim snopom (50 – 60 Gy), i to ILBT velike brzine doze 10 – 12 Gy ukupno, tj. 5 – 6 Gy u dvotjednom razmaku.

Intraluminalna brahiterapija s namjerom poboljšanja simptoma lokalne bolesti (palijativni ILBT)

Palijativni ILBT, osim što poboljšava kvalitetu života bolesnika s uznapredovalom i/ili metastatskom bolesti, u nekih

bolesnika produljuje preživljenje uz primjenu sekvencijske kemoterapije. Pokazano je da primjenom ILBT-a jednjak postaje/ostaje prohodan, odgađa se ili nema potrebe za perkutanom gastrostomom. Primjenom ILBT-a postiže se dugotrajno poboljšanje lokalnih simptoma bolesti (disfagija, regurgitacija, kontrola boli u prsištu) u odnosu prema drugim oblicima liječenja.[53–56] Prednost ILBT-a u odnosu prema radioterapiji vanjskim snopom jest očita jer se primjenjuje visoka doza po frakciji (5 – 8 Gy), što dovodi do naglog smanjenja tumora i poboljšanja simptoma. Pokazano je da smanjenje disfagije i poboljšanje kvalitete života traje duže kod bolesnika liječenih ILBT-om u odnosu prema onima kod kojih je ugrađen stent.[54]

Preporuke za primjenu ILBT-a jesu ove: primjenjuje se u neresektabilnih, uznapredovalih ili recidivirajućih tumora nakon prethodne radioterapije vanjskim snopom, u adenocelularnih ili planocelularnih tumora torakalnog dijela jednjaka s udaljenim metastazama, u bolesnika s disfagijom, stenozirajućom bolesti, u krvarećih tumora i kao alternativa stentu. Preporučene doze ILBT-a jesu: 2 × 8 Gy s razmakom od 48 sati u kombinaciji s radioterapijom vanjskim snopom 20 – 30 Gy u 5 – 10 frakcija (radioterapija vanjskim snopom u roku od 14 dana nakon ILBT-a) ili kao samostalna metoda 2 × 8 Gy u 72 sata, moguće i u tumora u gastroezofagealnom prijelazu.

Preporuke za kontrolu i praćenje

Nakon endoskopske resekcije HGD-a preporučuje se ezofagogastroskopija za 3 mjeseca, potom svakih 6 mjeseci tijekom 1 – 2 godine te jedanput na godinu tijekom sljedeće 3 godine, dok se nakon ezofagektomije preporučuje ezofagogastroskopija samo pri pojavi simptoma.

Nakon endoskopske resekcije T1a-tumora jednjaka potrebno je učiniti ezofagogastroskopiju svaka 3 mjeseca prve godine, potom svaka 4 – 6 mjeseci druge godine i nakon toga jedanput na godinu sljedeće 3 godine. Ako je T1a--tumor liječen ezofagektomijom, ezofagogastroskopiju je potrebno učiniti samo pri pojavi simptoma, odnosno u slučaju ostatnog Barrettova jednjaka nakon ablacije prema preporuci za praćenje poslije endoskopske resekcije.[10]

Kod bolesnika s pT1b N0-tumorom (na temelju endoskopskog ultrazvuka), liječenog endoskopskom resekcijom, potrebno je učiniti CT toraksa i abdomena svaka 4 – 6 mjeseci tijekom 2 godine te potom jedanput na godinu bar još tijekom sljedeće godine. U slučaju T1bN0-tumora (na temelju endoskopskog ultrazvuka), liječenog endoskopskom resekcijom kod bolesnika koji nije kandidat za kirurško liječenje, radiološka se obrada preporučuje jedanput na godinu tijekom 3 godine. Također je potrebno učiniti ezofagogastroskopiju svaka 3 mjeseca tijekom prve godine, potom svaka 4 – 6 mjeseci tijekom druge godine i jedanput na godinu tijekom sljedeće 3 godine, kao i kod pT1bN0-tumora liječenih endoskopskom resekcijom.[10]

U slučaju T1b-tumora, neovisno o statusu limfnih čvorova liječenih ezofagektomijom, potrebno je učiniti CT toraksa i abdomena svakih 6 – 12 mjeseci tijekom 3 godine, dok se ezofagogastroskopiju preporučuje učiniti u slučaju pojave simptoma. U slučaju ostatnog Barrettova jednjaka potrebno je nakon ablacije endoskopsko praćenje svaka 3 mjeseca prve godine, svaka 4 – 6 mjeseci druge godine i potom jedanput na godinu sljedeće 3 godine. Kod bolesnika liječenih kemoradioterapijom potrebno je endoskopsko praćenje svakih 6 – 12 mjeseci tijekom 2 godine i potom jedanput na godinu sljedeće 3 godine. Radiološku obradu (CT toraksa i abdomena) potrebno je učiniti svakih 6 – 9 mjeseci tijekom prve 2 godine te potom jedanput na godinu do ukupno 5 godina.[10]

Bolesnici s tumorima T2-T4, N0-N+ liječeni kemoradioterapijom imaju 95%-tni rizik od pojave lokoregionalnog relapsa te je stoga potrebno učiniti ezofagogastroskopiju svaka 3 – 4 mjeseca tijekom prve 2 godine, potom svakih 6 mjeseci treće godine, a nakon toga prema indikaciji. Također dolazi u obzir dodatna radiološka obrada. Ako su bolesnici s T2-T4, N0-N+-tumorima liječeni kemoradioterapijom i kirurškim zahvatom, preporučuje se radiološka obrada (CT toraksa i abdomena) svaka 4 – 6 mjeseci prve godine te potom svakih 6 – 9 mjeseci sljedeća 24 mjeseca. Endoskopsko praćenje preporučuje se u slučaju pojave simptoma.[10]

LITERATURA

1. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.* SEER Stat Fact Sheets: esophageal cancer. Dostupno na: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html. Pristupljeno: 21. 8. 2015.
2. *Edge SB, Byrd DR, Compton CC i sur, ur.* AJCC cancer staging manual. 7. izd. New York: Springer; 2010, str. 113–15.
3. *Cohen DJ, Leichman L.* Controversies in the treatment of local and locally advanced gastric and esophageal cancers. J Clin Oncol 2015;33: 1754–9.
4. *Shah MA.* Update on metastatic gastric and esophageal cancers. J Clin Oncol 2015;33:1760–9.
5. *Incidencija raka u Hrvatskoj 2012.* Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Bilten 2014;37.
6. *Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F.* Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. Gastroenterology 1982;82:228–31.
7. *Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, ur.* WHO classification of tumours of the digestive system. Geneva: WHO Press; 2010.
8. *Washington K, Berlin J, Branton P i sur.* Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the esophagus. College of American Pathologists. Dostupno na: http://www.cap.org. Pristupljeno: 21. 8. 2015.
9. *Hofmann M, Stoss O, Shi D i sur.* Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. Histopathology 2008;52:797–805.
10. *National Comprehensive Cancer Network Version 3.*2015. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and esophagogastric junction cancers. Dostupno na: http://www.nccn.org. Pristupljeno: 21. 8. 2015.
11. *Stahl M, Mariette C, Haustermans K, Cervantes A, Arnold D.* Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24 Suppl 6:vi51–6.
12. *Kim TJ, Kim HY, Lee KW i sur.* Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. RadioGraphics 2009;29:403–21.
13. *Hong SJ, Kim TJ, Nam KB i sur.* New TNM staging system for esophageal cancer: what chest radiologist need to know. Radiographics 2014; 34:1722–40.
14. *Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, Sandler MA.* Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. Radiology 1991;180:319–22.
15. *Fultz PJ, Feins RH, Strang JG i sur.* Detection and diagnosis of nonpalpable supraclavicular lymph nodes in lung cancer at CT and US. Radiology 2002;222:245–51.
16. *Kato H, Kuwano H, Nakajima M i sur.* Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. Cancer 2002;94:921–8.
17. *Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E i sur.* Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. J Clin Oncol 2000;18:3202–10.
18. *Pech O, Bollschweiler E, Manner H, Leers J, Ell C, Hölscher AH.* Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. Ann Surg 2011;254:67–72.
19. *Leggett CL, Lewis JT, Wu TT i sur.* Clinical and histologic determinants of mortality for patients with Barrett's esophagus-related T1 esophageal adenocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:658–64.
20. *Pennathur A, Farkas A, Krasinskas AM i sur.* Esophagectomy for T1 esophageal cancer: outcomes in 100 patients and implications for endoscopic therapy. Ann Thorac Surg 2009;87:1048–54.
21. *van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ i sur.* Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012; 366:2074–84.

22. *Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM i sur.* Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. Lancet Oncol 2011;12:681–92.
23. *Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ i sur.* INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94–05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. J Clin Oncol 2002;20:1167–74.
24. *Wang S, Liao Z, Chen Y i sur.* Esophageal cancer located at the neck and upper thorax treated with concurrent chemoradiation: a single-institution experience. J Thorac Oncol 2006;1:252–9.
25. *Conroy T, Galais MP, Raoul JL i sur.* Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. Lancet Oncol 2014;15:305–14.
26. *Cunningham D, Allum WH, Stenning SP i sur.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355:11–20.
27. *Ychou M, Boige V, Pignon JP i sur.* Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol 2011;29:1715–21.
28. *Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D i sur.* Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. Br J Cancer 2005;92:1976–83.
29. *Jang R, Darling G, Wong RK.* Multimodality approaches for the curative treatment of esophageal cancer. J Natl Compr Canc Netw 2015; 13:229–38.
30. *Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J i sur.* Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001;345:725–30.
31. *Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG i sur.* Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. J Clin Oncol 2012;30:2327–33.
32. *Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A i sur.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010;376:687–97.
33. *Ross P, Nicolson M, Cunningham D i sur.* Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol 2002;20:1996–2004.
34. *Cunningham D, Starling N, Rao S i sur.* Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008;358:36–46.
35. *Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S i sur.* Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol 2006;24:4991–7.
36. *Guimbaud R, Louvet C, Ries P i sur.* Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. J Clin Oncol 2014;32:3520–6.
37. *Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S i sur.* Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. J Clin Oncol 2008;26:1435–42.
38. *Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK i sur.* Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric cancer. Am J Clin Oncol 2003;26:37–41.
39. *Kim JY, Do YR, Park KU i sur.* A multi-center phase II study of docetaxel plus cisplatin as first-line therapy in patients with metastatic squamous cell esophageal cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2010;66: 31–6.
40. *Burtness B, Gibson M, Egleston B i sur.* Phase II trial of docetaxel-irinotecan combination in advanced esophageal cancer. Ann Oncol 2009; 20:1242–8.
41. *Hong YS, Song SY, Lee SI i sur.* A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. Ann Oncol 2004;15:1344–7.
42. *Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA i sur.* Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014;15:78–86.
43. *Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP.* Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. Ann Oncol 2007;18:898–902.
44. *Hironaka S, Ueda S, Yasui H i sur.* Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. J Clin Oncol 2013;31:4438–44.
45. *Ilson DH.* Phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer. Oncology (Williston Park) 2004;18:22–5.
46. *Leary A, Assersohn L, Cunningham D i sur.* A phase II trial evaluating capecitabine and irinotecan as second line treatment in patients with oesophago-gastric cancer who have progressed on, or within 3 months of platinum-based chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol 2009; 64:455–62.
47. *Lustberg MB, Bekaii-Saab T, Young D i sur.* Phase II randomized study of two regimens of sequentially administered mitomycin C and irinotecan in patients with unresectable esophageal and gastroesophageal adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2010;5:713–8.
48. *Hofheinz RD, Hartung G, Samel S i sur.* High-dose 5-fluorouracil / folinic acid in combination with three-weekly mitomycin C in the treatment of advanced gastric cancer. A phase II study. Onkologie 2002; 25:255–60.
49. *Ishikawa H, Nonaka T, Sakurai H i sur.* Usefulness of intraluminal brachytherapy combined with external beam radiation therapy for submucosal esophageal cancer: long-term follow-up results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:452–9.
50. *Pasquier D, Mirabel X, Adenis A i sur.* External beam radiation therapy followed by high-dose-rate brachytherapy for inoperable superficial esophageal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:1456–61.
51. *Okawa T, Dokiya T, Nishio M i sur.* Multi-institutional randomized trial of external radiotherapy with and without intraluminal brachytherapy for esophageal cancer in Japan. Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) Study Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:623–8.
52. *Gaspar LE, Winter K, Kocha WI i sur.* A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 9207): final report. Cancer 2000;88:988–95.
53. *Bergquist H, Wenger U, Johnsson E i sur.* Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. Dis Esophagus 2005;18:131–9.
54. *Rupinski M, Zagorowicz E, Regula J i sur.* Randomized comparison of three palliative regimens including brachytherapy, photodynamic therapy, and APC in patients with malignant dysphagia (CONSORT 1a) (Revised II). Am J Gastroenterol 2011;106:1612–20.
55. *Rosenblatt E, Jones G, Sur RK i sur.* Adding external beam to intra-luminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell oesophageal cancer: A prospective multi-centre randomized trial of the International Atomic Energy Agency. Radiother Oncol 2010;97: 488–94.
56. *Fröbe A, Jones G, Jakšić B i sur.* Intraluminal brachytherapy in the management of squamous carcinoma of the esophagus. Dis Esophagus 2009;22:513–8.

Izvorni radovi
Original articles

EVOLUCIJA REZISTENCIJE NA BETA-LAKTAMSKE ANTIBIOTIKE U *ENTEROBACTER SPP.* U HRVATSKOJ

EVOLUTION OF BETA-LACTAM ANTIBIOTIC RESISTANCE IN *ENTEROBACTER SPP.* IN CROATIA

IRENA FRANOLIĆ-KUKINA, SANDA SARDELIĆ, NATAŠA BEADER, DIJANA VARDA-BRKIĆ, NATAŠA FIRIS, MARKO ČAČIĆ, DOROTEA ŠIJAK, SONJA FRANČULA-ZANINOVIĆ, VESNA ELVEĐI-GAŠPAROVIĆ, IVANA MAREKOVIĆ, AMARELA LUKIĆ-GRLIĆ, MIHAELA AJMAN, BRANKA BEDENIĆ*

Deskriptori: Cefalosporini – farmakologija; Enterobacter – djelovanje lijeka, enzimologija, genetika, izolacija; Bakterijska otpornost na lijekove – djelovanje lijeka, genetika; Beta – laktamaze – genetika, metabolizam; Plazmidi – analiza, genetika; Bakterijske bjelančevine – genetika, metabolizam; Testovi osjetljivosti mikroba; Hrvatska – epidemiologija

Sažetak. Rezistencija na cefalosporine proširenog spektra u *Enterobacter* spp. nastaje zbog indukcije ili derepresije AmpC-β-laktamaze, produkcije β-laktamaza proširenog spektra (ESBL) ili karbapenemaza. Cilj istraživanja bio je utvrditi mehanizme rezistencije na β-laktamske antibiotike na kolekciji od 58 izolata prikupljenih metodom slučajnog odabira u tri klinička centra u Hrvatskoj i Kantonalnom zavodu za javno zdravstvo Zenica u Bosni i Hercegovini u razdoblju od 2008. do 2011. godine, kao i utvrditi evoluciju rezistencije na tu skupinu antibiotika tijekom perioda istraživanja. Pretpostavka je istraživanja da će izolati *Enterobacter* spp. rezistentni na ceftazidim pokazivati različite mehanizme rezistencije od inducibilne i dereprimirane AmpC-β-laktamaze do β-laktamaza proširenog spektra, a u kasnijim godinama i karbapenemaza. Očekivana je i razlika u fenotipu i mehanizmima rezistencije između različitih centara. Osjetljivost na antibiotike testirana je metodom dilucije u bujonu, a geni rezistencije testirani su PCR-om. Plazmidi su karakterizirani tipizacijom replikona PCR-om. Istraživanje je pokazalo dominaciju β-laktamaza proširenog spektra iz porodice CTX-M u kombinaciji s derepresijom AmpC-β-laktamaze kao dominantan mehanizam rezistencije na cefalosporine proširenog spektra. Plazmidi koji su kodirali ESBL pripadali su različitim inkompatibilnim grupama. U izolatima iz KBC-a Zagreb zapažena je u posljednjoj godini istraživanja (2010.) pojava prvih metalo-β-laktamaza iz VIM-serije, što pokazuje evoluciju rezistencije na cefalosporine proširenog spektra od dereprimiranih AmpC-β-laktamaza i ESBL-a na početku istraživanja do karbapenemaza na njegovu kraju.

Descriptors: Cephalosporins – pharmacology; Enterobacter – drug effects, enzymology, genetics, isolation and purification; Drug resistance, bacterial – drug effects, genetics; Beta – lactamases – genetics, metabolism; Plasmids – analysis, genetics; Bacterial proteins – genetics, metabolism; Microbial sensitivity tests; Croatia – epidemiology

Summary. *Enterobacter* spp. develops resistance to expanded-spectrum cephalosporins by induction or derepression of chromosomal AmpC β-lactamase, or production of extended-spectrum β-lactamases (ESBLs) or carbapenemases. The aim of the study was to analyze the mechanisms of resistance to expanded-spectrum cephalosporins and the evolution of resistance mechanism during the study period (2008–2011) on a collection of 58 randomly collected *Enterobacter* spp. strains from three hospital centers in Croatia and Bosnia and Herzegovina during 2008-2010. The antibiotic susceptibility was determined by broth microdilution method according to CLSI. Resistance genes were determined by PCR. Plasmids were characterized by PCR-based replicon typing (PBRT). The hypothesis of the study was that there will be multiple mechanisms of ceftazidime resistance involved, from inducible and derepressed AmpC β-lactamases to extended-spectrum β-lactamases and carbapenemases at the end of the study. The isolates from different centers were expected to express different phenotypes and mechanisms of resistance. The study showed the predominance of derepressed AmpC β-lactamases combined with ESBLs belonging to CTX-M family as a mechanism of resistance to expanded-spectrum cephalosporins. The emergency of MBLs was reported in the last year of the study in University Hospital Center Zagreb. The plasmids

*** Zavod za mikrobiologiju, Zavod za javno zdravstvo Gospić** (Irena Franolić-Kukina, dr. med.), **Zavod za mikrobiologiju, KBC Split** (dr. sc. Sanda Sardelić, dr. med.), **Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju, KBC Zagreb** (Dijana Varda-Brkić, dr. med.; Nataša Firis, dr. med.), **Bolnica St. Antonius Kleve, Njemačka** (Marko Čačić, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Dorotea Šijak, cand. med.), **Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Nataša Beader, dr. med.; doc. dr. sc. Ivana Marekoviđ, dr. med.; prof. dr. sc. Branka Bedenić, dr. med.), **Dom zdravlja Centar, Zagreb** (Sonja Frančula-Zaninović, dr. med.), **Klinika za ginekologiju i opstetriciju, KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (doc. dr. sc. Vesna Elveđi-Gašparović, dr. med.), **Klinika za dječje bolesti Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (izv. prof. dr. sc. Amarela Lukić-Grlić, dr. med.), **Zavod za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije** (Mihaela Ajman, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. B. Bedenić, Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju, Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, e-mail: branka.bedenic@kbc-zagreb.hr, bbedenic@mef.hr

Primljeno 8. travnja 2016., prihvaćeno 18. srpnja 2016.

encoding ESBLs belonged to different incompatibility groups. This points out to the evolution of β-lactam resistance in *Enterobacter* spp. from derepressed AmpC β-lactamases and ESBL to carbapenemases.

Liječ Vjesn 2016;138:240–249

Enterobacter je rod koji svrstavamo u porodicu *Enterobacteriaceae*, a koja obuhvaća nekoliko međusobno sličnih rodova gram-negativnih štapićastih bakterija, fakultativnih anaeroba. Poznato je više vrsta enterobaktera: *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii*, *Enterobacter gergoviae*, *Enterobacter hormaechei* i *Enterobacter amnigenus*. Dvije vrste koje najčešće izazivaju infekcije jesu *E. aerogenes* i *E. cloacae*, a rjeđe *E. agglomerans* i *E. sakazakii*. Te infekcije najčešće su bolničke, a rijetko izvanbolničke. Izvor infekcije može biti endogen – kolonizacija kože, gastrointestinalnog trakta, urinarnog trakta, ili egzogen – rezultat ubikvitarnosti enterobaktera.[1] Čimbenici rizika od nastanka infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi jesu: hospitalizacija koja traje više od 2 tjedna, invazivni postupci u posljednja 72 sata, prisutnost centralnoga venskog katetera, antibiotska terapija unatrag 30 dana provođena monoterapijom, teže maligne bolesti i imunosupresija.[2]

Klinički sindromi koji se javljaju kao infekcije uzrokovane enterobakterom: infekcije urinarnog trakta, sepsa, meningitis, infekcije rana, oka, uha, abdominalne infekcije (peritonitis), infekcije donjega respiratornog trakta (traheobronhitis, pneumonija, komplikacije KOPB-a), rjeđe osteomijelitis. Češće se javljaju u starije populacije i male djece.[2] Jake bolničke infekcije uzrokovane enterobakterom teško se liječe, a i testiranje antimikrobne osjetljivosti može biti povezano s mnogobrojnim problemima.[3,4]

Zbog slabe toksičnosti i visoke djelotvornosti β-laktamski antibiotici najčešće su upotrebljavani antimikrobni lijekovi u kliničkoj praksi. Dok u nekih gram-pozitivnih bakterija još nije utvrđena rezistencija na penicilin, enterobakterije su najočitiji primjer razvoja multirezistentnih bakterija kao posljedice uporabe antibiotika širokog spektra, posebice cefalosporina.[5] Produkcija kromosomske AmpC-β-laktamaze tipičan je mehanizam rezistencije na cefalosporine proširenog spektra u *Enterobacter* spp.[6–9] Kromosomska AmpC-β-laktamaza enzim je koji uzrokuje intrinzičnu rezistenciju na peniciline, kombinacije penicilina s inhibitorima β-laktamaza, prvu generaciju cefalosporina i cefamicine. Izlaganje β-laktamskim antibioticima može inducirati ekspresiju AmpC-β-laktamaze u enterobaktera, što dovodi do rezistencije na treću generaciju cefalosporina.[10–12] Rezistencija na cefalosporine proširenog spektra u *Enterobacter* spp. može biti posljedica indukcije ili derepresije. Indukcija je privremeni događaj koji nastaje kada induktor stvori kompleks s ampD-proteinom, koji se u tom slučaju ne veže na represor. Derepresija je trajno stanje koje nastaje spontanom mutacijom koja proizvodi defektan ampD-protein koji se ne može vezati na represor (ampR-protein) i perzistira nakon uklanjanja inducirajućeg agensa. Dereprimirani mutanti mogu proizvesti velike količine β-laktamaze neovisno o prisutnosti ili odsutnosti induktora jer im nedostaje represorski mehanizam. Stopa mutacije u sojeva roda *Enterobacter* i vrste *Citrobacter freundii* najveća je pa je neuspjeh terapije cefalosporinima treće generacije u tih enterobakterija najveći. Djelomično dereprimirani mutanti javljaju se s frekvencijom od 10^{-6} do 10^{-7}, dok se potpuno dereprimirani mutanti koji imaju i smanjenu osjetljivost na cefepim pojavljuju s frekvencijom od 10^{-7} do 10^{-9}.[13] Četvrta generacija cefalosporina stabilna je prema AmpC-β-laktamazi i ne podliježe hidrolizi kromosomskom AmpC-β-laktamazom osim pri izrazitoj hiperprodukciji pa cefepim može biti prikladna terapijska opcija.[13] Iako rjeđe, *Enterobacter* može producirati i β-laktamaze proširenog spektra (ESBL) (osobito *Enterobacter cloacae*).[14,15]

ESBL hidroliziraju peniciline i cefalosporine svih generacija, ali ne djeluju na cefamicine i karbapeneme. Tri najvažnije porodice ESBL-a jesu: TEM, SHV i CTX-M. TEM i SHV-β-laktamaze nastale su mutacijama od parentalnih β-laktamaza širokog spektra TEM-1, TEM-2 i SHV-1, dok su CTX-M-β-laktamaze nativne ESBL. CTX-M-β-laktamaze dijele se u pet grupa na temelju sličnosti u sekvenciji aminokiselina: CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 i CTX-M-25. Za razliku od AmpC-β-laktamaza osjetljive su na inhibiciju klavulanskom kiselinom, sulbaktamom i tazobaktamom.[14,15] Najčešći tipovi ESBL-a u enterobakteru jesu CTX-M-9, CTX-M-13, CTX-M-14[16–17] i TEM-24.[18] Opisani su i rjeđi tipovi ESBL-a kao što je IBC.[19] Nedavno su opisani i izolati enterobaktera pozitivni na CTX-M-1, CTX-M-3 i CTX-M-15 iz uzoraka vode jezerâ u Švicarskoj.[20]

U posljednjih desetak godina opisana je i pojava karbapenemske rezistencije u enterobaktera.[21] Karbapenemaze su enzimi koji hidroliziraju karbapeneme, a mogu biti kodirani kromosomski ili plazmidno. Dijele se u klase A (KPC, SME, IMI, NMC), B (VIM, IMP, SPM, GIM, NDM, SIM, DIM, AIM) i D (OXA-23, OXA-24, OXA-48, OXA-58, OXA-143, OXA-48).[21] U klasi A nalaze se NMC-A i IMI-1 koje su opisane sporadično u enterobaktera, a kodirane su kromosomski.[22–24] KPC-β-laktamaze prvo su opisane u *K. pneumoniae*, ali su se kasnije proširile među ostalim enterobakterijama uključujući i *Enterobacter* spp. Kodirane su plazmidno.[24]

Metalo-β-laktamaze klinički su najvažnije karbapenemaze. Pripadaju većem broju porodica, a najvažnije su one iz serija VIM, IMP i NDM. Metalo-β-laktamaze najčešće proizvode nefermentirajuće bakterije kao što su *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumanii*, ali se u najnovije vrijeme često javljaju i u enterobakterija. Prva je opisana u Japanu 1990.[25] Kodirane su na plazmidima i integronima, a najviše izvještaja o njima ima iz Europe, Japana i jugoistočne Azije. Prva VIM-metalo-β-laktamaza izolirana je iz *Pseudomonas aeruginosa* iz Verone, a naziv potječe od *Verona integron associated metalo-β-lactamases*.[26] Metalo-β-laktamaze, najčešće iz serija VIM, IMP i NDM opisane su i u enterobaktera.[27–29]

U novije vrijeme opisana je u enterobaktera i OXA-48-β-laktamaza koja pripada grupi D.[30,31] Enterobakteri mogu razviti rezistenciju na karbapeneme zbog hiperprodukcije β-laktamaza proširenog spektra ili plazmidnih AmpC-β-laktamaza u kombinaciji s gubitkom porina vanjske membrane.[21]

U nas je opisana rezistencija na karbapeneme u enterobaktera zbog produkcije VIM-1-metalo-β-laktamaze u izolatima *E. cloacae* iz 2012. i 2013.[32,33] U 2014. opisana je epidemija uzrokovana VIM-1-pozitivnim enterobakterom,[34] kao i IMI-1-β-laktamaza koja pripada u klasu A.[35]

Iako CLSI ne preporučuje rutinsko testiranje izolata *Enterobacter* spp. na produkciju β-laktamaza proširenog spektra,[36–38] u literaturi se sve češće opisuje ESBL-pozitivni *Enterobacter*.[16–19] Kod vrsta iz roda enterobakter detekcija je produkcije ESBL-a otežana zbog antagonističkog efekta kromosomske AmpC-β-laktamaze. U tom slučaju primje-

na klavulanske kiseline za inhibiciju ESBL-a može inducirati ekspresiju kromosomske DNA, antagonizirati antibakterijsku aktivnost partnerskoga β-laktamskog antibiotika i maskirati sinergistički učinak potreban za detekciju ESBL-a.[36–38] Trenutačno ne postoje preporuke CLSI-a za detekciju ESBL-a u mikroorganizmima koji produciraju AmpC, što bi se moglo primjenjivati rutinski u svakom laboratoriju. Čini se da je određivanje MIK-a ceftazidima samog i s klavulanskom kiselinom uz dodatak kloksacilina u podlozi veoma točan, ali ipak prezahtjevan postupak za rutinski rad. EUCAST preporučuje primjenu metode dvostrukog diska za detekciju ESBL-a na Mueller-Hintoninoj ploči koja u agaru ima otopljen kloksacilin (200 mg/L), što je mnogo jednostavnije.[39]

Cilj istraživanja bio je utvrditi mehanizme rezistencije na β-laktamske antibiotike na kolekciji od 58 izolata prikupljenih metodom slučajnog odabira u tri klinička centra u Hrvatskoj i Kantonalnom zavodu za javno zdravstvo Zenica u Bosni i Hercegovini u razdoblju od 2008. do 2011., kao i utvrditi evoluciju rezistencije na tu skupinu antibiotika tijekom perioda istraživanja. Pretpostavka je istraživanja da će izolati *Enterobacter* spp. rezistentni na ceftazidim pokazivati različite mehanizme rezistencije od inducibilne i derepримirane AmpC-β-laktamaze do β-laktamaza proširenog spektra, a u kasnijim godinama i karbapenemaza. Očekuju se razlike u fenotipu i mehanizmima rezistencije između različitih centara.

Materijal i metode

Bakterijski izolati

Izolati *Enterobacter* spp. sa smanjenom osjetljivošću na ceftazidim prikupljeni su metodom slučajnog odabira u razdoblju od 2008. do 2011. godine iz različitih zdravstvenih ustanova: KBC-a Split, KBC-a Zagreb, Opće bolnice Dubrovnik, KBC-a Rijeka i Kantonalnog zavoda za javno zdravstvo Zenica. Sojevi su iz različitih uzoraka najvećim dijelom bolničkih pacijenata, a dva su soja dobivena iz uzoraka hrane. Izolati su identificirani standardnim biokemijskim testovima, a selekcija rezistentnih sojeva obavljena je na temelju disk-difuzijskog testa. Fenotipska i molekularna analiza rezistencije izolata obavljena je u Kliničkom zavodu za kliničku i molekularnu mikrobiologiju KBC-a Zagreb.

Testiranje osjetljivosti na antibiotike

Testiranje osjetljivosti na antibiotike obavljeno je disk-difuzijskom metodom i bujonskom mikrodilucijskom metodom prema smjernicama CLSI-a. Sojevi su testirani disk-difuzijskom metodom prema Kirby-Baueru na Mueller-Hintoninu (MH) agaru na ove antibiotike (BioRad, Francuska): amoksicilin (30 mcg), ko-amoksiklav (20/10 mcg), cefuroksim (30 mcg), ceftazidim (30 mcg), cefepim (30 mcg), cefotaksim (30 mcg), ceftriakson (30 mcg), cefoksitin (30 mcg), piperacilin/tazobaktam (100/10 mcg), imipenem (30 mcg), meropenem (30 mcg), gentamicin (10 mcg), amikacin (30 mcg) i ciprofloksacin (30 mcg). Rezultati su interpretirani prema smjernicama CLSI-a.[36]

Minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) određivana je metodom dilucije u bujonu u mikrotitracijskim pločicama s 96 jažica i Mueller-Hintoninu bujonu.[37–39] U kontroli kvalitete upotrijebljeni su kontrolni sojevi: *Escherichia coli* ATCC 25922 i *Klebsiella pneumoniae* 7006003 kao preporučeni standardni kontrolni sojevi prema CLSI-u. Sojevi su karakterizirani kao multirezistentni, ekstenzivnorezistentni ili panrezistentni prema kriterijima Magiorakos i sur.[40]

Fenotipski testovi za detekciju β-laktamaza

Test indukcije β-laktamaze

Inducibilnost produkcije AmpC-β-laktamaze testirana je s pomoću cefoksitin-cefotaksimskog antagonističkog testa. Prekonoćna kultura testiranog soja razrjeđuje se tako da se postigne optička gustoća koja odgovara McFarlandovu standardu 0,5, što odgovara za 10^8 CFU/mL. To se razrjeđenje zasijava na MH agar i zatim se postavljaju diskovi cefoksitina i cefotaksima. Smanjenje inhibicijske zone (engl. *blunting*) oko diska cefotaksima u smjeru prema disku cefoksitina upućuje na inducibilnost produkcije kromosomske AmpC-β-laktamaze.[41]

Metoda dvostrukog diska

Prekonoćna kultura testiranog soja razrijeđena je tako da se postigne optička gustoća koja odgovara McFarlandovu standardu 0,5, što odgovara za 10^8 CFU/mL. To je razrjeđenje zasijano na MH agar i zatim su postavljeni diskovi ceftazidima, cefotaksima, ceftriaksona, cefepima i aztreonama. U sredinu ploče stavljen je disk ko-amoksiklava kao izvor klavulanske kiseline na udaljenosti od 2 do 3 cm od perifernih diskova. Ploče su inkubirane 18 do 24 h na 35 do 37 °C. Deformacija inhibicijske zone oko cefalosporinskih diskova i diska aztreonama u smjeru prema centralnom disku s klavulanskom kiselinom znači pozitivan rezultat i upućuje na produkciju ESBL-a.[42] S obzirom na to da *Enterobacter* spp. ima kromosomsku AmpC-β-laktamazu koja može maskirati sinergistički učinak s klavulanskom kiselinom, na diskove cefalosporina i aztreonama dodano je 400 µg boronične kiseline (20 µL *stock* solucije – 20 g/L) koja inhibira AmpC-β-laktamazu.

Metoda kombiniranih diskova prema CLSI-u

Prekonoćna kultura testiranog soja pripremljena je kao i za prethodnu metodu i zasijana na MH agar koji ima dodatak kloksacilina (200 mg/L) radi inhibicije AmpC-β--laktamaze. Na ploču su postavljani diskovi ceftazidima, cefotaksima, ceftriaksona i aztreonama s dodatkom klavulanske kiseline i bez njega. Klavulanska kiselina kapa se na površinu diska u koncentraciji od 10.000 µg/mL. Ploče se inkubiraju 18 do 24 h na 35 do 37 °C. Inhibicijska zona oko cefalosporinskih diskova i diska aztreonama uz dodatak klavulanske kiseline veća za više od 5 mm u odnosu prema kontrolnoj ploči bez klavulanske kiseline dokazuje produkciju ESBL-a.[38]

Detekcija karbapenemaza

Hodgeov test

Modificirani Hodgeov test upotrijebljen je za detekciju karbapenemaza. Soj *E. coli* ATCC 25922 gustoće 0,5 McFarlanda zasijan je na ploču običnog Mueller-Hintonina agara. Soj za testiranje na produkciju karbapenemaza povučen je u obliku crte od sredine prema periferiji ploče. Ploče su inkubirane 15 minuta na sobnoj temperaturi, nakon čega je disk imipenema (10 mcg) stavljen u sredinu ploče koja je inkubirana preko noći. Deformacije inhibicijske zone imipenema oko inokuliranog soja u obliku lista djeteline smatraju se pozitivnim rezultatom, što upućuje na produkciju karbapenemaze.[43]

E-test MBL-a

E-test (AB Biodisk, Solna, Švedska) za detekciju metalo--β-laktamaza sadržava, s jedne strane, raspon koncentracija

imipenema (4 do 256 mg/L), a, s druge strane, imipenema (1 do 64 mg/L) s EDTA-om. Sniženje MIK-a imipenema za 3 ili više razrjeđenja (≥ 8 puta) u prisutnosti EDTA-e upućuje na produkciju karbapenemaze.[44]

Metoda kombiniranih diskova za detekciju KPC-a i metalo-β-laktamaza

Testirani soj zasijan je na MH agar na koji su stavljeni diskovi imipenema (10 mcg) i meropenema (10 mcg), bez dodatka inhibitora kao kontrole i s dodatkom 20 mcL fenilboronične kiseline (PBA) za detekciju produkcije KPC-a, EDTA za detekciju metalo-β-laktamaza ili kombinirano EDTA i PBA za detekciju kombinirane produkcije KPC-a i metalo-β-laktamaza. Povećanje inhibicijske zone oko diska koji sadržava PBA u odnosu prema kontrolnom disku za najmanje 5 mm upućuje na produkciju KPC-a β-laktamaze, povećanje oko diska s EDTA-om za 5 ili više mm na produkciju MBL-a, a povećanje oko diska s oba inhibitora na kombiniranu produkciju KPC-a i MBL-a.[45,46]

Definicija fenotipa rezistencije

1. GRUPA 1. Dereprimirani AmpC-izolati pokazuju rezistenciju na cefoksitin (promjer inhibicijske zone ≤ 14 mm), rezistenciju ili umjerenu osjetljivost na cefotaksim (≤ 22 mm), negativan cefoksitin-cefotaksimski antagonistički test i negativan test na produkciju ESBL-a.[47]
2. GRUPA 2. Djelomično dereprimirani AmpC-izolati pokazuju rezistenciju na cefoksitin (promjer inhibicijske zone ≤ 14 mm), rezistenciju ili umjerenu osjetljivost na cefotaksim (≤ 22 mm), pozitivan cefoksitin-cefotaksimski antagonistički test i negativan test na produkciju ESBL-a.[47]
3. GRUPA 3. Djelomično dereprimirani AmpC-izolati pozitivni na ESBL pokazuju rezistenciju na cefoksitin (promjer inhibicijske zone ≤ 14 mm), negativan cefoksitin-cefotaksimski antagonistički test i pozitivan test na produkciju ESBL-a.[47]
4. GRUPA 4. Izolati koji nisu dereprimirani i pozitivni su na ESBL pokazuju osjetljivost na cefoksitin (promjer inhibicijske zone ≥ 18 mm) i pozitivan ESBL-test, što se vidi iz proširenja inhibicijske zone oko cefepima za najmanje 5 mm u prisutnosti klavulanske kiseline.[47]
5. GRUPA 5. Inducibilni AmpC-producenti pokazuju osjetljivost na cefoksitin (promjer inhibicijske zone ≥ 18 mm), pozitivan cefoksitin-cefotaksimski antagonistički test i negativan test na produkciju ESBL-a.[47]

Konjugacija

Prijenos rezistencije na ceftazidim testiran je metodom konjugacije u bujonu.[48] Kao recipijent upotrijebljeni su sojevi *Escherichia coli* A15R rezistentan na rifampicin i *Escherichia coli* J62 rezistentan na Na azid. Donori i recipijent inokulirani su u srčano-moždani infuzijski bujon, inkubirani 4 – 6 h (do kasne eksponencijalne faze) i zatim zasijani u omjeru 1 : 2 u 5 mL srčano-moždanog infuzijskog bujona. Mješavina donora i recipijenta inkubirana je preko noći i zasijavana na selektivne podloge. Transkonjuganti su selekcionirani na MacConkeyevu agaru koji sadržava ceftazidim (2 mg/L) i rifampicin (256 mg/L) ili Na azid (100 mg/L). Također je testiran kotransfer rezistencije na ne-β-laktamaske antibiotike kao što su aminoglikozidi, tetraciklin, kloramfenikol, sulfonamidi i trimetoprim s obzirom na to da se geni rezistencije na te antibiotike često nalaze na istom plazmidu kao i gen koji kodira ESBL. Frekvencija prijenosa određivana je relativno u odnosu prema broju stanica donora.

Detekcija gena rezistencije

Geni koji kodiraju β-laktamaze širokog i proširenog spektra (bla_{SHV}, bla_{TEM}, bla_{CTX-M} i bla_{PER-1}),[49–52] plazmidne AmpC-β-laktamaze,[53] klasu A (bla_{KPC}, bla_{SME}, bla_{IMI}, bla_{NMC}),[22,54,55] klasu B karbapenemaza ($bla_{VIM,}$ bla_{IMP} i bla_{NDM})[25,27,29,56] i oksacilinaze koje hidroliziraju karbapenem (bla_{OXA-48})[57] i rezistenciju na fluorokinolone (*qnr*A, *qnr*B, *qnr*S) određivani su PCR-om kao što je prethodno opisano.[58,59] Grupa CTX-M-β-laktamaza određivana je multipleksnim PCR-om prema Woodfordu i sur.[60] PCR-mapiranje obavljeno je s početnicama za insercijske sekvencije IS26 i IS*Ecp1* u kombinaciji s uzvodnom i nizvodnom početnicom (engl. *forward primer* i *reverse primer*) za bla_{CTX-M} kako bi se dokazala prisutnost insercijske sekvencije ispred ili iza gena.[61] Detekcija PCR-produkata obavljena je elektroforezom u agaroznom gelu s naknadnim bojenjem etidium bromidom. Vizualizacija produkata obavljala se pod UV transiluminatorom.

Amplikoni su bili pročišćeni na kolonama (*Qiagen Purification Kit*) i zatim sekvencionirani s obje strane u Eurofin servisu (Ebersberg, Njemačka). Sekvencije nukleotida i aminokiselina koje proizlaze iz njih analizirane su s pomoću programa Blast na stranici http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/. Identifikacija mutacija u bla_{SHV}, bla_{TEM} i bla_{CTX}-genima bazirana je na: Bush K, Jacoby GA. Amino acid sequences for TEM, SHV and OXA extended-spectrum and inhibitor resistant β-lactamases. Lahey Clinic; 2002. Dostupno na http://www.lahey.org/studies/.

Karakterizacija plazmida

Plazmidi su ekstrahirani *Qiagen Mini Kitom* (Inel, Medicinska tehnika) prema uputama proizvođača i podvrgnuti multipleksnom PCR-u za određivanje inkompatibilne grupe prema Carattoli i sur.[62]

Rezultati

Osjetljivost na antibiotike

Svi su izolati pokazivali rezistenciju na amoksicilin, cefoksitin i cefuroksim, što je posljedica prirođene rezistencije na te antibiotike kao što je prikazano u tablici 1. Visoke stope rezistencije opažene su i kod gentamicina (77%) i ceftazidima (65%). Niske stope rezistencije imali su imipenem (12%) i meropenem (7%) (tablica 2.). Najučinkovitiji antibiotik s obzirom na MIK_{90} bio je meropenem (2 mg), a slijedi imipenem (4 mg/L) kao što je prikazano u tablici 2. S obzirom na fenotip rezistencije, 14 izolata pripadalo je grupi 1, dok su 44 svrstana u grupu 4 prema Apfalter i sur. koja obuhvaća dereprimiranu AmpC-β-laktamazu i ESBL.

Fenotipski testovi za detekciju β-laktamaza

Metoda kombiniranih diskova s klavulanskom kiselinom dala je pozitivan rezultat u 44 soja, što je upućivalo na produkciju ESBL-a, a to je dokazano i na temelju sniženja MIK-a cefotaksima u prisutnosti klavulanske kiseline za najmanje tri razrjeđenja (8 puta). Test indukcije bio je negativan u svim izolatima. Test kombiniranih diskova s fenilboroničnom kiselinom dao je pozitivan rezultat u svim izolatima, što je upućivalo na pojačanu ekspresiju AmpC-β-laktamaze.

Tablica 1. *Osjetljivost na antibiotike (MIK u µg/mL), tip plazmida, frekvencija konjugacija s prenesenim markerima rezistencije i sadržaj β-laktamaza izolata Enterobacter cloacae*
Table 1. *Antibiotic susceptibility (MICs in µg/ml), frequency of conjugation with cotransferred resistance markers and β-lactamase content of Enterobacter cloacae isolates*

Broj No	Godina Year	Uzorak Specimen	Centar Center	AMX	TZP	CXM	CAZ	CTX	CTX/CL	CRO	FEP	FOX	IMI	MEM	GM	CIP	PBRT	FC/CRM	β-laktamaza geni β-lactamase genes
1	2009.	Aspirat bronha Bronchial aspirate	Split	≥128	16	≥128	32	≥128	2	≥128	32	≥128	≤0,06	≤0,06	32	8	L/M, Y	3×10^{-7} TE, GM, SMX, C, AN	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, bla_{OXA-1}, DR ampC
2	2009.	Aspirat bronha Bronchial aspirate	Split	≥128	16	≥128	≥128	≥128	2	≥128	32	≥128	≤0,06	≤0,06	64	8	Neg.	$1,2 \times 10^{-7}$ TE, GM, SMX, C	DR ampC
3	2009.	Aspirat bronha Bronchial aspirate	Split	≥128	2	≥128	16	8	≤0,06	4	2	≥128	≤0,06	≤0,06	8	0,25	L/M, Y	3×10^{-8} TE, GM, SMX, C	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, bla_{OXA-1}, DR ampC
4	2009.	Aspirat bronha Bronchial aspirate	Split	≥128	16	≥128	≥128	≥128	0,25	≥128	32	≥128	≤0,06	≤0,06	32	4	L/M	Neg.	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, DR ampC
5	2009.	Aspirat bronha Bronchial aspirate	Split	≥128	8	≥128	64	≥128	0,25	≥128	8	≥128	≤0,06	≤0,06	32	8	HI2, Y	$1,5 \times 10^{-7}$ TE, GM, SMX, C, AN	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, bla_{OXA-1}, DR ampC
6	2009.	Obrisak kanile Canilla swab	Split	≥128	8	≥128	≥128	64	1	≥128	8	≥128	≤0,06	≤0,06	16	4	Neg.	2×10^{-7} TE, GM, SMX, C, AN	DR ampC
7	2009.	Aspirat bronha Bronchial aspirate	Split	≥128	8	≥128	32	≥128	4	≥128	4	≥128	≤0,06	≤0,06	64	8	L/M	Neg.	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, bla_{OXA-1}, DR ampC
8	2009.	Obrisak traheje Tracheal swab	Split	≥128	8	≥128	8	≥128	2	≥128	8	≥128	≤0,06	≤0,06	32	8	L/M, Y	2×10^{-7} TE, GM, SMX, C, AN	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, bla_{OXA-1}, DR ampC
9	2009.	Obrisak rane Wound swab	Split	≥128	16	≥128	32	≥128	4	≥128	64	≥128	≤0,06	≤0,06	2	4	Neg.	7×10^{-7} TE	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, bla_{OXA-1}, DR ampC
10	2009.	Aspirat bronha Bronchial aspirate	Split	≥128	8	≥128	≥128	32	0,25	64	32	≥128	≤0,06	≤0,06	32	4	Neg.	Neg.	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, bla_{OXA-1}, DR ampC
11	2009.	Krv Blood	Rijeka	≥128	64	≥128	≥128	≥128	16	≥128	≥128	≥128	1	≤0,06	≥128	0,5 (16)	Neg.	Neg.	DR ampC
12	2009.	Urin Urine	Rijeka	≥128	4	≥128	32	2	≤0,06	2	1	≥128	0,12	≤0,06	4	0,06	Neg.	$1,6 \times 10^{-6}$ TE, GM	DR ampC
13	2009.	Obrisak rane Wound swab	Dubrovnik	≥128	4	≥128	4	32	≥128	≥128	32	≥128	0,5	≤0,06	0,12	0,06	Neg.	Neg.	DR ampC
14	2009.	Urin Urine	Dubrovnik	≥128	64	≥128	64	≥128	≥128	≥128	64	≥128	1	≤0,06	16	0,06	Neg.	Neg.	DR ampC
15	2008.	Urin Urine	Dubrovnik	≥128	2	32	≥128	32	8	≥128	4	0,5	≤0,06	≤0,06	≤0,06	≥128	Neg.	$1,2 \times 10^{-5}$ TE, GM	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, bla_{OXA-1}, DR ampC
16	2009.	Urin Urine	Dubrovnik	≥128	≥128	64	64	≥128	32	≥128	16	0,5	≤0,06	≥128	2	≥128	Y, FIC	$3,3 \times 10^{-5}$ TE, GM	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, bla_{OXA-1}, DR ampC
17	2009.	Urin Urine	Dubrovnik	≥128	8	64	1	≥128	16	≥128	16	0,5	≤0,06	0,25	2	≥128	Neg.	1×10^{-3} TE	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, bla_{OXA-1}, DR ampC
18	2009.	Obrisak rane Wound swab	Split	≥128	8	32	0,5	32	8	≥128	16	0,5	≤0,06	32	0,25	≥128	FIC	NT	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{OXA-1}, DR ampC
19	2009.	Aspirat bronha Bronchial aspirate	Split	≥128	64	≥128	0,5	≥128	16	≥128	32	0,5	≤0,06	8	0,25	≥128	L/M, FIC	Neg.	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, bla_{OXA-1}, DR ampC

Tablica 1. *Nastavak*

Broj No	Godina Year	Uzorak Specimen	Centar Center	AMX	TZP	CXM	CAZ	CTX	CTX/CL	CRO	FEP	FOX	IMI	MEM	GM	CIP	PBRT	FC/CRM	β-laktamaza geni β-lactamase genes
20	2009.	Punktat trbuha Abdominal aspirate	Split	≥128	32	64	0,5	≥128	32	≥128	32	0,5	≤0,06	32	≤0,06	≥128	H12	Neg.	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{OXA-1}, DR ampC
21	2009.	Obrisak nosa Nose swab	Dubrovnik	≥128	0,5	64	4	≥128	16	≥128	16	≤0,06	≤0,06	8	≤0,06	≥128	HI2	6×10^{-8} TE	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, bla_{OXA-1}, DR ampC
22	2009.	Obrisak rane Wound swab	Dubrovnik	≥128	8	64	≤0,06	16	8	≥128	64	≤0,06	≤0,06	128	1	≥128	Neg.	$1,5 \times 10^{-6}$ C, SMX, TMP, TE, GM	DR ampC
23	2009.	Krv Blood	Split	≥128	16	≥128	8	≥128	16	≥128	32	0,5	≤0,06	2	0,5	≥128	HI2	1×10^{-6} C, SMX, TMP, TE, GM	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, bla_{SHV-1}, DR ampC
24	2009.	Aspirat drena Drain aspirate	Split	≥128	≥128	32	64	32	16	≥128	64	0,5	≤0,06	128	0,25	≥128	HI2	Neg.	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, bla_{OXA-1}, DR ampC
25	2009.	Aspirat bronha Bronchial aspirate	Split	≥128	8	≥128	16	≥128	8	≥128	8	1	≤0,06	16	0,5	≥128	HI2	2×10^{-7} TE	IS26$bla_{CTX-M-3}$, bla_{TEM-1}, DR ampC
26	2009.	Aspirat bronha Bronchial aspirate	Split	≥128	8	32	2	64	8	≥128	8	0,5	≤0,06	32	0,5	≥128	HI2	2×10^{-7} TE	IS26$bla_{CTX-M-3}$, bla_{TEM-1}, DR ampC
27	2009.	Obrisak rektuma Rectal swab	Split	≥128	16	64	4	≥128	16	≥128	16	0,5	≤0,06	16	1	≥128	HI2	3×10^{-7} C, SMX, TMP, TE, GM	IS26$bla_{CTX-M-3}$, bla_{TEM-1}, DR ampC
28	2009.	Obrisak rektuma Rectal swab	Split	≥128	16	≥128	16	32	16	≥128	32	1	≤0,06	≥128	≤0,06	≥128	HI2	5×10^{-5} TE	IS26$bla_{CTX-M-3}$, bla_{TEM-1}, DR ampC
29	2009.	Aspirat bronha Bronchial aspirate	Split	≥128	8	16	2	32	16	≥128	8	0,25	≤0,06	16	0,5	≥128	HI2	2×10^{-7} TE	IS26$bla_{CTX-M-3}$, bla_{TEM-1}, derDRepr ampC
30	2009.	Aspirat bronha Bronchial aspirate	Zagreb	≥128	≥128	≥128	16	≥128	8	≥128	≥128	≤0,06	≤0,06	≥128	4	≥128	Neg.	NT	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, DR ampC
31	2009.	Aspirat bronha Bronchial aspirate	Zagreb	≥128	64	≥128	≥128	≥128	8	≥128	≥128	≤0,06	≤0,06	0,25	≤0,06	≥128	Neg.	NT	DR ampC
32	2009.	Aspirat bronha Bronchial aspirate	Zagreb	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	64	≥128	≥128	≤0,06	≤0,06	≥128	≥128	≥128	Neg.	NT	DR ampC
33	2009.	Sputum	Zagreb	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	64	≥128	128	1	1	≥128	≥128	≥128	Neg.	NT	DR ampC
34	2009.	Sputum	Zagreb	≥128	≥128	64	≥128	16	≥128	8	≥128	32	0,25	≤0,06	32	4	Neg.	NT	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, bla_{SHV-1}, DR ampC
35	2009.	Sputum	Zagreb	≥128	≥128	32	≥128	32	≥128	8	≥128	32	0,25	≤0,06	32	4	Neg.	NT	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, DR ampC
36	2010.	Urin Urine	Rijeka	≥128	≥128	≥128	64	≥128	≥128	1	≥128	64	0,25	≤0,06	≥128	32	Neg.	NT	DR ampC
37	2010.	Urin Urine	Rijeka	≥128	≥128	≥128	64	≥128	≥128	1	≥128	64	0,25	≤0,06	≥128	32	Neg.	NT	DR ampC
38	2010.	Urin Urine	Split	≥128	≥128	32	64	2	≥128	16	≥128	32	0,5	≤0,06	64	16	Neg.	Neg.	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{OXA-1}, DR ampC
39	2010.	Urin Urine	Split	≥128	≥128	32	64	2	≥128	4	≥128	16	0,12	≤0,06	32	8	L/M	5×10^{-5} TE	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{OXA-1}, DR ampC

Tablica 1. *Nastavak*

Broj No	Godina Year	Uzorak Specimen	Centar Center	AMX	TZP	CXM	CAZ	CTX	CTX/CL	CRO	FEP	FOX	IMI	MEM	GM	CIP	PBRT	FC/CRM	β-laktamaza geni β-lactamase genes
40	2010.	Urin Urine	Split	≥128	≥128	16	32	4	≥128	8	≥128	16	0,25	≤0,06	0,5	≤0,06	L/M	1×10^{-6} TE	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, DR ampC
41	2010.	Urin Urine	Split	≥128	≥128	16	64	2	32	4	≥128	16	0,25	≤0,06	64	4	L/M	Neg.	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, DR ampC
42	2010.	Urin Urine	Split	≥128	≥128	8	32	2	32	8	≥128	64	0,5	≤0,06	0,12	4	L/M	7×10^{-3}	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, DR ampC
43	2010.	Urin Urine	Split	≥128	32	64	8	0,06	8	1	≥128	8	0,25	≤0,06	0,5	≤0,06	L/M	0	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15, 1}$, bla_{OXA-1}, DR ampC
44	2010.	Urin Urine	Split	≥128	≥128	8	64	1	16	4	≥128	16	0,25	≤0,06	32	4	L/M	5×10^{-5} 0	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, DR ampC
45	2010.	Urin Urine	Zagreb	≥128	≥128	≥128	≥128	0,12	≥128	≥128	≥128	>128	32	8	≥128	≥128	A/C	Neg.	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, bla_{OXA-1}, DR ampC, bla_{VIM-1}
46	2009.	Obrisak rane Wound swab	Split	≥128	≥128	32	≥128	0,06	≥128	4	≥128	8	0,12	≤0,06	32	0,5	HI2	Neg.	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{OXA-1}, DR ampC
47	2010.	Urin Urine	Split	≥128	≥128		≥128	0,12	≥128	≥128	≥128	16	2	≤0,06	0,5	≤0,06	HI2	Neg.	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, DR ampC
48	2009.	Punktat abdomena Abdominal aspirate	Split	≥128	≥128	32	≥128	0,06	≥128	2	≥128	8	4	≤0,06	≥128	0,5	Neg.	5×10^{-5} 0	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, DR ampC
49	2009.	Obrisak rektuma Rectal swab	Split	≥128	≥128	64	64	0,12	64	64	≥128	16	8	≤0,06	≥128	4	Neg.	2×10^{-5} TE, GM, SMX, C, AN	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, DR ampC
50	2009.	Vrh katetera Catheter tip	Split	≥128	≥128	64	≥128	0,12	64	64	≥128	16	8	≤0,06	≥128	4	Neg.	2×10^{-5} TE	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, DR ampC
51	2010.	Urin Urine	Split	≥128	≥128	≥128	≥128	≤0,06	≥128	2	≥128	8	0,5	≤0,06	32	≤0,06	L/M	$0,8 \times 10^{-5}$ C, SMX, TMP, TE, GM	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, DR ampC
52	2009.	Urin Urine	Split	≥128	≥128	≥128	≥128	≤0,06	≥128	4	≥128	32	0,12	≤0,06	≥128	≥128	Y	$0,28 \times 10^{-5}$ C, SMX, TMP, TE	IS*Ecp1* $bla_{CTX-M-15}$, bla_{TEM-1}, DR ampC
53	2010.	Hrana Food	Zenica	≥128	16	≥128	≥128	≥128	16	≥128	4	≥128	≤0,06	≤0,06	0,25	≤0,06	Neg.	NT	DR ampC
54	2010.	Hrana Food	Zenica	≥128	16	≥128	16	4	8	≥128	4	≥128	1	≤0,06	0,25	≤0,06	Neg	NT	DR ampC
55	2011.	Urin Urine	Zagreb	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	>128	≥128	≥128	≥128	4	32	32	0,25	A/C	NT	bla_{VIM-1}, bla_{TEM-1}, $bla_{TX-M-15}$
56	2011.	Urin Urine	Zagreb	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	8	32	≥128	32	A/C	NT	bla_{VIM-1}, bla_{TEM-1}, $bla_{TX-M-15}$
57	2011.	Urin Urine	Zagreb	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	64	≥128	1	2	64	2	A/C	NT	bla_{VIM-1}, bla_{TEM-1}, $bla_{TX-M-15}$
58	2010.	Urin Urine	Zagreb	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	16	16	64	16	A/C	NT	bla_{VIM-1}, bla_{TEM-1}, $bla_{TX-M-15}$

Kratice / Abbreviations: PBRT / PBRT-PCR – tip replikona temeljen na PCR-u / based replicon type; AMX – amoksicilin / amoxycillin; TZP – piperacilin/tazobaktam / piperacillin/tazobactam; CXM – cefuroksim / cefuroxime; CAZ – ceftazidim / ceftazidime; CTX – cefotaksim / cefotaxime, CTX/CL – cefotaksim/klavulanska kiselina / cefotaxime/clavulanic acid; CRO – ceftriakson / ceftriaxone; FEP – cefepim / cefepime; FOX – cefoksitin / cefoxitin; IMI – imipenem / imipenem; MEM – meropenem / meropenem; GM – gentamicin / gentamicin; CIP – ciprofloksacin / ciprofloxacin; FC/CRM – frekvencija konjugacije/preneseni markeri rezistencije / frequency of conjugation/cotransferred resistance markers; TE – tetraciklin / tetracycline; SMX – sulfometoksazol / sulphamethoxazole; C – kloramfenikol / chloramphenicole; AN – amikacin; TMP – trimetoprim / trimethoprim; NT – nije testirano / not tested; DR – dereprimirana / derepressed

Tablica 2. *Kumulativne vrijednosti MIK-ova i stope rezistentnih sojeva za različite antibiotike*
Table 2. *Cumulative MIC values and the percentage of resistant strains for different antibiotics*

Antibiotik Antibiotic	MIK raspon MIC range	MIK50 MIC50	MIK90 MIC90	Stopa rezistencije Number and percentage of resistant strains
Amoksicilin / Amoxycillin	> 256	> 256	> 256	100% (58/58)
Amoksicilin/ klavulanska / Amoxycillin/ clavulanate	> 256	> 256	> 256	100% (58/58)
Piperacilin / Piperacillin	> 256	> 256	> 256	100% (58/58)
Piperacilin/ tazobaktam / Piperacillin/ tazobactam	2 – > 256	16	128	15,5% (9/58)
Ceftazidim / Ceftazidime	0,5 – > 256	32	> 256	38/58 (65,5%)
Cefotaksim / Cefotaxime	0,06 – > 256	32	256	38% (22/58)
Cefotaksim/ klavulanska / Cefotaxime/ clavulanate	0,06 – > 256	2	128	24% (14/58)
Ceftriakson ceftriaxone	2 – > 256	128	> 256	79% (46/58)
Cefepim / Cefepime	1 – > 256	16	> 256	38% (22/58)
Cefoksitin / Cefoxitin	> 256	> 256	> 256	100% (58/58)
Imipenem / Imipenem	0,06 – 16	0,25	4	12% (7/58)
Meropenem / Meropenem	0,06 – 32	< 0,06	2	7% (4/58)
Gentamicin / Gentamicin	0,12 – > 256	32	256	77% (45/58)
Ciprofloksacin / Ciprofloxacin	0,06 – 128	2	21	46% (27/58)

Konjugacija

Dvadeset i osam od 58 izolata prenijelo je rezistenciju na ceftazidim na recipijentni soj *E. coli* uz frekvenciju od 10^{-8} do 10^{-5}. Pet je sojeva uz rezistenciju na ceftazidim prenijelo i rezistenciju na sulfametoksazol/trimetoprim, kloramfenikol, gentamicin, tetraciklin i amikacin, četiri na sulfametoksazol/trimetoprim, kloramfenikol, gentamicin i tetraciklin, tri na tetraciklin i gentamicin, tri na tetraciklin, kloramfenikol, sulfametoksazol/trimetoprim i kloramfenikol te deset samo na tetraciklin.

Karakterizacija β-laktamaza

Dominantan tip ESBL-a bio je CTX-M-15 nađen u 37 izolata, dok je CTX-M-3-alelska varijanta nađena u pet sojeva. TEM-1-β-laktamaza širokog spektra identificirana je kao dodatna β-laktamaza u 33 soja koja su imala CTX-M-15-β-laktamazu. Metodom PCR-mapiranja utvrđeno je da su CTX-M-15-pozitivni sojevi imali insercijsku sekvenciju IS*Ecp1* ispred $bla_{\text{CTX-M-15}}$-gena, dok su sojevi pozitivni na CTX-M-3 imali IS26-insercijsku sekvenciju ispred $bla_{\text{CTX-M-3}}$-gena. U četiri izolata iz KBC-a Zagreb iz 2011. godine dokazana je produkcija VIM-1-β-laktamaze uz dodatnu CTX-M-15 i TEM-1.

Detekcija gena rezistencije na fluorokinolone

Qnr-geni nisu nađeni ni u jednom izolatu.

Karakterizacija plazmida

Dominantna inkompatibilna grupa plazmida bila je IncL/M identificirana u 13 izolata, nakon čega slijedi IncHI2 u 12 izolata, IncY u šest i IncA/C s pet izolata te IncFIC u dva soja. Plazmid iz IncL/M-grupe kodirao je također CTX-M-15 i VIM-1-β-laktamazu.

Rasprava

Istraživanje je pokazalo dominaciju β-laktamaza proširenog spektra iz porodice CTX-M u kombinaciji s derepresijom AmpC-β-laktamaze kao dominantan mehanizam rezistencije na cefalosporine proširenog spektra. CTX-M-β-laktamaze dobro hidroliziraju cefotaksim i ceftriakson, a nativne su ESBL za razliku od TEM i SHV-β-laktamaza; prema bibliografskim podacima češće su u izvanbolničkih izolata, posebno urinarnih.[63–64] Naše je istraživanje potvrdilo njihovu dominaciju i u hospitalnim sojevima enterobaktera. CTX-M-15 pokazala se kao dominantna alelska varijanta CTX-M-β-laktamaza u izolatima enterobaktera. Taj tip ESBL-a potječe iz Indije i proširen je diljem svijeta.[64,65] Za razliku od većine ostalih tipova CTX-M-β-laktamaza uspješno hidrolizira i ceftazidim, što je vidljivo iz visokih vrijednosti MIK-a za ceftazidim.[66] U Hrvatskoj je CTX-M-15 opisana prethodno u izolatima *E. coli* iz KBC-a Zagreb, a i kao dodatna β-laktamaza u sojevima pozitivnim na MBL.[67,68] Identificirana je i u izolatima *Providencia* spp. iz KBC-a Split.[69] CTX-M-3 opisana je u izolatima iz KBC-a Split,[67,70] a kasnije također u izvanbolničkim izolatima *K. pneumoniae* iz Zagrebačke županije.[71] Prisutnost insercijskih sekvencija IS26 ispred $bla_{\text{CTX-M-3}}$-gena i IS*Ecp1* ispred $bla_{\text{CTX-M-15}}$-gena pojačava ekspresiju gena i stupanj rezistencije te ima ulogu u mobilizaciji i prijenosu gena.[65] To bi mogao biti mehanizam odgovoran za širenje CTX-M-15-beta-laktamaze diljem Hrvatske i među različitim vrstama enterobakterija. Plazmidna lokacija gena omogućuje širenje bla_{ESBL}-gena konjugacijom. S obzirom na to da je u većine sojeva plazmid koji kodira ESBL sadržavao i gene rezistencije na aminoglikozide, kloramfenikol, tetracikline, sulfonamide i trimetoprim, moguće je da je osim selekcijskog učinka cefalosporina i primjena drugih antibiotika, posebice aminoglikozida, potaknula diseminaciju tih plazmida. Hiperekspresija kromosomske AmpC-β-laktamaze otežava detekciju ESBL-a u enterobaktera pa je metoda kombiniranih diskova izvedena na podlozi s dodatkom kloksacilina koji inhibira AmpC-β-laktamazu. Rezistencija na ko-amoksiklav u enterobaktera posljedica je produkcije kromosomske AmpC-β-laktamaze, a česta je i u ESBL-pozitivnih enterobakterija ako se β-laktamaze stvaraju u većim količinama. Piperacilin/tazobaktam pokazivao je aktivnost u 85% sojeva, što je posljedica bolje inhibicije CTX-M-β-laktamaza tazobaktamom u odnosu prema klavulanskoj kiselini i jače intrinzične aktivnosti piperacilina prema enterobakteru u odnosu prema amoksicilinu. Rezistencija na aminoglikozide utvrđena u gotovo 80% izolata vrlo je česta u ESBL-pozitivnih sojeva zbog smještaja gena rezistencije na aminoglikozide na istom plazmidu kao i bla_{ESBL}-gen.[72,73] Nije bilo velikih razlika u fenotipu rezistencije između izolata iz različitih centara. Plazmidi koji su kodirali CTX-M-15-β-laktamazu pripadali su u IncL/M, HI2, Y i FIC za razliku od onih identificiranih u CTX-M-pozitivnim izolatima *E. coli* koji su uvršteni u FIIs i FIA inkompatibilnu

grupu.[67] VIM-1-pozitivni izolati imali su plazmid Inc L/M--grupe, što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima.[21,32] Plazmidi iz Inc L/M-grupe sadržavali su i gene koji kodiraju ESBL i metalo-β-laktamaze, što pokazuje da isti plazmidi mogu akvirirati različite gene rezistencije. U izolatima iz KBC-a Zagreb zapažena je u posljednjoj godini istraživanja (2010.) pojava prvih metalo-β-laktamaza iz VIM-serije, što pokazuje evoluciju rezistencije na cefalosporine proširenog spektra od dereprimiranih AmpC-β-laktamaza i ESBL-a na početku istraživanja do karbapenemaza na njegovu kraju. Epidemijsko pojavljivanje metalo-β-laktamaza u enterobaktera u KBC-u Zagreb primijećeno je 2012. kada je počeo i sustav praćenja karbapenemske rezistencije u enterobakterija koji uključuje fenotipsku i molekularnu detekciju karbapenemaza.

Klinička su istraživanja pokazala da produkcija ESBL-a u enterobaktera utječe na lošiji klinički ishod u bolesnika koji imaju sepsu uzrokovanu tom bakterijom.[74–75] S obzirom na visoku stopu ESBL-a među enterobakterima rezistentnim na cefalosporine proširenog spektra, mikrobiološki laboratoriji trebali bi provoditi rutinsko testiranje na produkciju ESBL-a ne samo u *K. pneumoniae*, *E. coli* i *P. mirabilis* nego i u ostalih enterobakterija.

Dodatna su istraživanja potrebna za bolje razumijevanje epidemiologije i genetskog podrijetla β-laktamaza u enterobaktera, a sadašnji rezultati pokazuju prisutnost različitih mehanizama rezistencije u toga važnog hospitalnog patogena.

Zahvale

Zahvaljujemo dr. Sonji Marinković (KBC Zagreb), dr. Ivani Škrobonji (KBC Rijeka), dr. Niliji Volarević (Zavod za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije) i dr. Paulu Bohnertu (Zavod za zaštitu zdravlja Dubrovnik) na prikupljanju sojeva za istraživanje.

LITERATURA

1. *Kerr TJ, McHalle B.* Aplications in General Microbiology. A Laboratory Mannual, 6. izd. Winston-Salem: Hunter Textbooks Inc; 2003.
2. *Lockhart SR, Abramson MA, Beckmann SE i sur.* Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli: causing infections in intensive care unit patient in the United States between 1993 and 2004. J Clin Microbiol 2007;45:3352–9.
3. *Paterson DL.* Resistance in Gram-Negative Bacteria: Enterobacteriaceae. Am J Med 2006;119:20–8.
4. *Kaye KS, Cosgrove S, Harris A, Eliopoulos GM, Carmeli Y.* Risk factor for Risk factors for Emergence of Resistance to Broad-Spectrum Cephalosporins among Enterobacter spp. Antimicrob Agents Chemother 2001;45(9):2628–30.
5. *Andrašević S, Tambić Andrašević A.* Rezistencija uzročnika urogenitalnih infekcija na antibiotike. Medicus 2006;15:246–7.
6. *Livermoore D.* β-Lactamases in Laboratory and Clinical Resistance. Clin Microb Rev 1995;8(4):57–84.
7. *Jacoby AG.* AmpC-β-Lactamases. Clin Microbiol Rev 2009;22(1): 161–82.
8. *Goethaert K, Van Looveren M, Lammens C i sur.* High-dose cefepime as an alternative treatment for infections cause by TEM-24 ESBL producing Enterobacter aerogenes in severely ill patients. Clin Microbiol Infect 2006;12:56–62.
9. *Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA.* Minireview. A Functional Classification Scheme for β-Lactamases and Its Correlation with Molecular Structure. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1211–33.
10. *Bedenić B, Žagar Ž.* Kliničko i laboratorijsko značenje inducibilnih beta-laktamaza. Liječ Vjesn 1995;117:249–53.
11. *Bedenić B.* β-laktamaze u laboratoriju i njihova uloga u rezistenciji I. dio. Liječ Vjesn 2004;126:314–24.
12. *Bedenić B.* Beta-laktamaze i njihova uloga u rezistenciji II. dio. Liječ Vjesn 2005;127:12–21.
13. *Fung-Tomc J, Gradelski E, Huczko E, Dougherty TJ, Kessler RE, Bonner DP.* Differences in the resistant variants of Enterobacter cloacae selected by extended-spectrum cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:1289–93.
14. *Philippon A, Arlet G, Lagrange PH.* Origin and Impact of Plasmid-Mediated Extended-Spectrum Beta-Lactamases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;1:17–29.
15. *Jacoby GA, Munoz Price LS.* The new β-lactamases. N Eng J Med 2005;352:380–91.
16. *Chanawong A, M'Zali F, Heritage J, Xiong JH, Hawkey MP.* Three cefotaximases, CTX-M-9, CTX-M-13 and CTX-M-14, among Enterobacteriaceae in the People's Republic of China. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:630–7.
17. *Arpin C, Dubois V, Coulange L i sur.* Extended-spectrum β-lactamase producing Enterobacteriaceae in Community and Private Health Care Centers. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3506–14.
18. *Marchandin H, Godreuil S, Darbas H i sur.* Extended-spectrum beta-lactamase TEM-24 in an Aeromonas clinical strain: Acquisition from the prevalent Enterobacter aerogenes clone in France. Antimicrob Agents Chemother 2003;12:3994–5.
19. *Giakkoupi P, Tzouvelekis L, Tsakris A, Loukova V, Sofinaou D, Tzelepi E.* IBC-1, a novel integron-associated class A β-lactamase with extended-spectrum properties produced by an Enterobacter cloacae clinical strain. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:2247–53.
20. *Zurfluch K, Haechler H, Nüesch-Inderbinen M, Stephan R.* Characteristics of extended-spectrum β-lactamase and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from rivers and Lakes in Switzerland. Appl Envir Microbiol 2013;79:3021–26.
21. *Canton R, Akova M, Carmeli Y i sur.*; the European Network on carbapenemases. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect 2012;18:413–31.
22. *Nordmann P, Mariotte S, Naas T, Labia R, Nicolas MH.* Biochemical properties of a carbapenem-hydrolyzing β-lactamase of Enterobacter cloacae and cloning of the gene into Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:939–46.
23. *Prottumarthy S, Moland ES, Jeretschko S, Swanzy R, Thomson KS, Fritsche TR.* NMC-A carbapenem-hydrolyzing enzyme in Enterobacter cloacae in North America. Emerg Infect Dis 2003;9:999–1002.
24. *Bratu S, Landman D, Alam M, Tolentino E, Quale J.* Detection of KPC carbapenem hydrolyzing enzymes in Enterobacter spp. from Brooklyn, New York. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:776–8.
25. *Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S.* Transferable imipenem resistance in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:147–51.
26. *Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A i sur.* Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo-β-lactamase gene from Pseudomonas aeruginosa clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1584–90.
27. *Jeong SK, Lee K, Chong Y i sur.* Characterization of a new integron containing VIM-2, a metallo-β-lactamase gene cassette, in a clinical isolate of Enterobacter cloacae. J Antimicrob Chemother 2003;51: 397–400.
28. *Miro E, Segura C, Navarro F i sur.* Spread of plasmids containing the blaVIM-1 and blaCTX-M genes and the qnr determinants in Enterobacter cloacae, Klebsiella. J Antimicrob Chemother 2010;65(4):661–5.
29. *Yan JJ, Ko WCK, Chuang C, Wu JJ.* Metallo-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a university hospital in Taiwan: prevalence of IMP-8 Enterobacter cloacae and first identification of VIM-2 in Citrobacter freundii. J Antimicrob Chemother 2002;50:503–11.
30. *Pfeifer Y, Schlatterrer K, Engelmann E i sur.* Emergence of OXA-48-type carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in German Hospitals. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:2125–8.
31. *Glupczynski Y, Huang TD, Boucharouf W i sur.* Rapid emergence and spread of OXA-48 producing enterobacteriaceae in Belgian hospitals. Int J Antimicrob Agents 2012;39:168–72.
32. *Zujić-Atalić V, Bedenić B, Kocsis E i sur.* Diversity of carbapenemases in clinical isolates of Enterobacteriaceae in Croatia – the results of the multicenter study. Clin Microbiol Inf 2014;20:894–903.
33. *Bedenić B, Zujić-Atalić V, Bogdan M i sur.* Prvi opis karbapenemaze u Osječko-baranjskoj županiji u izolatu Enterobacter cloacae, osjetljivom na karbapeneme. Liječ Vjesn 2015;137:17–21.
34. *Novak A, Goić-Barišić I, Tambić-Andrašević A i sur.* Monoclonal outbreak of VIM-1 carbapenemase-producing Enterobacter cloacae in Intensive Care unit, University Hospital Center Split, Croatia. Microb Drug Res 2014; ePub ahead of print.
35. *Bejuk D, Novkovski M, Juranko V i sur.* Prikaz rijetko viđenog oblika otpornosti na karbapeneme u vrste Enterobacter cloacae. Liječ Vjesn 2013;135:316–20.
36. *Clinical and Laboratory Standards Institute.* 2009. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility testing. Approved tenth edition. CLSI document M02–A10. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
37. *Clinical and Laboratory Standards Institute.* 2010. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI/NCCLS M100–S20. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.

38. *Clinical and Laboratory Standards Institute*. 2010. Twentieth informational supplement. (June 2010 update). CLSI document M100–S20. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
39. *Leclercq R, Canton R, Brown DFJ i sur.* EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. Clin Microbiol Infect 2011;1:1–20.
40. *Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB i sur.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012;18:268–81.
41. *Livermore DM, Brown DFJ.* Detection of β-lactamase mediated resistance. J Antimicrob Chemother 2001;48:59–64.
42. *Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A.* Extended broad-spectrum β-lactamases conferring transferable resistance to newer β-lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. Rev Infect Dis 1988;10:867–78.
43. *Lee K, Lim YS, Yong D, Yum JH, Chong Y.* Evaluation of the Hodge test and the imipenem-EDTA-double-disk synergy test for differentiating metallo-β-lactamase-producing isolates of Pseudomonas spp. and Acinetobacter spp. J Clin Microbiol 2003;41:4623–9.
44. *Walsh TR, Bolmstrom A, Gales A.* Evaluation of new E test for detecting metallo-β-lactamases in routine clinical testing. J Clin Microbiol 2002;40:2755–8.
45. *Pasteran F, Mendez T, Guerriero L, Rapoport M, Corso A.* A sensitive screening test for suspected class A carbapenemase production in species of Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol 2009;47:1631–9.
46. *Kim YK, Geung-Hong S, Moland ES, Thomson KS.* Convenient test using combination of chelating agents for detection of metallo-β-lactamases in clinical laboratory. J Clin Microbiol 2007;45:2798–801.
47. *Apfalter P, Assadian O, Daxbock F, Hirschl AM, Rotter M, Makristahis A.* Extended double disc synergy testing reveals a low prevalence of extended-spectrum β-lactamases in Enterobacter spp. in Vienna, Austria. J Antimicrob Chemother 2007;59:854–9.
48. *Elwell LP, Falkow S.* The characterization of R plasmids and the detection of plasmid-specified genes. U: Lorian V, ur. Antibiotics in Laboratory Medicine. 2. izd. Baltimore MD: Williams and Wilkins; 1986, str. 683–721.
49. *Nüesch-Inderbinen MT, Hächler H, Kayser FH.* Detection of genes coding for extended-spectrum SHV β-lactamases in clinical isolates by a molecular genetic method, and comparison with the E test. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15:398–402.
50. *Arlet G, Brami G, Decre D i sur.* Molecular characterization by PCR restriction fragment polymorphism of TEM β-lactamases. FEMS Microbiol Lett 1995;134:203–8.
51. *Woodford N, Ward ME, Kaufmann ME i sur.* Community and hospital spread of Escherichia coli producing CTX-M extended-spectrum β-lactamases in the UK. J Antimicrob Chemother 2004;54:735–43.
52. *Pagani L, Mantengoli E, Migliavacca R i sur.* Multifocal detection of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa producing PER-1 extended-spectrum β-lactamase in Northern Italy. J Clin Microbiol 2004;42: 2523–9.
53. *Perez-Perez FJ, Hanson ND.* Detection of plasmid-mediated AmpC β-lactamase genes in clinical isolates by using multiplex PCR. J Clin Microbiol 2002;40:2153–62.
54. *Yigit H, Quennan AM, Anderson GJ i sur.* Novel carbapenem-hydrolyzing β-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1151–61.
55. *Naas T, Vandel W, Sougakoff W, Livermore DM, Nordmann P.* Cloning and sequence analysis of the gene for carbapenem hydrolyzing class A β-lactamase, SME-1 from Serratia marcescens S6. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1262–70.
56. *Mulvey MR, Grant JM, Plewes K, Roscoe D, Boyd DA.* New Delhi metallo-β-lactamase in Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli, Canada. Emerg Infect Dis 2011;17:103–6.
57. *Gulmez D, Woodford N, Palepou MF, Mushtag S, Metan G, Yakopogulklan Y.* Carbapenem resistant Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates from Turkey with OXA-48 like carbapenemase and outer membrane protein loss. Int J Antimicrob Agents 2008;31: 523–6.
58. *Robiscek A, Jacoby GA, Hooper DC.* The worldwide emergence of plasmid-mediateed quinolone resistance. Lancet Infect Dis 2006;6:629–40.
59. *Robiscek A, Strahilevitz J, Sahm DF, Jacoby GA, Hooper DC.* qnr prevalence in ceftazidim-resistant Enterobacteriaceae from United States. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:2872–4.
60. *Woodford N, Fagan EJ , Ellington MJ.* Multiplex PCR for rapid detection of CTX-M β-lactamases. J Antimicrob Chemother 2006;57: 154–5.
61. *Saladin M, Cao VT, Lambert T i sur.* Diversity of CTX-M β-lactamases and their promoter regions from Enterobacteriaceae isolated in three Parisian hospitals. FEMS Microbiol Lett 2002;209:161–8.
62. *Carattoli A, Bertini A, Villa L, Falbo V, Hopkins KL, Threlfall EJ.* Identification of plasmids by PCR-based replicon typing. J Microbiol Methods 2005;63:219–28.
63. *Bonnet R.* Growing group of extended-spectrum b-lactamases: the CTX-M enzymes. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:1–14.
64. *Cantón R, Novais A, Valverde A i sur.* Prevalence and spread of extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect 2008;14 Suppl 1:144–53.
65. *Coque TM, Novais A, Carattoli A i sur.* Dissemination of clonally related Escherichia coli strains expressing extended-spectrum β-lactamase CTX-M-15. Emerg Infect Dis 2008;14:195–7.
66. *Livermore DM, Cantón R, Gniadkowski M i sur.* CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. J Antimicrob Chemother 2007;59:165–74.
67. *Literacka E, Bedenic B, Baraniak A i sur.* BlaCTX-M genes in Escherichia coli from Croatian hospitals are located in new (blaCTX-M-3) and widely spread (blaCTX-M-3a, blaCTX-M-15) genetic structures. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:1630–5.
68. *Zujić-Atalić V, Bedenić B, Kocsis E i sur.* Diversity of carbapenemases in clinical isolates of Enterobacteriaceae in Croatia – the results of the multicenter study. Clin Microbiol Inf 2014;20:894–903.
69. *Barl P, Bedenić B, Sardeli S, Uzunović-Kamberović S, Vraneš J, Plečko V.* Spread of CTX-M producing Providencia spp. causing urinary tract infections in the University Hospital Split. Croatia. Med Glasn 2012;9: 317–24.
70. *Tonkić M, Bedenić B, Goić-Barišić I i sur.* First report of CTX-M producing isolates from Croatia. J Chemother 2007;19:97–100.
71. *Bedenić B, Vraneš J, Bošnjak Z i sur.* Emergence of CTX-M group 1 extended-spectrum β-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae strains in the community. Med Glasn 2010;7:32–9.
72. *Edelstein M, Pimkin M, Palagin I, Edelstein I, Stratchounski L.* Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum betalactamase producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in Russian Hospitals. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3724–32.
73. *Peymani A, Farivar TN, Sanikhani R, Javadi A, Najafipour R.* Emergence of TEM, SHV, and CTX-M extended-spectrum and class 1 integron among Enterobacter cloacae isolates collected from hospitals of Tehran and Qazvin, Iran. Microb Drug Resist 2014;20:424–30.
74. *Kim SJ, Park KH, Chung JW, Sung H, Choi S, Choi S.* Prevalence and impact of extended-spectrum beta-lactamase production in cancer patients with Enterobacter species bacteremia. Korean J Intern Med 2014; 29:637–46.
75. *Leverstein-van Hall MA, Blok HEM, Paauw A i sur.* Extensive Hospital-Wide Spread of Multidrug-Resistant Enterobacter cloacae Clone, with Late Detection Due to a Variable Antibiogram and Frequent Patient Transfer. J Clin Microbiol 2006;518–24.

EGZOTERMNA REAKCIJA SADRENJA – ANALIZA TRIJU VRSTA SADRENIH ZAVOJA

EXOTHERMIC REACTIONS OF PLASTER IMMOBILIZATION – ANALYSIS OF THREE KINDS OF PLASTER BANDAGES

ANKO ANTABAK, MELITA BRAJČINOVIĆ, LUCIJA BRADIĆ, BRANIMIR BARIŠIĆ, MATEJ ANDABAK, DAMIR HALUŽAN, NINO FUCHS, TATJANA HARAMINA, SELENA ĆURKOVIĆ, TOMISLAV LUETIĆ, JERKO ŠIŠKO, IVICA PRLIĆ*

Deskriptori: Kalcijev sulfat; Zavoji; Temperatura; Voda; Opekline – prevencija; Ispitivanje materijala

Sažetak. Egzotermna reakcija sadre iznimno je važno svojstvo koje treba poznavati s obzirom na komplikacije što mogu nastati zbog povišenja temperature u tijeku sadrenja. Razvoj komplikacija izravno utječe na tijek, duljinu i kvalitetu liječenja. U ovom radu bilježe se temperature površine sadrenih pripravaka veličine 10 × 10 cm, brzovežućim sadrenim zavojem širine 10 cm, triju različitih proizvođača: Safix plus (Hartmann, Njemačka), Cellona (Lohmann & Rauscher, Austrija) i Gipsan (Ivo Lola Ribar d. o. o., Hrvatska). Priređene su tri debljine sadrenih pločica (10, 15 i 30 slojeva). Sadrenje je načinjeno u vodi temperature 22 i 34 °C. Unatoč sličnom obrascu ponašanja svih triju sadrenih zavoja izmjerene su razlike. Sve tri vrste sadrenih zavoja koji se rabe u Hrvatskoj u standardnim uvjetima sadrenja imaju nisku razinu egzotermne reakcije, a prosječne su površne temperature niske te nema potencijalne opasnosti od opeklinskih ozljeda. Ako se sadrenje obavljalo u vodi temperature 34 °C, najviše srednje temperature zabilježene su na pločicama (u 15 slojeva) sadrenog zavoja Gipsan (46,2 °C), zatim Cellone (41,3 °C) i Safixa plus (38,9 °C). Pri istoj temperaturi vode sadrenja najviša srednja temperatura izmjerena je na površini pločice (30 slojeva) sadrenog zavoja Gipsan (48,4 °C), zatim Cellone (45,4 °C), a najniža kod pločica sadrenog zavoja Safix plus (41,7 °C). Kada se rabe u debljini od 15 do 30 slojeva, a sadre se vodom temperature 34 °C, sadrene pločice svih proizvođača razvijaju srednje temperature više od 40 °C, u trajanju od 8 do 12 minuta. Od ispitivanih sadrenih zavoja Gipsan (Ivo Lola Ribar d. o. o., Hrvatska) razvijao je najviše temperature, a neke pločice bile su ugrijane na 50 °C. Razine egzotermnih reakcija ispitivanih sadrenih zavoja međusobno se razlikuju prema svim ispitivanim uvjetima, posebice pri sadrenju vodom temperature 34 °C.

Descriptors : Calcium sulfate; Bandages; Temperature; Water; Burns – prevention and control; Materials testing

Summary. Exothermic reaction of plaster is a very important characteristic to understand, especially when it comes to complications which can occur during local temperature change during molding plaster of Paris. And these complications directly influence the speed and quality of treatment. In this paper we measured temperatures of plaster bandage tiles 10x10 cm, from three different manufacturers in Croatian hospitals: Safix plus (Hartmann, Germany), Cellona (Lohmann &Rauscher, Austria) and Gipsan (Ivo Lola Ribar, Croatia). We made three different plaster tiles 10x10 cm, from 10, 15 and 30 layers of plaster bandages. We immersed plaster tiles in two different water temperatures, one group in water 22 °C, and another in 34 °C. Although all plaster bandages have similar chemical characteristics, we have measured some differences. All three kinds of plaster bandages used in Croatia have low exothermic reaction when plaster molding is done in standard conditions, average local temperature is low and there is no danger of local burns. We immersed a plaster tile with 15 layers in water on 34° C, and highest average temperature was measured at Gipsan (46.2 °C), then Cellona (41.3 °C) and Safix plus (38.9 °C). On the same water immersion temperature, on plaster tile with 30 layers average temperatures were Gipsan (48.4°C), Cellona (45.4 °C), and lowest in Safix plus (41.3 °C). Plaster tiles form all manufacturers, when used 15-30 layers thick, and water immersion temperature is 34°C, develop average temperature over 40°C, in duration from 8-12 minutes. Between three different plaster bandages analyzed, Gipsan (Ivo Lola Ribar, Croatia) developed highest temperature, and some plaster tiles were measured over 50 °C.

Liječ Vjesn 2016;138:250–254

Egzotermna reakcija (toplinska reakcija sadrenja) iznimno je važno svojstvo sadrenih zavoja. Potapanjem sadrenih zavoja u vodu pokrene se burna kemijska egzotermna reakcija vezanja kalcijevih molekula uz otpuštanje veće količine toplinske energije. Sadreni zavoji rabe se za imobilizaciju (cirkularni gips i longete) prijeloma kosti u djece i odraslih. Tijekom postupka sadrenja povišena temperatura sadrene imobilizacije može dovesti do termičkih ozljeda. Opsežnost opeklinskog oštećenja ovisi o količini topline i dužini izloženosti. Pri temperaturi višoj od 44 °C bjelančevine se počinju denaturirati, što uzrokuje oštećenje stanica i tkiva.[1] Ljudska koža podnosi temperaturu od 49 °C do 4 minute, a zatim nastaje epidermoliza.[2] Opekline pune debljine kože (trajne posljedice) mogu nastati djelovanjem temperature od 50 °C tijekom 5 – 15 min.[3,4] Ozljede toplinskom energijom tijekom sadrenja češće nastaju u starijih ljudi i djece. Koža im je tanja, a reakcije na ozljedu sporije (niži prag površinskog osjeta).[5] Termičke komplikacije sadrenja izravno utječu na tijek, duljinu i kvalitetu liječenja prijeloma.

* **Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Anko Antabak, dr. med.; prof. dr. sc. T. Luetić, dr. med.; Damir Haluža, dr. med.; Nino Fuchs, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Branimir Barišić, cand. med.; Matej Andabak, cand. med.; Lucija Bradić, cand. med.; Melita Brajčinović, cand. med.), **Katedra za materijale i tribologiju, Zavod za materijale, Fakultet strojarstva i brodogradnje Sveučilišta u Zagrebu** (doc. dr. sc. Tatjana Haramina, dipl. ing. mech.), **OB Karlovac, Odjel za dječju kirurgiju** (Selena Ćurković, dr. med.), **Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Jedinica za dozimetriju zračenja i radiobiologiju** (dr. sc. Ivica Prlić, dipl. ing. fizike; Jerko Šiško, dipl. ing. fizike)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. A. Antabak, KBC Zagreb, Klinika za kirurgiju, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: aantabak@kbc-zagreb.hr

Primljeno 22. lipnja 2015., prihvaćeno 26. rujna 2016.

Sadreni zavoji trebaju omogućiti lako modeliranje u različite oblike bez termičkih i alergijskih učinaka na kožu. Klinički su u nedoumici koliko slojeva kojega sadrenog zavoja treba postaviti da ostvare stabilnost, a egzotermna reakcija ostane niske razine. Više je važnih čimbenika, uz vrstu i debljinu sadrenih zavoja, koji znatno mijenjaju tijek i intenzitet egzotermne reakcije sadrenja. Među najvažnijima je temperatura vode u koju se potapaju sadreni zavoji.

Više je vrsta tvorničkih pripravaka sadrenih zavoja. Razlikuju se prema fizikalnim svojstvima, ali i trajanjem i intenzitetom egzotermne reakcije. U praksi se najčešće rabe brzovežući sadreni zavoji, a tvornički deklarirano vrijeme stvrdnjavanja je 3 – 5 minuta. No intenzitet egzotermne reakcije nije deklariran. Načinjena su istraživanja i usporedbe egzotermnih reakcija sintetskih semirigidnih materijala u sadrenim zavojima.[6–8] Istraživanja intenziteta sadrene toplinske reakcije ovisno o vrsti sadrenih pripravaka sporadična su.[9] Većinom su istraživane ovisnost o debljini sadrene imobilizacije, temperaturi vode u koju je sadreni zavoj potapan, tehnici sadrenja i njezinoj toplinskoj reakciji. Potapanjem u vodu viših temperatura više slojeva razvija i intenzivniju egzotermnu reakciju.[10–13]

Sadra je malene gustoće i čvrstoće, stoga tek veća masa osigurava i veću krutost sadrene imobilizacije. U praksi se sadreni zavoji postavljaju u desetak i više slojeva pa su debljine tako načinjene imobilizacije i veće od 1 cm. Što je gips deblji (više slojeva sadrenog zavoja), termička je reakcija intenzivnija.[14] Tvornice sadrenih zavoja teže proizvodu niske egzotermne reakcije i ujedno dostatne čvrstoće imobilizacije u što manje slojeva sadrenog zavoja.

Sadrenje u toplijoj vodi dovodi do bržeg stvrdnjavanja, ali i veće čvrstoće u vrijeme potpune suhoće imobilizacijskog materijala.[15] No tada je egzotermna reakcija burnija, a kada temperatura prelazi 40 °C, povećava opasnost od termičkih ozljeda.[9,16,17] Temperaturu vode u kojoj se sadreni zavoj potopi preporučuje proizvođač. Najčešće se kreće između 20 i 25 °C.[18,19] U našoj literaturi nema dostupnih podataka o egzotermnim reakcijama sadrenih zavoja koji su dostupni na našem tržištu.

U ovom eksperimentalnom, *in vitro* radu, autori bilježe temperature površine sadrenih pripravaka tijekom postupka sadrenja triju različitih proizvođača i uspoređuju intenzitet egzotermne reakcije mijenjajući debljinu sadrenih pripravaka te temperature vode potapanja. Za analizu podataka upotrijebljen je računalni program za tabličnu pohranu i obradu podataka Microsoft Excel 2010.

Materijal i metode

U ovom istraživanju analizirani su brzovežući sadreni zavoji širine 10 cm, triju različitih proizvođača: Safix plus (Hartmann, Njemačka), Cellona (Lohmann & Rauscher, Austrija) i Gipsan (Ivo Lola Ribar d. o. o., Hrvatska). Svi uzorci bili su uskladišteni u originalnom pakiranju u prostoru u kojem je načinjeno mjerenje dva dana prije pokusa. Za izradu pločica dimenzija 10 × 10 cm izrezani su zavoji na dužinu od 10 cm i složeni u 10, 15 i 30 slojeva (slika 1.). Pokus je proveden u dva dijela, u istoj prostoriji, regulirane temperature, vlage i ventilacije. U prvom dijelu temperatura zraka i vode za potapanje pripravaka bila je 22 °C (hladna voda). Za svako sadrenje pripremala se nova čista voda, kontrolirane temperature. Suhi pripravci sadrenih zavoja potapani su u vodu tijekom tri sekunde, cijeđeni, a potom položeni na suhu ravnu podlogu. Mjerenje temperature na površini započeto je druge minute nakon uranjanja sadrenog zavoja, tijekom 20 minuta, svakih 30 sekunda (slika 2.).

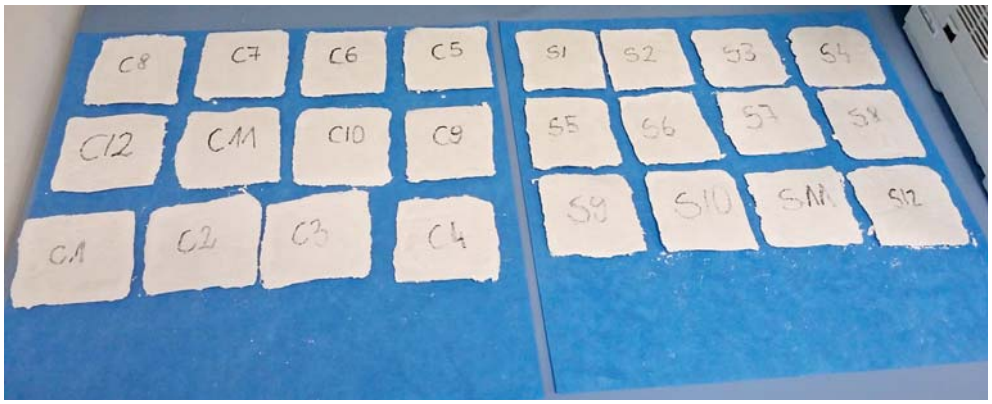


Slika 1. *Priprema sadrenih zavoja Safix plus, veličine 10×10 cm, složenih u 10 slojeva*
Figure 1. *Preparation of plaster bandages Safix plus, size 10×10 cm, 10 layers*

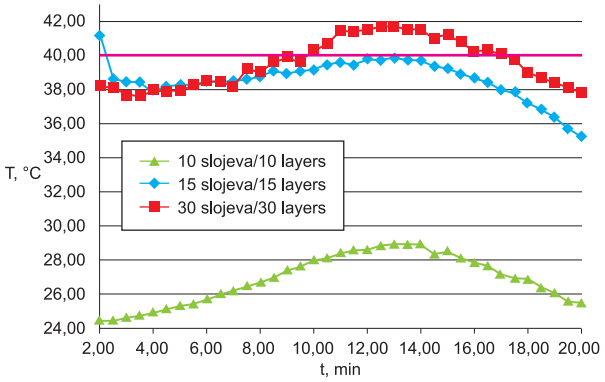


Slika 2. *Termometrija, nekontaktni infracrveni termometar FS300*
Figure 2. *Thermometry, FS300 Non-Contact Infrared Thermometer*

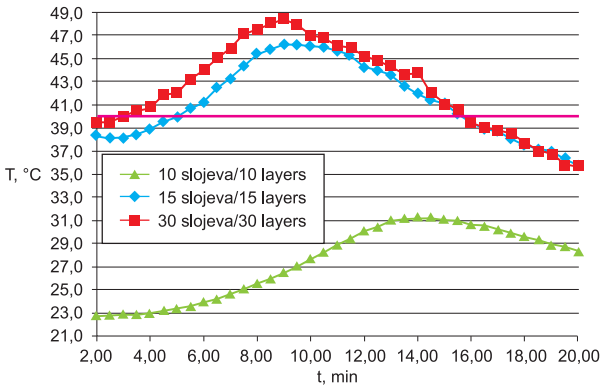
Od potapanja do početka mjerenja pripravak je modeliran radi ravnomjernosti debljine i što homogenije popunjenosti slojeva. U drugom dijelu pokusa temperatura vode za potapanje pripravaka bila je održavana na 34 °C (umjereno topla voda). Ostali dio bio je identičan prvom dijelu ispitivanja. Načinjeno je po 12 pločica svake debljine za svakog proizvođača (slika 3.). U pokusu na ukupno 108 sadrenih pločica sudjelovalo je petero istraživača. Prvi je ispitivač mjerio masu i specifičnu težinu sadre te simultano unosio podatke u računalnu Excel tablicu. Drugi istraživač održavao je uvjete temperature vode, zraka i vlažnosti. Kontrola vode i zraka načinjena je profesionalnom meteorološkom stanicom, ETH 880 Digital Thermo-Hygrometer, Oregon Scien-



Slika 3. *Sadrene pločice Cellona i Safix plus po 12 komada, veličine 10×10 cm, složene u 10 slojeva*
Figure 3. *Plaster plates Cellona and Safix plus every12 pieces, size 10×10 cm, 10 layers*

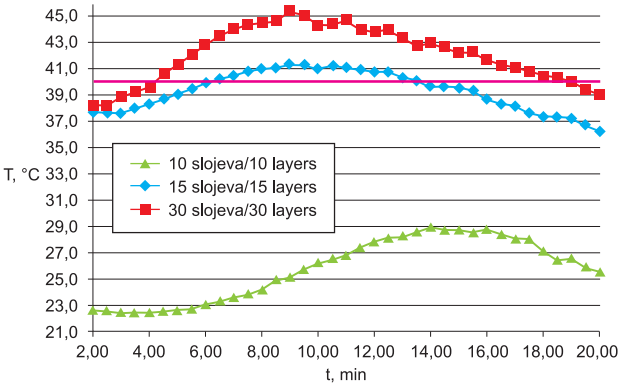


Grafikon 1. *Vrijednosti srednjih temperatura sadrenih pločica Safix plus složenih u 10, 15 i 30 slojeva*
Graph 1. *The values of average temperature plaster tile manufacturer Safix plus for 10, 15 and 30 layers*



Grafikon 2. *Vrijednosti srednjih temperatura sadrenih pločica Gipsan složenih u 10, 15 i 30 slojeva*
Graph 1. *The values of average temperature plaster tile manufacturer Gipsan for 10, 15 and 30 layers*

tific, Inc. Hong Kong. Treći je ispitivač izrezivao, potapao i modelirao pripravke te mjerio vrijeme. Četvrti istraživač mjerio je temperaturu na površini pripravka. Temperatura na površini mjerena je s FS300 Non-Contact Infrared Thermometer, HuBDIC Co. Ltd, Anyang. Peti istraživač kontrolirao je postupnik i bilježenje rezultata mjerenja.



Grafikon 3. *Vrijednosti srednjih temperatura sadrenih pločica Cellona složenih u 10, 15 i 30 slojeva*
Graph 3. *The values of average temperature plaster tile manufacturer Cellona for 10, 15 and 30 layers*

Rezultati

Srednje vrijednosti temperature pločica, složenih u 10 slojeva (sadrenje u vodi temperature 22 °C), tijekom 20-minutnog mjerenja prikazane su na grafikonu 1. (Safix plus), grafikonu 2. (Gipsan) i grafikonu 3. (Cellona). Maksimalna prosječna temperatura pločica sadrenog zavoja Gipsan bila je 31,3 °C, a kod Safixa plus i Cellone temperature su bile podjednake: 29,0 °C. Sva tri sadrena zavoja maksimalnu prosječnu temperaturu dostižu u 14. minuti od početka sadrenja. Nakon 20 minuta prosječna temperatura pločica sadrenih zavojem Gipsan bila je 28,2 °C, Safixom plus 25,9 °C, a pločica sadrenih Cellonom 25,6 °C.

Srednje vrijednosti temperature pločica, složenih u 15 slojeva (sadrenje u vodi temperature 34 °C), tijekom 20-minutnog mjerenja, razlikuje se prema proizvođačima sadrenog zavoja (grafikoni 1. – 3.). Najviše srednje temperature bilježene su na pločicama sadrenog zavoja Gipsan (46,2 °C), zatim Cellone (41,3 °C) i Safixa plus (38,9 °C). Prosječnu maksimalnu temperaturu dostižu u 9. minuti, dok pločice načinjene sadrenim zavojem Safix plus svoj temperaturni maksimum postižu već dvije minute nakon početka sadrenja. Srednje vrijednosti temperatura u 20. minuti nakon sadrenja bile su: Cellona 36,3 °C, Gipsan 35,7 °C te Safix plus 35,2 °C.

Srednje vrijednosti temperature pločica, složenih u 30 slojeva (sadrenje u vodi temperature 34 °C), dosežu maksi-

mum u 9. (Gipsan i Cellona), odnosno u 13. minuti (Safix plus). Najviša temperatura izmjerena je na površini pločice sadrenog zavoja Gipsan (48,4 °C), zatim Cellone (45,4 °C), a najniža kod pločica sadrenog zavoja Safix plus (41,7 °C). Nakon 20 minuta najviša prosječna vrijednost temperature bila je kod pločica zavoja Cellona (39 °C), zatim Safixa plus (37,8 °C) te Gipsana (35,7 °C).

Rasprava

Pri izradi sadrenih zavoja za sadrenu imobilizaciju potrebni su vještina modeliranja i poznavanje očekivane razine egzotermne reakcije. U praksi se rabi brzovežući sadreni zavoj (vrijeme modeliranja 3 – 4 minute), većinom u desetak i više slojeva, čime se ostvaruje dostatna čvrstoća sadrenih imobilizacija. Povećanjem broja slojeva sadre povećava se masa, a nakon sušenja i čvrstoća imobilizacije. Kemijska je egzotermna reakcija burnija, oslobađa se veća količina toplinske energije pa raste temperatura sadrene imobilizacije. Taj porast temperature za vrijeme desetak minuta sadrenja može uzrokovati toplinsku ozljedu kože. Na razinu egzotermne reakcije i vrijednosti temperature gipsane imobilizacije utječu brojni čimbenici. Prije svega ovise o svojstvu materijala (sadreni zavoj) od kojega se modelira imobilizacija, broju slojeva sadrenog zavoja, temperaturi prostorije i vode sadrenja. Preporuka je da svaki novi sadreni zavoj treba potapati u čistu vodu temperature < 25 °C. Ako se voda mijenja jedanput na dan, ostatci sadre iz prijašnjih potapanja mijenjaju kvalitetu kemijske reakcije vezanja kalcijevih molekula i produžuju trajanje egzotermne reakcije. Ta je voda redovito sobne temperature, niže od preporučene, što mijenja reakciju sadrenja. Sadrenjem vodom više temperature, reakcija sadrenja je burnija, gips se brže stvrdnjava i suši, krajnja je čvrstoća veća, a imobilizacija dostatno kruta. Istraživanja pokazuju da tek voda temperature 40 °C dovodi do potencijalno opasnih temperatura gipsa. Broj slojeva sadrenog zavoja mijenja egzotermnu reakciju, više slojeva postiže više temperature. U praksi se provodi imobilizacija gornjih ekstremiteta načinjena od desetak slojeva sadrenog zavoja, a donjih ekstremiteta od petnaestak slojeva. Sadrene imobilizacije u djece, zbog njihova nesputana ponašanja, postavljaju se u istom omjeru kao i kod odraslih. Koža djece tanja je i samim time osjetljivija na opekline. Postavljanjem cirkularne imobilizacije nemamo uvid u djetetovu kožu, a dijete ne može odrediti mjesto natiska ili opekline. U nas se za imobilizaciju prijeloma u djece rabe samo sadreni materijali. Ovo istraživanje ima posebnu važnost za našu stručnu medicinsku javnost. Na osnovi mjerenja površnih temperatura sadrenih pločica (Safix plus, Gipsan i Cellona) jasno je da s povećanjem broja slojeva sadrenog zavoja raste i maksimalna temperatura svih ispitivanih materijala koji se rabe u Hrvatskoj. U standardnim uvjetima sadrenja (temperatura vode i zraka 22 °C) svi ispitivani materijali slične su egzotermne reakcije, a sadrene imobilizacije griju se na temperaturi nižoj od 40 °C. U takvim uvjetima najvišu je temperaturu dosegnuo Gipsan (31,3 °C), a nijedan ispitivani uzorak nije postignuo temperaturu od 40 °C. Posve drugačiji rezultati bilježeni su kada se temperatura vode namakanja kontrolirala na razini 34 °C, a pločice bile slagane u 15 i 30 slojeva. Tako pločice načinjene od 15 slojeva sadrenog zavoja Gipsan najbrže dosežu 40 °C (5,5 minuta) te se temperatura iznad ove granice zadržava 10 minuta. Cellona nakon 6,50 minuta prelazi granicu od 40 °C i ostaje iznad nje tijekom 6 minuta, dok Safix plus ne prelazi 40 °C (39,9 °C nakon 13 minuta). Najviša izmjerena temperatura svih pločica u debljini od 15 slojeva bila je na pločicama načinjenim sadrenim zavojem Gipsan – 46,0 °C. Sadrene pločice zavoja Gipsan načinjene od 30 slojeva zavoja već nakon tri minute dosežu temperaturu od 40 °C te ostaju iznad nje sljedećih 12,5 minuta. Sadrena pločica Cellona nakon četiri i pol minute prelazi temperaturu od 40 °C i zadržava ju 15 minuta, a Safix plus nakon 10 min te ju zadržava najkraće, samo sedam minuta. Najvišu prosječnu temperaturu doseže Gipsan – 48,5 °C. Svaka temperatura viša od 40 °C potencijalno je opasna, izaziva nelagodu, a kada dosegne 47 °C, javljaju se eritem, peckanje, ali i jaka bol.[11] Opasnosti su veće ako je nazočan natisak sadre na kožu ili je povišena temperatura konstantna duže vrijeme.[12,13] Promatramo li svoje dijagrame, možemo uočiti veliku razliku u oslobođenoj toplini između sadrenih pločica gipsanih u idealnim uvjetima i onih koje su gipsane pri uvjetima više temperature vode i sadrenja u više slojeva. Gipsan je i u idealnim uvjetima postigao višu temperaturu od Safixa plus i Cellone, što je posebno došlo do izražaja kada su se uvjeti promijenili. Iako je velika razlika u temperaturama, temperaturne krivulje približno su jednakog oblika za sva tri sadrena zavoja u različitim uvjetima. Safix plus u usporedbi s druga dva gipsa pokazao je najmanje povišenje temperature, tj. ona ni na jednoj mjerenoj pločici nije prelazila 41,7 °C. Najviše i potencijalno opasne temperature izmjerene su na pločicama sadrenog zavoja Gipsan, načinjenim od 30 slojeva zavoja, i sadrenjem u vodi temperature 34 °C.

Nedostatak ove studije jesu mjerenja površine sadrenih pripravaka u *in vitro* uvjetima. Poznato je da unutarnja strana sadrene imobilizacije ima oko 2 °C više vrijednosti temperature nego što se mjeri na površini, kod iste razine egzotermne reakcije.[11] Osim toga upotrebljavane su pločice veličine 10 × 10 cm, a u kliničkim uvjetima sadrena je imobilizacija cirkularna, veće je mase pa valja očekivati i više maksimalne temperature nego što smo mi mjerili. Naši se rezultati mogu iskoristiti samo kao usporedba triju proizvoda, u tri različite debljine i dvije temperature sadrenja. Jedine objektivne promjene vrijednosti temperatura kao posljedice egzotermne reakcije mogu se dobiti mjerenjem temperature na površini kože ispod sadrene imobilizacije, u *in vivo* uvjetima.

Zaključak

Sve tri vrste sadrenih zavoja koji se rabe u Hrvatskoj u standardnim uvjetima sadrenja imaju nisku razinu egzotermne reakcije, a prosječne su površne temperature niske te nema potencijalne opasnosti od opeklina. Ako se sadrenje obavlja u vodi temperature 34 °C, a rabi se 15 – 30 slojeva, razina egzotermne reakcije je takva da su se postizale srednje vrijednosti temperatura od 40 do 49 °C. Sadreni zavoji Gipsan (Ivo Lola Ribar d. o. o., Hrvatska) razvijali su najviše temperature, a neke su pločice bile ugrijane na 50 °C. Razine egzotermnih reakcija ispitivanih sadrenih zavoja međusobno se razlikuju u svim ispitivanim uvjetima, posebice pri sadrenju vodom temperature 34 °C.

LITERATURA

1. *Tintinalli JE.* Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 5. izd. New York: McGraw-Hill Companies; 2010.
2. *Williamson C, Scholz JR.* Time-temperature relationships in thermal blister formation. J Invest Dermatol 1949;12:41–7.
3. *Diack AW, Schultz RD, Nohlgren JE.* Technique for quantifying low temperature burns. J Surg Res 1964;4:270–4.

4. *Lavalette R, Pope MH, Dickstein H.* Setting temperatures of plaster casts. The influence of technical variables. J Bone Joint Surg Am 1982; 64:907–11.
5. *Feller I, James MC.* Burn epidemiology: focus on youngsters and the aged. J Burn Care Rehabil 1982;3:285–9.
6. *Burghard RD, Anderson J, Reed R, Hercenberg JH.* Exothermic properties of plaster-syntetic composite casts. J Child Orthop 2014;8: 193–201.
7. *Hutchinson MJ, Hutchinson MR.* Factors contributing to the temperature beneath plaster or fiberglass cast material. J Orthop Surg Res 2008;3:10.
8. *Ahmed SS, Carmichael KD.* Plaster and synthetic cast temperatures in a clinical setting: an in vivo study. Orthopedics 2011;34:99.
9. *Lavalette R, Pope MH, Dickstein H.* Setting temperatures of plaster casts. The influence of technical variables. J Bone Joint Surg Am 1982; 64:907–11.
10. *Conroy SM, Ward D, Fraser J.* Laboratory investigation into optimal temperature for plaster of Paris application. Emerg Med Australas 2007;19:320–4.
11. *Halanski MA, Halanski AD, Oza A, Vanderby R, Munoz A, Noonan KJ.* Thermal injury with contemporary cast-application techniques and methods to circumvent morbidity. J Bone Joint Surg Am 2007;89:2369–77.
12. *Deignan BJ, Iaquinto JM, Eskildsen SM i sur.* Effect of Pressure Applied During Casting on Temperatures Beneath Casts. J Pediatr Orthopaed 2011;31:791–7.
13. *Lindeque BG, Shuler FD, Bates CM.* Skin Temperatures Generated Following Plaster Splint Application. Orthopedics 2013;36:364–7.
14. *Vieira GC, Barbosa RI, Marcolino AM, Shimano AC, Elui VM, Fonseca MC.* Influence of the number of layers of paris bandage plasters on the mechanical properties speciments used on orthopedic splints. Rev Bras Fisioter 2011;15:380–5.
15. *Callahan DJ, Carney DJ, Daddario N, Walter NE.* The effect of hydration water temperature on orthopedic plaster cast strength. Orthopedics.1986;9:683–5.
16. *Bucholz RW, Heckman JD (ur.*). Rockwood and Green's Fractures in Adults. 5. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
17. *Gannaway JK, Hunter JR.* Thermal effects of casting materials. Clin Orthop Relat Res 1983;181:191–5.
18. Safix® plus sadreni zavoj, upute za korištenje. Dostupno na: https://www.hartmann24.pl/552/immobilizacja/safix-plus (Pristupljeno 27. 10. 2016.).
19. Cellona sadreni zavoj, upute za korištenje. Dostupno na: http://www.lohmann-rauscher.hr/hr/proizvodi/gipsaonica/gipssintetican-materijal/cellona-gipsani-zavoj.html (Pristupljeno 27. 10. 2016.).

* * *

Vijesti
News

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

raspisuje

NATJEČAJ

za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2016. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, prihvaćenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja, najkasnije **do 31. prosinca 2016. godine, s ispunjenim Upitnikom za predlaganje odličja za svakog predloženog člana.** Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 125. godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora u lipnju 2017. godine.

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

* * *

Poštovani čitatelji, dragi kolege!

Veliko nam je zadovoljstvo upoznati Vas s mogućnosti da prvih 50 godišta Liječničkog vjesnika od 1877. do 1949. godine pročitate u elektroničkom obliku na web adresi: **www.hlz.hr**.

Uredički odbor LV-a

FIBRILACIJA ATRIJA I HEMODINAMSKI NESTABILNA TAHIKARDIJA ŠIROKIH QRS-KOMPLEKSA – prikaz bolesnice

ATRIAL FIBRILLATION AND HEMODINAMICALY UNSTABLE WIDE QRS COMPLEX TACHYCARDIA – A case report

MISLAV PULJEVIĆ, VEDRAN VELAGIĆ, BORKA PEZO-NIKOLIĆ, DAVOR PULJEVIĆ*

Deskriptori: Ventrikulska tahikardija – dijagnoza, komplikacije, liječenje, patofiziologija; Fibrilacija atrija – dijagnoza, komplikacije, patofiziologija, liječenje; Supraventrikulska tahikardija – dijagnoza, patofiziologija; Diferencijalna dijagnoza; Srčani provodni sustav – patofiziologija; Elektrokardiografija; elektrokonverzija; Kateterska ablacija; Atrioventrikulski čvor; Komorbiditet

Sažetak. Tahikardija je aritmija karakterizirana srčanom frekvencijom > 100/minuti. Prema širini QRS-kompleksa može se podijeliti na tahikardije uskih (< 120 ms) i tahikardije širokih QRS-kompleksa (> 120 ms). Tahikardija uskih QRS-kompleksa uvijek je supraventrikularna, što znači da joj je izvorište proksimalno od Hisova snopa, dok tahikardija širokih QRS-kompleksa može biti ventrikularna (izvorište u ventrikulu distalno od Hisova snopa), ali i supraventrikularna. Strategija liječenja ovih dvaju poremećaja različita je pa je točna dijagnoza preduvjet optimalne terapije. Prikazujemo ovaj slučaj jer su diferencijalna dijagnoza tahikardije širokih QRS-kompleksa, a time i planiranje terapije bili posebno otežani zbog istodobno prisutne fibrilacije atrija te hemodinamske kompromitacije i akutnog ugrožavanja života bolesnice.

Descriptors: Tachycardia, ventricular – complications, diagnosis, physiopathology, therapy; Atrial fibrillation – complications, diagnosis, physiopathology, therapy; Tachycardia, supraventricular – diagnosis, physiopathology; Diagnosis, differential; Heart conduction system – physiopathology; Electrocardiography; Electric countershock; Catheter ablation; Atrioventricular node; Comorbidity

Summary. Tachycardia is an arrhythmia characterized by heart rate > 100 / minute. According to the width of the QRS complex it can be divided into narrow QRS (< 120 ms) and wide QRS tachycardia (> 120 ms). Narrow QRS tachycardia is always supraventricular which means that its source is proximal to the bundle of His, while wide QRS tachycardia can be ventricular (source is in the ventricle, distal to the bundle of His) or supraventricular. The strategies for treating these two conditions are different so the correct diagnosis is prerequisite for optimal therapy. We present this case because the differential diagnosis of wide QRS tachycardia and therefore the treatment planning was particularly difficult due to concurrently present atrial fibrillation with hemodynamic compromise and an acute threat to the life of the patient.

Liječ Vjesn 2016;138:255–259

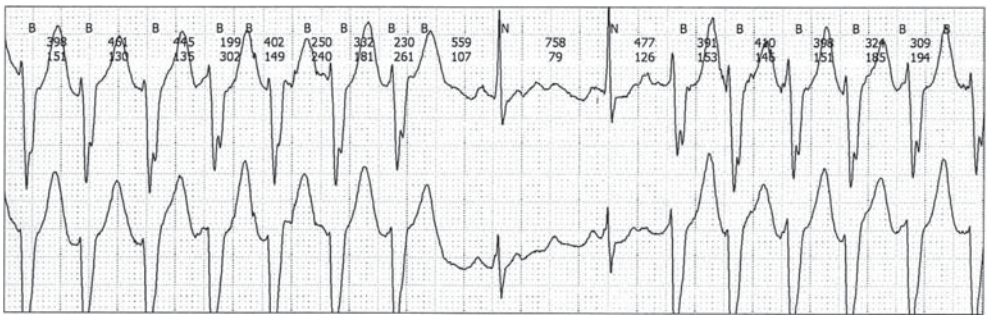
Bolesnica B. P., rođena 1953. godine, liječena je 1980. od ne-Hodgkinova limfoma. G. 2007. zbog karcinoma dojke učinjena joj je kvadrantektomija lijevo, a u nastavku su primijenjene iradijacija i kemoterapija. Zbog Hashimotova tiroiditisa i posljedične hipotireoze bolesnica je uzimala supstitucijsku terapiju. Također dugo godina liječila je šećernu bolest i arterijsku hipertenziju. Paroksizme fibrilacije atrija imala je i prije, ali se napadaji intenziviraju i prema učestalosti i prema trajanju nakon 5. ciklusa kemoterapije. Bolesnica je u Klinici za bolesti srca i krvnih žila prvi put hospitalizirana 2008. godine zbog paroksizama fibrilacije atrija. U holteru su tada verificirani kratkotrajni paroksizmi fibrilacije atrija, česte ventrikularne ekstrasistole i kratkotrajne ventrikularne tahikardije (do 5 QRS-kompleksa u nizu). Na ultrazvuku srca nađeni su dijastolička disfunkcija II. stupnja te jači odjeci perikarda. Ostali parametri bili su u granicama normale. Bolesnica je otpuštena s terapijom: bisoprolol, amiodaron i varfarin za srčanu aritmiju te terapijom za supstituciju hipotireoze, hipertenzije i šećerne bolesti.

Nije bilo većih teškoća do 2010. godine kada je ponovo hospitalizirana, ovaj put zbog hipertenzivne reakcije uz palpitacije. Tri dana prije prijma iz terapije je isključen bisoprolol, a doza amiodarona je podvostručena. U elektrogramu uz sinusni ritam nađen je značajno produžen QTc-interval (493 – 512 ms). Holter je, slično kao i prije dvije godine, pokazao sinusni ritam uz paroksizme fibrilacije atrija, manji broj ventrikularnih ekstrasistola i kratkotrajne atake ventrikularne tahikardije (slika 1.). Koronarografija nije pokazala patoloških promjena, a u laboratorijskim nalazima osim povišene glukoze u krvi (8,2) ostali parametri, uključujući i hormone štitnjače, bili su u referentnom intervalu. Radi dijagnoze, procjene mehanizma ventrikularne tahikardije i eventualnog rizika od maligne aritmije učinjeno je elektrofiziološko testiranje. Programiranom stimulacijom ventrikula prema Wellensovu protokolu ni uz primjenu izoproterenola nije izazvana nikakva ventrikularna aritmija čime je isključen kružni mehanizam aritmije. Stimulacijom atrija izazvana je fibroundulacija atrija s ventrikularnim odgovo-

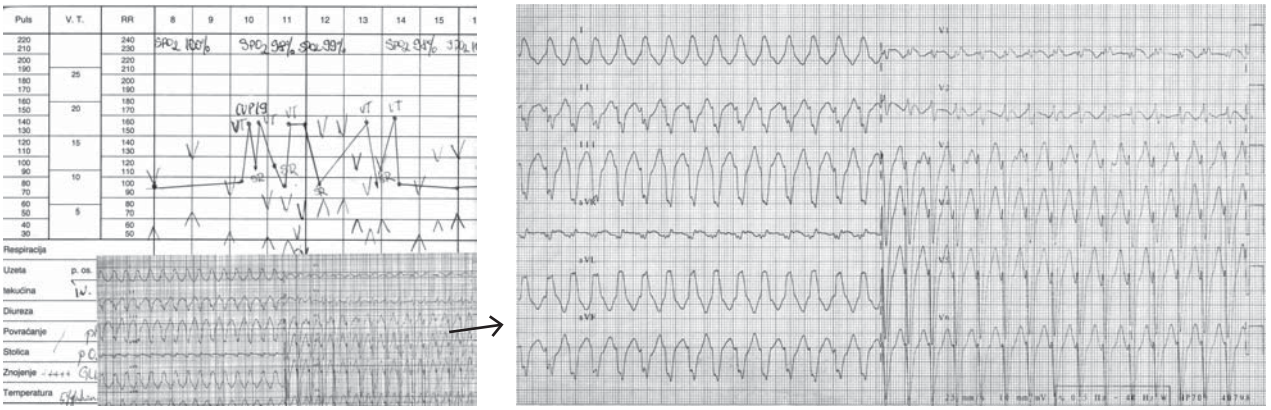
* **Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (dr. sc. Mislav Puljević, dr. med.; doc. dr. sc. Davor Puljević, dr. med.; Vedran Velagić, dr. med.; Borka Pezo-Nikolić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Puljević, Mesićeva 25, 10000 Zagreb, e-mail: puljevicmislav@gmail.com

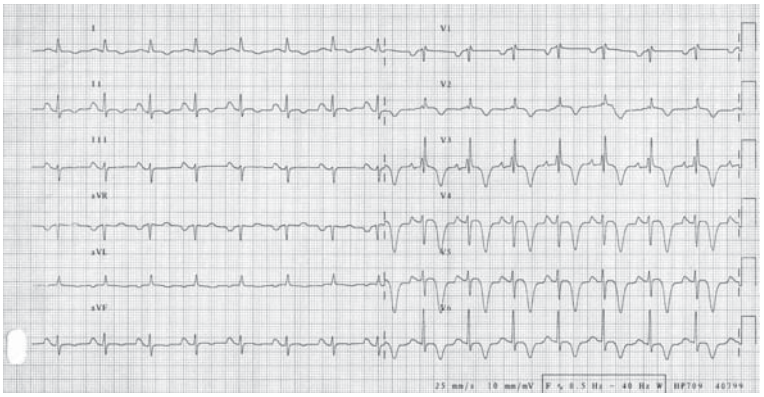
Primljeno 13. srpnja 2015., prihvaćeno 13. rujna 2016.



Slika 1. *Holter EKG – kratkotrajne atake ventrikulske tahikardije*
Figure 1. *ECG Holter – nonsustained ventricular tachycardia*



Slika 2. *Temperaturna lista: električna oluja – hemodinamska nestabilnost*
Figure 2. *Temperature sheet; electric storm – hemodynamic instability*



Slika 3. *Sinus ritam s inkompletnim blokom desne grane i simetrično negativnim T valovima prekordijalno*
Figure 3. *Sinus rhythm, incomplete right bundle branch block, symetric wave inversion*

rom 170/min i uskih QRS-kompleksa. Nakon prekida infuzije izoproterenola frekvencija ventrikula počela se spuštati, a onda su se pojavile kratkotrajne atake širokih QRS-kompleksa. Budući da su se ove salve pojavljivale nakon primjene izoproterenola pri određenoj frekvenciji ventrikula (frekventni prozor), zaključilo se da se najvjerojatnije radi o fokalnome kratkotrajnom VT-u. Bolesnica je kardiovertirana i nakon toga u sinusnom ritmu više nije bilo ataka VT-a. Nakon normalizacije QTc-intervala bolesnica je otpuštena s terapijom sotalol 120 + 40 mg, ramipril, varfarin, levotiroksin i metformin. Bolesnica je jedanput na godinu ambulantno kontrolirana uz nalaz holtera i ultrazvuka srca. Višekratno je u elektrogramu registriran sinusni ritam s QTc oko 454 ms, dok u holteru više puta nije bilo simptomatskih recidiva fibrilacije atrija (sinus 56 – 92/min, 11 VES, jedan par VES, 150 SVES, nekoliko salva AT-a u trajanju oko 6 sekunda). Ehokardiografski je EF bio 58%, s mitralnom insuficijencijom II. stupnja i plućnom hipertenzijom od 45 mmHg.

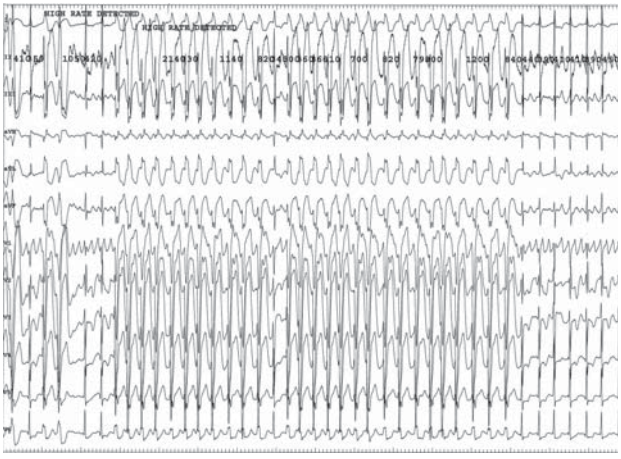
Bolesnica nije imala recidiva znatnije aritmije sve do početka 2014. godine kada je hitno hospitalizirana zbog otežanog disanja, preznojavanja, pritiska u prsima i palpitacija. U međuvremenu je sotalol bio zamijenjen propafenonom. Pri dolasku registrirana je FA s odgovorom ventrikula 133/min te atakama kratkotrajnog VT-a. Bolesnica je dobila 450 mg amiodarona bez efekta te je primljena u koronarnu jedinicu. Neposredno nakon dolaska u koronarnu jedinicu nastupa rezistentni edem pluća koji ne reagira na standardnu terapiju pa je bolesnica sedirana midazolamom, intubirana i započeta je mehanička ventilacija. U prva 24 sata bila je izrazito ritmološki nestabilna s čestim atakama FA, ali i dužim atakama tahikardije širokih QRS-kompleksa kada je

dolazilo do hemodinamske nestabilnosti, što je u 13 navrata nalagalo električnu kardioverziju (električna oluja). Tahikardija je protumačena kao dugotrajni VT (slika 2.). U terapiji je pokušan amiodaron, magnezij sulfat, a na kraju i lidokain uz midazolam, noradrenalin, fursemid forte s tek prolaznom supresijom aritmije. Ultrazvuk je tada pokazao EF 40%, lijevi atrij veličine 3,7 x 6,0 cm, umjerenu do tešku trikuspidalnu insuficijenciju te plućnu hipertenziju od 55 do 60 mmHg. EKG je u fazama sinusnog ritma pokazivao nekompletni blok desne grane sa simetrično negativnim T-valovima prekordijalno (slika 3.). Nakon nekoliko sati hemodinamske stabilnosti drugi dan ponovo počinju atake hemodinamski nestabilne tahikardije širokih kompleksa koje opet nalažu ponavljane kardioverzije. Bolesnica je postala febrilna s porastom CRP-a na 77. Rendgenološki je registrirana pneumonija. Vrijednosti kalija kretale su se između 3,6 i 5,0, a GUK-a 15 – 24. Vrijednosti kreatinina udvostručile su se, a i vrijednosti transaminaza počele su rasti, što je upućivalo na početno multiorgansko zatajivanje. U to vrijeme bolesnica je dobivala lidokain, midazolam, noradrenalin, fursemid i cefuroksim. S obzirom na atake hemodinamski nestabilne aritmije i simetrično negativne T-valove, učinjena je i koronarografija koja je bila uredna. Kako se bolesnica zbog nekontroliranih ataka tahikardije širokih QRS-kompleksa (VT) počela progresivno urušavati, razmišljalo se o upotrebi ECMO-uređaja, a prije njegove primjene odlučeno je da se učini hitna elektrofiziološka obradba i pokuša vidjeti može li se ablacijskom terapijom aritmija kontrolirati. U trenutku dolaska u elektrofiziološki laboratorij bolesnica je bila u sinusnom ritmu, umjetno ventilirana s vazoaktivnom potporom noradrenalinom.

Programiranom stimulacijom ventrikula prema Wellensovu protokolu nije izazvana nikakva aritmija. Brzom stimulacijom atrija dobio se ventrikularni odgovor sa širokim QRS-kompleksima koji su morfološki uglavnom odgovarali spontanoj aritmiji (slika 4.). Male razlike u morfologiji protumačene su drugačijom pozicijom elektroda 12-kanalnog EKG-a. Sljedećom brzom stimulacijom atrija inducirana je tahikardija širokih QRS-kompleksa s padom krvnog tlaka koja je nakon jedne minute spontano regredirala. Morfologija u tahikardiji također je odgovarala kliničkoj aritmiji. U tahikardiji su registrirane u omjeru 1 : 1 i atrijalna i ventrikularna depolarizacija s tim da je u II. odvodu P-val bio pozitivan. To je upućivalo na to da se ne radi o retrogradnoj nego o anterogradnoj atrijalnoj depolarizaciji. Treća brza stimulacija atrija inducirala je njegovu trajnu fibroundulaciju s ventrikularnim odgovorom 120/min i uskim QRS-kompleksima. Nakon provokacije izoproterenolom uz fibroundulaciju atrija počeli su se pojavljivati pojedinačni široki QRS-kompleksi, parovi te kraće i duže salve pri kojima je dolazilo do hemodinamske nestabilnosti (slika 5.). Svim širokim QRS-kompleksima prethodila je depolarizacija Hisova snopa (slika 6.). S obzirom na tu činjenicu, zaključeno je da se ne radi o atakama hemodinamski nestabilne ventrikularne tahikardije, nego da je u fibroundulaciji atrija povremeno dolazilo do alodromnog provođenja s izgledom bloka lijeve grane. Nakon razmatranja svih terapijskih opcija učinjena je ablacija AV-čvora te je implantiran VVIR-elektrostimulator. Nakon toga bolesnica se potpuno stabilizirala, nije više bilo ataka tahikardije širokih QRS-kompleksa, nije bilo potrebe za vazoaktivnom potporom, bolesnica je ekstubirana i nakon 2 dana premještena na odjel. Kontrolni UZ srca pokazao je EF 60% , blagu trikuspidalnu insuficijenciju i manju plućnu hipertenziju (35 mmHg). Nakon 4 dana bolesnica je u stabilnom stanju otpu-



Slika 4. *Izazvana tahikardija širokih QRS kompleksa koji morfološki odgovaraju spontanoj aritmiji*
Figure 4. *Induced wide QRS tahycardia morphologically identical to spontaneous arrhythmia*



Slika 5. *Široki QRS kompleksi u fibroundulaciji uz primjenu izoproterenola*
Figure 5. *Wide QRS complexes in atrial fibrillation/flutter induced by isoproterenol*



Slika 6. *Svim QRS kompleksima prethodi depolarizacija Hisovog snopa*
Figure 6. *All QRS complexes are preceded by depolarization of bundle of His*

štena s terapijom: levotiroksin, metformin, fursemid i varfarin. U kontroli nakon 3 mjeseca bolesnica nije imala većih simptoma, a UZ je ostao jednak.

Rasprava

Tahikardija širokog QRS-kompleksa može biti ventrikularna tahikardija, fibrilacija atrija s alodromnim provođenjem te fibrilacija atrija uz preekscitaciju. Ventrikularna tahikardija može biti kratkotrajna i dugotrajna, monomorfna i polimorfna, a prema mehanizmu žarišna automatska i kružna. Kratkotrajna tahikardija jest ona koja spontano prestaje, i to najduže za 30 sekunda. Dugotrajna traje duže od 30 sekunda i za prekid je gotovo uvijek potrebna aktivna terapija. Monomorfna tahikardija znači da su svi QRS-kompleksi jednake morfologije i tahikardija je obično regularna. Polimorfna tahikardija je iregularna i ima različite QRS-komplekse. Žarišna aritmija ima izvorište u jednom ili više fokusa u ventrikulu odakle se impuls koncentrično širi na ostali miokard.[1] Ovaj tip VT-a ne može se izazvati programiranom stimulacijom ventrikula, a obično se učestalost i dužina tahikardija povećavaju nakon simpatičke stimulacije. Najčešće kod ove tahikardije ne postoji strukturna bolest srca. Kružna tahikardija obično nastaje u strukturno bolesnom srcu, impuls kruži po dobro definiranom putu, a tahikardija obično počinje nakon ekstrasistole. Stoga se ova tahikardija i izaziva programiranom stimulacijom ventrikula. Ventrikularna tahikardija ima određene EKG karakteristike koje se mogu razlikovati od tahikardije širokih QRS-kompleksa supraventrikularnog podrijetla. Jedna od karakteristika jest AV-disocijacija, tj. nepovezanost depolarizacije atrija i ventrikula, s tim da je ventrikul brži. Na ventrikularnu tahikardiju upućuje i negativna prekordijalna konkordancija, tj. dominantno negativni QRS-kompleksi u svim prekordijalnim odvodima.[2] Elektrofiziološki, kada se u srce stave kateteri kod ventrikularne tahikardije, QRS-kompleksima ne prethodi depolarizacija Hisova snopa. Iznimka je samo VT koji kruži po granama, kada Hisov potencijal prethodi svakom QRS-kompleksu, ali mehanizam ove tahikardije je kružni i ona se uvijek može izazvati programiranom stimulacijom ventrikula pri elektrofiziološkom testiranju. Fibrilacija atrija, tj. njegovo treperenje najčešće rezultira brzim ventrikularnim odgovorom. Budući da je refraktornost raznih dijelova provodnog sustava različita, pri brzoj ventrikularnoj depolarizaciji dijelovi provodnog sustava mogu još biti refraktorni nakon prethodne depolarizacije. To se onda može manifestirati usporenom ventrikularnom depolarizacijom, tj. proširenim QRS-kompleksima. Obično QRS ima oblik bloka desne grane jer ona uobičajeno ima dužu refraktornost, ali to može biti i izgled bloka lijeve grane ili neodređenog bloka. Ovakve brze salve širokih QRS-kompleksa kod fibrilacije atrija obično su kratke jer zbog refraktornosti AV-čvora dolazi do blokiranja impulsa pa se refraktornost distalnih dijelova provodnog sustava u cjelini oporavi. Nadalje, budući da ventrikularna depolarizacija nastupa zbog podražaja iz atrija, svakom QRS-kompleksu uvijek prethodi Hisov potencijal. Ako je razlog širokih QRS-kompleksa u fibrilaciji atrija preekscitacija, onda u EKG-u postoji delta-val, a akcesorni se put lako može dokazati na elektrofiziološkom testiranju.

Kod naše bolesnice bilo je elemenata koji su upućivali da su atake širokih QRS-kompleksa u fibrilaciji atrija ventrikularna tahikardija. Kod nje se već godinama navodilo da ima atake ventrikularne tahikardije, a sumnja na automatsku ventrikularnu tahikardiju postavljena je i na prvom elektrofiziološkom testiranju 2010. godine. Znak za VT bile su atake širokih QRS-kompleksa kod podražaja simpatikomimeticima (izoproterenol), i to samo kod određene frekvencije, tj. u frekventnom prozoru. Nadalje, atake širokih QRS-kompleksa bile su dugotrajne, dovodile su do hemodinamske nestabilnosti, a u EKG-u je u tahikardiji bila prisutna negativna konkordancija. Međutim, na elektrofiziološkom testiranju brza stimulacija atrija dovodila je do ventrikularnog odgovora sa širokim QRS-kompleksima jednake morfologije kao i spontana tahikardija. Također, nakon primjene izoproterenola u izazvanoj fibrilaciji atrija dobile su se jednake atake brze tahikardije širokih QRS-kompleksa s padom krvnog tlaka, a svakom QRS-kompleksu prethodio je Hisov potencijal. Na taj je način dijagnoza ventrikularne tahikardije isključena, a dokazano je da se radi o fibrilaciji atrija s alodromnim salvama. Preekscitacija je isključena već prvom elektrofiziološkom procedurom, a bolesnica u EKG-u u sinusnom ritmu nema delta-valova.

Često je mišljenje da je tahikardija širokih QRS-kompleksa koja se manifestira hemodinamskom nestabilnosti ventrikularna tahikardija. Na hemodinamsku nestabilnost u ataci tahikardije utječe nekoliko čimbenika: preegzistentna strukturna kardijalna bolest, brzina tahikardije, atrijalni doprinos funkciji srca, sinkronizirana kontrakcija obaju ventrikula te vaskularna kompenzacija. Što je teža strukturna bolest, to lakše u tahikardiji nastaje hemodinamska nestabilnost bez obzira na tip tahikardije. Brža tahikardija ima veću sklonost hemodinamskoj nestabilnosti. U fibrilaciji atrija gubi se atrijalni doprinos funkciji srca, a široki QRS-kompleksi, posebno izgleda bloka lijeve grane, dovode do disinkrone kontrakcije obaju ventrikula. Kod nekih bolesnika, posebno kada je kontrakcija atrija i ventrikula istodobna, može doći do paradoksalne periferne vazodilatacije sličnog mehanizma kao vazovagalna reakcija. Kod naše bolesnice osnovni razlog hemodinamske nestabilnosti bile su duže atake brze tahikardije širokih QRS-kompleksa koje su nastajale kada je fibrilacija atrija prelazila u pravilniju undulaciju atrija, a pod utjecajem simpatikomimetika (noradrenalin, izoproterenol) blok se na nivou AV-čvora smanjivao. U takvim je slučajevima provođenje na ventrikul moglo biti i 1 : 1. Hemodinamsku nestabilnost pospješivao je i gubitak atrijalne kontrakcije zbog fibrilacije atrija, posebno u svjetlu dijastoličke disfunkcije koja je već prije utvrđena na UZ-u srca. Dodatni čimbenik hemodinamske nestabilnosti bila je desinkronizirana kontrakcija ventrikula zbog bloka grane u tahikardiji te snižena ejekcijska frakcija (EF 40%). Do kliničkog i ritmološkog pogoršanja moglo je doći zbog proaritmijskog efekta antiaritmika te dodatnog pogoršanja srčane funkcije.[3,4]

Terapija srčane aritmije ovisi o vrsti aritmije pa je, kao i u ovom slučaju, ključno postaviti njezinu točnu dijagnozu. Strategija liječenja nadalje ovisi o hemodinamskoj stabilnosti, procijenjenom omjeru koristi i rizika izabrane terapijske metode te trenutačnom stanju bolesnika. Fibrilacija atrija može se liječiti strategijom kontrole frekvencije i strategijom kontrole ritma. Strategija kontrole ritma označava terapiju koja konvertira fibrilaciju atrija u normalni sinusni ritam, a zatim ga trajno održava. Može se provesti antiaritmičkom terapijom ili ablacijom, tj. izolacijom plućnih vena. Ta je izolacija invazivna procedura indicirana u slučajevima fibrilacije atrija kada je osnovni mehanizam nastanka fibrilacije brzo izbijanje automatskih fokusa u plućnim venama. To je slučaj kod paroksizmalne fibrilacije atrija bez znatne strukturne bolesti (dilatacije) lijevog atrija. Poslije ablacijskog liječenja ovog tipa fibrilacije atrija u prosjeku 75% bolesnika ostaje u sinusnom ritmu nakon godinu dana.[5] Važ-

no je naglasiti da veći broj bolesnika ima recidive aritmije zbog podražaja zone u blizini ablacijske linije i popratnog perikarditisa u prva 3 mjeseca nakon ablacije. To ne znači da je ablacija bila neuspješna jer nakon 3 mjeseca većina više nema recidiva.[6] Pri ablaciji mora se provoditi intenzivna antikoagulacijska terapija, a moguće su i teže komplikacije koje se opisuju u 4% bolesnika u idealnim uvjetima. To mogu biti perforacija i tamponada, cerebrovaskularni inzult, stenoza plućnih vena, atrioezofagealna fistula, vaskularne komplikacije itd.

Strategija kontrole frekvencije znači da je uz perzistirajuću fibrilaciju atrija osnovni cilj normalna frekvencija ventrikula, što znači manje od 80/min u mirovanju, bez značajnije tahikardije u opterećenju, ali i bez simptomatske bradikardije. Može se provesti lijekovima koji dominantno djeluju na AV-čvor (beta-blokatori, verapamil, digitalis), a ako je to neefikasno, u krajnjim slučajevima i ablacijom AV-čvora (prekidanje provođenja impulsa između atrija i ventrikula) i implantacijom elektrostimulatora.[7]

Kod naše bolesnice radilo se o paroksizmalnoj fibrilaciji atrija, što znači da bi bolesnica inače bila dobar kandidat za ablacijsku izolaciju plućnih vena, a time i strategiju kontrole ritma. Ipak, kako se u ovom slučaju radilo o bolesnici s nizom akutnih i kroničnih komorbiditeta (febrilitet, pneumonija, hemodinamska nestabilnost koja je nalagala potporu cirkulacije noradrenalinom, početno multiorgansko zatajivanje, višekratno zračenje toraksa i kemoterapija zbog maligniteta, šećerna bolest, hipertenzija, umjereno dilatiran lijevi atrij (3,8 x 6,0 cm)), zaključili smo da je rizik od potencijalnih teških komplikacija pri izolaciji plućnih vena znatno veći nego što se opisuje u literaturi, a potencijalni je uspjeh znatno manji. Budući da je premisa bila da je hemodinamska nestabilnost dominantno uzrokovana brzim ventrikularnim odgovorom s posljedičnom disinkronijom, osnovni je cilj terapije bila sigurna kontrola srčane frekvencije, tj. ventrikularnog odgovora. Antiaritmici su se pokazali neefikasnima, a ablacijsko liječenje uz znatno veći rizik od komplikacija upućivalo je na veliku mogućnost recidiva posebno u prva tri mjeseca. U slučaju recidiva postojao je ponovo rizik od edema pluća, hemodinamske nestabilnosti i lošeg ishoda pa smo se odlučili za najsigurniju metodu kontrole frekvencije, a to je ablacija AV-čvora. Ova se odluka pokazala potpuno korektnom jer se bolesnica brzo posve stabilizirala i ubrzo je u dobrom stanju otpuštena iz bolnice. Kasnije su kontrole potvrdile dobro subjektivno stanje, kao i kardijalnu funkciju na UZ-u srca.

Zaključak

Za adekvatnu terapiju srčane aritmije nužno je postaviti točnu dijagnozu vrste aritmije, što katkada nije jednostavno. Strategija liječenja ovisi o procjeni koristi i rizika izabrane metode liječenja, a zatim o objektivnom stanju bolesnika. Etiološki, ali kompliciraniji načini liječenja indicirani za neke aritmije nisu uvijek najprikladnije terapijske strategije. U nekim slučajevima, posebno kod ugroženih bolesnika, najjednostavnije strategije liječenja, iako nisu etiološke, mogu donijeti najviše koristi.

Ovaj rad nije pripomognut financijski ni bilo kojim drugim interesom od drugih poduzeća i organizacija.

LITERATURA

1. *ESC Committee for Practice Guidelines, ACC/AHA Task Force Members.* ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Europace 2006;8(9):746–837.
2. *Jastrzebski M, Sasaki K, Kukla P, Fijorek K, Stec S, Czarnecka D.* The ventricular tachycardia score: a novel approach to electrocardiographic diagnosis of ventricular tachycardia. Europace 2016;18(4):578–84.
3. *Cui G, Sen L, Sager P, Uppal P, Singh BN.* Effects of amiodarone, sematilide, and sotalol on QT dispersion. Am J Cardiol 1994;74(9):896–900.
4. *Santinelli V, Arnese M, Oppo I i sur.* Effects of flecainide and propafenone on systolic performance in subjects with normal cardiac function. Chest 1993;103(4):1068–73.
5. *He X, Chen Y, Zhou Y, Huang Y, He J.* One-Year Clinical Outcome of Pulmonary Vein Isolation Using the Second-Generation Cryoballoon: A Meta-Analysis. Pacing Clin Electrophysiol 2016;39(2):182–9.
6. *Kawasaki S, Tanno K, Ochi A i sur.* Recurrence of atrial fibrillation within three months after pulmonary vein isolation for patients with paroxysmal atrial fibrillation: Analysis using external loop recorder with autotrigger function. J Arrhythm 2015;31(2):88–93.
7. *ESC Committee for Practice Guidelines: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation.* An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012;33(21):2719–47.

HIPOKALIEMIJSKA METABOLIČKA ALKALOZA: PRIKAZ 6 SLUČAJEVA

HYPOKALEMIC METABOLIC ALKALOSIS – A REPORT OF SIX CASES

KREŠIMIR GALEŠIĆ, IVICA HORVATIĆ, MARIO ILIĆ, MARTIN ĆUK, MATIJA CRNOGORAC, DANICA GALEŠIĆ LJUBANOVIĆ*

Deskriptori: Bartterov sindrom – dijagnoza, genetika, liječenje; Gitelmanov sindrom – dijagnoza, genetika, liječenje; Alkaloza – etiologija, dijagnoza, genetika; Hipokaliemija – etiologija, dijagnoza, genetika; Prirođene greške bubrežnog tubularnog transporta – genetika; Bjelančevine membranskog transporta – genetika; Mutacija; Distalni bubrežni kanalići – patologija; Henleova petlja – metabolizam, patologija; Jukstaglomerulni aparat – patologija; Magnezij – u krvi; Kalcij – u urinu; Hiperaldosteronizam – etiologija

Sažetak. U ovom radu prikazano je 6 bolesnika s hipokaliemijskom metaboličkom alkalozom kod kojih je postavljena dijagnoza Bartterova ili Gitelmanova sindroma. Oba su sindroma posljedica mutacija gena za prijenosnike uključene u reapsorpciju natrija, klorida i kalija u epitelnim stanicama debelog uzlaznog kraka Henleove petlje i distalnih zavijenih kanalića. Tipično se ovi sindromi, uz hipokaliemiju i metaboličku alkalozu, očituju hiperreninemičnim hiperaldosteronizmom bez hipertenzije te poliurijom i mišićnom slabošću. Ostale kliničke manifestacije bolesti su varijabilne i ovise o fenotipskoj ekspresiji mutiranih gena. Točna dijagnoza ovih dvaju sindroma moguća je samo na osnovi skupih i rutinski najčešće nedostupnih genetičkih analiza. Rutinske laboratorijske pretrage, vezane ponajprije uz nalaze elektrolita u serumu i urinu, mogu pomoći u prepoznavanju obaju sindroma, njihovu međusobnom razlikovanju i pravodobnom početku liječenja. Najvažniji razlikovni nalazi između Bartterova i Gitelmanova sindroma jesu koncentracija magnezija u serumu i kalciurija. Za Bartterov sindrom tipična je hiperkalciurija, dok su za Gitelmanov sindrom tipične hipokalciurija i hipomagneziemija. Pravodobno prepoznavanje i liječenje bolesnika s Bartterovim i Gitelmanovim sindromom važno je jer elektrolitska neravnoteža, karakteristična za ove sindrome, dovodi do povećanog morbiditeta i mortaliteta.

Descriptors: Bartter syndrome – diagnosis, genetics, therapy; Gitelman syndrome – diagnosis, genetics, therapy; Alkalosis – etiology, diagnosis, genetics; Hypokalemia – etiology, diagnosis, genetics; Renal tubular transport, inborn errors – genetics; Membrane transport proteins – genetics; Mutation; Kidney tubules, distal – pathology; Loop of henle – metabolism, pathology; Juxtaglomerular apparatus – pathology; Magnesium – blood; Calcium – urine; Hyperaldosteronism – etiologija

Summary. In this article six patients with hypokalemic metabolic alkalosis, classified as Bartter or Gitelman syndrome are presented. Both syndromes result from different gene mutation inducing impaired function of the transporters involved in sodium, chloride and potassium reapsorption in thick ascending limb of the loop of Henle and distal convoluted tubules. These syndromes typically present with hypokalemia, metabolic alkalosis, hyperreninemic hyperaldosteronism without hypertension, polyuria and muscle weakness. Other clinical characteristics may vary considerably, depending on the gene expression. Correct diagnosis is only possible using expensive and not-routinely available genetic testing. Routine laboratory tests, especially those considering serum and urine electrolytes, can help in recognizing these syndromes and therefore in timely beginning of treatment. The most important distinctive laboratory findings are serum magnesium concentration and urine calcium excretion. In Bartter syndrome typically there is hypercalciuria with or without hypomagnesemia, while in Gitelman syndrome typical findings are hypocalciuria and hypomagnesemia. Recognizing and treating these patients is important due to possible increased morbidity and mortality induced by severe electrolyte imbalance.

Liječ Vjesn 2016;138:260–265

Nasljedne i genske hipokaliemijske metaboličke alkaloze obuhvaćaju spektar poremećaja uzrokovanih mutacijama gena za različite proteinske prijenosnike uključene u reapsorpciju natrija, kalija i klorida u bubrežnim kanalićima.[1–6] Tradicionalno se ovi bolesnici svrstavaju u dva sindroma: Bartterov i Gitelmanov sindrom. Danas su jasno definirani geni i njihovi izmijenjeni produkti odgovorni za nastanak ovih bolesti i na temelju kojih razlikujemo više podtipova bolesti (tablica 1., slike 1. i 2.).[2,5] Bartterov sindrom (BS) prvi je put opisan 1962. godine,[7] a Gitelmanov sindrom (GS) 1966. godine.[8] BS obuhvaća, ovisno o tome koji je gen mutiran, pet podtipova (tablica 1.). U tipovima I do IV riječ je o autosomno recesivnim bolestima, a tip V je autosomno dominantna nasljedna bolest. BS se jednako često javlja u žena i muškaraca te podjednako u svim rasama s prevalencijom od 1,2 na milijun stanovnika.[3] Češća je pojavnost bolesti u obiteljima s konsangvinitetom.[1] GS je autosomno recesivna nasljedna bolest koja se javlja češće od BS-a, a pretpostavljena prevalencija iznosi 1 : 40.000.[5] Zajednička klinička obilježja bolesnika s BS-om i GS-om jesu: normalan ili snižen krvni tlak, normalna bubrežna ekskrecijska funkcija u početku bolesti, teška hipokaliemija, metabolička alkaloza, smanjena sposobnost koncentriranja urina te

* **Zavod za nefrologiju i dijalizu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava** (prof. dr. sc. Krešimir Galešić, dr. med.), **Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb** (dr. sc. Ivica Horvatić, dr. med.; Matija Crnogorac, dr. med.), **Interni odjel, Opća bolnica Dubrovnik** (Mario Ilić, dr. med.), **Klinika za dječje bolesti Zagreb** (Martin Ćuk, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb** (prof. dr. sc. Danica Galešić Ljubanović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Krešimir Galešić, Klinička bolnica Dubrava, Av. G. Šuška 6, 10040 Zagreb, e-mail: kresog@kbd.hr

Primljeno 9. siječnja 2016., prihvaćeno 13. rujna 2016.

Tablica 1. *Najčešći oblici nasljednih hipokaliemijskih metaboličkih alkaloza*
Table 1. *The most common forms of hereditary hypokalemic metabolic alkaloses*

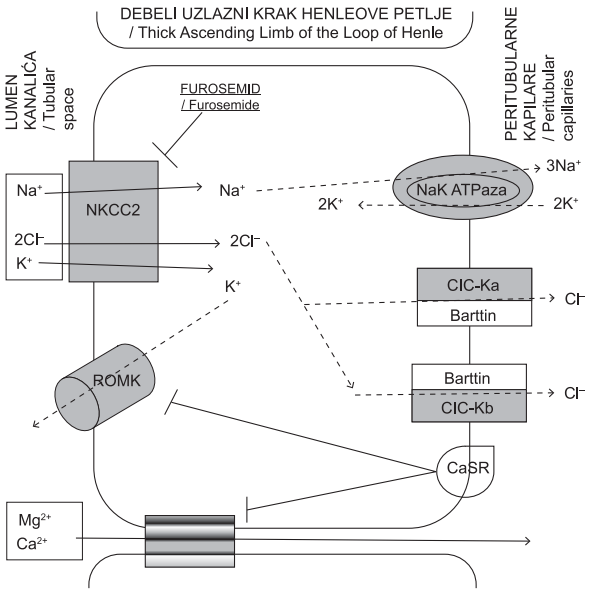
Sindrom Syndrome	Gen Gene	Promijenjeni protein Gene product affected	Klinički tip i najčešća obilježja Clinical type and common characteristics	Tipični nalazi Typical findings	Farmakološki tip Farmacotype	Ostalo Other characteristics
Bartterov sindrom tipa I / Bartter syndrome type I	SLC12A1	NKCC2	Antenatalni BS (aBS) Polihidramnion, poliurija Antenatal BS (aBS) Polyhydramnion, polyuria	Hiperkalciurija, nefrokalcinoza Hypercalciuria, nephrocalcinosis	Furosemidni tip Furosemide type	Dobar odgovor na liječenje NSAR-om Good response to NSAR therapy
Bartterov sindrom tipa II / Bartter syndrome type II	KCNJ1	ROMK	Antenatalni BS (aBS) Polihidramnion, poliurija Antenatal BS (aBS) Polyhydramnion, polyuria	Hiperkalciurija, nefrokalcinoza Hypercalciuria, nephrocalcinosis	Furosemidno-amiloridni tip Furosemide-amiloride type	Dobar odgovor na liječenje NSAR-om Good response to NSAR therapy
Bartterov sindrom tipa III / Bartter syndrome type III	CLCNKB	ClC-Kb	Klasični BS (cBS) Početak tijekom djetinjstva, klinički najblaži oblik Classic BS (cBS) Onset during childhood, the mildest clinical form	Hipokloremija, hipomagneziemija Hypochloremia, hypomagnesemia	Tiazidno-furosemidni tip Thiazide--furosemide type	Dobar odgovor na liječenje NSAR-om Good response to NSAR therapy
Bartterov sindrom tipa IVa / Bartter syndrome type IVa	BSND	Barttin	Antenatalni BS (aBS) + senzoneuralna gluhoća Polihidramnion, poliurija, zastoj u rastu Antenatal BS (aBS) + sensoneural deafness Polyhydramnion, polyuria, growth retardation	Hipokloremija, hipomagneziemija Hypochloremia, hypomagnesemia	Furosemidno-tiazidski tip Furosemide--thiazide type	
Bartterov sindrom tipa IVb / Bartter syndrome type IVb	CLCNKA + CLCNKB	ClC-Ka + ClC-Kb				
Bartterov sindrom tipa V / Bartter syndrome type V	L125P	CaSR	Autosomno dominantna nasljedna hipokalciemija Autosomal-dominant hereditary hypocalcaemia	Hipokalciemija, hipomagneziemija, hipokloremija, hiperkalciurija Hypocalcemia, hypomagnesemia, hypochloremia, hypercalciuria		
Gitelmanov sindrom / Gitelman syndrome	SLC12A3	NCCT	Početak tijekom adolescencije, klinički blaži oblik, mišićni grčevi Onset during adolescence, clinically milder form, muscular cramps	Hipomagneziemija, hipokalciurija, nema nefrokalcinoze Hypomagnesemia, hypocalciuria, no nephrocalcinosis	Tiazidski tip Thiazide type	Slab odgovor na liječenje NSAR-om Poor response to NSAR therapy

BS – Bartterov sindrom / Bartter syndrom; NKCC2 – natrij-kalij-kloridni kotransporter 2 / sodium-potassium-chloride cotransporter 2; ROMK – kalijski kanal (prema engl. *renal outer medullary potassium channel*) / potassium channel (renal outer medullary potassium channel); ClC-Kb i/and ClC-Ka – kloridni kanal Ka i Kb / chloride channels Ka and Kb; CaSR – kalcijski osjetni receptor / calcium sensing receptor; NCCT – natrij-kloridni kotransporter / sodium-chloride cotransporter; NSAR – nesteroidni antireumatici / non-steroid antirheumatics.

hiperreninemični hiperaldosteronizam.[1–6] U patogenezi, osim direktnih tubularnih gubitaka soli zbog smanjene reapsorpcije, ulogu ima i sekundarno povećano stvaranje prostaglandina E_2 (PGE_2) u maculi densi i jukstaglomerularnom aparatu.[2] To je posebno izraženo kod smanjene funkcije NKCC2--prijenosnika koji se nalazi i u maculi densi. Povišena koncentracija PGE_2 uzrokuje povećanje glomerularne filtracije i aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, a zbog direktne inhibicije reapsorpcije NaCl i vode pojačava poliuriju i gubitak tekućine te elektrolita.[2] Zbog relativno velike varijabilnosti u ostaloj kliničkoj prezentaciji jedino genetičko testiranje daje točno svrstavanje u određeni podtip bolesti. Zbog elektrolitske i acidobazne neravnoteže bolesnici su podložni srčanim aritmijama, sinkopama i nagloj srčanoj smrti. S obzirom na to da je hipokaliemija čest nalaz u kliničkoj praksi, BS i GS su potencijalni diferencijalnodijagnostički problemi o kojima treba voditi računa kod tog stanja. U ovom radu prikazana su klinička i laboratorijska obilježja 6 bolesnika s hipokaliemijskom metaboličkom alkalozom kod kojih je postavljena dijagnoza BS-a odnosno GS-a.

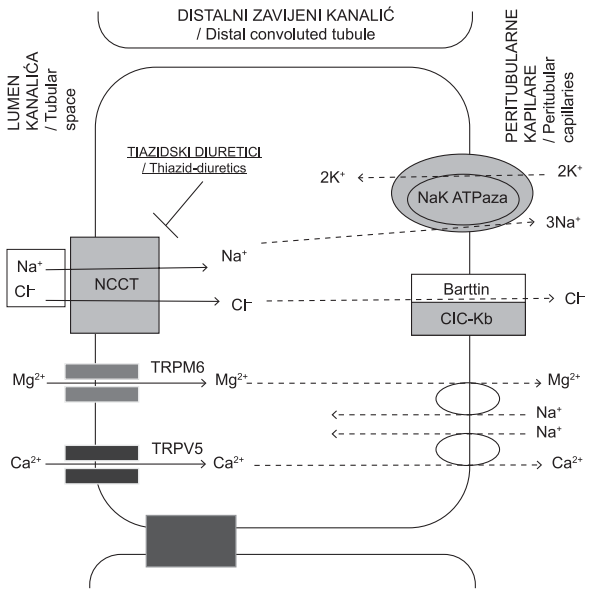
Metode

Prikazani su bolesnici liječeni u KB Dubrava (bolesnici br. 1 do 5) i Klinici za dječje bolesti Zagreb (bolesnik br. 6). Upotrijebljeni su podaci iz anamneze, kliničkog pregleda i uobičajenih laboratorijskih nalaza krvi i urina. U svih bolesnika, osim u bolesnika br. 6, učinjena je i perkutana biopsija bubrega. Indikacija za tu biopsiju bio je nejasan funkcionalni poremećaj bubrega i sumnja na tubulointersticijsku bolest. U svih bolesnika isključeni su ostali uzroci hipokaliemijske metaboličke alkaloze bez hipertenzije: uzimanje diuretika i laksativa, povraćanje, anoreksija, bulimija, kongenitalni kloridni proljev i cistična fibroza. Postojanje mišićne slabosti određeno je nalazom i pregledom neurologa odnosno neuropedijatra u bolesnika br. 6. Postojanje poliurije definirano je diurezom > 3 L/24 sata (u bolesnika br. 6, > 2 L/m^2/24 sata). Poliurija je stupnjevana kao blaga („+“, 3 – 5 L/24 sata za bolesnike br. 1 – 5 i 2 – 3 L/m^2/24 sata za bolesnika br. 6), umjerena („++“, 5 – 10 L/24 sata za bolesnike br. 1 – 5 i 3 – 5 L/m^2/24 sata za bolesnika br. 6) i teška („+++“, > 10 L/24 sata za bolesnike br. 1 – 5 i > 5 L/m^2/24 sata za bolesnika br. 6). Direktna koncentracija renina u plazmi određena je imunoradiometrijskim testom (IRMA, CISbio, Francuska), a aldosteron u serumu radioimunotestom (RIA, DRG, Njemačka). Ostali laboratorijski nalazi određeni su metodama uobičajenim u rutinskoj kliničkoj praksi. Kao osnovni kriteriji za razvrstavanje prema sindromima (BS ili GS), uz kliničku sliku, upotrijebljeni su koncentracija magnezija u serumu te praćenje kalciurije, bilo u



Slika 1. *Shematski prikaz najvažnijih prijenosnih procesa u epitelnoj stanici debelog uzlaznog kraka Henleove petlje (NKCC2 – natrij-kalij--kloridni kotransporter 2; ROMK – kalijski kanal (prema engl. renal outer medullary potassium channel); ClC-Kb i ClC-Ka – kloridni kanal Ka i Kb; CaSR – kalcijski osjetni receptor; Barttin – podjedinica kloridnih kanala)*

Figure 1. *Main transport processes in epithelial cells of the thick ascending limb of the loop of Henle (NKCC2 –sodium-potassium-chloride cotransporter 2; ROMK – potassium channel (renal outer medullary potassium channel); ClC-Kb and ClC-Ka – chloride channels Ka and Kb; CaSR – calcium sensing receptor; Barttin – chloride channels subunit)*



Slika 2. *Shematski prikaz najvažnijih prijenosnih procesa u epitelnoj stanici distalnih zavijenih kanalića (ClC-Kb – kloridni kanal Kb; NCCT – natrij-kloridni kotransporter; Barttin – podjedinica kloridnih kanala; TRPM6 – magnezijski kanal; TRPV5 – kalcijski kanal)*

Figure 2. *Main transport processes in epithelial cells of the distal convoluted tubule (ClC-Kb – chloride channel Kb; NCCT – sodium-chloride cotransporter; Barttin – chloride channels subunit; TRPM6 – magnesium channel; TRPV5 – calcium channel)*

Tablica 2. *Klinički nalazi u prikazanih bolesnika*
Table 2. *Clinical data of presented patients*

	Bolesnik / Patient					
	1	2	3	4	5	6
Dob (godine) / Age (years)	46 46	43 43	42 42	27 27	37 37	0,5 0,5
Spol / Gender	M M	F F	M M	F F	M M	M M
Mišićna slabost / Muscle weakness	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
Krvni tlak (mmHg) / Blood pressure (mmHg)	120/80 120/80	80/60 80/60	120/70 120/70	110/60 110/60	120/75 120/75	110/60 110/60
Poliurija, polidipsija / Polyuria, polydipsia	+++ +++	++ ++	+ +	+ +	+ +	+++ +++
Nefrokalcinoza / Nephrocalcinosis	– –	– –	+ +	+ +	– –	– –

M – muški spol / male; F – ženski spol / female; + postojanje obilježja / characteristic present; intenzitet od najslabijeg (+) do najjačeg (+++) /intensity ranging from the weakest (+) to strongest (+++); – izostanak obilježja / characteristic absent

apsolutnom iznosu bilo kao molarni omjer kalcij/kreatinin u mokraći. Normalan ili povećan molarni omjer kalcij/kreatinin u mokraći (normalan omjer iznosi 0,2 – 0,7) uz normalnu koncentraciju magnezija u serumu govori za BS. Sniženi omjer kalcij/kreatinin u mokraći, uz hipomagneziemiju u serumu, govori za GS.[1,9,10]

Rezultati

Klinička obilježja bolesnika prikazana su u tablici 2. U trenutku postavljanja dijagnoze bolesnici su bili u dobi od 6 mjeseci do 46 godina. Svi su imali niži ili normalan krvni tlak te različite stupnjeve poliurije. Laboratorijski nalazi u bolesnika prikazani su u tablici 3. Svi bolesnici imali su hipokaliemiju, normalne koncentracije natrija i kalcija te snižene kloride u serumu, normalnu bubrežnu ekskrecijsku funkciju (osim granično snižene u bolesnika br. 4) te metaboličku alkalozu. Testirani bolesnici imali su hiperreninemiju i hiperaldosteronizam (u bolesnika br. 6 renin i aldosteron nisu određeni) te smanjenu sposobnost koncentracije urina (u bolesnika br. 5 i 6 nije određena). Bolesnici br. 3 i 5 imali su hipomagneziemiju te niži molarni omjer kalcij/kreatinin u urinu (0,11 i 0,23), što upućuje na GS. Bolesnici br. 1, 2, 4 i 6 imali su normalan ili povećan molarni omjer kalcij/kreatinin u urinu, što je jedan od pokazatelja BS-a. U ovih bolesnika koncentracija magnezija u serumu bila je normalna ili na gornjoj odnosno donjoj granici normale. U većine bolesnika, u kojih je rađena biopsija bubrega, nađena je hiperplazija jukstaglomerularnog aparata (JGA) različita stupnja (slika 3.), osim u bolesnice br. 4 čiji je JGA imao urednu morfologiju. U uzorcima u kojima je JGA bio dostupan za elektronskomikroskopsku analizu u stanicama su nađena brojna neurosekretorna granula (slika 4.).

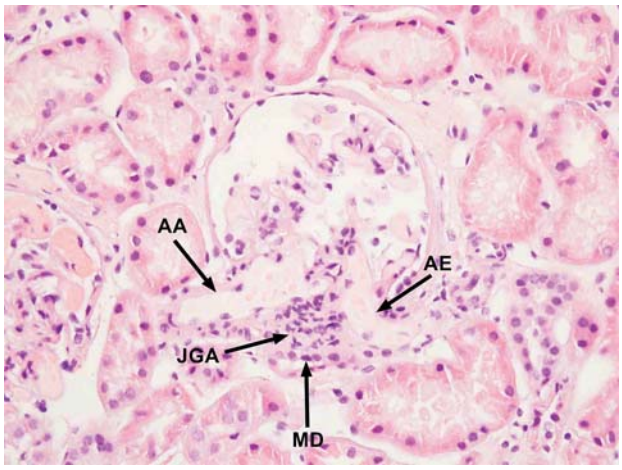
Rasprava

Hipokaliemijska metabolička alkaloza relativno je čest elektrolitski i acidobazni poremećaj koji ima različite uzroke: uzimanje diuretika i laksativa, povraćanje, anoreksija, bulimija, kongenitalni kloridni proljev, cistična fibroza itd. U diferencijalnoj dijagnozi važno je misliti i na BS i GS, nasljedne tubulopatije obilježene hipokaliemijskom metaboličkom alkalozom. BS i GS su genetski dobro definirane bolesti koje pokazuju različitu fenotipsku odnosno kliničku ekspresiju.[5,6] O toj činjenici treba posebno voditi računa, jer se u dijagnostici BS-a i GS-a uglavnom rabe klinička slika i

Tablica – Table 3. *Laboratorijski nalazi u prikazanih bolesnika / Laboratory data of patients*

	Normalne vrijednosti Normal values	Bolesnik / Patient 1	2	3	4	5	6
Na (S) (mmol/L)	137–146	140	130	143	139	145	137
Na (S) (mmol/L)	137–146	140	130	143	139	145	137
Cl (S) (mmol/L)	97–108	96	81	90	86	96	92
Cl (S) (mmol/L)	97–108	96	81	90	86	96	92
K (S) (mmol/L)	3,9–5,1	2,6	2,0	2,7	1,7	2,9	2,3
K (S) (mmol/L)	3,9–5,1	2,6	2,0	2,7	1,7	2,9	2,3
pH krvi	7,36–7,44	7,45	7,59	7,47	7,55	7,51	7,46
Blood pH	7,36–7,44	7,45	7,59	7,47	7,55	7,51	7,46
HCO_3 (S) (mmol/L)	23–27	27,7	25,9	30,9	42,4	29,2	30,7
HCO_3 (S) (mmol/L)	23–27	27,7	25,9	30,9	42,4	29,2	30,7
Ca (S) (mmol/L)	2,14–2,65	2,21	2,2	2,41	2,61	2,49	2,6
Ca (S) (mmol/l)	2,14–2,65	2,21	2,2	2,41	2,61	2,49	2,6
Mg (S) (mmol/L)	0,65–1,05	1,12	1,11	0,35	0,85	0,41	0,57
Mg (S) (mmol/l)	0,65–1,05	1,12	1,11	0,35	0,85	0,41	0,57
Renin (P) (pg/mL)	2,4–21,9	18,11	62,72	18,26	310	51,2	N/O
Renin (P) (pg/ml)	2,4–21,9	18,11	62,72	18,26	310	51,2	N/D
Aldosteron (P) (pmol/L)	42–415	1298	2058	794	502	499	N/O
Aldosterone (P) (pmol/l)	42–415	1298	2058	794	502	499	N/D
EGFR (mL/min)	≥ 90	120	110	125	80	137	122
EGFR (ml/min)	≥90	120	110	125	80	137	122
Osmolalnost (U) (mOsm/kg)	≥ 800	665	640	695	414	N/O	N/O
Osmolality (U) (mOsm/kg)	≥800	665	640	695	414	N/D	N/D
Ca (U) (mmol/dan)/	2,5–7,5	1,93	1,76	0,78	5,87	3,01	10,5
Ca (U) (mmol/day)/	2,5–7,5	1,93	1,76	0,78	5,87	3,01	10,5
Ca/kreatinin (U) mmol/mmoL	0,2–0,7	0,51	0,74	0,11	2,05	0,23	0,56
Ca/creatinine (U) mmol/mmol	0,2–0,7	0,51	0,74	0,08	2,05	0,23	0,56

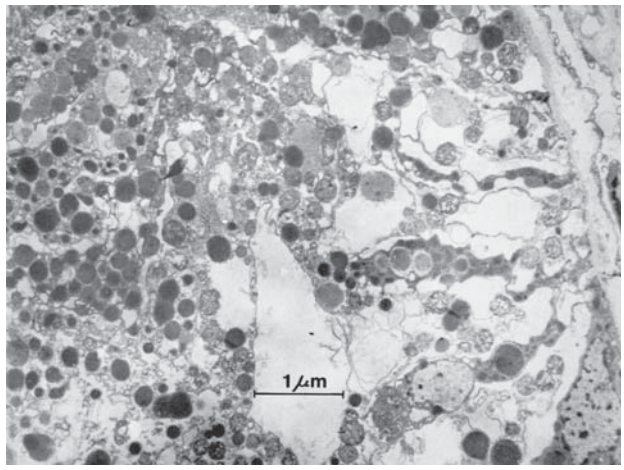
S – serum; P – plazma / plasma; U – urin / urine; Na – natrij / sodium; K – kalij / potassium; Cl – klorid / chloride; HCO_3 – bikarbonat / bicarbonate; Ca – kalcij / calcium; Mg – magnezij / magnesium; EGFR – procijenjena glomerularna filtracija prema jednadžbi CKDEPI (u bolesnika broj 6 prema Schwartzovoj jednadžbi); N/O – nije određeno / estimated glomerular filtration rate according to CKDEPI equation (in patient No. 6 according to Schwartz equation); N/D – not determined.



AA – aferentna arteriola / afferent arteriole; AE – eferentna arteriola / efferent arteriole; MD – macula densa / macula densa; JGA – jukstaglomerularni aparat / juxtaglomerular apparatus

Slika 3. *Hiperplazija jukstaglomerularnog aparata (JGA) u bolesnika s Gitelmanovim sindromom (GS) (pacijent br. 5). JGA je proširen i hipercelularan, sadržava tridesetak stanica. Normalni JGA sadržava prosječno 8 stanica i manje je površine (hemalaun-eozin, 400×)*

Figure 3. *Hyperplastic juxtaglomerular apparatus (JGA) from a patient with Gitelman's sindrome (GS), (patient #5). JGA is expanded and hypercellular containing thirty cells. The average JGA shows approximately eight cells and is smaller in area. (H&E, ×400)*



Slika 4. *Bartterov sindrom (BS) (bolesnik br. 2). Nakupina hipergranuliranih stanica u jukstaglomerularnom aparatu (JGA). Stanice sadržavaju brojne citoplazmatske neurosekretorne granule (elektronska mikroskopija, uranil acetat i olovni citrat, 24.500×. Ljubaznošću prof. dr. sc. Mire Šćukanec-Špoljar)*

Figure 4. *Bartter syndrome (BS) (Patient # 2). A group of hypergranulated cells in juxtaglomerular region. They contain numerous cytoplasmic neurosecretory granules. (Electron microscopy. Uranyl acetate and lead citrate. ×24 500. Thanks to prof. Mira Šćukanec – Špoljar, MD, PhD)*

laboratorijski nalazi, s obzirom na to da genetičko testiranje na tipične mutacije nije široko i rutinski dostupno.

BS se klinički očituje u tri tipična sindroma: antenatalni BS (ili neonatalni BS, aBS), klasični BS (cBS) i antenatalni BS sa senzoneuralnom gluhoćom. aBS počinje prije rođenja polihidramnionom. Vrlo brzo nakon rođenja, zbog poliurije i gubitka elektrolita, dolazi do teške dehidracije i simptoma elektrolitskog disbalansa. Ako se na vrijeme ne prepoznaju i ne korigiraju elektrolitski poremećaji, bolest može završiti fatalno. Kasnije, tijekom djetinjstva, česti su zaostajanje u rastu i mišićna slabost te nefrokalcinoza. Genski tipovi BS-a koji se tipično očituju kao aBS jesu tip I (mutacija gena za natrij-kalij-kloridni kotransporter 2 – NKCC2 u debelom uzlaznom kraku Henleove petlje) i tip II (mutacija gena za kalijski kanal ROMK u debelom uzlaznom kraku Henleove petlje). Razlike između tipa I i tipa II u laboratorijskim nalazima jesu prolazna hiperkaliemija i acidoza nakon rođenja u tipu II. Kasnije dolazi do tipične hipokaliemije i alkaloze.[2,3,6] Klasični BS (cBS) počinje se očitovati u svojem tipičnom obliku nešto kasnije tijekom djetinjstva, nema polihidramniona, klinička je slika gubitka elektrolita blaža, a također se često javlja zaostajanje u rastu. Ovom kliničkom slikom očituje se genski tip III (mutacija gena za Kb-kloridni kanal ClC-Kb u debelom uzlaznom kraku Henleove petlje) i tip V BS-a (mutacija gena za kalcijski receptor u debelom uzlaznom kraku Henleove petlje). Za razliku od ostalih podtipova BS-a koji se nasljeđuju autosomno recesivno tip V je autosomno dominantna nasljedna bolest.[2] Osnovna laboratorijska razlika između tipa III i V jest nalaz hipokalciemije i hipoparatiroidizma u tipu V. Razlika prema aBS-u osim u blažoj kliničkoj slici jest i izostanak nefrokalcinoze u cBS-u. Treći klinički oblik BS-a jest aBS sa senzoneuralnom gluhoćom. Na taj način očituju se genski tipovi IVA (mutacija gena za Barttin – podjedinicu kloridnih kanala Ka i Kb u debelom uzlaznom kraku Henleove petlje) i IVB (mutacija gena za oba kloridna kanala Ka i Kb u debelom uzlaznom kraku Henleove petlje). Gluhoća nastaje jer mutacija zahvaća i kloridne kanale u pužnici.[2,3,6] Ostali klinički nalazi su kao u tipa I i II BS-a.

Gitelmanov sindrom uzrokovan je mutacijom gena za natrij-kloridni kotransporter – NCCT u stanicama distalnih kanalića. Klinički se očituje u puno blažem obliku od BS-a. Počinje obično u pubertetu ili nešto kasnije, rijetke su poliurija i dehidracija, kao i zaostajanje u rastu. Tipični razlikovni laboratorijski nalazi između BS-a i GS-a jesu hiperkalciurija u BS-u te hipokalciurija i hipomagneziemija u GS-u. Uz ove tipične kliničke prezentacije određeni broj bolesnika pokazuje vrlo varijabilnu kliničku sliku i laboratorijske nalaze koji odstupaju od tipičnih. U literaturi je opisan veći broj slučajeva pojave BS-a tipa I, II i IV u starijoj životnoj dobi i s blažom kliničkom slikom uz genetički dokazane tipične mutacije.[11–18] Takvi slučajevi upućuju na to da klinička slika i laboratorijski nalazi nisu uvijek dostatni za pravu dijagnozu, već da je sigurna točna dijagnoza moguća jedino s pomoću genetičke analize. Poseban problem u dijagnostici može biti razlika između cBS-a (tip III BS-a) i GS-a. Razlog tomu leži u činjenici da se kloridni kanali ClC-Kb, čiji je mutirani gen odgovoran za tip III BS-a, nalaze i u stanicama distalnih kanalića (gdje se nalazi prijenosnik NCCT odgovoran za GS). Tako se sve češće govori o miješanom Bartter-Gitelmanovu sindromu.[9,19–23] U takvih je bolesnika, koji su obično svrstavani u GS, nađena genska mutacija CLCNKB-a za kloridni kanal Kb, tipična za tip III BS-a. Zelikovic i sur. opisali su veliku beduinsku obitelj s mutacijom gena CLCNKB-a za kloridni kanal Kb, u kojih je klinička slika varirala od tipičnog GS-a na jednoj do tipičnog cBS-a na drugoj strani.[23]

U rutinskome kliničkom radu za razlikovanje između BS-a i GS-a najčešće se koristimo laboratorijskim nalazima. Kako je već navedeno, svi bolesnici s BS-om i GS-om imaju hipokaliemiju, metaboličku alkalozu, hiperreninemični hiperaldosteronizam bez hipertenzije, normalnu bubrežnu ekskrecijsku funkciju i smanjenu sposobnost koncentracije mokraće. Osnovni laboratorijski nalazi kojima međusobno razlikujemo GS i BS jesu hiperkalciurija u bolesnika s BS-om te hipokalciurija i hipomagneziemija u bolesnika s GS-om. Hiperkalciurija se, osim u apsolutnom iznosu, može izraziti i kao vrijednost omjera kalcija i kreatinina u mokraći (kalcij/kreatinin). Sniženi molarni omjer kalcij/kreatinin (< 0,2) govori za GS, dok normalni ili povišeni omjer govori za BS.[1,9,10]

Bolesnici br. 3 i 5 imali su hipomagneziemiju, bolesnik br. 3 imao je snižen, a bolesnik br. 5 granično snižen omjer kalcij/kreatinin u mokraći. Time su ova dva bolesnika imala laboratorijske kriterije za GS. Bolesnici br. 2 i 4 imali su povišen omjer kalcij/kreatinin u mokraći, a bolesnici br. 1 i 6 imali su normalan navedeni omjer. Bolesnik br. 6 imao je povećanu apsolutnu kalciuriju. S obzirom na te nalaze i kliničku sliku, bolesnici br. 2 i 4 odgovarali bi klasičnom BS-u, bolesnik br. 6 antenatalnom BS-u, dok bolesnik br. 1 možda ima miješani klasični BS/GS. Ostali laboratorijski nalazi tipični za nasljedne hipokaliemijske alkaloze bili su jednaki u svih bolesnika. S obzirom na to da nije rađeno genetičko testiranje, nemamo sigurne potvrde o pojedinim podtipovima BS-a.

U svih bolesnika osim u bolesnika br. 6 rađena je biopsija bubrega te je u svih osim u bolesnice br. 4 nađena hiperplazija jukstaglomerularnog aparata. Takav je nalaz čest u BS-u i GS-u, no nije specifičan za te sindrome i nalazi se i u drugim oblicima sekundarnoga hiperreninemijskog hiperaldosteronizma.

Za potvrdu dijagnoze BS-a i GS-a, kao i njihovo međusobno razlikovanje rabi se i test diuretika. Nakon davanja furosemida (za potvrdu BS-a), odnosno hidroklorotiazida (za potvrdu GS-a) mjeri se povećanje frakcije ekskrecije klorida (FECl). U slučaju BS-a povećanja FECl nema nakon davanja furosemida (ono iznosi < 2,3%), dok u slučaju GS-a povećanja FECl nema nakon davanja hidroklorotiazida.[24,25]

Prognoza bolesnika s BS-om i GS-om ovisi o stupnju disfunkcije tubularnih prijenosnika. U slučaju tipične kliničke slike aBS-a, bez liječenja znatni su mortalitet i morbiditet. Ako se liječenje započne pravodobno, prognoza je dobra, bez znatnog skraćenja životnog vijeka, a u manjeg postotka bolesnika razvija sporoprogresivno zatajenje bubrega.[3,6] U bolesnika s atipičnim kliničkim očitovanjem BS-a, kao i u bolesnika s GS-om, prognoza je također dobra, a treba paziti na učinke hipokaliemije zbog mogućih srčanih aritmija.

U liječenju BS-a i GS-a primjenjuju se hrana bogata kalijem i natrijem, nadomjesci kalija te u GS-u i nadomjesci magnezija. Preporučuju se, zbog istodobno prisutnog deficita klorida, kalijev klorid odnosno magnezijev klorid.[3] Od lijekova primjenjuju se inhibitori renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, i to spironolakton te ACE-inhibitori ili antagonisti angiotenzinskih receptora. S obzirom na njihov antihipertenzivni učinak, primjena je donekle ograničena u bolesnika s hipotenzijom. Također se primjenjuju diuretici koji štede kalij: triamteren i amilorid. S obzirom na prisutnu hiperprostaglandinemiju, korisnima su se pokazali i nesteroidni antireumatici kao što su ibuprofen i naproksen.[3,6] I

kod njih treba voditi računa o potencijalnim nuspojavama. U bolesnika sa zaostajanjem u rastu primjenjuje se hormon rasta.

Zaključak

U diferencijalnodijagnostičkom razmatranju hipokaliemijskih metaboličkih alkaloza nužno je uzeti u obzir i nasljedne tubulopatije – Bartterov i Gitelmanov sindrom, koje se manifestiraju hipokaliemijom i alkalozom, a ako se ne liječe, rezultiraju znatnim mortalitetom i morbiditetom. Iako su te bolesti i njihovi podtipovi genski dobro definirani, klinička slika i fenotipsko očitovanje mogu jako varirati i tada nam u dijagnostici pomažu nalazi laboratorijske obrade. Na temelju tih nalaza, posebno omjera kalcija i kreatinina u mokraći i koncentracije magnezija u serumu, možemo bolesnike relativno dobro svrstati u pojedini sindrom i njegov podtip te na vrijeme započeti liječenje.

LITERATURA

1. *Shaer AJ.* Inherited primary renal tubular hypokalemic alkalosis: a review of Gitelman and Bartter syndromes. Am J Med Sci 2001;322: 316–32.
2. *Seyberth HW, Schlingmann KP.* Bartter- and Gitelman-like syndromes: salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects. Pediatr Nephrol 2011;26:1789–802.
3. *Al Shibli A, Narchi H.* Bartter and Gitelman syndromes: Spectrum of clinical manifestations caused by different mutations. World J Methodol 2015;5:55–61.
4. *Konrad M, Schlingmann KP.* Inherited disorders of renal hypomagnesaemia. Nephrol Dial Transplant 2014;29 Suppl 4:iv63–71.
5. *Urbanová M, Reiterová J, Stěkrová J, Lněnička P, Ryšavá R.* DNA analysis of renal electrolyte transporter genes among patients suffering from Bartter and Gitelman syndromes: summary of mutation screening. Folia Biol (Praha) 2011;57:65–73.
6. *Naesens M, Steels P, Verberckmoes R, Vanrenterghem Y, Kuypers D.* Bartter's and Gitelman's syndromes: from gene to clinic. Nephron Physiol 2004;96:65–78.
7. *Bartter FC, Pronove P, Gill JR i sur.* Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. Am J Med 1962;33:811–328.
8. *Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG.* A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. Trans Assoc Am Phys 1966;7:221–235.
9. *Al-Shibli A, Yusuf M, Abounajab I, Willems PJ.* Mixed Bartter-Gitelman syndrome: an inbred family with a heterogeneous phenotype expression of a novel variant in the CLCNKB gene. Springerplus 2014;3:96–100.
10. *Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E i sur.* Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. J Pediatr 1992;120:38–43.
11. *Huang L, Luiken GP, van Riemsdijk IC, Petrij F, Zandbergen AA, Dees A.* Nephrocalcinosis as adult presentation of Bartter syndrome type II. Neth J Med 2014;72:91–93.
12. *Heilberg IP, Tótoli C, Calado JT.* Adult presentation of Bartter syndrome type IV with erythrocytosis. Einstein (São Paulo). 2015; pii: S1679–45082015005003013.
13. *Simon DB, Vallo A, Rodriguez-Soriano J i sur.* A founder CLCNKB mutation causes type III Bartter's syndrome in Spain [abstract]. J Am Soc Nephrol 1998;9:A2009.
14. *Sharma A, Linshaw MA.* A novel compound heterozygous ROMK mutation presenting as late onset Bartter syndrome associated with nephrocalcinosis and elevated 1,25(OH)(2) vitamin D levels. Clin Exp Nephrol 2011;15:572–6.
15. *Brochard K, Boyer O, Blanchard A i sur.* Phenotype-genotype correlation in antenatal and neonatal variants of Bartter syndrome. Nephrol Dial Transplant 2009;24:1455–64.
16. *Puricelli E, Bettinelli A, Borsa N i sur.* Long-term follow-up of patients with Bartter syndrome type I and II. Nephrol Dial Transplant 2010; 25:2976–81.
17. *Brum S, Rueff J, Santos JR, Calado J.* Unusual adult-onset manifestation of an attenuated Bartter´s syndrome type IV renal phenotype caused by a mutation in BSND. Nephrol Dial Transplant 2007;22:288–9.
18. *Berttinelli A, Ciarmatori S, Cesareo L i sur.* Phenotypic variability in Bartter syndrome type I. Pediatr Nephrol 2000;14:940–5.
19. *Cruz AJ, Castro A.* Gitelman or Bartter type 3 syndrome? A case of distal convoluted tubulopathy caused by CLCNKB gene mutation. Br Med J Case Rep 2013 Jan 22; pii: bcr2012007929.
20. *Jeck N, Konrad M, Peters M, Weber S, Bonzel KE, Seyberth HW.* Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, leading to a mixed Bartter-Gitelman phenotype. Pediatr Res 2000;48:754–8.
21. *Israel Z, Raymonde, Ali H i sur.* A novel mutation in the chloride channel gene, CLCNKB, as a cause of Gitelman and Bartter syndromes. Kidney Int 2003;63:24–32.
22. *Gorgojo JJ, Donnay S, Jeck N, Konrad M.* A Spanish founder mutation in the chloride channel gene, CLCNKB, as a cause of atypical Bartter syndrome in adult age. Horm Res 2006;65:62–8.
23. *Zelikovic I, Szargel R, Hawash A i sur.* A novel mutation in the chloride channel gene, CLCNKB, as a cause of Gitelman and Bartter syndromes. Kidney Int 2003;63:647–52.
24. *Colussi G, Bettinelli A, Tedeschi S i sur.* A thiazide test for the diagnosis of renal tubular hypokalemic disorders. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2:454–60.
25. *Köckerling A, Reinalter SC, Seyberth HW.* Impaired response to furosemide in hyperprostaglandin E syndrome: evidence for a tubular defect in the loop of Henle. J Pediatr 1996;129:519–28.

MOGUĆNOSTI I OGRANIČENJA SEKSUALNE AKTIVNOSTI NAKON UGRADNJE TOTALNE ENDOPROTEZE KUKA

POSSIBILITIES AND LIMITATIONS OF SEXUAL ACTIVITY FOLLOWING TOTAL HIP REPLACEMENT

GORAN BIĆANIĆ, KATARINA BARBARIĆ, KREŠIMIR CRNOGAĆA, TOMISLAV SMOLJANOVIĆ, DARIJA GRANEC*

Deskriptori: Osteoartritis kuka – kirurgija; Totalna endoproteza kuka – neželjeni učinci; Zglobna pokretljivost; Spolna aktivnost; Koitus; Držanje tijela; Kvaliteta života

Sažetak. Ugradnja totalne endoproteze kuka bolesnicima s osteoartritisom kuka znatno smanjuje bol i povećava kvalitetu života. Bitan parametar kvalitete života o kojem liječnici rijetko razgovaraju s bolesnicima jest seksualna aktivnost, a interes bolesnikâ za tu temu postoji. Dapače, bolesnici koji su prije operacije imali otežane seksualne aktivnosti uzrokovane bolnošću i ograničenjem kretnja u zahvaćenom kuku nakon operacije ponovo imaju bezbolne i pokretljive kukove. Operater nakon ugradnje totalne endoproteze kuka najčešće preporučuje ograničen opseg pokreta u kuku kako bi se prevenirala luksacija endoproteze. To stvara ograničenja u aktivnostima svakodnevnog života, sportskim aktivnostima te naravno u seksualnoj aktivnosti. Cilj je ovog rada dati smjernice o osobitostima seksualnih odnosa kod bolesnica i bolesnika s ugrađenom totalnom endoprotezom kuka. Rehabilitacija ovih bolesnika trebala bi sadržavati i edukaciju o mogućnostima i ograničenjima tijekom seksualne aktivnosti.

Descriptors: Osteoarthritis, hip – surgery; Arthroplasty, replacement, hip – adverse effects; Range of motion, articular; Sexual behavior; Coitus; Posture; Quality of life

Summary. Total hip replacement in patients with osteoarthritis significantly reduces pain and enhances the quality of life (QoL). Sexual activity is an important component of QoL about which doctors rarely discuss with patients even though it is a matter of concern to many patients. In fact, patients who have previously had impaired sexual function due to preoperative hip pain and/or stiffness find that after surgery their hips are pain free and have better motion. After total hip arthroplasty range of hip motions is usually limited by surgeon's reccomendation in order to prevent dislocation of prosthesis. This creates limitations in activities of daily living, sport activities and also sexual activities. The aim of this paper is to give guidelines for safe sexual intercourse to patients following total hip replacement. During rehabilitation, patients should be educated on what positions are and are not recommended in the context of sexual activity.

Liječ Vjesn 2016;138:266–272

Osteoartritis (OA) kuka velik je javnozdravstveni problem. Prevalencija OA u populaciji starijoj od 60 godina iznosi 8%.[1] Treba uzeti u obzir i bolesnike sa sekundarnim OA kuka u sklopu razvojnog poremećaja kuka, avaskularne nekroze glave bedrene kosti, upalne reumatske bolesti ili posttraumatskog OA koji tu nisu ubrojeni, a to su uglavnom bolesnici mlađe životne dobi. Bol u preponi i području kuka te ograničenje opsega pokreta prvi su i najčešći znakovi oštećenja zgloba. Ograničenje kretnja zgloba kuka, osim funkcionalnih tegoba u svakodnevnom životu, može izazvati i teškoće pri održavanju higijene genitourinarnog područja pa tako i pri seksualnoj aktivnosti. Prema nevelikom broju objavljenih radova o toj temi možemo reći da se o seksualnoj aktivnosti (SA) kod bolesnika s oštećenjem kuka malo govori.[2–9]

Ugradnja totalne endoproteze (TEP) kuka u liječenju uznapredovalog OA kuka proglašena je operacijom 20. stoljeća.[10] Uspješnost ugradnje TEP-a kuka procjenjuje se, među ostalim, različitim specifičnim upitnicima kojima se prati stanje bolesnika prije i nakon operacije vezano za različite aspekte njihova života. Analizirajući najčešće upotrebljavane upitnike za procjenu aktivnosti bolesnika s OA kuka i ugrađenim TEP-om kuka, utvrdili smo da tek rijetki od tih upitnika sadržavaju i pitanje vezano za SA. Sukladno tomu, danas se jako malo ili gotovo ništa ne zna o tome imaju li ti bolesnici ili nemaju znatnih ograničenja u SA, žele li o tome ili ne žele razgovarati, dobivaju li dostatne i korisne informacije od medicinskog osoblja uključenog u njihovo liječenje. Nadalje, pitanje je koliko su bolesnici upoznati koje SA su im dopuštene, a koje nisu nakon ugradnje umjetnog kuka. Postoji li razlika između žena i muškaraca u osobitostima i ograničenjima SA? Cilj je ovog rada dati smjernice o specifičnostima SA kod bolesnica i bolesnika s ugrađenim TEP-om kuka.

* **Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Goran Bićanić, dr. med.; Katarina Barbarić, dr. med.; Krešimir Crnogaća, dr. med.), **The South West London Elective Orthopaedic Center** (SWLEOC), **Epsom and St Helier University Hospitals NHS Trust, Dorking Road, Epsom, Surrey, KT18 7EG, United Kingdom** (doc. dr. sc. Tomislav Smoljanović, dr. med.), **Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice i Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku** (Darija Granec, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. D. Granec, Odjel za ortopedsku rehabilitaciju, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice, Gajeva 2, 49217 Krapinske Toplice, e-mail: dgranec@gmail.com

Primljeno 17. prosinca 2015., prihvaćeno 18. srpnja 2016.

OA kuka i rehabilitacija nakon ugradnje TEP-a kuka

Prema nedavno objavljenom pregledu literature, OA kuka zahvaća podjednako oba spola s prevalencijom između 6,25 i 12,3% u općoj populaciji.[1] Prevalencija simptomatskog OA kuka u općoj populaciji iznosi 5 do 10%.[11] Ograničenja u aktivnostima svakodnevnog života te sportsko-rekreacijskim i profesionalnim aktivnostima dovode bolesnike s OA kuka u naše ambulante.

Liječenje uznapredovaloga simptomatskog OA kuka u 90% bolesnika podrazumijeva ugradnju umjetnog zgloba, odnosno aloartroplastiku zgloba kuka. S obzirom na smanjenje boli, poboljšanje funkcije kuka i kvalitete života bolesnika, a uzimajući u obzir izuzetan napredak u tehnologiji izrade TEP-a, minimalno invazivnih kirurških tehnika i ekonomske dobrobiti za zdravstveni sustav, ugradnja TEP-a kuka proglašena je operacijom 20. stoljeća.[10] Rehabilitacija nakon ugradnje TEP-a kuka prosječno traje 8 – 12 tjedana. Do potpune samostalnosti i funkcionalnog oporavka bolesnika katkada je potrebno i 6 do 12 mjeseci. Nakon ugradnje TEP-a kuka preporučena su svojevrsna ograničenja pokreta u operiranom kuku kako bi se izbjegla iščašenja, tj. luksacije TEP-a.[12,13] Fleksija u kuku veća od 90 stupnjeva, adukcija i unutarnja rotacija rizični su pokreti koji mogu dovesti do luksacije TEP-a (slika 1.).[2] Primjeri tih pokreta jesu sjedenje na niskoj stolici, „križanje“ nogu, primicanje natkoljenice prema trupu pod kutom većim od 90 stupnjeva i obratno, primicanje trupa prema natkoljenici bilo da bolesnik leži, sjedi ili stoji. Učestalost luksacija najveća je u prva 3 mjeseca nakon operacije, a osobito u razdoblju između 4. i 6. tjedna.[14] Operativni postupak također može utjecati na iščašivost TEP-a.[15] Pregledom literature skupina autora našla je znatno veću učestalost luksacija TEP-a kuka kod stražnjeg operativnog pristupa bez adekvatne rekonstrukcije mekotkivnih struktura u odnosu prema istom pristupu uključujući rekonstrukciju mekih česti te anterolateralni i direktni lateralni operativni pristup.[15] Ova ograničenja zajedno s boli, strahom od oštećenja kuka i nuspojavama lijekova protiv boli koje nerijetko uzimaju ograničavaju SA bolesnika prije i nakon ugradnje TEP-a kuka.[3–5,7–9,16–19]



Slika 1. *Crtež položaja donjih ekstremiteta koji izlaže totalnu endoprotezu desnog kuka velikom riziku od luksacije. Desni kuk je tada u fleksiji (većoj od 90 stupnjeva) i adukciji*

Figure 1. *Drawing of the lower extremity position that exposes the right hip endoprosthesis to a high risk of dislocation. Right hip is in flexion (greater than 90 degrees) and adduction.*

U svakodnevnoj kliničkoj praksi za procjenu funkcionalnog deficita i kvalitete života bolesnika s oštećenjem kuka, osim anamneze i kliničkog pregleda, rabe se specifični upitnici. Prema literaturi i kliničkom iskustvu, najčešće se rabe: *Western Ontario and MacMaster University Questionnaire* (WOMAC),[20] *Harris Hip Score* (HHS),[21] *Merle d'Aubigne Hip Score*,[22] *Oxford Hip Score*,[23] *Short Form 36 Health Survey* (SF-36),[24] *Health-Related Quality of Life* (HRQoL),[25] *EuroQol-5D* (EQ-5D).[26] Od tih upitnika samo HRQoL sadržava pitanje o SA.

SA prije i nakon ugradnje TEP-a kuka

Kada pitaju bolesnike što očekuju od operacije ugradnje TEP-a kuka, čak 32% je zabrinuto kako će to utjecati na njihovu SA.[27] Prvi autor koji je skrenuo pozornost na seksualnu disfunkciju kod bolesnika s OA kuka bio je Currey 1970. godine.[9] On je osmislio vlastiti upitnik s 12 pitanja u kojem je, uz opće podatke o bolesti, propitivao koliko OA utječe na SA, koji su ograničavajući faktori, kakav je utjecaj na odnos s partnerom te je pitao o poželjnom načinu informiranja o SA. Istraživanje je bilo retrospektivno i provedeno je na 121 ispitaniku u dobi do 60 godina, od kojih su 73 bile žene, a 48 muškarci. Šezdeset i sedam posto bolesnika s OA navelo je da imaju teškoća u SA koje negativno utječu na odnos s partnerom, među kojima je bilo znatno više žena (73%).

Više autora istraživalo je koliko ugradnja TEP-a kuka poboljšava SA. Već je Currey[9] iznio podatak o smanjenju tegoba tijekom SA nakon ugradnje TEP-a kuka, a do identičnih rezultata došli su i njegovi suvremenici Todd i sur.[16] U retrospektivnoj studiji provedenoj na 86 bolesnika prosječne dobi 57 godina (u rasponu od 20 do 70 godina) Stern i sur. uočili su da je prije operacije 46% bolesnika imalo znatnih seksualnih problema zbog tegoba s kukom, dok je nakon operacije samo 1% ispitanika imalo ograničenja u SA vezano za kuk.[8] Laffosse i sur. u retrospektivnoj su studiji provedenoj na 135 nešto mlađih bolesnika (prosječna dob 51,8 godina, u rasponu od 22 do 65 godina) otkrili da je 19% bolesnika imalo izrazito teška ograničenja u SA prije operacije kuka, a 54% nije imalo znatnih ograničenja.[5] Prosječna dob kada su počela ograničenja u SA bila je 45 godina. Nakon ugradnje TEP-a kuka 74% bolesnika bilo je bez tegoba tijekom SA.[5] Prema dosadašnjim brojnim radovima, bol i ograničenje pokreta u kuku glavni su razlozi zbog kojih se bolesnici odlučuju za operaciju ugradnje TEP-a kuka.[5,7–9,16,19] Laffosse i sur. istraživanjem su utvrdili da se 18% ispitanika odlučilo na operaciju primarno zbog ograničenja u SA i u toj je skupini bilo najviše žena mlađe životne dobi s displazijom kuka.[5] U literaturi nismo naišli na radove koji su istraživali SA nakon ugradnje parcijalne endoproteze kuka, operacije prema Girdlestonu niti zasebno kod bolesnika s ugrađenom pokrovnom endoprotezom kuka. Valenzuela i sur. istraživali su utjecaj periacetabularne osteotomije na SA, trudnoću i porođaj upravo kod skupine mlađih odraslih bolesnica s razvojnim poremećajem kuka srednje životne dobi 32 godine.[28] Kod većine žena (56%) nije bilo razlike u učestalosti SA nakon periacetabularne osteotomije, dok je 23% žena potvrdilo povećanje SA. Kod 17% žena koje su potvrdile povećanje boli i smanjenje opsega pokreta zabilježena je i smanjena SA. Učestalost spontanih pobača-

ja i porođaja carskim rezom nije bila drugačija nego u zdravoj populaciji.

Razlika u SA među spolovima

Kao što je već spomenuto, žene imaju znatnija ograničenja SA zbog tegoba s kukom nego muškarci.[5,9] Meyer i sur. retrospektivno su ispitivali upravo žene srednje životne dobi 44,5 godina (14 – 59 godina) kojima je ugrađen TEP kuka ili učinjena osteotomija bedrene kosti.[7] Ispitivali su i njihove partnere. Smanjenje boli nakon operacije iskazale su 2/3 ispitanica, a kod njih 38% povećao se opseg pokreta u kuku. No, svega je 33% žena potvrdilo povećanje kvalitete SA nakon operacije kuka, i to značajno više u dobnoj skupini do 40 godina (45%), dok je to isto potvrdilo 27% žena starijih od 40 godina. Autori su to objasnili činjenicom da žene s mišićno-koštanom boli u odnosu prema muškarcima općenito iskazuju intenzivniju bol, imaju znatniji invaliditet, višu razinu posttraumatskih stresnih reakcija i slabiji kapacitet samokontrole stresa te više depresije i anksioznosti.[29] Više od polovice muškaraca potvrdilo je da im je OA kuka njihovih partnerica značajno ograničavao SA, a da je ugradnja TEP-a kuka poboljšala kvalitetu SA, uočilo je 46% muških partnera.

Nordentoft i sur. u svojoj su prospektivnoj studiji s uključenih 99 bolesnika starijih od 45 godina istraživali utječe li operacija ugradnje TEP-a kuka ili TEP-a koljena kod muškaraca na njihovu SA uključujući seksualnu želju, erekciju, masturbaciju ili koitus te djeluje li operacija na erektilnu disfunkciju.[19] Tijekom praćenja bolesnika 6 mjeseci nakon operacije utvrdio se negativan učinak operacije na SA, a osobito na erektilnu disfunkciju. Tako je 26% ispitanika, koji su prije ugradnje TEP-a koljena ili kuka imali urednu erektilnu funkciju, nakon operacije imalo njezin poremećaj. Autori tog rada nažalost nisu zasebno analizirali utjecaj ugradnje TEP-a kuka u odnosu prema ugradnji TEP-a koljena. U istraživanju Rosena i sur. o pojavnosti erektilne disfunkcije tijekom 6 mjeseci praćenja kod skupine muškaraca istih demografskih karakteristika kao u studiji Nordentofta i sur., bez poznatoga predisponirajućeg faktora nađeno je da se erektilna disfunkcija javlja kod 3% muškaraca.[30] Nordentoft i sur. zaključili su da je ugradnja TEP-a nezavisni čimbenik rizika od erektilne disfunkcije.

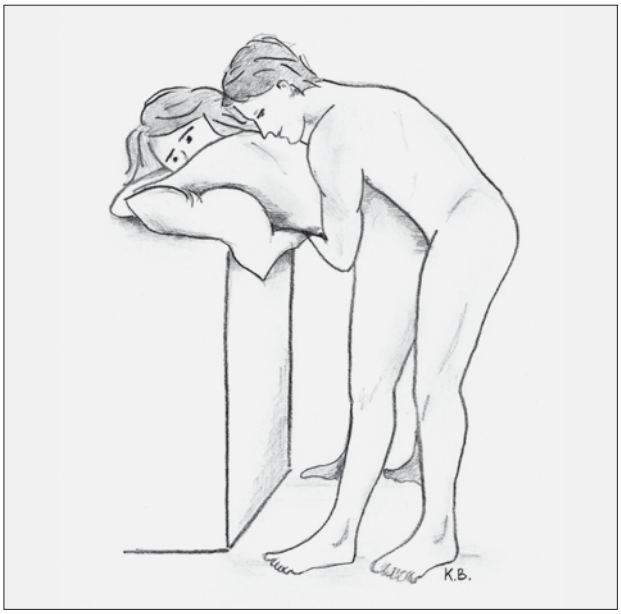
Među spolovima uočena je i razlika u vremenu kada se započinje sa SA nakon operacije. Pokazalo se da muškarci sa SA počinju ranije, prosječno 2 mjeseca nakon operacije, a žene 10-ak dana kasnije.[5,8] U istraživanju na populaciji od 64 Azijca nije zamijećena razlika između spolova u počinjanju SA nakon operacije.[3] Pokreti u kuku kod muškaraca pri SA ne zahtijevaju nužno abdukciju i vanjsku rotaciju pa se i položaji kojima se muškarci koriste tijekom SA prije operacije ne razlikuju mnogo od položaja nakon operacije. Kod žena je drugačije. Pri položaju u supinaciji (na leđima) s abdukcijom i vanjskom rotacijom u kuku malen je rizik od dislokacije TEP-a kuka i to je položaj koji žene preferiraju tijekom SA.

Nedavno je objavljena zanimljiva studija računalne animacije pokreta (engl. *motion capture study*) Charbonnier i sur. radi evaluacije sindroma sraza i instabiliteta kuka.[2] Dvoje zdravih dobrovoljaca, nakon što su im kukovi snimljeni magnetskom rezonancijom (MR), simuliralo je pred infracrvenim kamerama 12 koitalnih pozicija već publiciranih u radovima Laffossea i sur.[5] te Dahm i sur.[6] Prema vanjskim markerima ključnih anatomskih točaka te MR prikaza zgloba, uz pomoć kompjutorskog programa rekonstruirali su trodimenzionalni model odnosa zglobnih tijela kuka. Rezultati su pokazali da je prilikom SA kod žena zabilježena fleksija (> 95 stupnjeva), abdukcija (> 32 stupnja) i češće vanjska rotacija u zglobu kuka. Kod muškaraca su fleksija i abdukcija bile u normalnim razmjerima, no u gotovo svim pozicijama dominirala je vanjska rotacija kuka. Kako se sraz u kuku uglavnom javlja u pozicijama koje zahtijevaju veću fleksiju kuka, žene su pod većim rizikom od sraza i posljedične dislokacije TEP-a kuka. Učestalost sraza i dislokacije TEP-a uvelike ovisi o samoj operaciji, odnosno operacijskom pristupu na kuk, rekonstrukciji mekih tkiva te pogotovo o položaju i orijentaciji komponenata TEP-a, osobito acetabularnog dijela. Obično se preporučuje ugradnja acetabularne komponente u „sigurnoj“ zoni od 35 do 45 stupnjeva inklinacije (abdukcije) i 20 – 30 stupnjeva anteverzije.[31]

Nismo naišli na radove koji ispituju istospolne odnose niti utjecaj ugrađenog TEP-a kuka na SA bez koitusa.

Obaviještenost bolesnika

Bilo da se radi o operaterima, liječnicima koji vode rehabilitaciju, fizioterapeutima, medicinskim sestrama ili drugome medicinskom osoblju koje sudjeluje u procesu liječenja i rehabilitacije, ne pridaje se dovoljno pozornosti pitanju SA bolesnika. Manje od 10% bolesnika razgovara s liječnikom o SA, i to ne zato što ih ne zanima, nego im razgovor o tome stvara nelagodu.[8] Više od 80% bolesnica u radu Meyera i sur. izjavilo je da su bile nedostatno informirane o SA nakon operacije na kuku.[7] Tek manji broj bolesnica, tj. njih 17%, dobio je informacije o SA od fizioterapeuta. No, bolesnici bi htjeli razgovarati sa svojim operaterom o specifičnostima SA nakon ugradnje TEP-a kuka.[5] Zbog specifičnosti i intimnosti teme bolesnici sve češće takve informacije traže na internetu.[3,32] Većina bolesnika izjasnila se da bi te informacije rado dobili u obliku pisanih uputa.[5,8,9]



Slika 2. *Crtež koitalnog položaja za koji operateri smatraju da bolesnike s totalnom endoprotezom kuka izlaže najmanjem riziku od luksacije endoproteze. U tom položaju žena stoji okrenuta leđima prema muškarcu koji stoji iza nje. Ženin trup blago je pognut prema naprijed*

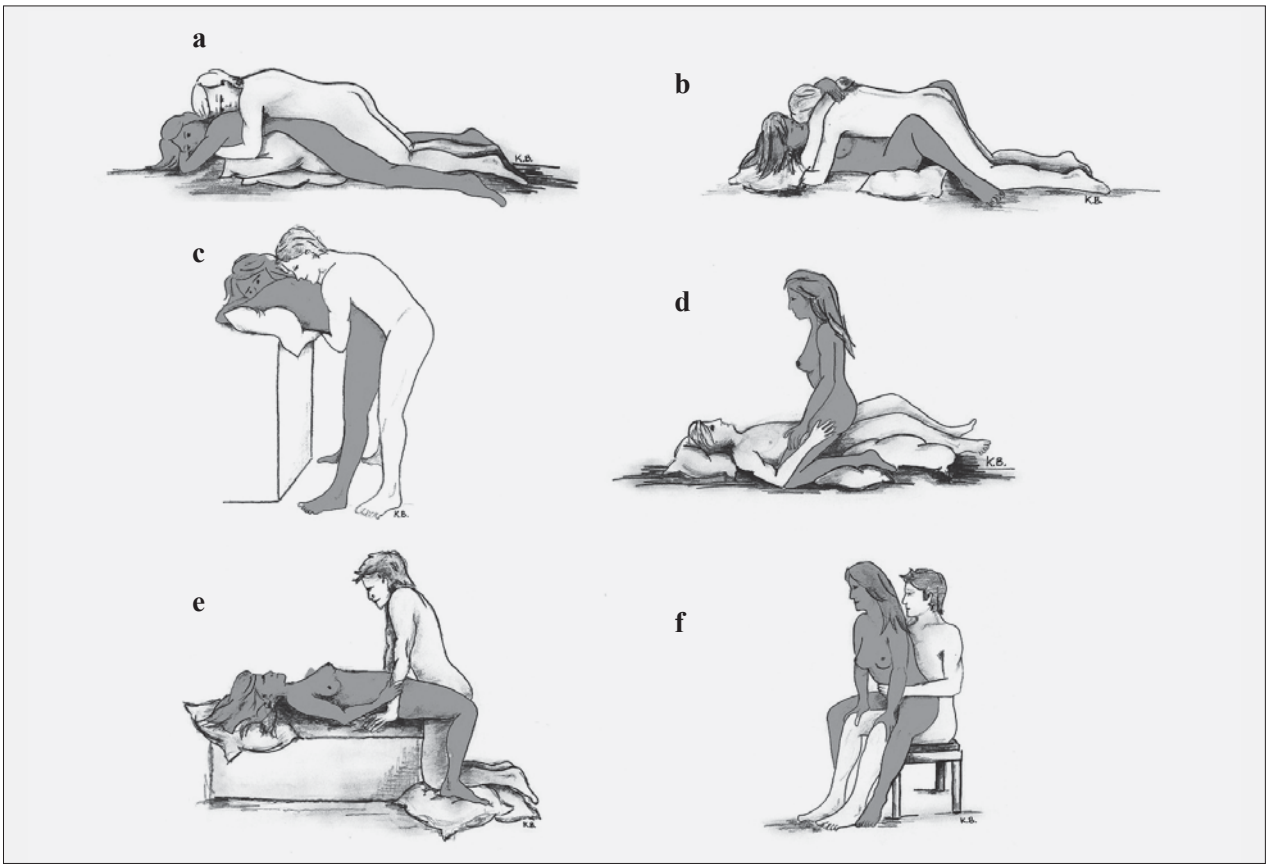
Figure 2. *Drawing of the coital position that, by surgeons opinion, had the smallest risk of dislocation after hip replacement. In this position, the female is standing with her back to the man behind her. The female is slightly bent forward.*



Slika 3. *Crteži preporučljivih koitalnih položaja za muškarce s ugrađenom totalnom endoprotezom kuka. a – muškarac leži na trbuhu ispruženih nogu, blago savijenih i raširenih u kuku, uz leđa žene koja također leži na trbuhu s jastukom ispod trbuha. b – muškarac leži na operiranom boku trbuhom uz leđa žene koja također leži na boku. c – muškarac je oslonjen na koljena s trupom pognutim prema naprijed do 90 stupnjeva fleksije u kuku, trbuhom uz leđa žene koja je također oslonjena na koljena i trupa pognuta prema naprijed. d – muškarac leži na trbuhu ispruženih nogu, blago savijenih i raširenih nogu u kuku i koljenu, a žena ispod njega na leđima s raširenim i savijenim nogama u kuku. e – muškarac stoji iza žene koja je leđima okrenuta prema muškarcu, oboje trupa blago pognuta prema naprijed. f – muškarac sjedi na stolici s blago raširenim nogama u kukovima i fleksijom u kukovima do 90 stupnjeva, a žena sjedi na muškarcu. g – muškarac oslonjen na koljena, trupa blago pognuta prema naprijed, a žena leži na leđima s ispruženim i raširenim nogama (kukovima) te savijenim koljenima. h – muškarac leži na leđima s blago raširenim nogama, a žena iznad njega licem prema licu*

Figure 3. *Drawings of recommended coital positions for male after hip replacement. a – female lies on her stomach with a pillow underneath her stomach. The man lies on top of her with straight legs and hip in slight flexion and abduction. b – male lies on the operated hip side behind a female which also lies on her side. c – male is on the knees with a bent torso up to 90 degrees in hip flexion behind a female which is also on her knees with a torso bent forward. d – female lies on her back with flexed and abducted position of her hips. On top of her lies a male with stomach down and straight legs with knees and hips in a slight abduction and flexion. e – male stands behind a female and both have slightly bent torso. f – male sits on a chair with slightly abducted legs in the hips and flexion of the hips up to 90 degrees, and the female sits on top of him. g – male is on his knees slightly leaned over and the female lies on her back with 0 degrees extension and abduction in the hips and flexion in the knees. h – male lies on his back with slightly abducted legs and a female is on top of him face to face.*

Zanimljivo istraživanje proveli su Dahm i sur. na populaciji američkih ortopeda.[6] Anonimne ankete o kliničkom iskustvu i preporukama o SA za bolesnike poslane su 821 članu Američkog udruženja kirurga za kuk i koljeno (engl. *American Association of Hip and Knee Surgeons*), od čega su 254 kirurga odgovorila. Više od 80% odgovorilo je da rijetko ili nikada ne razgovaraju s bolesnicima o SA nakon ugradnje TEP-a kuka. Od 50 kirurga koji su rekli da razgovaraju sa svojim bolesnicima o SA 96% za razgovor o toj temi potroši manje od 5 min. Sukladno navedenomu slobodni smo zaključiti da medicinsko osoblje koje je u svakodnevnoj komunikaciji s bolesnicima tijekom i nakon



Slika 4. *Crteži preporučljivih koitalnih položaja za žene s ugrađenom totalnom endoprotezom kuka. a – žena leži s jastukom ispod trbuha, s blago raširenim i savijenim nogama u kukovima, ispruženim koljenima, a muškarac trbuhom uz leđa žene. b – žena leži na leđima s raširenim i savijenim nogama u kukovima (fleksija ne prelazi 90 stupnjeva) i savijenim koljenima, a muškarac iznad nje licem prema licu. c – žena stoji s blago raširenim kukovima, okrenuta leđima prema muškarcu koji stoji iza nje, oboje trupa blago pognuta prema naprijed. d – žena je oslonjena na koljena s blago savijenim kukovima i uspravno držanim trupom, licem prema muškarcu koji leži na leđima ispod nje. e – žena leži na leđima na povišenoj podlozi s ispruženim i raširenim kukovima te savijenim koljenima, a muškarac oslonjen na koljena okrenut licem prema licu žene. f – žena sjedi na muškarcu, okrenuta leđima prema licu muškarca, s nogama savijenim do 90 stupnjeva i blago raširenim u kukovima te savijenim koljenima*

Figure 4. *Drawings of recommended coital positions for female after hip replacement. a – female lies with the pillow underneath her stomach, slightly abducted and flexed legs in hips, extended knees and the male lies on top of her. b – female lies on her back with abducted and flexed legs in the hips (flexion does not pass 90 degrees) and flexion in the knees and the male is on top of her face to face. c – female stands with slightly abducted hips and the male stands behind her, both are slightly bent over. d – female is on her knees with hips slightly flexed and an upright torso face towards the male who is lying on his back beneath her. e – female lies on her back on elevated surface with hips in 0 degrees extension and abduction in the hips and flexion in the knees and the male is on his knees facing towards the female. f – female sits on the male facing away from him with flexed legs up to 90 degrees and slightly abducted in the hips and flexed in the knees.*

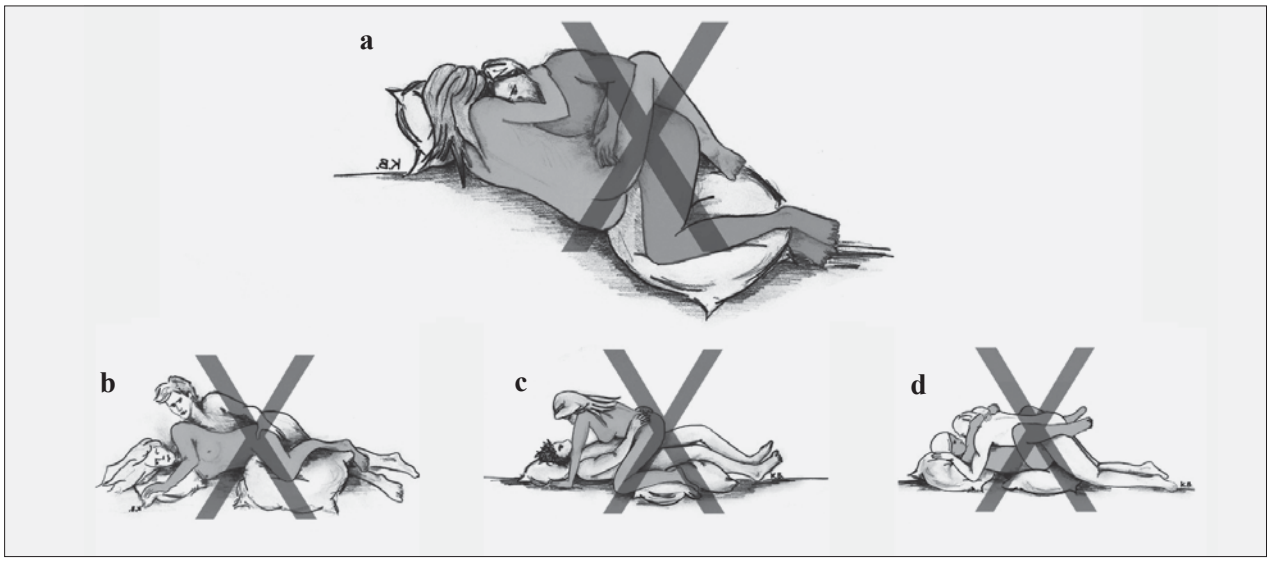
ugradnje TEP-a kuka ne razgovara dovoljno o toj temi i da bolesnici ostaju uskraćeni za informacije koje uvelike utječu na kvalitetu njihova života.

Preporuke kada i kako započeti SA nakon ugradnje TEP-a kuka

Zaista je teško reći kada započeti SA nakon ugradnje TEP-a kuka. Operateri se najčešće vode uobičajenim stajalištem da je za cijeljenje mišića i perikapsularnog tkiva operacijske regije potrebno 6 do 8 tjedana, odnosno između 2 i 3 mjeseca nakon operacije.[4,6,8] S druge strane, svaki bolesnik samostalno prema osobnim ograničenjima i motivaciji odlučuje kada će započeti SA.[5,8] Već je navedeno da u literaturi nalazimo podatke da su muškarci ranije započinjali SA nakon operacije, prosječno 66 dana, nego žene koje su ju započinjale prosječno 74 dana nakon operacije.[5] Koliko je odluka o početku SA individualna govori podatak da je raspon dana bio od 4 do 365.[5] Načelno se može reći da se SA nakon operacije može prakticirati kada liječnik preporuči odbacivanje štaka i hod s punim opterećenjem, uz poštovanje preporučenih ograničenja pokreta u kuku (ako su preporučeni) i preduvjet da nema boli u kuku tijekom odnosa. Taj je trenutak obično 2 mjeseca nakon operacije, no on se ipak treba individualno odrediti za svakoga pojedinog bolesnika.

Preporučljivi koitalni položaji razlikuju se za žene i muškarce. Do 2 mjeseca nakon operacije preporučuju se položaji koji omogućuju pasivniju ulogu tijekom SA, što je prije svega supinacijski položaj (ležanje na leđima). Za žene taj položaj, inače poznatiji pod nazivom „misionarski položaj“, znači prihvatljivu fleksiju (ne prelaziti iznad 90 stupnjeva fleksije), abdukciju i vanjsku rotaciju u kuku. To je položaj koji nosi najmanji rizik od luksacije TEP-a kuka. Kod muškaraca se položaj u supinaciji također opisuje kao siguran i preporučuje se već u ranome postoperativnom razdoblju, tj. između 6 – 8 tjedana. No, i položaj u pronaciji (ležanje na trbuhu) jest prihvatljiv.

Položaj kada žena stoji blago pognuta trupa prema naprijed okrenuta leđima muškarcu koji stoji iza nje 90% ortope-



Slika 5. *Crteži koitalnih položaja koji su rizični za oba spola. a – (NE preporučuje se za oba spola) – muškarac i žena leže na boku okrenuti licem prema licu s mogućom fleksijom u kukovima > 90 stupnjeva. b – (NE preporučuje se za žene) – žena leži na boku s blago savijenim kukovima i mogućom adukcijom u suprotnom kuku, a muškarac na istostranom boku trbuhom uz leđa žene. c – (NE preporučuje se za žene) – žena je oslonjena na savijena koljena s pognutim trupom, licem prema licu muškarca koji leži na leđima ispod nje. d – (NE preporučuje se za žene) – žena leži na leđima s nogama savijenim u koljenima i kukovima više od 90 stupnjeva tako da su noge približene trupu žene*

Figure 5. *Drawings of coital positions for both genders after hip replacement. a – (NOT recommended for both genders) – male and female lie on their hips face to face with flexion in hips >90 degrees. b – (NOT recommended for females) – female lies on her hip with slightly flexed hips and possible adduction in the contralateral hip, and male lies on the same side hip behind female. c – (NOT recommended for females)- male lies on his back and a female is on top of him face to face with flexed knees and with a torso bent forward. d – (NOT recommended for female)- female lies on her back with flexed knees and hips >90 degrees.*

da procijenilo je kao najsigurniji položaj tijekom SA kod bolesnika obaju spolova (slika 2.).[6] Slikovno su prikazani pojedini preporučljivi koitalni položaji za muškarce (slika 3., a – h) te za žene (slika 4., a – f). Charbonnier i sur. zaključili su da za muškarce postoji jedan rizičan položaj za luksaciju, i to pri ležanju na boku kada su oba partnera okrenuta licem prema licu (slika 5.a).[2] Taj isti položaj rizičan je i za žene, no ženama se ne preporučuje ni položaj na boku kada je muškarac iza žene (slika 5.b), u pronaciji kada se trupom naginje prema partneru koji leži (slika 5.c) te u supinaciji s nogama savijenim u koljenima i kukovima više od 90 stupnjeva tako da su noge približene trupu žene (slika 5.d).

Zaključak

U ovom radu prikazali smo mogućnosti, ograničenja i rizike SA kod bolesnika s OA kuka te nakon ugradnje TEP-a kuka. Glavni ograničavajući faktori SA prije i nakon ugradnje TEP-a kuka jesu bol, ograničenje pokreta, strah od pogoršanja boli i umor.[5,7–9,16,19] Ograničenju SA znatno pridonose i gubitak libida, erektilna disfunkcija, strah od oštećenja ili luksacije TEP-a kuka.[5,7–9,16,19] Razlike u SA postoje ovisno o spolu, osobito što se tiče koitalnih pozicija, i o vremenu počinjanja SA nakon operacije. Informiranje bolesnika o SA nakon ugradnje TEP-a kuka od medicinskog osoblja, osobito liječnika, daleko je ispod očekivanja bolesnika. Bolesnicima bi bilo najprihvatljivije dobiti informacije o SA nakon ugradnje TEP-a kuka u obliku pisanih uputa dobivenih od stručnog osoblja uključenog u njihovo liječenje i rehabilitaciju. Navedene preporuke odnose se, naravno, na uobičajene slučajeve ugradnje TEP-a kuka kod kojih su poštovane preporučene smjernice misleći ponajprije na pravilni položaj i odnos komponenata TEP-a kuka te rekonstrukcije mekih tkiva. Rehabilitacija nakon ugradnje TEP-a kuka, koja je uglavnom fokusirana na osposobljavanje bolesnika za aktivnosti svakodnevnog života, morala bi sadržavati i upute o SA kao jednom od važnih parametara kvalitete života.

LITERATURA

1. *Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, Branco J, Santos RA, Ramos E.* The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. Osteoarthritis Cartilage 2011;19:1270–85.
2. *Charbonnier C, Chague S, Ponzoni M, Bernardoni M, Hoffmeyer P, Christofilopoulos P.* Sexual activity after total hip arthroplasty: a motion capture study. J Arthroplasty 2014;29:640–7.
3. *Yoon BH, Lee KH, Noh S, Ha YC, Lee YK, Koo KH.* Sexual activity after total hip replacement in Korean patients: how they do, what they want, and how to improve. Clin Orthop Surg 2013;5:269–77.
4. *Wall PD, Hossain M, Ganapathi M, Andrew JG.* Sexual activity and total hip arthroplasty: a survey of patients' and surgeons' perspectives. Hip Int 2011;21:199–205.
5. *Laffosse JM, Tricoire JL, Chiron P, Puget J.* Sexual function before and after primary total hip arthroplasty. Joint Bone Spine 2008;75:189–94.
6. *Dahm DL, Jacofsky D, Lewallen DG.* Surgeons rarely discuss sexual activity with patients after THA: a survey of members of the American Association of Hip and Knee Surgeons. Clin Orthop Relat Res 2004: 237–40.
7. *Meyer H, Stern R, Fusetti C, Salsano F, Campana A, Hoffmeyer P.* Sexual quality-of-life after hip surgery. J Orthopaed Traumatol 2003; 4:21–5.
8. *Stern SH, Fuchs MD, Ganz SB, Classi P, Sculco TP, Salvati EA.* Sexual function after total hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 1991, str. 228–35.
9. *Currey HL.* Osteoarthrosis of the hip joint and sexual activity. Ann Rheum Dis 1970;29:488–93.
10. *Learmonth ID, Young C, Rorabeck C.* The operation of the century: total hip replacement. Lancet 2007;370:1508–19.
11. *Dagenais S, Garbedian S, Wai EK.* Systematic review of the prevalence of radiographic primary hip osteoarthritis. Clin Orthop Relat Res 2009; 467:623–37.
12. *Cacko MA, Keener JD.* Total hip arthroplasty. U: Placzek JD, Boyce DA, ur. Orthopaedic physical therapy secrets. 2. izd. Saint Louis: Mosby; 2006, str. 539–43.

13. *Brander V, Stulberg SD.* Rehabilitation after hip- and knee-joint replacement. An experience- and evidence-based approach to care. Am J Phys Med Rehabil 2006;85:S98–118; quiz S9–23.
14. *Phillips CB, Barrett JA, Losina E i sur.* Incidence rates of dislocation, pulmonary embolism, and deep infection during the first six months after elective total hip replacement. J Bone Joint Surg Am 2003; 85–A:20–6.
15. *Kwon MS, Kuskowski M, Mulhall KJ, Macaulay W, Brown TE, Saleh KJ.* Does surgical approach affect total hip arthroplasty dislocation rates? Clin Orthop Relat Res 2006;447:34–8.
16. *Todd RC, Lightowler CD, Harris J.* Low friction arthroplasty of the hip joint and sexual activity. Acta Orthop Scand 1973;44:690–3.
17. *Blake DJ, Maisiak R, Alarcon GS, Holley HL, Brown S.* Sexual quality-of-life of patients with arthritis compared to arthritis-free controls. J Rheumatol 1987;14:570–6.
18. *Wiklund I, Romanus B.* A comparison of quality of life before and after arthroplasty in patients who had arthrosis of the hip joint. J Bone Joint Surg Am 1991;73:765–9.
19. *Nordentoft T, Schou J, Carstensen J.* Changes in sexual behavior after orthopedic replacement of hip or knee in elderly males – a prospective study. Int J Impot Res 2000;12:143–6.
20. *Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW.* Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. J Rheumatol 1988;15:1833–40.
21. *Harris WH.* Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. J Bone Joint Surg Am 1969;51:737–55.
22. *D'Aubigne RM, Postel M.* Functional results of hip arthroplasty with acrylic prosthesis. J Bone Joint Surg Am 1954;36–A:451–75.
23. *Dawson J, Fitzpatrick R, Carr A, Murray D.* Questionnaire on the perceptions of patients about total hip replacement. J Bone Joint Surg Br 1996;78:185–90.
24. *Wu AW, Rubin HR, Mathews WC i sur.* A health status questionnaire using 30 items from the Medical Outcomes Study. Preliminary validation in persons with early HIV infection. Med Care 1991;29: 786–98.
25. *Sintonen H.* The 15D instrument of health-related quality of life: properties and applications. Ann Med 2001;33:328–36.
26. *Vogl M, Leidl R, Plotz W, Gutacker N.* Comparison of pre- and postoperative health-related quality of life and length of stay after primary total hip replacement in matched English and German patient cohorts. Qual Life Res 2015;24:513–20.
27. *Wright JG, Rudicel S, Feinstein AR.* Ask patients what they want. Evaluation of individual complaints before total hip replacement. J Bone Joint Surg Br 1994;76:229–34.
28. *Valenzuela RG, Cabanela ME, Trousdale RT.* Sexual activity, pregnancy, and childbirth after periacetabular osteotomy. Clin Orthop Relat Res 2004:146–52.
29. *Stubbs D, Krebs E, Bair M i sur.* Sex Differences in Pain and Pain-Related Disability among Primary Care Patients with Chronic Musculoskeletal Pain. Pain Med 2010;11:232–9.
30. *Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A.* The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997;49:822–30.
31. *Widmer KH.* Containment versus impingement: finding a compromise for cup placement in total hip arthroplasty. Int Orthop 2007;31 Suppl 1:S29–33.
32. *Moreira ED, Jr.*, Brock G, Glasser DB i sur. Help-seeking behaviour for sexual problems: the global study of sexual attitudes and behaviors. Int J Clin Pract 2005;59:6–16.

POREMEĆAJI HEMOSTAZE U BOLESNIKA S CIROZOM JETRE

ABNORMALITIES OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

MATEA MAJEROVIĆ, ANA BOBAN, MARINA PREMUŽIĆ, DAVOR RADIĆ, IVANA KNEŽEVIĆ-ŠTROMAR, AGATA LADIĆ, ŽELJKO KRZNARIĆ, NADAN RUSTEMOVIĆ, RAJKO OSTOJIĆ*

Deskriptori: Ciroza jetre – krv, komplikacije, patofiziologija, farmakoterapija; Poremećaji zgrušavanja krvi – etiologija, dijagnoza, komplikacije, farmakoterapija; Testovi zgrušavanja krvi – metode; Hemostaza; Fibrinoliza; Venska tromboembolija – etiologija, farmakoterapija, prevencija; Krvarenje – etiologija, prevencija; Antikoagulansi – terapijska primjena, neželjeni učinci; Transfuzija krvnih produkata

Sažetak. Do početka 90-ih godina prevladavalo je uvriježeno mišljenje da su bolesnici s uznapredovalom jetrenom bolesti prirodno autoantikoagulirani i time zaštićeni od tromboembolijskih zbivanja. Međutim, novim saznanjima dugogodišnja je paradigma srušena. U bolesnika s cirozom jetre paralelno je reducirana sinteza prokoagulansa i endogenih antikoagulansa, dok je produkcija ekstrahepatalno sintetiziranih faktora, važnih za proces zgrušavanja i fibrinolize, očuvana. U stabilnoj jetrenoj bolesti sustav je „rebalansiran", ali funkcionira u uskom rasponu homeostaze, što ga čini izuzetno fragilnim te ga i minimalni stres može uvesti u neželjeni ekstrem, trombozu ili krvarenje. Uz navedeno niz je drugih čimbenika koji prate jetrenu bolest, kao što su hemodinamske promjene, oštećenja drugih organa, ponajprije bubrega, te sklonost infekcijama, a koji pomiču ravnotežu prema sklonosti krvarenju ili pojačanom zgrušavanju. Konvencionalni laboratorijski testovi nisu prikladni za procjenu rizika od krvarenja u cirozi, rizični čimbenici za razvoj tromboze nisu nedvojbeno dokazani, a sigurnosni profil antitrombotskih lijekova u cirozi nije precizno utvrđen jer su ti bolesnici uglavnom isključeni iz velikih kliničkih

* **Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Matea Majerović, dr. med.; Marina Premužić, dr. med.; Davor Radić, dr. med.; dr. sc. Ivana Knežević-Štromar, dr. med.; Agata Ladić, dr. med.; prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.; prof. dr. sc. Nadan Rustemović, dr. med.; prof. dr. sc. Rajko Ostojić, dr. med.), **Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Ana Boban, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Majerović, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: matea.majerovic@gmail.com

Primljeno 24. veljače 2016., prihvaćeno 18. srpnja 2016.

studija. Zbog svega navedenoga dijagnostički i terapijski pristup u ovom je kontekstu kompleksan te nalaže timski rad hematologa, hepatologa i u fazi operativnog liječenja anesteziologa. U ovome preglednom radu osvrnut ćemo se na mehanizme poremećaja hemostaze i fibrinolize u bolesnika s cirozom jetre, incidenciju tromboembolijskih zbivanja, laboratorijsku dijagnostiku te profilaktičke i terapijske opcije u okviru internističke skrbi.

Descriptors: Liver cirrhosis – blood, complications, physiopathology, drug therapy; Blood coagulation disorders – etiology, diagnosis, complications, drug therapy; Blood coagulation tests – methods; Hemostasis; Fibrinolysis; Venous thromboembolism – etiology, drug therapy, prevention and control; Hemorrhage – etiology, prevention and control; Anticoagulants – therapeutic use, adverse effects; Blood component transfusion

Summary. Until the beginning of the 90ies, it was believed that patients with liver cirrhosis were auto-anticoagulated and thus protected from thromboembolic events. However, new discoveries have broken the longstanding paradigm. In deranged hepatic function there is a reduced synthesis of procoagulants and endogenous anticoagulants, however, extrahepatally synthesized hemostatic and fibrinolytic factors are disproportionately affected. In stable disease hemostatic system is ”rebalanced’’ but fragile, therefore, even a minimal stress can promote bleeding or thrombosis. Also, there are many concomitant factors, such as hemodynamic changes, other organ affection, namely kidney, and predisposition to infection, that shift the balance towards either bleeding or thrombosis. Conventional laboratory tests are not sufficient for evaluation of the bleeding risk, prothrombotic risk factors are not clearly identified, and safety profile of antithrombotic drugs is not precisely evaluated since cirrhotic patients are mainly excluded from big clinical trials. For all that is said, the diagnostic and therapeutic approach in this context is complex and requires teamwork of a hepatologist, hematologist and in a phase of operative treatment, the anesthesiologist. In this review article, we will discuss mechanisms of hemostatic and fibrinolytic abnormalities of liver cirrhosis, the incidence of thromboembolic events as well as prophylactic and therapeutic options in the setting of conservative treatment.

Liječ Vjesn 2016;138:272–281

Proces zgrušavanja, koji započinje ozljedom krvne žile, uključuje aktivaciju endotela i trombocita te pokretanje koagulacijske kaskade s posljedičnim formiranjem zgruška. Istodobno je nadziran kontraregulatornim mehanizmima, aktivacijom endogenih antikoagulansa i fibrinolitičkog puta, a sve zajedno dovodi do uravnotežene hemostaze. No postoji niz poremećaja, i prirođenih i stečenih, koji mogu remetiti ovaj kompleksni proces te dovesti do stanja trombofilije ili pak sklonosti krvarenju.

Do početka 90-ih godina smatralo se da bolesnici s uznapredovalom jetrenom bolesti pripadaju u potonju skupinu, odnosno da su prirodno autoantikoagulirani i time zaštićeni od tromboembolijskih zbivanja, i venskih i arterijskih. Međutim, novim saznanjima dugogodišnja je paradigma srušena.

U jetri se zbivaju sinteza, modifikacija i inaktivacija većine enzima i drugih proteina koji sudjeluju u procesu koagulacije, zbog čega oštećena hepatalna funkcija dovodi do njihova paralelnog kvantitativnog i kvalitativnog deficita. Bolesnici s oštećenom hepatalnom funkcijom ulaze tako u novo, „rebalansirano” stanje hemostaze.[1–6] Međutim, postoji cijeli raspon oštećenja jetrene funkcije, a precizna korelacija deficita pojedinog faktora sa stupnjem jetrenog oštećenja nije definirana. Klinički važan poremećaj koagulacije prisutan je u uznapredovalom stadiju kronične jetrene bolesti, cirozi, o čemu će biti riječ u ovom tekstu. Poremećaj koagulacije klinički je važan i u akutnome jetrenom zatajenju bez podloge kronične bolesti, no patofiziologija poremećaja i terapijske preporuke u ta dva stanja nisu istovjetne.[2]

Perioperativno zbrinjavanje bolesnika s cirozom, uključujući transplantacijsko liječenje, ima svoje specifičnosti i u domeni je specijalista anesteziologa. U ovome preglednom radu ponajprije ćemo izložiti problematiku internističkog pristupa bolesniku.

U kontekstu ciroze „rebalansirani” sustav funkcionira, slikovito rečeno, u vrlo uskom rasponu homeostaze, što ga čini izuzetno fragilnim. Stoga i minimalni stres može uvesti u neželjeni ekstrem, trombozu ili krvarenje.

Osim poremećene sintetske funkcije i posljedičnog efekta na koagulacijsku kaskadu i fibrinolizu cirozu jetre prate hemodinamske promjene (koje utječu i na druge organe, primarno bubreg), stanje relativne imunosupresije i trombocitopenija, a sve navedeno pridonosi kompleksnosti poremećaja zgrušavanja te dijagnostičkom i terapijskom pristupu.[1–6]

Mehanizam poremećaja hemostaze i fibrinolize

Oštećenje sintetske funkcije jetre prati smanjena sinteza prokoagulantnih faktora (fibrinogen, FII, FV, FVII, FIX, FX, FXI, FXII), prirodnih antikoagulansa (protein C (PC), protein S (PS), antitrombin (AT)), proteina koji sudjeluju u fibrinolizi (plazminogen, TAFI (engl. *thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*), alfa-2-antiplazmin) te razine ADAMTS13 (engl. *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*), enzima koji cijepa Von Willebrandov faktor. S druge strane, postoji relativan porast koncentracije faktora i drugih enzima i proteina koji se sintetiziraju ekstrahepatalno, u prvom redu u vaskularnom endotelu: FVIII, TFPI (engl. *Tissue factor pathway inhibitor*), Von Willebrandov faktor (VWF), tkivni aktivator plazminogena (t-PA), inhibitor aktivatora plazminogena (PAI-1)).[1–6] Unatoč povišenim razinama TAFI-ja funkcija je ovog antikoagulansa narušena zbog deficijencije njegova kofaktora, proteina S.[7] Malnutricija, česta u bolesnika s cirozom, s posljedičnom deficijencijom vitamina K, pridonosi manjku čimbenika zgrušavanja ovisnih o njemu (FII, FVII, FX, PC, PS).[1–6] Također, cirozu jetre prate kvantitativni (trombocitopenija) i kvalitativni (trombocitopatija) poremećaji trombocita čiji su uzroci višestruki, uvjetovani etiologijom, težinom, uzrokom i komplikacijama jetrene bolesti, od neadekvatne trombocitopoeze zbog supresije koštane srži i smanjene sinteze trombopoetina, preko sekvestracije trombocita u povećanoj slezeni i destrukcije uzrokovane autoantitijelima, do poremećaja adhezije i agregacije trombocita zbog uremije ili sepse[8] (tablica 1.).

Faktor VIII je prokoagulans čija je koncentracija znatno povišena, u cirozi jetre Child-Pughova stadija C i do 200%.[9] Njegove visoke koncentracije objašnjavaju se urednom sintezom u vaskularnom endotelu i smanjenom degradacijom zbog snižene ekspresije proteina koji je povezan s LDL-om

Tablica 1. *Uzroci poremećaja hemostaze u cirozi*
Table 1. *Causes of hemostatic abnormalities in liver cirrhosis*

	Abnormalnost u prilog protrombotskoj tendenciji Abnormalities favoring prothrombotic state	Abnormalost u prilog krvarenju Abnormalities favoring anticoagulant state
Primarna hemostaza / Primary hemostasis	Povišen VWF Snižen ADAMTS13 / Elevated VWF Decreased ADAMTS13	Trombocitopenija Trombocitopatija / Thrombocytopenia Thrombocytopathy
Sekundarna hemostaza Secondary hemostasis	Povišen FVIII Sniženi PC*, PS*, ATIII Poremećena funkcija TFPI-a / Elevated FVIII Decreased PC*, PS*, ATIII Impaired TFPI function	Sniženi: FII*, FV, FVII*, FIX*, FX*, FXI, FXII Hipofibrinogenemija Disfibrinogenemija / Decreased FII*, FV, FVII*, FIX*, FX*, FXI, FXII Hypofibrinogenemia Dysfibrinogenemia
Fibrinoliza / Fibrinolysis	Abnormalnost u prilog antifibrinolizi / Abnormalities favoring hypofibrinolysis	Abnormalnost u prilog profibrinolizi / Abnormalities favoring hyperfibrinolysis
	Povišen: PAI Snižen: plazminogen / Elevated PAI Decreased plasminogen	Povišen: t-PA > PAI Sniženi: alfa-2-antiplazmin, TAFI / Elevated t-PA>PAI Decreased alpha-2 antiplasmin, TAFI
Hemodinamske promjene i sistemska zbivanja / Hemodynamic changes and systemic disturbances	Venska staza splenoportalnog sustava Periferni edemi Inflamatorne promjene endotela / Stasis of portal venous system Peripheral edema Endothelial inflammation	Portalna hipertenzija (varikoziteti jednjaka i želuca) Volumno preopterećenje Disfunkcija endotela Sepsa Bubrežna insuficijencija / Portal hypertension (esophageal and gastric varices) Volume overload Endothelial dysfunction Sepsis Renal insufficiency
Genetska predispozicija / Genetic predisposition	FV – leidenska mutacija, MTHFR mutacija, FII mutacija / FV Leiden mutation, MTHFR mutation, FII mutation	

*Faktori ovisni o vitaminu K/Vitamin K dependent factors

(*LDL-related protein*), multifunkcionalnog liganda koji je medijator *up-takea* i degradacije faktora VIII.[4,10] Njegova je aktivnost dodatno stabilizirana VWF-om koji ga veže i štiti od cijepanja plazmatskim proteazama, a čija je razina u cirozi također povišena. VWF, osim utjecaja na sekundarnu hemostazu stabiliziranjem FVIII, kompenzira kvantitativni poremećaj trombocita prisutan u jetrenoj bolesti.[9] Naime, korelacija između kvantitativnog poremećaja trombocita i rizika od krvarenja niska je, posebice ako je njihov broj veći od 50.000/μL. VWF promovira migraciju i adheziju trombocita pri čemu je efekt dodatno potenciran sniženim razinama ADAMTS13, metaloproteaze sintetizirane u stelatnim (zvjezdastim) jetrenim stanicama i endotelu, a čija je uloga ograničiti interakciju trombocita i VWF-a.[11] U prilog navedenomu govori dobar oporavak trombocitne funkcije uz krioprecipitat, koji je bogat VWF-om, ili uz dezmopresin, koji inducira oslobađanje VWF-a iz endotelnih stanica.[12]

Usprkos sniženim razinama prokoagulansa *in vitro* studije su pokazale da bolesnici sa stabilnom cirozom jetre, osim u okolnostima teške trombocitopenije,[13] generiraju jednake ili čak veće količine trombina u odnosu prema zdravim kontrolama ako se test izvodi uz dodatak aktivatora proteina C, trombomodulina.

Temeljem svih navedenih saznanja proizašla je hipoteza o prokoagulantnoj neravnoteži u cirozi koja je ponajprije uvjetovana povišenim razinama faktora VIII, potentnog prokoagulansa, i sniženim razinama proteina C, potentnog endogenog antikoagulansa.

Područjem poremećaja koagulacije i prokoagulantnom neravnotežom intenzivno se bavi grupa talijanskih autora na čelu s profesorom Armandom Tripodijem koji su predložili metodu njezina detektiranja i kvantificiranja testiranjem generacije trombina u plazmi uz prisutnost trombomodulina. Naime, njihove su *in vitro* studije pokazale da trombomodulin, kada se doda plazmi zdravih ljudi, učinkovito inhibira generiranje trombina, međutim, ne i kada se doda plazmi bolesnika s cirozom. Autori smatraju da je ciroza stanje rezistencije na trombomodulin pri čemu stupanj rezistencije pozitivno korelira s težinom ciroze (Child-Pughovim skorom), razinom faktora FVIII, omjerom FVIII/PC, a negativno s razinom PC-a. Rezultat testiranja izražavao bi se kao omjer koncentracije trombina generiranog u plazmi bolesnika s cirozom s dodatkom trombomodulina ili bez njega pri čemu viši omjer označava viši stupanj prokoagulantne neravnoteže, odnosno hiperkoagulabilno stanje. Predloženo je i da se omjer FVIII/PC iskoristi kao indeks prokoagulantne neravnoteže, no do sada nisu objavljene kliničke studije koje bi vrednovale učinkovitost testa u predikciji (navješćivanju) razvoja tromboze.[14]

Studije koje su proučavale učestalost nasljedne trombofilije među bolesnicima s cirozom (faktor V – leidenska mutacija, protrombinska G20210A mutacija, MTHFR mutacija) govore u prilog nešto učestalijoj pojavnosti u onih u kojih se razvila tromboza portalne vene. Međutim, za sada nema dovoljno dokaza temeljem kojih bi se opravdalo rutinsko genetičko testiranje ovih bolesnika.[15–18]

U kliničkoj praksi jedna od bitnih laboratorijskih odrednica kojom procjenjujemo sintetsku funkciju jetre jest razina fibrinogena. Uz hipofibrinogenemiju u cirozi je do u 50% slučajeva prisutan i kvalitativan poremećaj, disfibrinogenemija. Naime, u teškoj jetrenoj bolesti sintetizirani fibrinogen strukturno je promijenjen, što utječe na polimerizaciju fibrina i mehaničku stabilnost zgruška.

Proces fibrinolize reguliran je aktivatorima (plazminogen, t-PA) i inhibitorima fibrinolize (PAI, alfa-2-antiplazmin, TAFI). Svi se, osim t-PA i PAI-ja, sintetiziraju u jetri. Postoji niz studija o fibrinolizi u cirozi, no mišljenja su autora podijeljena. Dok jedni smatraju da i u ovom procesu vrijedi hipoteza „obnovljene ravnoteže", kao u slučaju hemostaze,[19] drugi podastiru niz dokaza o hiperfibrinolitičkom stanju u uznapredovaloj jetrenoj bolesti.[20] Hiperfibrinoliza je pripisana disbalansu t-PA i PAI-ja (relativno povišena razina t-PA u odnosu prema PAI-ju) uz snižene razine alfa-2-antiplazmina i TAFI-ja. Objektivizacija hiperfibrinolize u rutinskom je radu često nemoguća jer tromboelastometrijska mjerenja nisu svakodnevno dostupna, a povišeni d-dimeri ne moraju nužno biti njezin odraz. Sumnju postavljamo temeljem kliničke slike odgođenog ili produljenog krvarenja na ubodnim mjestima ili spontanoga mukokutanog *oozinga*.[21] Iako je hiperfibrinoliza, čija učestalost raste s težinom jetrene bolesti, uglavnom samolimitirajuća, problem je tijekom transplantacijskog liječenja, posebice u fazi reperfuzije presatka.[20,22]

Studije su pokazale da uporaba antifibrinolitika tijekom operativnog postupka smanjuje gubitak krvi za više od

30%.[23] Međutim, iako se antifibrinolitici smatraju učinkovitim i sigurnim u transplantacijskom liječenju,[20] prema rezultatima Cochraneove metaanalize iz 2014. godine (o učinkovitosti traneksaminske kiseline u sprečavanju krvarenja iz gornjega probavnog sustava, uključujući iz varikoziteta jednjaka), nisu nađeni kvalitetni dokazi temeljem kojih bi se preporučila uporaba u internističkoj praksi.[24]

Laboratorijska procjena rizika od krvarenja

Sklonost krvarenju i trombozi u cirozi nije uvjetovana samo poremećajima na razini hemostaze i fibrinolize nego i drugim patološkim stanjima koja prate bolest. Tako hemodinamski poremećaji i promjene endotela mogu uvjetovati protrombotsku tendenciju (venska staza splenoportalnog sustava, periferni edemi, inflamatorne promjene endotela), kao i nositi rizik od krvarenja (varikoziteti jednjaka i želuca, volumno preopterećenje, disfunkcija endotela), dok bakterijska infekcija (sepsa) i bubrežna insuficijencija (uremija) rebalansiraju sustav prema sklonosti krvarenju.[1–6,25] Stoga je intuitivno jasno da procjena protrombotskog rizika i rizika od krvarenja u ovoj situaciji nije jednostavna.

Iako ne postoji jedinstvena pretraga koja nam u rutinskome kliničkom radu omogućuje objektivizaciju rizika od krvarenja u cirozi, stručnjaci u ovom području jednoglasno se slažu da ga ne smijemo procjenjivati samo temeljem konvencionalnih laboratorijskih testova, PV/INR-a i APTV-a, koji odražavaju deficijenciju prokoagulansa, ali ne i antikoagulansa te ne daju podatke o stabilnosti zgruška.[6]

Protrombinsko vrijeme (PV) mjeri kvalitetu ekstrinzičnog i zajedničkog puta zgrušavanja, odnosno vrijeme potrebno da se formira zgrušak nakon što plazmi dodamo tromboplastin. INR (*International Normalized Ratio*) jest test koji odražava omjer PV-a bolesnika s PV-om kontrolne plazme laboratorija (srednji PV 20 zdravih neantikoaguliranih donora obaju spolova) potencirano na vrijednost ISI-a (*International Sensitivity Index*), definiranu od proizvođača. Postupkom se smanjuje varijabilnost rezultata među laboratorijima koji rabe različite tromboplastine, a dizajniran je za praćenje i titriranje antikoagulantne terapije varfarinom. Međutim, INR se rabi i u MELD-skoru radi pravednijeg poretka pacijenata na transplantacijskoj listi iako nije prilagođen bolesnicima s jetrenom bolesti. Dapače, dokazano je da su interlaboratorijske varijacije vrijednosti u tom kontekstu značajne. Vrijednost ISI-a, koja se rabi u izračunavanju INR-a, kalibrira se s pomoću 20 uzoraka plazme zdravih davatelja i 60 uzoraka plazme antikoaguliranih bolesnika, čija se patofiziologija poremećaja razlikuje od one bolesnika s cirozom. Prolongacija INR-a u cirozi vjerojatno reflektira nestabilnost hemostatskog aparata, međutim, nije indikator hipokoagulabilnosti ili hiperkoagulabilnosti. Zato je za bolesnike s cirozom predložena alternativna kalibracija, ISI_{LIVER}, za konverziju PV-a u INR_{LIVER}, a pri kojoj bi se rabila plazma bolesnika s cirozom umjesto plazme bolesnika na terapiji varfarinom.[26–28]

Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) mjeri kvalitetu intrinzičnog i zajedničkog puta zgrušavanja. Također, služi za praćenje učinka terapije nefrakcioniranim heparinom iako je ova uloga u okolnostima ciroze dovedena u pitanje zbog nativno produljene vrijednosti APTV-a te lažno povišenih vrijednosti zbog snižene razine antitrombina.[29,30]

Vrijeme krvarenja je test koji se nekad izvodio radi procjene funkcije trombocita. Studije su dokazale da je vrijeme krvarenja, koje negativno korelira s brojem trombocita i plazmatskom razinom fibrinogena, produljeno do u 40% bolesnika s cirozom. No budući da korelacija s rizikom od krvarenja nije utvrđena, ne preporučuje se u kliničkoj praksi.[21,31]

Tromboelastometrija (TEM) metoda je testiranja hemostaze iz uzorka pune krvi. Za razliku od konvencionalnih testova zgrušavanja, ovaj test omogućuje evaluaciju cjelokupne kinetike hemostaze mjerenjem promjena viskoelastičnih svojstava zgruška uvjetovanih polimerizacijom i degradacijom fibrina. Rezultat mjerenja, koji je dostupan u roku od 20 minuta, izražava se kao krivulja (TEMogram ili temogram), a grafički je prikaz ovisnosti čvrstoće zgruška i vremena u kojem se on stvara i razgrađuje. Interpretacijom oblika temograma možemo razlučiti je li hipokoagulabilnost uzrokovana niskom razinom faktora zgrušavanja, trombocitopenijom, kombinacijom potonjeg ili niskom razinom fibrinogena. U slučaju hiperkoagulabilnosti možemo razlikovati leži li uzrok u pojačanoj agregaciji trombocita, enzimatskoj hiperkoagulabilnosti ili u njihovoj kombinaciji. Također, omogućuje nam detekciju i razlikovanje primarne i sekundarne hiperfibrinolize.

Tromboelastometrijska mjerenja, kao svaki laboratorijski test, imaju i nedostatke – rezultati se ne mogu interpretirati pri preniskim razinama fibrinogena ili teškoj anemiji niti detektiraju utjecaj antiagregacijskih lijekova i varfarina na poremećaj zgrušavanja.

Unatoč tomu TEM se danas preporučuje kao test izbora u objektivizaciji poremećaja zgrušavanja krvi u bolesnika s cirozom, posebice u transplantacijskom liječenju. Preciznijom detekcijom uzroka možemo ciljano voditi terapijsku intervenciju, smanjiti rizik od neželjenih ishoda te ukupan trošak liječenja.[32] Nažalost, TEM mjerenja u Hrvatskoj nisu zaživjela u kliničkoj praksi te osim u uvjetima kliničkih istraživanja nisu svakodnevno dostupna.

Učestalost i rizični čimbenici tromboembolijskih događaja

Tromboza vene porte (TVP) dobro je poznata komplikacija ciroze jetre. Procjenjuje se da je prevalencija TVP-a i do 26%, a raste s težinom bolesti.[33] TVP znatno utječe na jetrenu funkciju i posttransplantacijski ishod.[34] Upravo zbog toga niz se studija bavio utvrđivanjem etioloških čimbenika, pri čemu se najvažnijima smatraju venska staza, trombofilija, endotoksemija, hepatocelularni karcinom i raniji terapijski zahvati na varikozitetima, kao i učinkovitost i sigurnost profilaktičkih i terapijskih mjera, ponajprije primjene niskomolekularnog heparina i varfarina.[33] Međutim, zbog nedostatnosti podataka temeljem kojih bi se donijele jedinstvene smjernice Američko udruženje za bolesti jetre preporučuje individualiziran pristup pri donošenju odluke o primjeni farmakoterapije.[21]

Iako se TVP tretira kao duboka venska tromboza, postoje indicije da njezina patofiziologija nije identična klasičnoj venskoj trombozi (tromboza perifernih vena, plućna embolija)[35] čiji su incidencija i rizik u bolesnika s jetrenom bolesti ipak proučavani u manjem opsegu.

Prema literaturi, incidencija venske tromboembolije (VTE) u bolesnika s cirozom kreće se između 0,33 i 6,3%,[36–46] pri čemu je duboka venska tromboza (DVT) učestalija od plućne embolije (PE).[38]

Međutim, ako pobliže pogledamo studije koje su proučavale učestalost i rizične čimbenike razvoja VTE-a u bolesnika s cirozom (tablica 2.), uvidjet ćemo da su podaci i dizajn studija vrlo heterogeni. Sve su studije, osim Al-Dorzijeve,[39] retrospektivne, stratifikacija bolesnika ovisno o težini jetre-

Tablica – Table 2. *Incidencija i rizični čimbenici venske tromboembolije u bolesnika s cirozom jetre / Venous thromboembolism - incidence and risk factors in patients with liver cirrhosis*

	Dizajn studije Study design	Bolesnici Patients	Rezultati Results	Zaključak Conclusion
Nothup i sur./et al[36] 2006.	Retrospektivna *case-control* studija (studija parova) / Retrospective case-control study	21.000 hospitaliziranih bolesnika s cirozom / Hospitalized cirrhotic patients 21 000	Incidencija VTE-a: 0,5% (DVT 65,5%; PE 19,5%; DVT + PE 15%) Rizični čimbenici: hipoalbuminemija Nije nađena negativna korelacija produljenog INR-a i razvoja VTE-a / VTE incidence: 0.5% (DVT 65.5%; PE 19.5%; DVT+PE 15%) Risk factors: hypoalbuminemia Negative correlation between higher INR and VTE was not found	Hipoalbuminemija je indikator povišenog rizika od VTE-a / Hypoalbuminemia is a VTE risk factor
Gulley i sur./et al[37] 2008.	Retrospektivna *case-control* studija / Retrospective case-control study	963 hospitalizirana bolesnika s cirozom 12.405 kontrola / Hospitalized cirrhotic patients 963 Controls 12 405	Incidencija: općenito viša u bolesnika s cirozom nego u kontrola bez značajnih komorbiditeta (1,8% prema 0,7%), ali niža u usporedbi s bolesnicima s komorbiditetima (kronična bubrežna bolest 7,1%, kronično srčano zatajenje 7,8%, tumorska bolest 6,1%) Rizični čimbenici: hipoalbuminemija, produljen APTV / VTE incidence: higher in cirrhotic patients as opposed to controls without significant comorbidities (1.8% vs 0.7%) but lower when compared to patients with comorbidities (chronic renal disease 7.1%, chronic heart failure 7.8%, malignant disease 6.1%) Risk factors: hypoalbuminemia, prolonged APTT	Bolesnici s cirozom nemaju niži rizik od razvoja DVT-a od drugih bolesnika bez značajnih komorbiditeta / DVT risk is not lower in cirrhotic patients when compred to non-cirrhotic patients without comorbidities
Sogaard i sur./et al[38] 2009.	Populacijska *case-control* studija / Population-based case-control study	99.444 bolesnika s VTE-om 496.872 kontrole / Patients with VTE 99 444 Controls 496 872	Rizik od razvoja VTE-a: necirotična bolest jetre 1,87; ciroza jetre 1,74 Rizik od razvoja neprovociranog VTE-a (isključene maligna bolest, fraktura, trauma, operacija, trudnoća): necirotična bolest jetre 2,10; ciroza jetre 2,06 / VTE risk: non-cirrhotic liver disease 1.87; liver cirrhosis 1.74 Unprovoked VTE risk: non-cirrhotic liver disease 2.10; liver cirrhosis 2.06	Bolesnici s jetrenom bolesti imaju povišen rizik od razvoja VTE-a / VTE risk is increased in patients with liver disease
Al-Dorzi i sur./et al[39] 2009.	Prospektivna *case-control* studija / Prospective case-control study	75 kritično bolesnih s cirozom u JIL-u 723 kritično bolesna bez ciroze u JIL-u / Critically ill cirrhotic patients in ICU 75 Critically ill non-cirrhotic patients in ICU 723	Incidencija: VTE u 2,7% bolesnika s cirozom prema 7,6% bolesnika bez ciroze / VTE incidence: patients with liver cirrhosis 2.7%; patients without liver cirrhosis 7.6%	U kritično bolesnih incidencija VTE-a nije se statistički razlikovala od incidencije VTE-a u drugih bolesnika / There was no statistically significant difference in VTE risk among critically-ill cirrhotic and non-cirrhotic patients
Wu i sur./et al[40] 2010.	Presječna studija / Cross-sectional study	Hospitalizirani bolesnici: Kompenzirana ciroza 408.253 Dekompenzirana ciroza 241.262 Kontrole 575.075 / Hospitalized patients: Compensated cirrhosis 408 253 Decompensated cirrhosis 241 262 Controls 575 075	Prevalencija VTE-a: kompenzirana ciroza 0,81%, dekompenzirana ciroza 0,82% Rizik od razvoja VTE-a do 45. godine: povišen za bolesnike s kompenziranom (OR 1,23) i dekompenziranom cirozom (OR 1,39) Rizik od razvoja VTE-a nakon 45. godine: blago snižen rizik u kompenziranoj cirozi (OR 0,9), dekompenzirana ciroza nije povezana s povišenim rizikom (OR 0,97) / VTE prevalence: compensated cirrhosis 0.81%, decompensated cirrhosis 0.82% VTE risk in patients<45 years: higher in patients with compensated (OR 1.23) and decompensated cirrhosis (OR 1.39) compared to controls VTE risk in patients>45 years: slightly lower in compensated cirrhosis (OR 0.9) when compared to controls; VTE risk in decompensated cirrhosis is not increased (OR 0.97)	Rizik od razvoja VTE-a u hospitaliziranih bolesnika s cirozom, u komparaciji s bolesnicima bez jetrene bolesti, povišen je u dobnoj skupini do 45. godine / VTE risk is increased in hospitalized cirrhotic patients younger than 45 years
Lizarraga i sur./et al[41] 2010.	Retrospektivna *case-control* studija / Retrospective case-control study	Hospitalizirani bolesnici s kroničnom jetrenom bolesti 14.790 / Hospitalized patients with chronic liver disease 14 970	Incidencija VTE-a: 0,73% (108 bolesnika hospitalizirano zbog prve epizode VTE-a) Rizični čimbenici: hipoalbuminemija, produljen APTV / VTE incidence: 0.73% (108 patients hospitalized due to first VTE event) Risk factors: hypoalbuminemia, prolonged APTT	Produljen APTV nije zaštitni čimbenik razvoja VTE-a / Prolonged APTT is not protective against VTE
Dabbagh i sur./et al[42] 2010.	Retrospektivna kohortna studija / Retrospective cohort study	190 hospitaliziranih bolesnika s kroničnom jetrenom bolesti / Hospitalized patients with chronic liver disease 190	Incidencija VTE-a: 6,3% Nije nađena negativna korelacija produljenog INR-a i razvoja VTE-a / VTE incidence: 6.3% Negative correlation between higher INR and VTE was not found	Povišen INR nije zaštitni čimbenik razvoja VTE-a / High INR is not protective factor against VTE
Aldawood i sur./et al[43] 2011.	Retrospektivna kohortna studija / Retrospective cohort study	226 hospitaliziranih bolesnika s cirozom / Hospitalized patients with liver cirrhosis 226	Incidencija VTE-a: 2,7% Medijan INR-a: bolesnici s VTE-om 1,55, bolesnici bez VTE-a 1,3 Nije nađena negativna korelacija produljenog INR-a i razvoja VTE-a / VTE incidence: 2.7% Median INR: VTE patients 1.55, non-VTE patients 1.3 Negative correlation between higher INR and VTE was not found	Bolesnici s cirozom jetre pod rizikom su od razvoja VTE-a / Patients with liver cirrhosis carry a risk of developing VTE

Ali i sur./et al[44] 2011.	Presječna studija / Cross-sectional study	8231 hospitalizirani bolesnik s cirozom i VTE-om 441.567 hospitaliziranih bolesnika s cirozom bez VTE-a / Hospitalized patients with liver cirrhosis and VTE 8 231 Hospitalized patients with liver cirrhosis, without VTE 441 567	Prevalencija VTE-a: 1,8% Rizični čimbenici: komorbiditeti (CI > 1), cma rasa, centralni venski kateter, malnutricija VTE prevalence: 1.8% Risk factors: comorbidities (CCI>1), African Americans, central venous catheter, malnutrition	Bolesnici s cirozom nisu zaštićeni od VTE-a / Patients with liver cirrhosis are not protected from developing VTE
Yang i sur./et al[45] 2015.	Retrospektivna studija / Retrospective study	Hospitalizirani bolesnici: 199.904 / Hospitalized patients 199 904	Incidencija VTE-a: bolesnici s jetrenom bolesti bez ciroze 1,5%, bolesnici s cirozom 2,0%; bolesnici bez jetrene bolesti 0,8% / VTE incidence: patients with non-cirrhotic liver disease 1.5%, patients with cirrhosis 2.0%, patients without liver disease 0.8%	Jetrena bolest rizični je čimbenik razvoja VTE-a tijekom hospitalizacije / Liver disease is a VTE risk factor in hospitalized patients
Qi i sur./et al[46] 2015.	Metaanaliza / Meta-analysis	Uključeno 20 studija / 20 studies	Incidencija VTE-a: 0,33 – 6,23% u 14 studija Prevalencija VTE-a: 0,6 – 4,69% u 6 studija / VTE incidence: 0.33 – 6.23% in 14 studies VTE prevalence: 0.6 – 4.69% in 6 studies	U 1% bolesnika s jetrenom bolesti razvit će se VTE ili je on dijagnosticiran tijekom hospitalizacije, međutim, epidemiološki su podaci među studijama heterogeni / 1% of patients with liver disease will develop or are diagnosed with VTE during hospitalization, however there is a marked heterogeneity among epidemiologic data in different studies

APTV / APTT – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme / activated partial thromboplastin time; CCI – Charlson comorbidity index / Charlson comorbidity index; DVT – duboka venska tromboza / deep vein thrombosis; INR International normalized ratio / International normalized ratio; JIL / ICU – Jedinica intenzivnog liječenja / intensive care unit; OR - odds ratio; VTE – venska tromboembolija / venous thromboembolism

ne bolesti nekonzistentna je, a specifičnosti podležeće etiologije nisu precizno adresirane.

Općenito, rezultati studija govore u prilog povišenom riziku od razvoja VTE-a u hospitaliziranih bolesnika s cirozom, kompenziranom i dekompenziranom. Zanimljiv je rezultat Wuove studije koji je objavio povišen rizik od razvoja VTE-a u dobnoj skupini do 45. godine nakon čega se rizik izjednačava s kontrolama. Autor objašnjenje nalazi u niskome bazičnom riziku od VTE-a u mlađih bolesnika, gdje je ciroza nezavisni rizični čimbenik, a istodobno smatra da u starijoj dobnoj skupini prevladavaju dobnospecifični rizici, primjerice kardiovaskularne bolesti.[40] Gulley je zaključio da je incidencija VTE-a u bolesnika s cirozom veća nego u bolesnika bez značajnih komorbiditeta, no manja nego u onih s bubrežnom i kardiovaskularnom bolesti ili solidnim tumorom.[37]

Kada su u pitanju laboratorijski parametri, koji bi mogli poslužiti kao prediktori (navješćivači) razvoja VTE-a u cirozi, identificirana je niska razina albumina,[36,37,41] dok istraživanja nisu dokazala negativnu korelaciju produljenog INR-a i razvoja VTE-a jer se i u bolesnika sa znatno produljenim INR-om > 2,2 razvio VTE.[36,42,43] Međutim, moramo naglasiti da dvije studije koje su u tom kontekstu često referirane, donose zaključke na temelju vrlo malog broja bolesnika (Dabbagh 12 bolesnika s VTE-om;[42] Aldawood 6 bolesnika s VTE-om).[43]

Doduše, nijedna studija ne spominje utjecaj perifernih edema na razvoj VTE-a, a ni pitanje osjetljivosti dijagnostičkih metoda, ponajprije obojenog doplera, u tim okolnostima.[47] Na kraju, valja naglasiti da utjecaj aplikacije profilakse VTE-a nije specifično adresiran na interpretaciju rezultata ni u uključenih bolesnika s cirozom, a ni u kontrola.

S obzirom na sve navedeno, možemo zaključiti da bolesnici s jetrenom bolesti nisu zaštićeni od razvoja VTE-a, no potrebne su dodatne studije kako bi se identificirali rizični čimbenici, odnosno čimbenici specifični za bolest koji predisponiraju razvoju VTE-a u jetrenoj bolesti.

Profilaksa tromboembolijskih događaja

U svakodnevnome kliničkom radu hospitaliziranim bolesnicima s rizičnim čimbenicima za razvoj VTE-a propisujemo farmakoprofilaksu niskomolekularnim heparinom ili mehaničku kompresiju.

Međutim, budući da su bolesnici s teškom jetrenom bolesti uglavnom isključeni iz velikih studija sigurnosti i učinkovitosti antitrombotskih lijekova, aktualne ih smjernice specifično ne adresiraju.[48–50]

Autori koji se bave ovom tematikom smatraju da ciroza, ako postoje drugi standardni rizični čimbenici za razvoj VTE-a, nije kontraindikacija za medikamentnu tromboprofilaksu osim u slučaju teške trombocitopenije (< 50.000/μL) i prisutnosti varikoziteta rizičnih za krvarenje.[51]

Ipak, postoje naznake da kliničari tomu nisu skloni. U Lauovoj retrospektivnoj studiji profilaksa LMWH znatno je rjeđe propisivana hospitaliziranim bolesnicima s jetrenom bolesti nego kontrolama (29% prema 55%), i to ponajprije bolesnicima koji su hospitalizirani zbog razloga nevezanih za jetrenu bolest.[52] U Aldawoodovoj studiji na 226 bolesnika s cirozom jetre 76% nije primilo ni farmakološku ni mehaničku profilaksu,[43] a sličan rezultat objavio je i Dabbagh u čijoj kohorti od 190 bolesnika 75% nije primalo profilaksu.[42] Al-Dorzi je, u istoj ustanovi kao Aldawood, na kohorti od 75 kritično bolesnih pacijenata s cirozom jetre pokazao da je praksa u Jedinici intenzivnog liječenja malo drugačija. 73% bolesnika primilo je barem jedan oblik profilakse od

čega mehaničku 57,3%, farmakoprofilaksu 32% i kombiniranu 12%. Autor naglašava da je ipak, u usporedbi s bolesnicima bez jetrene bolesti, onima s cirozom farmakoprofilaksa propisivana znatno rjeđe.[39]

Omjer koristi i rizika od tromboprofilakse poseban je izazov kod bolesnika s cirozom.

Nema mnogo studija koje su proučavale rizik od krvarenja uz profilaktičke doze heparina u cirozi, a one koje su provedene predočile su konfliktne podatke. Tako je Reichert u studiji objavljenoj 2011. godine zaključio da je rizik od krvarenja uz LMWH kod bolesnika s kroničnom jetrenom bolesti i *baseline* INR-om > 1,5, 3,5 puta veći. Studija je kao nezavisne rizične čimbenike krvarenja identificirala produljen INR, primjenu kemoprofilakse i trombocitopeniju.[53]

S druge strane, u Villinoj studiji, među izvanbolničkim bolesnicima s cirozom jetre Child-Pughova stadija B i C koji su primali enoksaparin 0,4 mL supkutano tijekom 48 tjedana, nije zabilježen nijedan slučaj krvarenja.[54] U Shatzelovoj kohorti bolesnika s cirozom incidencija krvarenja bila je podjednaka između bolesnika koji su primali profilaksu i onih koji nisu, međutim, incidencija je bila nešto viša kod onih koji su primali UFH za razliku od LMWH.[55] Gomez u svoj metaanalizi nije našao povišen rizik od krvarenja uz farmakoprofilaksu.[56] Intagliata je u studiju uključio 235 bolesnika (355 hospitalizacija) s jetrenom bolesti (medijan MELD-a 16,2), pri čemu su svi primali farmakoprofilaksu (3/4 UFH, 1/4 LMWH) i zabilježio gastrointestinalno krvarenje u 2,5% hospitalizacija, većinom blago, s padom hemoglobina manjim od 10 g/L.[57]

Kada je u pitanju učinkovitost profilakse, podaci temeljeni na malom broju retrospektivnih kohortnih studija heterogenog dizajna govore u prilog smanjenom riziku od razvoja TVP-a,[54] no ne i od razvoja DVT-a i PE-a.[37,55,56,58] Za takve su tvrdnje potrebne prospektivne studije na većem broju bolesnika. Također, potrebno je utvrditi razlike koje proizlaze iz primjene kombinacije farmakoprofilakse i mehaničke kompresije, jer se smatra da sama mehanička kompresija nije učinkovita zaštita,[59] a posebice je upitan njezin učinak u prisutnosti perifernih edema.

Postavlja se i pitanje redukcije kardiovaskularnog rizika kod bolesnika s cirozom. Naime, bolesnici s cirozom, iako to nije u žarištu ovog teksta, nisu zaštićeni ni od razvoja arterijske tromboze, posebice kada je incidencija jetrene bolesti na podlozi metaboličkog sindroma u porastu, a životni vijek bolesnika s cirozom, zahvaljujući modernoj medicini, produljen. Iako nitko ne može osporiti njihov rizik od gastrointestinalnog krvarenja, neki autori zagovaraju propisivanje acetilsalicilne kiseline uz gastroprotekciju inhibitorima protonske pumpe kao primarnu i sekundarnu prevenciju te P2Y12-inhibitorima kao sekundarnu prevenciju kardiovaskularnog incidenta u bolesnika bez varikoziteta i ascitesa.[35]

Terapijska primjena antitrombotskih lijekova

Uvođenje antitrombotskih lijekova u terapiju bolesnika s cirozom jetre i dokazanom tromboembolijom problem je u rutinskom radu. Prema mišljenju stručnjaka, terapija je svakako opravdana, međutim, njezin je izbor potrebno individualno prilagoditi svakom bolesniku uz timski nadzor hematologa i hepatologa. Prije uvođenja terapije potrebno je evaluirati status varikoziteta – ako endoskopski verificiramo varikozitete s povišenim rizikom od krvarenja (F2/F3 ili s crvenim znakovima), u bolesnika je prije uvođenja terapije indicirana elektivna ligacija, dok se mali varikoziteti ne smatraju kontraindikacijom za antikoagulaciju. U oba slučaja potrebno je započeti kemoprofilaksu varicealnog krvarenja beta-blokatorom. Nadalje, pri infektivnom zbivanju, koje je rizični čimbenik krvarenja u cirozi, nužno je provesti antibiotsku terapiju te uvijek evaluirati bubrežnu funkciju, jer ona utječe na izbor i dozu antikoagulansa.[35]

Varfarin inhibira sintezu koagulacijskih faktora ovisnih o vitaminu K i prvi je izbor u liječenju tromboembolije u općoj populaciji.[48] Međutim, primjena u bolesnika s cirozom predmet je rasprave zbog pretpostavljenoga povišenog rizika od krvarenja. Nadalje, monitoriranje terapijskog učinka varfarina u cirozi je nepouzdano. Naime, bolesnici s uznapredovalom cirozom već imaju bazično produljen INR, stoga je preporuka da se varfarin uvodi samo kod bolesnika s urednim INR-om, a u slučaju bazično povišenog INR-a potrebno je razmotriti primjenu drugih antikoagulansa.[35,60,61]

Kao antikoagulans izbora u bolesnika s cirozom predloženi su direktni inhibitori trombina (dabigatran) ili direktni inhibitori FXa (rivaroksaban, apiksaban) (engl. *direct oral anticoagulants* – DOACS) koji se primjenjuju peroralno, ne utječu na razinu PC-a i nisu ovisni o AT-u. Do sada je provedena jedna studija o sigurnosnom profilu primjene DOACS-a u cirozi u usporedbi s primjenom tradicionalnih antikoagulansa, na ukupno 39 bolesnika. Iako je rizik od krvarenja bio podjednak u obje skupine bolesnika, potrebne su dodatne studije kako bi se ovi lijekovi preporučili u svakodnevnom radu.[62]

Nefrakcionirani heparin (NFH), stvarajući kompleks s AT-om i trombinom, inhibira koagulacijsku kaskadu (FXa, FIXa, FXIa, FXIIa), formiranje fibrina i aktivaciju trombocita induciranu trombinom, FV, FVIII i FXI. Razina antitrombina negativno korelira s težinom jetrene bolesti te se postavlja pitanje jesu li kod bolesnika s cirozom potrebne više doze NFH za postizanje terapijskog učinka. Dodatni ograničavajući čimbenici uporabe NFH jesu trombocitopenija inducirana heparinom (TIH) te rizik od krvarenja neovisan o njegovu antikoagulantnom učinku, a posredovan direktnom interakcijom s trombocitima i endotelnim stanicama.[35]

Niskomolekularni heparini (LMWH) dobivaju se kemijskom ili enzimatskom depolimerizacijom NFH. Ne vežu se za plazmatske proteine osim za antitrombin, što čini njihov učinak prediktabilnijim, te nose manji rizik od razvoja TIH-a, jedne od težih nehemoragijskih komplikacija primjene heparina općenito. Doziranje LMWH određuje se ovisno o tjelesnoj težini bolesnika, pri čemu je potreban oprez kod bolesnika s obilnim ascitesom. Monitoriranje terapijskog učinka nije potrebno iako je moguće mjerenjem aktivnosti anti-Xa.[63] Međutim, studije spominju neadekvatnost mjerenja te aktivnosti u bolesnika s cirozom zbog lažno niskih vrijednosti i posljedično potencijalno opasne eskalacije doze.[35,64] Nadalje, kod bolesnika s cirozom često se javlja oštećenje bubrežne funkcije te se smatra da će se do u 39% bolesnika s cirozom i ascitesom razviti hepatorenalni sindrom. Budući da se LMWH izlučuju bubrezima, studije farmakokinetike pokazale su da aktivnost anti-Xa negativno korelira s klirensom kreatinina te se primjena LMWH ne preporučuje kod bolesnika s klirensom manjim od 30 mL/min.[63] Povezanost rizika od krvarenja i povišene aktivnosti anti-Xa nije nedvojbeno dokazana, a ni studije u populaciji bolesnika s cirozom nisu dostupne.

Fondaparinuks je sintetski pentasaharid koji kao i heparini ostvaruje svoj antikoagulantni učinak vezanjem za antitrombin, no za njega specifični antidot ne postoji.[63] Iako

jedna *in vitro* studija govori u prilog sniženom antikoagulantnom potencijalu u bolesnika s cirozom,[66] a posljedično možda deficijenciji AT-a, učinkovitost i sigurnost primjene nisu evaluirane kliničkim studijama. Teoretska prednost pred primjenom LMWH jest minimalan rizik od razvoja trombocitopenije inducirane heparinom.

Pri predoziranju varfarinom i heparinom na raspolaganju nam stoje svježe smrznuta plazma, protrombinski kompleks, vitamin K i protamin.[63] Iako je u okolnostima uznapredovale jetrene bolesti učinak svježe smrznute plazme nepredvidljiv,[32,67] metabolizam vitamina K je poremećen te su potrebne više doze protrombinskog kompleksa nego u bolesnika bez jetrenog oštećenja za isti terapijski učinak.[68] Specifične preporuke postupanja u ovim okolnostima, osim monitoriranja učinka temeljem laboratorijskih parametara i individualne prilagodbe doze lijeka, nisu poznate.

Korekcija koagulacijskih parametara i zbrinjavanje aktivnog krvarenja

Koagulacijski sustav bolesnika s cirozom rebalansiran je te je pri kompenziranoj bolesti, unatoč poremećenim laboratorijskim parametrima koagulacije, rizik od spontanog krvarenja neuvjetovanog hemodinamskim abnormalnostima, nizak.[69] Stoga bi liječenje koagulopatije u bolesnika s cirozom trebalo biti usmjereno na zaustavljanje krvarenja, a ne na korekciju laboratorijskih pokazatelja. Činjenica je da se bolesnici s jetrenom bolesti često podvrgavaju invazivnim postupcima uz preproceduralnu korekciju koagulograma radi INR-a nižeg od 1,5 i broja trombocita iznad 50.000 – 60.000/μL, ponajprije nadoknadom svježe smrznute plazme (SSP) i koncentratima trombocita.[5]

Međutim, istraživanja propituju utemeljenost navedene prakse, dapače, preporuka je Američkog društva za bolesti jetre individualizirana priprema bolesnika prije biopsije jetre, temeljena na iskustvu i lokalnoj praksi, jer nisu poznate stroge *cut-off* vrijednosti PV-a/INR-a i broja trombocita ispod kojih bi se komplikacije krvarenja mogle sa sigurnošću predvidjeti.[21] Sve je više studija koje prijavljuju sigurnu transplantaciju jetre uz količinski manju perioperativnu nadoknadu koncentrata trombocita, eritrocita i SSP-a, što se može pripisati poboljšanju kirurške tehnike i anestezioloških skrbi, ali i pristupu evaluaciji hemostatske abnormalnosti ponajprije TEM mjerenjima. Nadalje, studije također upozoravaju i na rizike u praksi često izvođenih intervencija radi korekcije koagulograma uključujući volumno preopterećenje, akutne hemolitičke i nehemolitičke reakcije, alergije i febrilitet, infekcije prenesene transfuzijom te ozljedu pluća povezanu s transfuzijom.[2]

Svježe smrznuta plazma (SSP) sadržava sve prokoagulanse i antikoagulanse uključujući ADMATS13 i fibrinogen. Procjenjuje se da 10 – 20mL/kg SSP-a diže razinu faktora zgrušavanja 20 – 30%. Međutim, kod bolesnika s cirozom učinak SSP-a je nepredvidljiv, a potpuna korekcija laboratorijskih parametara, unatoč velikom infundiranom volumenu, često se ne postiže.[67] To se može pripisati nebalansiranom deficitu faktora i ekstravaskularnoj distribuciji.

Najteže komplikacije transfuzije SSP-a uključuju ozljedu pluća povezanu s transfuzijom čiji rizik raste proporcionalno apliciranom volumenu (posebice nakon ukupno četiri doze) i volumnom opterećenju. Naime, kod bolesnika s cirozom i bazičnim volumnim opterećenjem veliki volumen SSP-a vodi u splenoportalnu volumnu ekspanziju, što je rizični čimbenik krvarenja tijekom transplantacije, krvarenja i novih krvarenja iz varikoziteta jednjaka te općenito pogoršava jetrenu dekompenzaciju.[70,71]

Nažalost, velike randomizirane studije o učinkovitosti i rizicima primjene SSP-a u bolesnika s cirozom nisu provedene. Studija SHIP (*Study of Hemostasis in Invasive Procedures*, 2005.), čiji je cilj bio usporediti incidenciju neželjenih događaja prilikom invazivnih postupaka u bolesnika s produljenim INR-om (1,3 – 1,9), randomiziranih u skupinu s preproceduralnom korekcijom koagulograma SSP-om i bez nje, prekinuta je zbog nedostatno uključenih bolesnika.[21,72] U tijeku je studija POCKET (*Point-of-care Versus Standard Coagulation Tests Versus Restrictive Strategy to Guide Transfusion in Chronic Liver Failure Patients Requiring Central Venous Line: Prospective Randomized Trial*, No: NCT02311985) čiji je primarni cilj evaluirati proporciju pacijenata kod kojih se koagulogram preproceduralno korigira SSP-om, krioprecipitatom ili koncentratom trombocita, a sekundarni evaluirati incidenciju neželjenih događaja pri njihovoj primjeni i usporediti rizik od krvarenja između bolesnika s nekorigiranim i korigiranim koagulogramom.

Primjena krioprecipitata preporučuje se kada su razine fibrinogena u plazmi niže od 1 g/L. Iako su hipofibrinogenemija i disfibrinogenemija česte u cirozi, a *in vitro* studije su dokazale da čvrstoća zgruška ne korelira samo s brojem trombocita nego neovisno i s razinom fibrinogena, autori ipak dovode u pitanje indikaciju za terapiju krioprecipitatom. Naime, uz fibrinogen potrebno je nadoknaditi i druge faktore, a jedna doza krioprecipitata, iako u manjem volumenu, u odnosu prema jednoj dozi SSP-a sadržava značajno manje količine fibrinogena (250 mg prema 400 mg). Stoga postoji preporuka da se krioprecipitat rabi u slučaju volumnog opterećenja u stanju dokazane hipofibrinogenemije i fibrinolize.[5] Dodatno, krioprecipitat, kao i SSP, sadržava FVIII i VWF. S obzirom na to da znamo kako upravo relativni višak faktora VIII pridonosi protrombotskoj tendenciji, postoji teorijski rizik od razvoja tromboze, međutim, istraživanja o toj temi nisu poznata.

Učinkovitost postizanja hemostaze i prevencije krvarenja primjenom rekombinantnog aktiviranog faktora VII, unatoč inicijalno obećavajućim rezultatima, kao i primjenom protrombinskog kompleksa (PK) nije nedvojbeno dokazana.[5,73,74] U tijeku je studija PROTON čiji je primarni cilj evaluirati hemostatski učinak PK u bolesnika koji se podvrgavaju transplantaciji jetre, što je definirano kao potreba za primjenom koncentrata eritrocita preoperativno i u prva 24 sata postoperativno, dok je kao sekundarni cilj postavljena procjena perioperativne trombogenosti.[75]

Primjena vitamina K, u jednokratnoj dozi od 10 mg, preporučuje se ako postoji opravdana klinička sumnja na deficijenciju vitamina K (malnutricija, proljevi, antibiotska terapija, kolestaza). Osim u tim okolnostima malo je dokaza o učinkovitosti ove terapijske intervencije.[4]

Korekcija razine trombocita posebno je izazovan pothvat u okolnostima ciroze. U kliničkoj praksi najčešće posežemo za nadoknadom koncentrata trombocita, međutim, uzrok je trombocitopenije multifaktorski, od poremećaja na razini produkcije do sekvestracije i razaranja u povećanoj slezeni, zbog čega često ne postižemo željene rezultate.[8] Također, nakon ponovljenih transfuzija moguć je i razvoj refraktornosti uvjetovan aloimunizacijom, a nije zanemariv ni rizik od komplikacija same transfuzije uključujući bakterijsku kontaminaciju, koja je češća nego pri transfuziji drugih krvnih komponenata.[72,76]

Rjeđe posežemo za splenektomijom i, još rjeđe, primjenom trombopoetina. Iako obje intervencije dovode do znatnog porasta broja cirkulirajućih trombocita, nose rizik od

razvoja tromboze. Naime, nakon splenektomije, u uvjetima venske staze, raste rizik od tromboze vene porte, koji je dodatno potenciran profilaksom varicealnog krvarenja beta-blokatorima.[77] Što se tiče primjene trombopoetina (eltrombopag), najviše je proučavana u bolesnika s cirozom zbog hepatitisa C koji su se podvrgavali terapiji interferonom. Zbog učestalih trombotskih komplikacija od njegove se rutinske primjene odustalo.[77,78] U tijeku su klinička ispitivanja učinkovitosti i sigurnosti drugih agonista trombopoetinskih receptora, avatromopaka i romiplostima, u bolesnika s cirozom jetre.[76] No Ikura u recentno objavljenom radu naglašava da samo preciznim definiranjem vodećeg uzroka trombocitopenije uz evaluaciju protrombotskog rizika možemo adekvatno izabrati terapijski pristup te izbjeći neželjene posljedice. Prema njegovoj teoriji „idealne terapije", ključnu ulogu imaju antitrombotski lijekovi. Naime, ako nema protrombotske tendencije, lijek izbora za bolesnike sa suprimiranom koštanom srži jest trombopoetin, odnosno za bolesnike s hipersplenizmom splenektomija. Međutim, ako postoji rizik od tromboze, uz trombopoetin u terapiju je potrebno uključiti i antitrombotski lijek.

Zaključak

Problematika poremećaja zgrušavanja u uznapredovaloj jetrenoj bolesti zahtijeva timski rad hepatologa i hematologa, a u fazi transplantacijskog liječenja i ekspertizu anesteziologa. Iako sada znamo da bolesnici s cirozom jetre nisu autoantikoagulirani i zaštićeni od razvoja tromboembolijskih komplikacija, zbog fragiliteta hemostatskog aparata i niza čimbenika koji na njega utječu potreban je individualizirani pristup svakomu pojedinom bolesniku.

LITERATURA

1. *Buresi M, Hull R, Coffin CS.* Venous thromboembolism in cirrhosis: a review of the literature. Can J Gastroenterol 2012;26:905–8.
2. *Lisman T, Porte RJ.* Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. Blood 2010;116:878–85.
3. *Yang ZJ, Costa KA, Novelli EM, Smith RE.* Venous thromboembolism in cirrhosis. Clin Appl Thromb Hemost 2014;20:169–78.
4. *Kujovich JL.* Coagulopathy in liver disease: a balancing act. Hematology Am Soc Hematol Educ Progr 2015;2015:243–9.
5. *Mannucci PM, Tripodi A.* Liver disease, coagulopathies and transfusion therapy. Blood Transf 2013;11:32–6.
6. *Tripodi A, Anstess QM, Sogaard KK, Primignani M, Valla DC.* Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. J Thromb Haemost 2011;9:1713–23.
7. *Potze W, Arshad F, Adelmeijer J i sur.* Decreased tissue factor pathway inhibitor (TFPI)-dependent anticoagulant capacity in patients with cirrhosis who have decreased protein S but normal TFPI plasma levels. Br J Haematol 2013;16:819–26.
8. *Maan R, de Knegt RJ, Veldt BJ.* Management of Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease: Focus on Pharmacotherapeutic Strategies. Drugs 2015 Oct. (Epub ahead of print).
9. *Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J i sur.* Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. Hepatology 2006;44:53.
10. *Hollestelle MJ, Geertzen HG i sur.* Factor VIII expression in liver disease. Thromb Haemost 2004;9:267–75.
11. *Mannucci PM, Canciani MT, Forza I i sur.* Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. Blood 2001;98:2730–5.
12. *Wilson MD, Davis JE.* Antithrombotic reversal agents. Emerg Med Clin North Am 2014;32:715–25.
13. *Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V i sur.* Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. Hepatology 2006; 44(2):440–5.
14. *Tripodi A, Primignani M, Lemma L i sur.* Detection of the imbalance of procoagulant versus anticoagulant factors in cirrhosis by a simple laboratory method. Hepatology 2010;52:249–55.
15. *Qi X, Li H, Liu X i sur.* Novel insights into the development of portal vein thrombosis in cirrhosis patients. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2015;9(11):1421–32.
16. *Qi X, Ren W, De Stefano V, Fan D.* Associations of coagulation factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:1801–12.
17. *Qi X, Yang Z, De Stefano V, Fan D.* Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutation and hyperhomocysteinemia in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Hepatol Res 2014;44:480–98.
18. *Gabr MA, Bessa SS, El-Zamarani EA.* Portal vein thrombosis in Egyptian patients with liver cirrhosis: Role of methylenetetrahydrofolatereductase C677T gene mutation. Hepatol Res 2010;40:486–93.
19. *Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO i sur.* Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. Gastroenterology 2001;12:131–9.
20. *Rijken DC, Kock EL, Guimarães AH i sur.* Evidence for an enhanced fibrinolytic capacity in cirrhosis as measured with two different global fibrinolysis tests. J Thromb Haemost 2012;10:2116–22.
21. *Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD; American Association for the Study of Liver Diseases.* Liver biopsy. Hepatology 2009;49:1017–44.
22. *Leebeek FW, Rijken DC.* The Fibrinolytic Status in Liver Diseases. Semin Thromb Hemost 2015;4:474–80.
23. *Ng W, Jerath A, Wąsowicz M.* Tranexamic acid: a clinical review. Anaesthesiol Intensive Ther 2015;47:339–50.
24. *Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E, Gluud LL.* Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2014; 11:CD006640.
25. *Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK.* Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. Gut 2005; 54:556–63.
26. *Tripodi A, Baglin T, Robert A, Kitchen S, Lisman T, Trotter JF; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.* Reporting prothrombin time results as international normalized ratios for patients with chronic liver disease. J Thromb Haemost 2010;8:1410–2.
27. *Tripodi A, Caldwell SH, Hoffman M, Trotter JF, Sanyal AJ.* Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:141–8.
28. *Trotter JF, Olson J, Lefkowitz J, Smith AD, Arjal R, Kenison J.* Changes in international normalized ratio (INR) and model for endstage liver disease (MELD) based on selection of clinical laboratory. Am J Transplant 2007;7:1624–8.
29. *Fuentes A, Gordon-Burroughs S, Hall JB, Putney DR, Monsour HP Jr.* Comparison of anti-Xa and activated partial thromboplastin time monitoring for heparin dosing in patients with cirrhosis. Ther Drug Monit 2015;37:40–4.
30. *Potze W, Lisman T.* Issues with monitoring of unfractionated heparin in cirrhosis. Ther Drug Monit 2015;37:279–80.
31. *Violi F, Leo R, Vezza E, Basili S, Cordova C, Balsano F.* Bleeding time in patients with cirrhosis: relation with degree of liver failure and clotting abnormalities. C.A.L.C. Group. Coagulation Abnormalities in Cirrhosis Study Group. J Hepatol 1994;20:531–6.
32. *Clevenger B, Mallett SV.* Transfusion and coagulation management in liver transplantation. World J Gastroenterol 2014;20:6146–58.
33. *Harding DJ, Perera MT, Chen F, Olliff S, Tripathi D.* Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments. World J Gastroenterol 2015;21:6769–84.
34. *Englesbe MJ, Schaubel DE, Cai S, Guidinger MK, Merion RM.* Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. Liver Transpl 2010;16:999–1005.
35. *Lisman T, Kamphuisen PW, Northup PG, Porte RJ.* Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis – possibilities and caveats. J Hepatol 2013;59:358–66.
36. *Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP i sur.* Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. Am J Gastroenterol 2006;101:1524–8.
37. *Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, Chalasani N, Liangpunsakul S.* Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. Dig Dis Sci 2008;53:3012–7.
38. *Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT.* Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. Am J Gastroenterol 2009;104:96–101.
39. *Al-Dorzi HM, Tamim HM, Aldawood AS, Arabi YM.* Venous thromboembolism in critically ill cirrhotic patients: practices of prophylaxis and incidence. Thrombosis 2013;2013:807526.
40. *Wu H, Nguyen GC.* Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:800–5.
41. *Anthony Lizarraga W, Dalia S, Reinert SE, Schiffman FJ.* Venous thrombosis in patients with chronic liver disease. Blood Coagul Fibrinolysis 2010 Jul;21(5):431–5.

42. *Dabbagh O, Oza A, Prakash S, Sunna R, Saettele TM.* Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. Chest 2010;137:1145–9.
43. *Aldawood A, Arabi Y, Aljumah A i sur.* The incidence of venous thromboembolism and practice of deep venous thrombosis prophylaxis in hospitalized cirrhotic patients. Thromb J 2011;9:1.
44. *Ali M, Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K.* Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with cirrhosis: a nationwide analysis. Dig Dis Sci 2011;56:2152–9.
45. *Yang Y, Zhang XZ, Ng HS, Fong JC, Lee LH.* The effect of chronic liver disease on venous thromboembolism among medically managed patients in Singapore General Hospital. Thromb Res 2015;136:548–51.
46. *Qi X, Ren W, Guo X, Fan D.* Epidemiology of venous thromboembolism in patients with liver diseases: a systematic review and meta-analysis. Intern Emerg Med 2015;10:205–17.
47. *Zierler BK.* Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. Circulation 2004;109(12 Suppl 1):I9–I14.
48. *Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuünemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel.* Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9. izd.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;14 2 Suppl:7S–47S.
49. *Tufano A, Guida A, Di Minno MN, Prisco D, Cerbone AM, Di Minno G.* Prevention of venous thromboembolism in medical patients with thrombocytopenia or with platelet dysfunction: a review of the literature. Semin Thromb Hemost 2011;37:267–74.
50. *Al-Dorzi HM, Tamim HM, Aldawood AS, Arabi YM.* Venous thromboembolism in critically ill cirrhotic patients: practices of prophylaxis and incidence. Thrombosis 2013;2013:807526.
51. *Koliscak L, Maynor L.* Pharmacologic prophylaxis against venous thromboembolism in hospitalized patients with cirrhosis and associated coagulopathies. Am J Health Syst Pharm 2012;69:658–63.
52. *Lau C, Burd C, Abeles D, Sherman D.* Decision making in venous thromboembolism prophylaxis: Is LWMH being inappropriately withheld from patients admitted with chronic liver disease? Clin Med (Lond) 2015;15:31–4.
53. *Reichert JA, Hlavinka PF, Stolzfus JC.* Risk of hemorrhage in patients with chronic liver disease and coagulopathy receiving pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis. Pharmacotherapy 2014;34: 1043–9.
54. *Villa E, Cammà C, Marietta M i sur.* Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. Gastroenterology 2012;143:1253–60.
55. *Shatzel J, Dulai PS, Harbin D i sur.* Safety and efficacy of pharmacological thromboprophylaxis for hospitalized patients with cirrhosis: a single-center retrospective cohort study. J Thromb Haemost 2015; 13:1245–53.
56. *Gómez Cuervo C, Bisbal Pardo O, Pérez-Jacoiste Asín MA.* Efficacy and safety of the use of heparin as thromboprophylaxis in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res 2013;13:414–9.
57. *Intagliata NM, Henry ZH, Shah N, Lisman T, Caldwell SH, Northup PG.* Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolism in hospitalized cirrhosis patients is not associated with high rates of gastrointestinal bleeding. Liver Int 2014;34:26–32.
58. *Aggarwal A, Puri K, Liangpunsakul S.* Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhotic patients: systematic review. World J Gastroenterol 2014 21;20:5737–45.
59. *Kearon C, O'Donnell M.* Graduated compression stockings to prevent venous thromboembolism in hospital: evidence from patients with acute stroke. Pol Arch Med Wewn 2011;121(1–2):40–3.
60. *Chen WC, Chen YH, Hsu PI, Tsay FW, Chan HH, Cheng JS, Lai KH.* Gastrointestinal hemorrhage in warfarin anticoagulated patients: incidence, risk factor, management, and outcome. Biomed Res Int 2014; 2014:463767.
61. *Lee SJ, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B.* The safety and efficacy of vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis. Int J Cardiol 2015;180:185–91.
62. *Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG, Caldwell SH.* Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. Dig Dis Sci 2016 Jan 2. [Epub ahead of print].
63. *Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM; American College of Chest Physicians.* Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9. izd. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141 Suppl:e24S–43S.
64. *Bechmann LP, Sichau M, Wichert M, Gerken G, Kröger K, Hilgard P.* Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. Liver Int 2011;31:75–82.
65. *Fukazawa K, Lee HT.* Updates on Hepato-Renal Syndrome. J Anesth Clin Res 2013;4:352.
66. *Potze W, Arshad F, Adelmeijer J i sur.* Differential in vitro inhibition of thrombin generation by anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis. PLoS One 2014 Feb 4;9:e88390.
67. *Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, Beddow T, Mullen KD.* Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. Am J Gastroenterol 2003;98:1391–4.
68. *Scherer R, Gille A, Erhard J, Paar D, Kox WJ.* [The effect of substitution with AT III- and PPSB-concentrates in patients with terminal liver insufficiency]. [Article in German]. Anaesthesist 1994;43:178–82.
69. *Rodríguez-Castro KI, Antonello A, Ferrarese A.* Spontaneous bleeding or thrombosis in cirrhosis: What should be feared the most? World J Hepatol 2015;7:1818–27.
70. *Hshieh TT, Kaung A, Hussain S, Curry MP, Sundaram V.* The international normalized ratio does not reflect bleeding risk in esophageal variceal hemorrhage. Saudi J Gastroenterol 2015;21:254–8.
71. *Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, Sassine MP, Seal RF, Roy A.* Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. Liver Transpl 2006;12:117–23.
72. *Saner FH, Gieseler RK, Akız H, Canbay A, Görlinger K.* Delicate balance of bleeding and thrombosis in end-stage liver disease and liver transplantation. Digestion 2013;88:135–44.
73. *Planinsic RM, van der Meer J, Testa G i sur.* Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease. Liver Transpl 2005;11:895–900.
74. *Lodge JP, Jonas S, Jones RM i sur.*; rFVIIa OLT Study Group. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. Liver Transpl 200511:973–9.
75. *Arshad F, Ickx B, van Beem RT i sur.* Prothrombin complex concentrate in the reduction of blood loss during orthotopic liver transplantation: PROTON-trial. BMC Surg 2013;13:22.
76. *Maan R, de Knegt RJ, Veldt BJ.* Management of Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease: Focus on Pharmacotherapeutic Strategies. Drugs 2015 Oct 26. [Epub ahead of print].
77. *Chawla YK, Bodh V.* Portal vein thrombosis. J Clin Exp Hepatol 2015; 5:22–40.
78. *Violi F, Pignatelli P.* Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. N Engl J Med 2012;367:2056.
79. *McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML i sur; TPL102357 Study Group.* Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. N Engl J Med 2007;357:2227–36.
80. *Ikura Y, Osuga T.* Changing common sense: Anti-platelet/coagulation therapy against cirrhosis. World J Hepatol 2015;7:1730–4.

PREPORUKE ZA PERIOPERACIJSKO GLADOVANJE U DJECE

RECOMMENDATIONS FOR PERIOPERATIVE FASTING IN CHILDREN

LJILJANA POPOVIĆ, TATJANA GORANOVIĆ, GORDANA JAKOVLJEVIĆ*

Deskriptori: Perioperacijska skrb – metode; Gladovanje; Uzimanje tekućine; Plućna aspiracija želučanog sadržaja – prevencija; Želučano pražnjenje – fiziologija; Opća anestezija; Vremenski čimbenici; Djeca

Sažetak. Perioperacijsko gladovanje standardni je postupak pripreme bolesnika za kirurške zahvate. Aktualne smjernice za perioperacijsko gladovanje u djece preporučuju pridržavanje upute „2-4-6“, tj. uzimanje bistre tekućine do 2 sata, majčina mlijeka do 4 sata, a ostalih nehumanih mlijeka i krute hrane do 6 sati prije kirurškog zahvata. Oralno uzimanje tekućine dopušteno je u prva 3 poslijeoperacijska sata u većine pedijatrijskih bolesnika. Predugo perioperacijsko gladovanje nije preporučljivo, a može biti i štetno, i za zdravu djecu i za posebne skupine pedijatrijskih bolesnika poput onkoloških. Primjerenim planiranjem operacijskog programa, dobrom koordinacijom anesteziološkog i kirurškog tima te pridržavanjem naputaka iz smjernica mogu se izbjeći neželjeni učinci predugoga perioperacijskoga gladovanja. Iako novija istraživanja upućuju na prednost liberalnijega perioperacijskog pristupa od onog u aktualnim smjernicama u djece, za sada nema dovoljno dokaza za promjenu postojećih preporuka. No, sudeći prema istraživanjima koja se provode, moguće je da će ubrzo biti prikupljeni dokazi u prilog dodatnom skraćivanju vremena perioperacijskoga gladovanja.

Descriptors: Perioperative care – methods; Fasting; Drinking; Respiratory aspiration of gastric contents – prevention and control; Gastric empting – physiology; Anesthesia, general; Time factors; Child

Summary. Perioperative fasting is a standard procedure for the preparation of patients for surgery. The current guidelines for perioperative fasting in children recommend adherence to the instructions, “2-4-6” i.e. taking clear liquids up to 2 hours, breast milk up to 4 hours, and other non-human milk and solids up to 6 hours prior to surgery. Oral fluid intake is allowed within the first 3 postoperative hours in most pediatric patients. Too long perioperative fasting is not recommended, and may be harmful, both for healthy children so for a specific group of pediatric patients such as cancer patients. It is possible to avoid the adverse effects of prolonged perioperative fasting by appropriate planning of operating programs, good coordination of anesthetic and surgical team and compliance to the guidelines. Although recent studies suggest an advantage of more liberal perioperative approach in relation to the current guidelines in children, for now there is no enough evidence to change existing recommendations. However, according to ongoing studies it is possible that soon there will be evidence enough to support additional shortening of perioperative fasting time interval.

Liječ Vjesn 2016;138:282–288

Godina 2016. godina je sedamdesete obljetnice objave članka Curtisa Lestera Mendelsona “The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia”.[1] U citiranom članku objavljenom davne 1946. godine aspiracijski pneumonitis (sinonim Mendelsonov sindrom) povezan je s anestezijom, a njegova prevencija prijeoperacijskim gladovanjem postala je kamenom temeljcem sigurne anesteziološke prakse. Najčešći čimbenici rizika od regurgitacije i plućne aspiracije želučanog sadržaja jesu hitne kirurške intervencije, površna anestezija s neočekivanim odgovorom na stimulaciju i patologija želučano-crijevnog sustava.

Pretjerano nastojanje da se izbjegne komplikacija regurgitacije želučanog sadržaja, ali i neadekvatno planiranje operacijskog programa utječu na nepotrebno dugo trajanje prijeoperacijskoga gladovanja. U svakodnevnoj kliničkoj praksi još se događa da se kirurškim bolesnicima (bez obzira na dob i vrstu kirurškog zahvata) rutinski uskraćuje uzimanje hrane i pića 8 do 12 sati i više prije operacije u općoj anesteziji kako bi se pri uvodu u anesteziju smanjio rizik od regurgitacije želučanog sadržaja i posljedične aspiracijske pneumonije. Međutim, ovaj postupak pripreme, poznat i kao uputa „ništa na usta poslije ponoći“, a koji je još i danas široko uvriježen na mnogim kirurškim odjelima,[2,3] slijedom aktualnih preporuka o prijeoperacijskom gladovanju loša je klinička praksa. Dakle, usprkos činjenici da ni svi kirurški bolesnici nisu jednaki, a ni sve vrste kirurških zahvata ne zahtijevaju jednak način pripreme, svjedoci smo da bolesnici i dalje često slijede tradicionalnu uputu o prijeoperacijskom gladovanju i tako nepotrebno dugo gladuju prije operacije. S obzirom na to da postoje dokazi da skraćeno vrijeme prijeoperacijskoga gladovanja, koje se danas preporučuje, ne povećava rizik od neželjenih događaja,[4] a da produženo vrijeme perioperacijskoga gladovanja povećava rizik od kirurških komplikacija i produžava vrijeme hospitalizacije,[5] upozoravamo na problem nepotrebno dugoga prijeoperacijskoga gladovanja u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

U djece je ovaj problem još izraženiji iz više razloga. Promjene i neusklađenost operacijskog programa čine 30% najčešćih razloga produženoga gladovanja u djece.[6] Djeca dokazano osjećaju neugodu zbog predugoga prijeoperacijskoga gladovanja,[7] no ne mogu na jasan način prepoznati i artikulirati potencijalni nastanak žeđe i gladi.[8] Dodatno postoje i dokazi da su određeni ijatrogeni korektivni postupci,

* **Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje djece, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za dječje bolesti Zagreb,** (izv. prof. dr. sc. Ljiljana Popović, dr. med.), **Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinika za tumore – Centar za maligne bolesti, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku** (dr. sc. Tatjana Goranović, dr. med.), **Zavod za onkologiju i hematologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za dječje bolesti Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku** (doc. dr. sc. Gordana Jakovljević, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. T. Goranović, Klinika za tumore – Centar za maligne bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Ilica 197, 10000 Zagreb, e-mail: tanjagoranovic@hotmail.com

Primljeno 13. travnja 2016., prihvaćeno 29. kolovoza 2016.

poput primjene otopina s glukozom radi korekcije pretpostavljene hipoglikemije, u stanju perioperacijskoga gladovanja u djece i štetni jer dovode do hiperglikemije.[9] Premda je incidencija plućne aspiracije želučanog sadržaja u djece nešto veća nego u odraslih,[10] već duže vrijeme je poznato da je incidencija svakako manja nego što se navodilo u prethodnim istraživanjima iz prošlog stoljeća, na osnovi kojih se tradicionalno inzistira na dugom gladovanju.[11,12,13] Nadalje, bolesnici nakon kirurških zahvata koji ne zahvaćaju gastrointestinalni trakt anegdotalno bolje toleriraju rani poslijeoperacijski unos tekućine i hrane. Međutim, ne postoje smjernice koje definiraju vrijeme ponovnog započinjanja unosa tekućine i hrane nakon takvih kirurških zahvata u odnosu prema onima u kojima je kirurški tretiran gastrointestinalni trakt. Dodatno ne postoje ni precizno definirane preporuke o poslijeoperacijskom postupku nakon jednodnevne kirurgije u djece.

Aktualne smjernice o perioperacijskom gladovanju u djece

Aktualne europske, američke i britanske smjernice ne razlikuju se u definicijama vremenskih intervala za prijeoperacijsko gladovanje u djece i odraslih.[12,14,15] Univerzalno pravilo „2-6“ za odrasle, što označava 2 sata za tekućine i 6 sati za krutu hranu, u djece je dopunjeno i univerzalno prihvaćeno kao „2-4-6“, tj. 2 sata za tekućine, 4 sata za majčino mlijeko i 6 sati za krutu hranu.[12,14,15] Štoviše, u smjernicama se preporučuje poticati i odrasle i djecu na uzimanje bistrih tekućina (voda, bistri sok, čaj i kava bez mlijeka) do 2 sata prije operacije. Ističe se da prolongirano gladovanje znači neprikladnu pripremu za operacijski stres te da je neuzimanje tekućine osobito štetno za osjetljive dobne skupine, starije i djecu.[12] Recentno njemačko prospektivno istraživanje pokazalo je da prolongirano prijeoperacijsko gladovanje u djece mlađe od 36 mjeseci može dovesti do ketoacidoze i niskih vrijednosti glukoze u krvi.[16]

Tekućine

Djeci je dopušteno uzimanje bistre tekućine (voda, sok, čaj) do 2 sata prije rutinskoga kirurškog zahvata. Iako djeca uobičajeno ne piju kavu, zbog preciznosti, a i zbog mogućeg previda u djece koja npr. u adolescentnoj dobi piju kavu, ističemo da se čista kava također smatra bistrom tekućinom i navodi u ovom dijelu preporuka. Nadalje, i čaj ili kava s dodatkom do jedne petine volumena mlijeka (20%) u većini se preporuka smatraju bistrim tekućinama.[12]

Brojna istraživanja govore u prilog davanju bistre tekućine i do 2 sata prije operacije i novorođenčadi, dojenčadi i djeci. Pojedini medicinski centri desetljećima primjenjuju i liberalniji režim prijeoperacijskog unosa tekućine dopuštajući unos tekućine do poziva u operacijsku dvoranu. U retrospektivnoj analizi koja je uključivala 10.015-ero djece u Švedskoj u koje je bio dopušten unos tekućine do poziva u operacijsku dvoranu, plućna se aspiracija dogodila u 3 slučaja (0,03%) pri čemu ni u jednom nije odgođen kirurški zahvat, niti je bila potrebna poslijeoperacijska intenzivna skrb, a ni respiracijska potpora ventilatorom.[17] Zaključak navedenih autora bio je da skraćivanje prijeoperacijskoga gladovanja povećava zadovoljstvo roditelja i djece uz nizak rizik od plućne aspiracije.[17] U recentnome švicarskom prospektivnom istraživanju u kojem su mjereni rezidualni želučani volumen i želučana pH-vrijednost nije bilo statistički značajne razlike između djece koja su uzimala bistru tekućinu 1 sat prije kirurškog zahvata i 2 sata prije njega.[18]

U novorođenčadi i dojenčadi, jednako kao i u starije djece i odraslih, želudac se prazni prvim redom kinetike.[19] U zdrave školske djece želudac se prazni nakon uzimanja bistre tekućine (7 mL/kg, dinamikom svakih 30 minuta sve do 120 minuta) sa srednjim eliminacijskim poluvremenom kraćim od 30 minuta. Istraživanje je evaluirano magnetskom rezonancijom, a zabilježene su i individualne varijacije.[20] Postupkom uzimanja tekućine do 2 sata prije operacije smanjuje se neugoda i osjećaj gladi u djeteta i izbjegava poslijeoperacijska dehidracija u dojenčadi.[21] Dopušteni unos tekućina u perioperacijskom razdoblju u djece ne utječe na želučanu pH-vrijednost,[22] što je dokazano i za pretilu djecu.[23] Metaanalize pokazuju da djeca kojoj je bio dopušten unos tekućina do 2 sata prije kirurškog zahvata nisu imala povećan intraoperacijski volumen želuca u odnosu prema djeci kojoj je unos tekućina bio ograničen do 6 sati prije operacije.[22]

Mlijeko

Majčino je mlijeko sigurno za uzimanje do 4 sata, a ostala mlijeka, nehumana i pripravci (formule), smatraju se krutom hranom i preporuka je da se uzimaju do 6 sati prije kirurškog zahvata. Pića koja se sastoje pretežno od mlijeka treba smatrati krutom hranom. Majčino mlijeko i predominantna formula sa sirutkom brže se prazne od predominantne formule s kazeinom i kravljim mlijekom.[24] Skandinavske smjernice preporučuju gladovanje za majčino mlijeko do 4 sata, ali, za razliku od europskih, američkih i britanskih smjernica, preporučuju gladovanje od 4 sata i za mliječne formule u dojenčadi do 6 mjeseci i manje.[25] Europske, američke i britanske smjernice preporučuju gladovanje od 6 sati za mliječne formule u sve dojenčadi i djece.[12,14,15] U konačnici je preporuka prekinuti hranjenje djece majčinim mlijekom 4 sata prije anestezije i zaustaviti hranjenje mliječnim formulama 4 do 6 sati prije anestezije ovisno o dobi djece i trenutačnim okolnostima.[12]

Kruta hrana

Preporuke za prijeoperacijsko gladovanje ne razlikuju se od onih za odrasle, što znači prestanak hranjenja najmanje 6 sati prije anestezije. Kravlje mlijeko i mlijeko u prahu u velikoj se količini zgrušavaju u želucu i ponašaju kao kruta hrana.[12] U malim količinama nehumano mlijeko (jedna petina ili 20%) može se smatrati tekućinom i sigurnim za primjenu poput bistrih tekućina.[12] Nema jasnih podataka koja se količina tekućina smatra malenom, a koja velikom. Dodatno zbog bojazni u vezi s definiranjem i kontrolom stvarno uzete sigurne male količine nehumanog mlijeka većina preporuka traži da se samo čista kava ili čisti čaj smatraju bistrim tekućinama.[12] Ipak, najnovije objavljeno istraživanje provedeno u zdravih odraslih dobrovoljaca pokazuje da možda nije potrebno toliko strahovati od dodatka mlijeka u kavu.[26] U spomenutom istraživanju mjeren je želučani volumen magnetskom rezonancijom u odraslih dobrovoljaca koji su nakon 6-satnoga gladovanja popili 175 mL čiste kave (standardna šalica kave) ili kave pomiješane s 20% punomasnog mlijeka (37 mL mlijeka plus kava do ukupnog volumena od 175 mL) ili kave pomiješane s 50% punomasnog mlijeka (87 mL mlijeka plus kava do ukupnog volumena od 175 mL). Izmjereni želučani volumen 2 sata nakon ispijanja toplog napitka kave uz dodatak mlijeka bio je čak i manji (17,9 mL za 20% mlijeka; 20,6 mL za 50% mlijeka) u odnosu prema želučanom volumenu 2 sata nakon ispijanja čiste kave (27,8 mL), čime su autori potvrdili svoju hipotezu da ni dodatak 50% mlijeka u šalicu kave ne povećava želučani volumen.[26]

Jedno starije istraživanje u odraslih bolesnika pokazalo je da konzumacijom laganog doručka (prepečeni kruh s maslacem) 2 – 4 sata prije elektivnoga kirurškog zahvata ne dolazi do povećanja želučanog volumena.[27] Novije finsko prospektivno randomizirano istraživanje pokazalo je da skupina djece, koja je dobila nutricijske upute o prijeoperacijskom poticanom unosu krute hrane do 4 sata i tekućine do 2 sata prije kirurškog zahvata tonzilektomije ili adenotonzilektomije, nije imala značajno nižu incidenciju poslijeoperacijske mučnine i povraćanja, ali ju je bolje tolerirala.[28] Intervencijska skupina imala je značajno manju bol u sobi za buđenje i prvi poslijeoperacijski dan.[28] Ta je grupa autora objavila rezultate istraživanja o učinku istog intervencijskog postupka na bodovanje gladovanja i žeđe u djece. Rezultati su pokazali da su djeca i roditelji koji su dobili aktivne nutricijske upute o poticanom unosu krute hrane do 4 sata i tekućine do 2 sata prije tonzilektomije bila manje gladna i žedna od kontrolne skupine.[29] No, usprkos ovim prikazanim rezultatima koji upućuju na određene prednosti liberalizacije prijeoperacijskog unosa krute hrane za sada nema preporuke da se ograničenje za krutu hranu smanji ispod 6 sati.[12]

Slatkiši, žvakaća guma, pušenje u prijeoperacijskom periodu

Preporučuje se da se kirurški zahvat ne odgađa ako bolesnik neposredno prije anestezije žvače žvakaću gumu, konzumira tvrde bombone ili puši.[12] Ove se preporuke odnose na učinak žvakanja žvakaćih guma i pušenja na želučano pražnjenje i ne isključuje opću preporuku o savjetovanju prekida pušenja prije elektivnih kirurških zahvata.[12,30]

U jednome nerandomiziranom istraživanju u kojem su odrasli bolesnici mogli konzumirati žvakaću gumu do ulaska u operacijsku dvoranu nije bilo statističke razlike u želučanom volumenu i želučanoj pH-vrijednosti u odnosu prema kontrolnoj skupini.[31] U istraživanju koje je uključivalo 5 – 17-godišnjake kojima je bilo dopušteno žvakanje žvakaćih guma (sa šećerom ili bez njega) do 30 minuta prije odlaska u operacijsku dvoranu, skupina koja je žvakala žvakaće gume imala je značajni porast i želučanog volumena i želučane pH-vrijednosti u odnosu prema kontrolnoj skupini.[32] Nedavna metaanaliza pokazala je da žvakanje žvakaćih guma dovodi do manjeg porasta želučanog volumena, ali ne i do promjene želučane pH-vrijednosti u odnosu prema skupini ispitanika bez takvih aktivnosti. Zaključak je navedene metaanalize da malo povećanje želučanog volumena klinički ne povećava rizik od plućne aspiracije te podupire preporuku da se elektivni kirurški zahvat ne odgađa zbog žvakaće gume.[33]

Pušenje u odraslih osoba ne izaziva varijacije u želučanom volumenu unutar dva sata.[34] Nema istraživanja o učinku aktivnog pušenja u djece u odnosu prema želučanom pražnjenju. Istraživanje koje se bavilo učinkom karboksihemoglobina na poslijeoperacijske ishode u djece podvrgnute tonzilektomiji pokazalo je da je skupina djece izložena povišenim koncentracijama ugljičnog monoksida iz okoliša (grijanje na ugljen u zatvorenim prostorima, pasivno pušenje) imala više poslijeoperacijskih komplikacija, uključivo i bol, nego neizložena skupina.[35]

Razumno je prihvatiti britanske preporuke koje savjetuju prekinuti konzumaciju žvakaćih guma 2 sata prije kirurškog zahvata u odraslih, a u djece zabraniti žvakanje.[15,36] Naime, poseban je oprez potreban u djece koja imaju naviku zadržati žvakaću gumu ili bombon u ustima bez aktivnog žvakanja, što se fatalno može otkriti tijekom operacije kada takva žvakaća guma ili bombon postane neželjeno strano tijelo u dišnom putu. Svakako je preporučljivo prestati žvakati žvakaću gumu kada se ordinira sedativ i izvaditi ju prije uvoda u anesteziju.[37]

Nove formule prijeoperacijskih napitaka

U bolesnika koji piju samo bistru tekućinu 2 sata prije anestezije ne dolazi do metaboličkih promjena. Jedino konzumiranjem ugljikohidrata izaziva se trenutačni odgovor inzulina te se tom dijetalnom intervencijom strateški izbjegava postprandijalna (reaktivna) hiperglikemija.[12] Naime, poznato je da poslijeoperacijska inzulinska rezistencija s rezultirajućom hiperglikemijom izravno nepovoljno utječe na ishod perioperacijskog liječenja.[38] Prve intervencije u tom smislu bile su intravenski unos glukoze koji dokazano smanjuje inzulinsku rezistenciju,[39,40] a danas imamo dovoljno dokaza da je peroralni unos ugljikohidrata u obliku oralnih otopina do 2 sata prije kirurškog zahvata također siguran intervencijski postupak.

Prijeoperacijsko uzimanje ugljikohidrata, u obliku otopina, pretežno maltodekstrina po sastavu, do 2 sata prije operacije u različitim istraživanjima nije utjecalo na porast želučanoga rezidualnog volumena.[41,42,43,44,45] Temeljem saznanja odraslih bolesnika s dijabetesom, neovisno o tipu, nije utvrđena kontraindikacija za prijeoperacijsko uzimanje ugljikohidrata u obliku oralnih otopina.[12] Ispitivana je sigurnost prijeoperacijske primjene napitaka koji se sastoje od aminokiselina (glutamin) ili peptida (hidrolizirani proteini iz soje) i zaključeno je da je njihova primjena sigurna.[46,47] Skupina koja je uzimala ugljikohidrate (12,5/100 mL) imala je brže želučano pražnjenje u odnosu na skupinu koja je uzimala kombinaciju ugljikohidrata i peptida (12,5/100 mL ugljikohidrata i 3,5/100 mL hidroliziranog proteina iz soje) pa je zaključak da se kombinirane otopine sigurno mogu primijeniti 3 sata prije kirurškog zahvata, dok je sigurni vremenski interval za čiste ugljikohidratne otopine 2 sata.[47]

Potencijalna vrijednost za prijeoperacijsku oralnu primjenu ugljikohidrata u odraslih potvrđena je brojnim istraživanjima. U dosad provedenim kliničkim istraživanjima utvrđeno je da prijeoperacijska oralna primjena ugljikohidrata utječe na održavanje mišićne mase,[48] redukciju poslijeoperacijske mučnine i povraćanja,[49] smanjenje rezistencije na inzulin,[50] manji osjećaj žeđe i gladi,[44] bolji poslijeoperacijski psihosomatski status bolesnika, poboljšanje poslijeoperacijske sistoličke i dijastoličke funkcije srca i višu ejekcijsku funkciju,[45] smanjenje dužine hospitalizacije i brži oporavak funkcije crijeva.[51] Međutim, rezultati recentne metaanalize upućuju na određena metodološka ograničenja u većini provedenih istraživanja koja mogu pridonijeti sustavnoj pogrešci u zaključivanju prednosti za ovu primijenjenu dijetalnu intervenciju.[52] Prijeoperacijsko davanje ugljikohidrata, prema rezultatima ove metaanalize koja je uključila 27 istraživanja na odraslim bolesnicima za elektivne kirurške zahvate (elektivne abdominalne operacije (18), ortopedske zahvate (4), kardijalna kirurgija (4), tiroidektomija (1)) pokazalo je malo smanjenje duljine boravka u bolnici u usporedbi s placebom ili standardnim prijeoperacijskim gladovanjem.[52] Dodatno je pokazano da prijeoperacijska primjena ugljikohidrata nije ni povećala ni smanjila poslijeoperacijske komplikacije u usporedbi s placebom.[52]

U dječjoj populaciji nisu provedena istraživanja o sigurnosti i potencijalnim prednostima prijeoperacijski primijenjenih oralnih ugljikohidrata, a i temeljem prethodno navedenih istraživanja u odraslih nema preporuka za njihovu primjenu u djece.

U novoobjavljenom ispitivanju prijeoperacijske primjene ugljikohidratnog napitka u djece procijenjen je sadržaj želučanog volumena ultrazvučnim mjerenjem antralnog područja želuca.[53] Autori su mjerili antralno područje u djece koja su dobila ugljikohidratni napitak prema preporuci europskih smjernica 2 sata prije operacije (15 mL/kg u djece mlađe od 3 godine i 10 mL/kg u djece starije od 3 godine). Antralno područje u tako pripremljene djece bilo je prije uvoda u anesteziju znatno manje nego u periodu prije uzimanja napitka. Zaključeno je da primjena otopine ugljikohidrata 2 sata prije anestezije smanjuje želučani volumen i ne uzrokuje teže komplikacije u djece. U istraživanju je potvrđeno i zadovoljstvo djece i roditelja prijeoperacijskom primjenom oralnih ugljikohidrata u obliku napitaka.[53]

U nedostatku dodatnih dokaza o sigurnosti i potencijalnim prednostima prijeoperacijski primijenjenih oralnih ugljikohidrata, a i temeljem prethodno navedenih istraživanja u odraslih, nema nacionalnih i internacionalnih preporuka za njihovu primjenu u djece. Daljnja ispitivanja trebala bi evaluirati i druge prednosti ugljikohidratnih napitaka u prijeoperacijskoj pripremi djece (pitanje dehidracije, poslijeoperacijskog oporavka i sl.).

Profilaktična medikacija

U odrasloj populaciji, osim za trudnice, ne postoji općeprihvatljiva preporuka za rutinsku uporabu metoklopramida, antacida, antagonista histaminskih H_2-receptora i inhibitora protonske pumpe radi prevencije plućne aspiracije, pa tako ni u djece.[12]

Posebnosti u djece

Bolesnici s odgođenim želučanim pražnjenjem specifično su osjetljiva populacija s povećanim rizikom od regurgitacije i plućne aspiracije u odraslih, pa tako i u djece. Najnovija istraživanja evaluiraju potencijalnu vrijednost ultrazvuka i magnetske rezonancije u procjeni prijeoperacijskoga želučanog sadržaja u odraslih[26,54,55] i djece.[20,53,56]

Traumatizam

Klinička iskustva pokazuju da traumatizirane osobe zbog utjecaja simpatikusa treba tretirati kao bolesnike punog želuca neovisno o terminu posljednjeg obroka. Opioidna analgezija također usporava želučano pražnjenje. Svakako, želučani je sadržaj povezan i s vremenskim intervalom između posljednjeg obroka i traume, ali pokazuje bitnu povezanost i s prirodom i s veličinom traume, a često zbog stresnih okolnosti nije moguće sa sigurnošću dobiti točan anamnestički podatak o dužini gladovanja i vrsti posljednjeg obroka.[57]

Velik dio manjih kirurških zahvata u djece na hitnim odjelima obavlja se u sedaciji. Dostupna literatura ne donosi dovoljno dokaza da prijeoperacijsko gladovanje smanjuje incidenciju neželjenih događaja u djece ako se zahvat obavlja u umjerenoj ili dubokoj sedaciji.[58,59,60] Kanadska istraživanja pokazuju da se liječnici u slučaju sedacije za hitne kirurške zahvate u djece ponašaju različito (ovisno o osobnome kliničkom iskustvu u procjeni rizika i protokolu ustanove), ali da se općenito striktno ne pridržavaju restriktivnih preporuka o prijeoperacijskom gladovanju.[61]

Bolesnici s gastroezofagealnim refluksom

Ukupno želučano pražnjenje usporeno je u 10 – 33% odraslih bolesnika s gastroezofagealnim refluksom,[62] ali preporuke za vremenske intervale prijeoperacijskog zaustavljanja hranjenja ne razlikuju se od onih za ostale odrasle populacije.[12] Istraživanje o brzini želučanog pražnjenja u male djece pokazalo je da brzina pražnjenja ne ovisi o prisutnome gastroezofagealnom refluksu, dobi niti o spolu, već o vrsti mlijeka koje su konzumirala.[24] Novija istraživanja pokazuju da je želučano pražnjenje kravljeg mlijeka jednako u djece s gastroezofagealnim refluksom i u zdrave djece.[63,64] U nedostatku drugih dokaza preporučuje se isti postupak prijeoperacijskoga gladovanja kao u zdrave djece.[36]

Bolesnici s dijabetesom

Gotovo polovica odraslih bolesnika s dijabetesom ima dokazano usporeno želučano pražnjenje,[65] ali vremenski intervali za prestanak hranjenja ne razlikuju se od onih u ostale odrasle populacije. Nekoliko je autora zaključilo da u djece dijabetičara autonomna neuropatija nije etiološki čimbenik gastrointestinalnih poremećaja.[66,67] Umjerena i blaga hiperglikemija ne dovodi do poremećaja gastrointestinalnog motiliteta u djece[66] iako je trajanje šećerne bolesti u pozitivnoj korelaciji s usporenim želučanim pražnjenjem u djece.[68] Doduše, abnormalnosti elektrogastrografije u djece s dijabetesom mogu se uočiti u ranoj fazi dijabetesa i povezati s akutnom hiperglikemijom, ali u razdoblju trogodišnjeg praćenja u jednom istraživanju te promjene nisu bile konzistentne, niti su se u konačnici mogle povezati s glikoziliranim hemoglobinom kao mjerom kontrole bolesti.[67] Ipak, u nedostatku čvrstih dokaza, a uzimajući u obzir da je dijabetes složeno stanje, preporuka je individualno postupati s dijabetičnim djetetom posebice ako postoji dokazana autonomna neuropatija u djece.[36]

Adipozni bolesnici

Rezultati provedenog istraživanja na adipoznim bolesnicima različite dobi pokazuju da se motilitet želuca mijenja pri čemu se promjene javljaju u pretilih u preadolescentnoj dobi i pogoršavaju u pretilih u odrasloj dobi za razliku od pretile male djece koja imaju jednaki motilitet želuca kao i nepretila mala djeca.[69] Dodatno je zanimljiv podatak da u usporedbi dispeptična djeca imaju značajno sporije želučano pražnjenje od pretile djece.[70] Iako se u preporukama za prijeoperacijsko gladovanje prepoznaje problem odgođenoga želučanog pražnjenja u pretilih odraslih bolesnika, ne navode se posebne preporuke, već se preporučuje protokol prijeoperacijskoga gladovanja kao u ostale odrasle populacije.[12] Slično tomu ili nema posebnih preporuka za pretilu djecu (Smith, 2011)[12] ili se preporučuje isti postupak kao u nepretile djece.[36] Prema jednom američkom istraživanju, 27% djece obrađeno u dnevnoj kirurgiji bilo je prekomjerno teško ili pretilo. Rezultati istraživanja pokazuju da se prekomjerno teškoj ili pretiloj djeci u pripremi za dnevnu kirurgiju smije dopustiti uzimanje bistrih tekućina do 2 sata prije operacije, jer je njihov želučani volumen ostao jednako malen kao u kontrolnoj skupini normalno teške djece (prosječno izmjeren želučani volumen korigiran za idealnu tjelesnu masu iznosio je 1 mL/kg).[23]

Onkološki bolesnici

Pri razmatranju perioperacijskoga gladovanja djece s tumorima susrećemo se s dva potencijalna problema. To je problem malnutricije i metaboličke disfunkcije u onkoloških bolesnika te problem perioperacijskoga gladovanja u djece. Na žalost, ima vrlo malo literaturnih podataka i ciljanih uputa o provođenju perioperacijskoga gladovanja u djece s tumorskim bolestima.[71]

Općenito, u djece zbog brzog protoka tekućine gladovanje može dovesti do dehidracije i perioperacijske hipotenzije. Metabolički poremećaj, elektrolitski disbalans i hipoglikemija daljnje su potencijalne komplikacije perioperacijskoga gladovanja u djece male životne dobi.[72]

Malnutricija je čest problem u bolesnika s teškim i kroničnim bolestima, a tu su s najvećom prevalencijom zastupljeni bolesnici s malignim tumorima.[73] Metabolička disfunkcija koja se javlja u sklopu kaheksije uzrokovane tumorom utječe na morbiditet i mortalitet tih bolesnika.[74] Malnutricija povećava učestalost poslijeoperacijskih komplikacija u tih bolesnika, a otežava i zarašćivanje rana.[73] S obzirom na to da dugotrajno perioperacijsko gladovanje loše utječe na postoperativni oporavak, osobito u kahektičnih bolesnika, vrijedi pravilo da perioperacijsko gladovanje treba minimalizirati i da gladovanje s početkom od ponoći nije potrebno u većini slučajeva kod kojih se planira elektivni kirurški zahvat. Visoki stupanj preporuke danas ima dvosatno prijeoperacijsko gladovanje nakon unosa čiste tekućine.[75]

To osobito vrijedi za tumorske bolesnike koji su u većini slučajeva pothranjeni te kod kojih treba izbjegavati nepotrebno dugo perioperacijsko gladovanje, kao i posljedičnu poslijeoperacijsku inzulinsku rezistenciju. To se može izbjeći prijeoperacijskim intravenskim ili peroralnim ugljikohidratnim otopinama.[76]

Prijeoperacijsko peroralno davanje ugljikohidratnih otopina do 2 sata prije elektivnoga kirurškog zahvata znatno smanjuje osjećaj gladi i žeđe te također smanjuje inzulinsku rezistenciju.[77] Smatra se da je u tumorskih bolesnika koji su pothranjeni izuzetno važna perioperacijska nutritivna potpora.[78] Ta je potpora u kirurških i vrlo teških bolesnika znatno napredovala od 1936. godine kada je Studley dokazao direktnu vezu između prijeoperacijskoga gubitka na tjelesnoj težini i poslijeoperacijskog mortaliteta.[79] Naime, bolesnici koji su izgubili > 20% od svoje nekadašnje težine imaju 8 puta veći poslijeoperacijski mortalitet.[80] Iz velikog broja kliničkih studija i preporuka relevantnih institucija proizlazi da nutritivnu perioperacijsku potporu trebaju dobiti onkološki bolesnici koji su srednje do teško pothranjeni i u kojih se očekuje da neće moći zadovoljiti svoje prehrambene potrebe najmanje 7 – 14 dana.[78] Zbog toga bi svi tumorski bolesnici prije kirurškog zahvata trebali proći procjenu nutritivnog statusa da bi se ocijenili stupanj pothranjenosti i potreba za perioperacijskom nutritivnom potporom.[81] Preferira se enteralna prehrana, a parenteralna prehrana u njih se primjenjuje ako je nemoguće hranjenje enteralnim putem, odnosno pri oštećenju crijeva. Također se preporučuje rani poslijeoperacijski početak enteralnog hranjenja uz praćenje glikemijskog statusa.[78]

Poslijeoperacijsko uzimanje tekućine i hrane

Oralno uzimanje tekućine dopušteno je u prva 3 poslijeoperacijska sata u većine pedijatrijskih bolesnika.[12] U ovom dijelu smjernica postoje proturječne preporuke: od suzdržavanja od oralnog uzimanja tekućine prije otpusta iz bolnice, u slučaju dnevne kirurgije, do nerestriktivnog postupanja i dopuštanja unosa tekućine i hrane po želji roditelja i djece. Temelj proturječnosti je u rezultatima istraživanja. Neki autori navode da suzdržavanje od oralnog unosa tekućine prije otpusta djece u dnevnoj kirurgiji smanjuje učestalost povraćanja.[82,83] Drugi autori iznose rezultate istraživanja prema kojima ne postoji povezanost poslijeoperacijske mučnine i povraćanja s ranim uzimanjem tekućina poslijeoperacijski.[84] Čini se razumnim dopustiti djeci piti i jesti po želji kada su potpuno budna ako nema drugih medicinskih ili kirurških kontraindikacija, ali ne i inzistirati na oralnom uzimanju hrane i tekućine prije otpusta u dnevnoj kirurgiji.[12,15,36] Preporuka je prvo ponuditi bistre tekućine ili majčino mlijeko, a potom drugu hranu.[36] U slučaju specifičnih kirurških zahvata započinjanje hranjenja definirano je bolničkim protokolom i individualnom kliničkom procjenom. Rano enteralno intragastrično hranjenje majčinim mlijekom dobro se tolerira i u novorođenčadi nakon intestinalnih anastomoza.[85]

Zaključak

Nedostatak adekvatnog povezivanja istraživača u brojnim studijama o perioperacijskom gladovanju djece razlogom je još nedovoljno jednoznačnih preporuka povezanih s navedenim problemom.

Uza sve navedene naputke i primjereno planiranje operacijskog programa dobra koordinacija anesteziološkog i kirurškog tima te ostaloga medicinskog osoblja od neupitne je vrijednosti u doprinosu skraćenju perioperacijskoga gladovanja u djece i posljedično svih neželjenih nuspojava. Odluka liječnika uvijek je povezana s postojećim uvjetima i protokolom u bolnici, bolesničkim okružjem i željama te kliničkim iskustvom i znanjem svih zdravstvenih djelatnika. Željeli bismo da ove preporuke pomognu svim liječnicima uključenim u pripremu djece za kirurške zahvate u njihovoj svakodnevnoj kliničkoj praksi i njihovu nastojanju da promiču znanstveno i stručno utemeljene promjene te unapređuju kvalitetu liječenja malih bolesnika.

LITERATURA

1. *Mendelson CL.* The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. Am J Obstetr Gynecol 1946;52:191–205.
2. *Crenshaw JT, Winslow EH.* Preoperative fasting: old habits die hard. Am J Nurs 2002;102:36–44.
3. *Gebremedhn EG, Nagaratnam VB.* Audit on preoperative fasting of elective surgical patients in an African academic medical center. World J Surg 2014;38:2200–4.
4. *Brady M, Kinn S, Stuart P.* Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. Cochrane Database Syst Rev 2003;(4): CD004423.
5. *de Amorim AC, Costa MD, Nunes FL, da Silva Mda G, de Souza Leão C, Gadelha PC.* Nutritional status and perioperative fasting time versus complications and hospital stay of surgical patients. Nutr Hosp 2015; 32:878–87.
6. *Arun BG, Korula G.* Preoperative fasting in children: An audit and its implications in a tertiary care hospital. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2013;29:88–91.
7. *Engelhardt T, Wilson G, Horne L, Weiss M, Schmitz A.* Are you hungry? Are you thirsty? – fasting times in elective outpatient pediatric patients. Paediatr Anaesth 2011;21:964–8.
8. *Buehrer S, Hanke U, Klaghofer R, Fruehauf M, Weiss M, Schmitz A.* Hunger and thirst numeric rating scales are not valid estimates for gastric content volumes: a prospective investigation in healthy children. Paediatr Anaesth 2014;24:309–15.
9. *Adenekan AT.* Perioperative blood glucose in a paediatric daycase facility: effects of fasting and maintenance fluid. Afr J Paediatr Surg 2014; 11:317–22.
10. *Sakai T, Planinsic RM, Quinlan JJ, Handley LJ, Kim TY, Hilmi IA.* The incidence and outcome of perioperative pulmonary aspiration in a university hospital: a 4-year retrospective analysis. Anesth Analg 2006; 103:941–7.
11. *Flick RP, Schears GJ, Warner MA.* Aspiration in pediatric anesthesia: is there a higher incidence compared with adults? Curr Opin Anaesthesiol 2002;15:323–7.
12. *Smith I, Kranke P, Murat I i sur.* Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2011;28:556–69.
13. *Walker RW.* Pulmonary aspiration in pediatric anesthetic practice in the UK: a prospective survey of specialist pediatric centers over a one-year period. Paediatr Anaesth 2013;23:702–11.
14. *American Society of Anesthesiologists Committee.* Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce

the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. Anesthesiology 2011;114:495–511.
15. *AAGBI Safety Guidelines: Pre-operative Assessment and Patient Preparation, The Role of the Anaesthetist.* The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. January 2010. Dostupno na: https://www.aagbi.org/sites/default/files/preop2010.pdf. Pristupljeno: 8. 2. 2016.
16. *Dennhardt N, Beck C, Huber D i sur.* Impact of preoperative fasting times on blood glucose concentration, ketone bodies and acid-base balance in children younger than 36 months: A prospective observational study. Eur J Anaesthesiol 2015;32:857–61.
17. *Andersson H, Zarén B, Frykholm P.* Low incidence of pulmonary aspiration in children allowed intake of clear fluids until called to the operating suite. Paediatr Anaesth 2015;25:770–7.
18. *Schmidt AR, Buehler P, Seglias L i sur.* Gastric pH and residual volume after 1 and 2 h fasting time for clear fluids in children. Br J Anaesth 2015;114:477–82.
19. *Litman RS, Wu CL, Quinlivan JK.* Gastric volume and pH in infants fed clear liquids and breast milk prior to surgery. Anesth Analg 1994; 79:482–5.
20. *Schmitz A, Kellenberger CJ, Liamahi R, Studhalter M, Weiss M.* Gastric emptying after overnight fasting and clear fluid intake: a prospective investigation using serial magnetic resonance imaging in healthy children. Br J Anaesth 2011;107:425–9.
21. *Nicolson SC, Schreiner MS.* Feed the babies. Anesth Analg 1994; 79:407–9.
22. *Brady M, Kinn S, Ness V, O'Rourke K, Randhawa N, Stuart P.* Preoperative fasting for preventing perioperative complications in children Cochrane Database Syst Rev 2009;(4):CD005285.
23. *Cook-Sather SD, Gallagher PR, Kruge LE i sur.* Overweight/obesity and gastric fluid characteristics in pediatric day surgery: implications for fasting guidelines and pulmonary aspiration risk. Anesth Analg 2009;109:727–36.
24. *Billeaud C, Guillet J, Sandler B.* Gastric emptying in infants with or without gastro-oesophageal reflux according to the type of milk. Eur J Clin Nutr 1990;44:577–83.
25. *Søreide E, Eriksson LI, Hirlekar G i sur.* Pre-operative fasting guidelines: an update. Acta Anaesthesiol Scand 2005;49:1041–7.
26. *Larsen B, Larsen LP, Sivesgaard K, Juul S.* Black or white coffee before anaesthesia? Gastric volume measured by MRI: A randomised crossover trial. Eur J Anaesthesiol 2016 Mar 31. [Epub ahead of print.]
27. *Miller M, Wishart HY, Nimmo WS.* Gastric contents at induction of anaesthesia. Is a 4-hour fast necessary? Br J Anaesth 1983;55:1185–8.
28. *Klemetti S, Kinnunen I, Suominen T i sur.* The effect of preoperative fasting on postoperative pain, nausea and vomiting in pediatric ambulatory tonsillectomy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2009;73:263–73.
29. *Klemetti S, Kinnunen I, Suominen T i sur.* The effect of preoperative fasting on postoperative thirst, hunger and oral intake in paediatric ambulatory tonsillectomy. Clin Nurs 2010;19:341–50.
30. *De Hert S, Imberger G, Carlisle J i sur.* Preoperative evaluation of the adult patient undergoing non-cardiac surgery: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2011;28: 684–722.
31. *Dubin SA, Jense HG, McCranie JM, Zubar V.* Sugarless gum chewing before surgery does not increase gastric fluid volume or acidity. Can J Anaesth 1994;41:603–6.
32. *Schoenfelder RC, Ponnamma CM, Freyle D, Wang SM, Kain ZN.* Residual gastric fluid volume and chewing gum before surgery. Anesth Analg 2006;102:415–7.
33. *Ouanes JP, Bicket MC, Togioka B, Tomas VG, Wu CL, Murphy JD.* The role of perioperative chewing gum on gastric fluid volume and gastric pH: a meta-analysis. J Clin Anesth 2015;27:146–52.
34. *Lazaar S, Boselli E, Chassard D, Allaouchiche B, Bouvet L.* Effect of acute cigarette smoking on gastric contents in regular smoker volunteers. A prospective randomized cross-over study. Br J Anaesth 2015; 115:590–4.
35. *Koyuncu O, Turhanoglu S, Tuzcu K i sur.* Effect of carboxyhemoglobin on postoperative complications and pain in pediatric tonsillectomy patients. Paediatr Anaesth 2015;25:247–52.
36. *Royal College of Nursing.* Perioperative fasting in adults and children. An RCN guideline for the multidisciplinary team. London: RCN; 2005, str. 161–70.
37. *Poulton TJ.* Gum chewing during pre-anesthetic fasting. Paediatr Anaesth 2012;22:288–96.
38. *Van den Berghe GH.* Role of intravenous insulin therapy in critically ill patients. Endocr Pract 2004;10 Suppl 2:17–20.
39. *Ljungqvist O, Thorell A, Gutniak M, Häggmark T, Efendic S.* Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance. J Am Coll Surg 1994;178:329–36.
40. *Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A.* Insulin resistance and elective surgery. Surgery 2000;128:757–60.
41. *Nygren J, Thorell A, Jacobsson H i sur.* Preoperative gastric emptying. Effects of anxiety and oral carbohydrate administration. Ann Surg 1995;222:728–34.
42. *Breuer JP, von Dossow V, von Heymann C i sur.* Preoperative oral carbohydrate administration to ASA III-IV patients undergoing elective cardiac surgery. Anesth Analg 2006;103:1099–108.
43. *Järvelä K, Maaranen P, Sisto T.* Pre-operative oral carbohydrate treatment before coronary artery bypass surgery. Acta Anaesthesiol Scand 2008;52:793–7.
44. *Taniguchi H, Sasaki T, Fujita H i sur.* Preoperative fluid and electrolyte management with oral rehydration therapy. J Anesth 2009;23:222–9.
45. *Kaska M, Grosmanová T, Havel E i sur.* The impact and safety of preoperative oral or intravenous carbohydrate administration versus fasting in colorectal surgery–a randomized controlled trial. Wien Klin Wochenschr 2010;122:23–30.
46. *Henriksen MG, Hessov I, Dela F, Hansen HV, Haraldsted V, Rodt SA.* Effects of preoperative oral carbohydrates and peptides on postoperative endocrine response, mobilization, nutrition and muscle function in abdominal surgery. Acta Anaesthesiol Scand 2003;47:191–9.
47. *Lobo DN, Hendry PO, Rodrigues G i sur.* Gastric emptying of three liquid oral preoperative metabolic preconditioning regimens measured by magnetic resonance imaging in healthy adult volunteers: a randomised double-blind, crossover study. Clin Nutr 2009;28:636–41.
48. *Yuill KA, Richardson RA, Davidson HI, Garden OJ, Parks RW.* The administration of an oral carbohydrate-containing fluid prior to major elective upper-gastrointestinal surgery preserves skeletal muscle mass postoperatively–a randomised clinical trial. Clin Nutr 2005;24:32–7.
49. *Hausel J, Nygren J, Thorell A, Lagerkranser M, Ljungqvist O.* Randomized clinical trial of the effects of oral preoperative carbohydrates on postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg 2005;92:415–21.
50. *Faria MS, de Aguilar-Nascimento JE, Pimenta OS, Alvarenga LC Jr, Dock-Nascimento DB, Slhessarenko N.* Preoperative fasting of 2 hours minimizes insulin resistance and organic response to trauma after video-cholecystectomy: a randomized, controlled, clinical trial. World J Surg 2009;33:1158–64.
51. *Noblett SE, Watson DS, Huong H, Davison B, Hainsworth PJ, Horgan AF.* Pre-operative oral carbohydrate loading in colorectal surgery: a randomized controlled trial. Colorectal Dis 2006;8:563–9.
52. *Smith MD, McCall J, Plank L, Herbison GP, Soop M, Nygren J.* Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery. Cochrane Database Syst Rev 2014;8:CD009161.
53. *Song IK, Kim HJ, Lee JH, Kim EH, Kim JT, Kim HS.* Ultrasound assessment of gastric volume in children after drinking carbohydrate-containing fluids. Br J Anaesth 2016;116:513–7.
54. *Perlas A, Mitsakakis N, Liu L i sur.* Validation of a mathematical model for ultrasound assessment of gastric volume by gastroscopic examination. Anesth Analg 2013;116:357–63.
55. *Muresan C, Surdea Blaga T, Muresan L, Dumitrascu DL.* Abdominal Ultrasound for the Evaluation of Gastric Emptying Revisited. J Gastrointestin Liver Dis 2015;24:329–38.
56. *Spencer AO, Walker AM, Yeung AK i sur.* Ultrasound assessment of gastric volume in the fasted pediatric patient undergoing upper gastrointestinal endoscopy: development of a predictive model using endoscopically suctioned volumes. Paediatr Anaesth 2015;25:301–8.
57. *Bricker SR, McLuckie A, Nightingale DA.* Gastric aspirates after trauma in children. Anaesthesia 1989;44:721–4.
58. *Ingebo KR, Rayhorn NJ, Hecht RM, Shelton MT, Silber GH, Shub MD.* Sedation in children: adequacy of two-hour fasting. J Pediatr 1997; 131:155–8.
59. *Agrawal D, Manzi SF, Gupta R, Krauss B.* Preprocedural fasting state and adverse events in children undergoing procedural sedation and analgesia in a pediatric emergency department. Ann Emerg Med 2003; 42:636–46.
60. *Molina JA, Lobo CA, Goh HK, Seow E, Heng BH.* Review of studies and guidelines on fasting and procedural sedation at the emergency department. Int J Evid Based Healthc 2010;8:75–8.
61. *Bhatt M, Currie GR, Auld MC, Johnson DW.* Current practice and tolerance for risk in performing procedural sedation and analgesia on children who have not met fasting guidelines: a Canadian survey using a stated preference discrete choice experiment. Acad Emerg Med 2010; 17:1207–15.
62. *Emerenziani S, Sifrim D.* Gastroesophageal reflux and gastric emptying, revisited. Curr Gastroenterol Rep 2005;7:190–5.
63. *Argon M, Duygun U, Daglioz G, Omür O, Demir E, Aydogdu S.* Relationship between gastric emptying and gastroesophageal reflux in infants and children. Clin Nucl Med 2006;31:262–5.
64. *Knatten CK, Avitsland TL, Medhus AW i sur.* Gastric emptying in children with gastroesophageal reflux and in healthy children. J Pediatr Surg 2013;48:1856–61.
65. *Horowitz M, O'Donovan D, Jones KL, Feinle C, Rayner CK, Samsom M.* Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment. Diabet Med 2002;19:177–94.

66. *Vazeou A, Papadopoulou A, Papadimitriou A, Kitsou E, Stathatos M, Bartsocas CS.* Autonomic neuropathy and gastrointestinal motility disorders in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;38:61–5.
67. *Posfay-Barbe KM, Lindley KJ, Schwitzgebel VM, Belli DC, Schäppi MG.* Electrogastrography abnormalities appear early in children with diabetes type 1. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011;23:881–5.
68. *Ersoy B, Sayit E, Can S, Urk V, Batok D, Polat M.* Gastric emptying of solids and its relationship with microalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Diabetes 2013;5:319–24.
69. *Di Ciaula A, Wang DQ, Portincasa P.* Gallbladder and gastric motility in obese newborns, pre-adolescents and adults. J Gastroenterol Hepatol 2012;27:1298–305.
70. *Hoffman I, Tack J.* Assessment of gastric motor function in childhood functional dyspepsia and obesity. Neurogastroenterol Motil 2012;24: 108–12.
71. *Nguyen-Lu N, Gupta A, Majumder A.* „Food for Thought“ closing the audit loop on perioperative fasting in adult and paediatric cancer patients: 1AP5-8. Eur J Anesthesiol 2012;29:17.
72. *Pollach G, Kapenda R, Anusa B, Waluza E, Namboya F.* Excessive fasting times: still an underaddressed challenge for African pediatrics and anesthesia? Pediatric Health, Medicine and Therapeutics 2014;5:9–13.
73. *Bozzetti F.* Rationale and Indications for Preoperative Feedings of Malnourished Surgical Cancer Patients. Nutrition 2002;18:953–9.
74. *Petruzzelli M, Wagner EF.* Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia. Genes Dev 2016;30:489–501.
75. *Lambert E, Carey S.* Practice Guideline Recommendations on Perioperative Fasting: A Systematic Review. JPEN J Parenter Enteral Nutr January 9, 2015 0148607114567713. [Epub ahead of print.]
76. *Soop M, Nygren J, Myrenfors P, Thorell A, Ljungqvist O.* Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab 280:E576–E583, 2001.
77. *Protic A, Tokmadzic VS, Sustic A.* Oral carbohydrate treatment before surgery. Eur J Anaesthesiol 2012;29:259–260.
78. *Huhmann MB, August DA.* Perioperative Nutrition Support in Cancer Patients. Nutr Clin Pract 2012;27:586–92.
79. *Abunnaja S, Cuviello A, Sanchez JA.* Enteral and Parenteral Nutrition in Perioperative Period: State of the Art. Nutrients 2013;5:608–23.
80. *Studley H.* Percentage of weight loss. JAMA 1936;106:458–60.
81. *Bauer J, Capra S, Ferguson M.* Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. Eur J Clin Nutr 2002;56:779–85.
82. *Schreiner MS, Nicolson SC.* Pediatric ambulatory anesthesia: NPO–before or after surgery? J Clin Anesth 1995;7:589–96.
83. *Kearney R, Mack C, Entwistle L.* Withholding oral fluids from children undergoing day surgery reduces vomiting. Paediatr Anaesth 1998;8: 331–6.
84. *Radke OC, Biedler A, Kolodzie K, Cakmakkaya OS, Silomon M, Apfel CC.* The effect of postoperative fasting on vomiting in children and their assessment of pain. Paediatr Anaesth 2009;19:494–9.
85. *Ekingen G, Ceran C, Guvenc BH, Tuzlaci A, Kahraman H.* Early enteral feeding in newborn surgical patients. Nutrition 2005;21:142–6.

* * *

Vijesti
News

Hrvatsko društvo za hipertenziju
Hrvatskoga liječničkog zbora
pod pokroviteljstvom
Europskog društva za hipertenziju
organizira

Kongres o hipertenziji
s međunarodnim učešćem
i
Simpozij medicinskih sestara i tehničara u hipertenziji
u Poreču, hotel Valamar Diamant, od 30. 3. do 2. 4. 2017. godine
i
postkongresni međunarodni simpozij
„Age and gender factors in hypertension“
u suradnji s *Menarini Foundation*
u Dubrovniku, tvrđava Revelin, od 20. – 22. 4. 2017. godine

Dodatne obavijesti na www.hdh.hr

HEPATITIS E U HRVATSKOJ – SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE

HEPATITIS E IN CROATIA – GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT

OKTAVIJA ĐAKOVIĆ RODE, LORENA JEMERŠIĆ, ADRIANA VINCE*

Deskriptori: Hepatitis E – epidemiologija, virologija, dijagnoza, liječenje; Virus hepatitisa E – genetika, patogenost, imunologija, izolacija; Virusna antitijela – imunologija, u krvi; Imunoglobulin G – u krvi; Imunoglobulin M – u krvi; Virusna RNK – u krvi; Zoonoze – virologija, prijenos; Hrvatska – epidemiologija; Smjernice

Sažetak. Hepatitisu E pridaje se velika pozornost kao emergentnoj zoonozi koja se pojavljuje diljem svijeta. Kliničke slike variraju od teških fulminantnih oblika u nerazvijenim zemljama do blažih, dijagnostički neprepoznatih hepatitisa u razvijenima. Sve se češće opisuje kronični hepatitis E u osoba s transplantiranim solidnim organima i HIV-bolesti. Dijagnoza hepatitisa E postavlja se određivanjem protutijela anti-HEV-IgM i IgG uz potvrdni Western blot te dokazivanjem HEV RNK. U Hrvatskoj je prvi slučaj autohtone bolesti dokazan 2012. godine uzrokovan HEV-om genotipa 3 (HEV-3). Prikazujemo suvremene spoznaje o hepatitisu E, nadopunjene vlastitim rezultatima testiranja u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu te smjernice za dijagnostiku i liječenje imunokompetentnih i imunokompromitiranih osoba. Od 2011. do 2014. godine HEV je testiran u 1107 bolesnika, a anti-HEV-protutijela imalo je njih 117 (10,6%). Akutna HEV-infekcija dijagnosticirana je u 25 (2,3%) bolesnika. S obzirom na utvrđenu prevalenciju protutijela, zaključujemo da HEV-dijagnostika treba biti dio dijagnostičkog panela za bolesnike s povišenim aminotransferazama.

Descriptors: Hepatitis E – epidemiology, virology, diagnosis, therapy; Hepatitis E virus – genetics, pathogenicity, immnunology, isolation and purification; Antibodies, viral – immunology, blood; Immunoglobulin G – blood; Immunoglobulin M – blood; RNA, viral – blood; Zoonoses – virology, transmission; Croatia – epidemiology; Practice guidelines as topic

Summary. Hepatitis E is attributed great attention as an emerging worldwide-distributed zoonosis. The clinical presentation varies from severe fulminant in underdeveloped to milder forms of diagnostically unrecognized hepatitis cases in developed countries. Chronic hepatitis E is more often described in subjects with transplanted solid organs and HIV disease. The diagnosis of hepatitis E is established by determination of anti-HEV IgM and IgG with Western blot confirmation and detection of HEV RNA. In Croatia, the first case of indigenous disease caused by HEV genotype 3 (HEV-3) was detected in 2012. In this paper we present current knowledge on hepatitis E supplemented by own results obtained at the University Hospital for Infectious Diseases in Zagreb and guidelines for diagnosis and treatment of immunocompetent and immunocompromised individuals. In the period from 2011-2014, HEV was tested in 1107 patients, of whom 117 (10.6%) had anti-HEV antibodies. Acute HEV infection was diagnosed in 25 (2.3%) patients. Considering the prevalence of antibodies we can conclude that HEV diagnostics should be included in the diagnostic panel for patients with elevated aminotransferases.

Liječ Vjesn 2016;138:289–296

Hepatitis E se u Europi, pa tako i u Hrvatskoj, donedavno smatrao samo uvezenom bolesti od koje su obolijevali putnici zaraženi tijekom boravka u područjima poznatim kao hiperendemska za hepatitis E (HE). Suvremene spoznaje pokazuju da se HE kao autohtona bolest pojavljuje diljem svijeta, i u zemljama u razvoju i u razvijenim zemljama Europe, Sjeverne Amerike te u Japanu.[2–8] Domicilna pojava hepatitisa E potvrđena je u Hrvatskoj uz seroprevalenciju od 10,7% među bolesnicima s jetrenom lezijom.[9–11] U radu se prikazuju suvremene spoznaje o hepatitisu E uz osvrt na dijagnostiku i pojavnost u Hrvatskoj. Temeljem rezultata rutinske dijagnostike hepatitisa E iz Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu predložene su smjernice za dijagnostiku i liječenje.

Virus hepatitisa E (HEV)

Hepatitis E (HE) uzrokuje *Orthohepevirus* A.[12] Ideja o postojanju novog „non-A, non-B“ virusa kao uzročnika epidemijskih hepatitisa pojavila se 1980-ih godina.[13,14] Otkriće HEV-a primjer je spremnosti znanstvenika da se žrtvuje kako bi ostvario cilj. Ruski virolog Mikhail Balayan bio je uključen u istraživanje epidemije hepatitisa na području Afganistana 1983. godine. Morao se hitno vratiti u Moskvu, ali nije mogao osigurati potrebne uvjete za transport uzoraka za daljnja istraživanja. Jedini način kako da prenese virus bio je da se zarazi sam i tako ga sačuva. Popio je mješavinu jogurta i uzoraka stolica bolesnika i čekao što će se dogoditi. Kada su se pojavili prvi simptomi bolesti, pretraživao je

* **Odjel za virusologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb** (prim. dr. sc. Oktavija Đaković Rode, dr. med.), **Hrvatski veterinarski institut, Zagreb; Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (doc. dr. sc. Lorena Jemeršić, dr. vet. med.), **Referentni centar za virusne hepatitise Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske; Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Adriana Vince, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. O. Đaković Rode, Odjel za virusologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Mirogojska 8, 10000 Zagreb; e-mail: orode@bfm.hr

Primljeno 21. travnja 2016., prihvaćeno 13. rujna 2016.

uzorke stolice elektronskim mikroskopom i vidio čestice koje su nalikovale na virus hepatitisa A (HAV). Budući da je odranije imao protutijela nakon preboljelog hepatitisa A, znao je da se radi o novom virusu.[15] Prva epidemija HEV-a u Delhiju iz 1955./56. godine dokazana je kasnije retrospektivnom analizom.[16,17]

HEV je neovijeni virus promjera 27 – 34 nm s pozitivnom jednolančanom RNK veličine 7,2 kb. Prema posljednjoj klasifikaciji, svrstava se u porodicu Hepeviridae i rod *Orthohepevirus* unutar kojega se razlikuju 4 vrste: A, B, C i D.[12] Četiri genotipa *Orthohepevirusa* A uzrokuju bolesti ljudi i pokazuju različit patogeni potencijal. Genotip 1 (HEV-1) i 2 (HEV-2) jesu humane vrste. Prisutnost HEV-1 u svinje istodobno zaražene s HEV-3 opisana je u Kambodži i izuzetno je rijetka, ali upućuje na mogući rizik od međuvrsnog prijelaza.[18] HEV-1 je glavni uzročnik velikih epidemija u hiperendemskim područjima zemalja u razvoju. Genotipovi 3 (HEV-3) i 4 (HEV-4) imaju zoonotski potencijal širenja. HEV-3 je rasprostranjen autohtono diljem Europe i Sjeverne Amerike, dok se HEV-4 nalazi rjeđe.[3,19–21]

Genom HEV-a određen je 1991. godine i sastoji se od dva kratka nekodirajuća područja koja okružuju tri otvorena okvira čitanja (ORF-1–3; engl. *open reading frame*). ORF-1 kodira nestrukturne proteine potrebne za replikaciju i obradu proteina (metiltransferaza, RNK-helikaza, RNK-polimeraza ovisna o RNK i cistein proteaza) i sadržava hipervarijabilnu regiju bez znatnije uloge u infektivnosti virusa.[22] ORF-2 kodira kapsidne proteine i važno je područje u izradi cjepiva. ORF-3 kodira protein od 114 aminokiselina koji ima funkcije u reguliranju staničnog okoliša. Virus se teško izdvaja u staničnim kulturama, što otežava istraživanja. Vezanje kapside na staničnu površinu i ulazak HEV-a u stanicu zbivaju se s pomoću heparan-sulfat proteoglikana, HSC70 (engl. *heat shock cognate* 70 kDa) te još nedovoljno poznatih specifičnih receptora. U citoplazmi započinje proces oslobađanja, prepisivanja i prevođenja RNK te stvaranja novih viriona: pozitivni genom virusne RNK predložak je za translaciju nestrukturnih proteina ORF-1; sintetizira se intermedijarni replikativni negativni lanac progenskoga virusnoga genoma kao predložak za stvaranje pozitivnog lanca RNK; kapsidni protein ORF-2 pakira gensku virusnu RNK i sastavlja nove virione; ORF-3 osigurava transport viriona i oslobađanje iz inficirane stanice.[23,24]

Virus je relativno stabilan pa u vlažnoj i hipertoničnoj sredini može ostati infektivan danima. HEV se inaktivira na temperaturi iznad 70 °C, a na 56 °C stabilan je 30 minuta.[25] Kuhanje mesa 1 minutu na 70 °C reducira koncentraciju infektivnih viriona za 0,48 log, a zagrijavanje na 95 °C smanjuje ih za daljnjih 3,67 log.[26]

HEV je danas globalno najčešći uzročnik akutnih virusnih hepatitisa, posebno u zemljama u razvoju. Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije, oko 20 milijuna osoba na godinu zarazi se HEV-om, u više od 3 milijuna oboljelih razvije se akutna simptomatska bolest; od njih oko 57.000 umre nakon infekcije HEV-1. Epidemiološke i kliničke prezentacije HE znatno se razlikuju prema geografskoj rasprostranjenosti pojedinih virusnih genotipova.[2–6,27]

Hepatitis E u zemljama u razvoju

U zemljama u razvoju hepatitis E se pojavljuje endemski, a uzrokuju ga HEV-1 i HEV-2. Prenosi se fekalno-oralnim putem onečišćenom vodom i kontaminiranom hranom. HEV-1 dominira u južnoj i središnjoj Aziji, na Dalekom istoku, u sjevernoj Africi i na Karibima, a HEV-2 se nalazi u Meksiku i zapadnoj Africi.[15–17,23] Prevalencija je najveća u mlađih odraslih osoba, posebno muškaraca u dobi od 15 do 30 godina. Infekcije nisu uobičajene u djece mlađe od 10 godina, što je različito od raširenosti hepatitisa A koji u zemljama u razvoju do desete godine života preboli većina djece. Iznimka je Egipat gdje je seroprevalencija HEV-a oko 80% pa obolijevaju i mlađa djeca.[28,29] Asimptomatske infekcije do deset su puta češće od simptomatskih. Rizik od simptomatske bolesti raste s dobi iznad petnaeste godine života. Osim sezonskih hidričnih epidemija, osobito u vrijeme monsunskih kiša, i u zemljama u razvoju tijekom cijele godine bilježe se sporadične infekcije HEV-om izvor kojih ostane nepoznat.

HEV-1 i HEV-2 šire se samo između ljudi. Dokazan je vertikalni prijenos s majke na dijete, kao i prijenos transfuzijom krvi.[30] Nema dokaza da se HEV-1 i HEV-2 prenose spolnim putem. Izravni prijenos s jedne osobe na drugu smatra se mogućim, ali izuzetno rijetkim i dubioznim.[31–33]

Infekcija s HEV-1 u trudnoći velik je rizik za majku i plod. Teški oblik bolesti može se razviti u 30% slučajeva uz loš neonatalni ishod (pobačaj, prijevremeni porođaj, mrtvorođenče) te mortalitet od 10 do 25%. Mehanizmi koji dovode do smrtnog ishoda kojemu prethode fulminantni hepatitis i opstetričke komplikacije, osobito jako krvarenje, nisu poznati. Pretpostavlja se da bi razlozi mogli biti redukcija ekspresije progesteronskih receptora, jačina viremije te smanjenje HEV-specifičnog odgovora limfocita T.[25,34–36] Komplikacije u trudnoći koje bi se povezale s infekcijama s HEV-3 ili HEV-4 nisu opisane.

Hepatitis E u razvijenim zemljama

Virusi HEV-3 i HEV-4 uzrokuju zoonoze i nalaze se u brojnih životinjskih vrsta u kojih ne uzrokuju klinički manifestne bolesti. Glavni nosioci HEV-3 su domaće i divlje svinje te jeleni i školjkaši.[2,32,37–41] HEV-3 nalazi se diljem Europe, Amerike, Kine i Japana. HEV-4 dominira u Kini, Indiji i Indoneziji, a sporadično je dokazan u Europi, češće u Francuskoj te Njemačkoj i Italiji.[21] U imunokompetentnih osoba akutna se bolest rijetko dijagnosticira i obično je blaga. Bolest se najčešće registrira u muških osoba u dobi iznad 50 godina premda nema značajne razlike u obolijevanju između muškaraca i žena.[19,42]

HEV se prenosi putem probavnog sustava, a izvor infekcije i putovi prijenosa najčešće ostanu nepoznati. Virus je stabilan na temperaturi od 60 °C pa se pretpostavlja da se najvjerojatnije prenosi putem nedovoljno termički obrađenog mesa i mesnih prerađevina. Dokazan je prijenos HEV-3 kontaminiranim povrćem i voćem (jagode).[23,26,43–46] Izravni kontakt sa životinjama donosi znatan rizik od HE, što potvrđuje veća učestalost infekcija s HEV-3 u farmera i veterinara.[47,48] Nakon prolaza kroz probavni sustav razvija se viremija. Tijekom nje moguć je prijenos HEV-a putem krvi i krvnih proizvoda, kao i transplantatima. Zbog niske prevalencije akutnih HE i blage kliničke slike u većine bolesnika zasada se ne preporučuje obavezno testiranje krvi i krvnih pripravaka na HEV.[30] Sve češće se opisuju slučajevi HEV-infekcije u imunosuprimiranih bolesnika, posebno nakon transplantacije solidnih organa te progresija u kroničnu bolest.[19,49–51]

Klinička slika hepatitisa E

HEV-infekcije treba razlikovati prema endemskim područjima i učestalosti pojavljivanja. U visokoendemskim područjima gdje je najčešći uzročnik virusnih hepatitisa HEV-1 kliničke manifestacije variraju od supkliničkih do

fulminantnih hepatitisa. Većina akutnih HE blaga je kliničkog tijeka i prolazi spontano. Simptomatska se bolest zabilježi u oko 20% bolesnika. Simptomi su srednje teški i općenito samoograničavajući, no HEV-1 se povezuje s letalitetom od 0,5 do 4%. U simptomatskih bolesnika inkubacija je prosječno 40 dana (2 do 8 tjedana). Početni simptomi obično su nespecifični – malaksalost, gubitak apetita, mialgije, bol u abdomenu, vrućica, mučnina i povraćanje. Tjedan-dva nakon pojave općih simptoma može se razviti žutica uz taman urin i blijedu stolicu.[2–5,23] Viremija HEV-a je prolazna – primarno se događa u preikteričnoj fazi i nestaje brzo nakon prvih simptoma, osim ako bolest ne progredira u kronični oblik. Izlučivanje virusa stolicom započinje nekoliko dana (prosječno 5 dana) prije pojave žutice i traje oko 2 – 3 tjedna. Bolest obično prolazi za jedan do četiri tjedna.

U postavljanju dijagnoze indikativan je nalaz visokih vrijednosti serumskih aminotransferaza. U prodromalnoj fazi aminotransferaze mogu biti i dvadeset puta više od normale, a najviše vrijednosti dosežu za vrijeme žutice. Alkalna fosfataza i laktat dehidrogenaza obično su u granicama normalnih vrijednosti. U imunokompetentnih osoba aminotransferaze se brzo normaliziraju. Teške kliničke manifestacije s visokim letalitetom i komplikacijama u trudnoći uzrokuje HEV-1 u hiperendemskim područjima. U osoba s prethodnom jetrenom bolesti može se razviti fulminantni hepatitis.[2–6] Nije jasno može li HEV uzrokovati rekurirajuće infekcije. Reaktivacija HEV-a opisana je u hematoloških bolesnika nakon transplantacije koštane srži. Koinfekcije s drugim virusnim hepatitisima mogu pridonijeti razvoju težih kliničkih oblika bolesti. Istodobna infekcija s dva subgenotipa HEV-3 opisana je u transplantiranog bolesnika u Francuskoj.[70–72]

HEV može uzrokovati ekstrahepatalne manifestacije kao što su akutni pankreatitis (HEV-1) i neurološke smetnje (encefalitis, poliradikulopatija, Guillain-Barréov sindrom, bilateralni brahijalni neuritis i proksimalna mijelopatija).[6,73,74] Ove su manifestacije rijetke i nalažu daljnja istraživanja.

Dijagnoza hepatitisa E

Dijagnoza hepatitisa E u bolesnika s jetrenom lezijom može se postaviti određivanjem protutijela anti-HEV-IgM i IgG u serumu i određivanjem HEV RNK u serumu, stolici i bioptičkim uzorcima jetre.[11,76–79] Nakon infekcije HEV-om tijekom inkubacije prije pojave simptoma razvijaju se protutijela anti-HEV-IgM, a ubrzo i IgG. Komercijalno dostupni testovi za određivanje anti-HEV-IgM i IgG temelje se na proteinima ORF-2/ORF-3 ili na rekombinantnim antigenima.[80] Genotipski specifična protutijela u testovima su križno reaktivna, ali tipiziranje genotipova HEV-a serološkim metodama nije moguće. Serološki testovi koji se temelje samo na tipno specifičnim antigenima ne pokrivaju dijagnostiku svih genotipova pa rezultat može biti lažno negativan. Testovi imaju različitu osjetljivost i specifičnost te nema optimalnog testa koji bi bio zlatni standard. Rezultati epidemioloških istraživanja seroprevalencije i iz istih područja mogu biti različiti ovisno o vrsti upotrijebljenog testa.[11,76–83]

U serološkoj dijagnostici važna je pravilna interpretacija rezultata. Za postavljanje dijagnoze potrebno je pratiti dinamiku protutijela. U vrijeme pojave kliničkih simptoma protutijela anti-HEV-IgM dosežu najvišu koncentraciju. Detektabilna su oko 8 tjedana i nakon 32 tjedna u većine se bolesnika više ne mogu utvrditi. Dva tjedna nakon početka bolesti oko 90% bolesnika s akutnim HE ima pozitivna protutijela anti-HEV-IgM, a ubrzo se pojavljuju i anti-HEV-IgG. U manifestnoj bolesti obje klase protutijela pojavljuju se gotovo istodobno.

Nakon pojave simptoma anti-HEV-IgG postupno rastu i dosežu najviši titar oko 4 tjedna kasnije. Protutijela anti-HEV-IgG mogu perzistirati dugo (od 1 do 14 godina) i pokazatelj su prošle infekcije. Mogućnost reinfekcije HEV-a ne može se isključiti budući da nije poznato je li imunost nakon preboljele bolesti doživotna i jesu li protutijela protektivna. Protutijela se s vremenom gube.[56]

Određivanje viremije važno je u ranoj fazi akutne bolesti i u kroničnoj infekciji. U imunokompetentnih bolesnika s razvijenim simptomima hepatitisa protutijela su već prisutna i virus se često ne može dokazati. Negativni nalaz HEV RNK ne isključuje dijagnozu. Viremija može biti slaba i nedetektabilna. Obično se bilježi do deset dana nakon infekcije kada se virus počinje izlučivati stolicom. Molekularna dijagnostika nije standardizirana ni jednostavna i nalaže visokospecijalizirane metode i iskusno osoblje. Važan iskorak u racionalizaciji i dostupnosti bilo je prihvaćanje molekularne dijagnostike kao univerzalne za humane i animalne uzorke te uzorke iz okoliša uz mogućnost zajedničke uporabe laboratorijskih metoda, posebno u zemljama s malim brojem bolesnika.[77]

Molekularna je dijagnostika ključna za postavljanje dijagnoze kroničnog HE. Određivanje HEV RNK posebno je važno za imunosuprimirane bolesnike, u kojih odgovor protutijela može biti oslabljen i neadekvatan za postavljanje dijagnoze.[56,79] Uz molekularnu dijagnostiku uvijek istodobno treba provesti i serološku. Serološka i molekularna dijagnostika jesu komplementarne i jedna metoda ne isključuje drugu. U akutnom hepatitisu dijagnostiku HEV-a treba raditi nakon što su isključeni uobičajeni uzročnici virusnih hepatitisa (HAV, HBV, HCV, EBV, CMV).

Materijali i metode

U razdoblju od 2011. do 2014. godine dijagnostika za hepatitis E rađena je u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu iz 1254 seruma za 1107 bolesnika s jetrenom lezijom u diferencijalnodijagnostičkoj obradi virusnih hepatitisa. Najveći broj uzoraka (85,7%) bio je za ambulantne bolesnike koji nisu bili hospitalizirani. Svim ispitanicima određena su protutijela anti-HEV-IgM i IgG imunoenzimskim testom (EIA, recomWell anti-HEV IgM/IgG, Mikrogen, Njemačka). Svaki inicijalno pozitivni serum u EIA-testu dodatno je testiran metodom Western blota (WB, recomBlot anti-HEV IgM/IgG, Mikrogen, Njemačka). Test WB potvrdni je test za anti-HEV-IgM i IgG. Protutijela su definirana kao pozitivna ako su dokazana metodom WB-a. Serumi s potvrđenim anti-HEV-IgM testirani su na HEV RNK u Hrvatskome veterinarskom institutu (HVI) u Zagrebu. Molekularna dijagnostika HEV-a u HVI radi se dvjema metodama, kvantitativnim PCR-postupkom u stvarnom vremenu (QRT-PCR) uz prethodnu reverznu transkripciju[52] kojom se dokazuje vrlo postojani odsječak u ORF-3-regiji genoma i umreženom lančanom reakcijom polimerazom uz prethodnu reverznu transkripciju kojom se dokazuje prisutnost vrlo varijabilnog odsječka genoma u ORF-1, a koji je pogodan za daljnje sekvenciranje i utvrđivanje genotipa HEV-a.[53]

Rezultati

U četverogodišnjem razdoblju pozitivna protutijela anti-HEV dokazana metodom WB-a imalo je 117 (10,6%) bolesnika. U testu EIA inicijalno pozitivna odnosno reaktiv-

Tablica 1. *Dijagnostika hepatitisa E od 2011. do 2014. godine za 1107 bolesnika*
Table 1. Diagnosis of hepatitis E from 2011 to 2014 for 1107 patients

Anti-HEV N = 1107 bolesnika / *patients*	Bolesnici / *Patients* n	% n/N
EIA* IgM / IgG**-pozitivno / *positive*	175	15,8%
WB[#] IgM / IgG-pozitivno / *positive*	117	10,6%
WB IgM-pozitivno; IgG-negativno / *WB IgM positive; IgG negative*	14	1,3%
WB IgM-pozitivno; IgG-pozitivno / *WB IgM positive; IgG positive*	11	1,0%
WB IgM-negativno; IgG-pozitivno / *WB IgM negative; IgG positive*	92	8,3%
EIA IgM / IgG-negativno / *negative*	932	84,2%
HEV RNK / *RNA*[##]	10	0,9%

* EIA, probirni imunoenzimski test / *screening enzyme immunoassay*; **IgM / IgG; IgM ili IgG / *IgM or IgG*; [#] WB, potvrdni test Western blota / *confirmatory Western blot assay*; [##] HEV RNK, viremija HEV / *HEV RNA, HEV viremia*

Tablica 2. *Rasprostranjenost bolesnika s pozitivnim protutijelima anti-HEV po županijama u Hrvatskoj od 2011. do 2014. godine*
Table 2. *Distribution of patients with positive anti-HEV antibodies in counties in Croatia from 2011-2014*

Županija / *County*	Anti-HEV-IgG [#]WB-pozitivno / *positive*	HEV-3 [##]RNK-pozitivno / *positive*
Zagrebačka / *Zagreb County*	21	3
Grad Zagreb / *City of Zagreb*	53	3
Bjelovarsko-bilogorska / *Bjelovar Bilogora*	12	
Brodsko-posavska / *Brod Posavina*	8	3
Sisačko-moslavačka / *Sisak Moslavina*	4	
Požeško-slavonska / *Požega Slavonia*	3	
Krapinsko-zagorska / *Krapina Zagorje*	3	1
Karlovačka / *Karlovac*	3	
Virovitičko-podravska / *Virovitica Podravina*	1	
Osječko-baranjska / *Osijek Baranja*	1	
Vukovarsko-srijemska / *Vukovar Srijem*	1	
Dubrovačko-neretvanska / *Dubrovnik Neretva*	2 (+ 1 iz / *from* 2010.)*	(1 iz / *from* 2010.)*
Istarska / *Istria*	3	
Splitsko-dalmatinska / *Split Dalmatia*	1	
Šibensko-kninska / *Sibenik Knin*	1	

* retrospektivno je u arhiviranom uzorku iz 2010. g. dokazana infekcija s HEV-3 u bolesnika iz Dubrovnika / *retrospectively confirmed HEV-3 infection from archived sample from the year 2010 in the patient from Dubrovnik;* [#] WB, Western blot = potvrdni test za dokaz protutijela / *confirmatory antibody assay;* [##] RNK, dokaz HEV-3 / *HEV-3 confirmation*

na anti-HEV-protutijela nađena su u 175 (15,8%) od 1107 testiranih bolesnika (tablica 1.). Reaktivni anti-HEV u EIA-testu imalo je 98 žena i 77 muškaraca u dobi od 16 do 90 godina (medijan 50 godina). Nalaz anti-HEV nije potvrđen u 58 od 175 (33,1%) bolesnika, što je definirano kao negativan, odnosno lažno pozitivan rezultat. Pozitivna protutijela anti-HEV-IgM, kao pokazatelj moguće akutne infekcije, imalo je 25 (2,3%) bolesnika – 14 je imalo pozitivan samo IgM, a 11 istodobno IgM i IgG. Serumi s pozitivnim anti-HEV-IgM testirani su na HEV RNK. Pozitivan nalaz HEV RNK imalo je 10 bolesnika (tablica 1.). Svi bolesnici s dokazanom viremijom imali su jasan serološki odgovor na akutnu infekciju. Bolesnici s dokazanom akutnom HEV-infekcijom u obrađenom razdoblju nisu bili hospitalizirani, što upućuje na blagu kliničku prezentaciju bolesti. U 2012. godini autohtoni HEV-3 dokazan je u pet bolesnika, 2013. u tri te 2014. godine u dva bolesnika. Raspodjela bolesnika s pozitivnim protutijelima anti-HEV prema prebivalištu prikazana je u tablici 2.

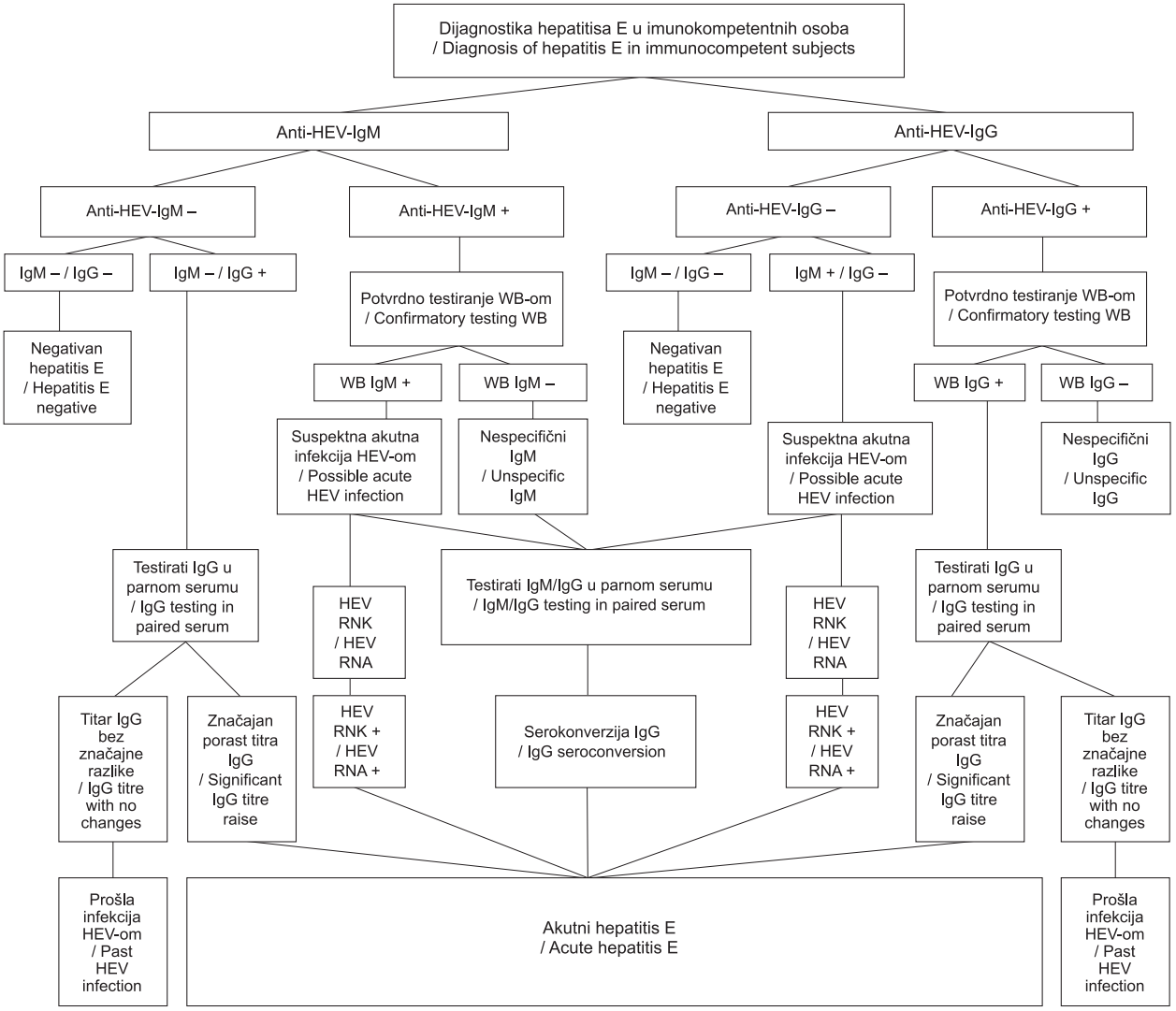
Rasprava

U Hrvatskoj je hepatitis E bolest koja je u sustavu obveznog prijavljivanja zaraznih bolesti od 1994. godine.[9] Prvi slučajevi hepatitisa E opisani su 2002. godine u dva bolesnika nakon povratka iz Indije.[54] Do 2011. g. prijavljivao se jedan do dva importirana slučaja na godinu.[9] Početkom 2012. godine na Odjelu za virusologiju Klinike za infektivne bolesti u Zagrebu, gdje se rutinski radi serološka dijagnostika HE, u kratkom razmaku uočeno je nekoliko bolesnika koji su prema nalazima protutijela anti-HEV-IgM i IgG imali kriterije za akutni hepatitis E, a nisu imali epidemiološki podatak o putovanju u hiperendemska područja.[11] Tijekom 2009. i 2010. g. u Hrvatskome veterinarskom institutu (HVI) provedeno je istraživanje HEV-a na velikom broju životinja – domaćoj svinji (*Sus scrofa domestica*), divljoj svinji (*Sus scrofa L.*), govedu (*Bos taurus*), srni (*Capreolus capreolus*), jelenu (*Cervus elaphus*), muflonu (*Ovis musimon*), kuni (*Martes martes*), tvoru (*Mustela putorius Linnaeus*), lisici (*Vulpes vulpes*), kokoši (*Gallus gallus domesticus*), dagnjama (*Mytilus galloprovincialis*), kamenicama (*Ostrea edulis*). Seroprevalencija HEV-a na svinjogojskim farmama jako je visoka (do 91,7%). Prisutnost autohtonog HEV-genotipa 3 (HEV-3) bila je dokazana u domaćih (do 75% ispitanih tovljenika) i divljih svinja (28,6 – 31,3%).[38–40] Uspostavljena je suradnja s HVI za molekularnu dijagnostiku HEV-a u ljudi i dokazan autohtoni HEV-3, *Orthohepevirus* A genotipa 3, u bolesnika s akutnim hepatitisom E. Filogenetskom analizom sojeva HEV-a izdvojenih iz ljudi te domaćih i divljih svinja nađena je visoka genska podudarnost koja u nekih izolata iznosi i 100%, što upućuje na međuvrsni prijenos virusa ili zajednički izvor infekcije.

Podaci o kliničkim manifestacijama HE većinom su rezultat istraživanja hidričnih epidemija iz hiperendemskih područja gdje prevladava HEV-1 te posljednjih desetljeća iz opisa autohtonih slučajeva iz Europe, Sjeverne Amerike, Novog Zelanda i Japana gdje prevladava HEV-3. Nove spoznaje o sposobnosti HEV-3 da prijeđe u kronični oblik bolesti u imunosuprimiranih, posebno transplantiranih, bolesnika postavljaju HE kao javnozdravstveni problem.[2–5,55–58]

U neendemskim područjima HE koji uzrokuju HEV-3 i HEV-4 ne razlikuje se bitno od glavnih kliničkih manifestacija u infekciji HEV-1. Infekcije HEV-3 pojavljuju se sporadično uz blagi klinički tijek, često bez simptoma. U trudnica nisu poznate komplikacije kao ni fulminantni tijek bolesti.[23,26,42]

Dok je u većine bolesnika bolest blaga i samoograničavajuća, u imunosuprimiranih bolesnika infekcija s HEV-3 može perzistirati. Ako je viremija prisutna dulje od 6 mjeseci, bolest se definira kao kronični hepatitis E.[59] Posebno rizične skupine za progresiju u kronični HE jesu bolesnici nakon transplantacije solidnih organa pod imunosupresivnom terapijom, hematološki bolesnici te osobe zaražene HIV-om s niskom razinom CD4+ limfocita T. Za razliku od



Slika 1. *Smjernice za dijagnostiku hepatitisa E u imunokompetentnih bolesnika*
Figure 1 Hepatitis E diagnostic guidelines for immunocompetent patients

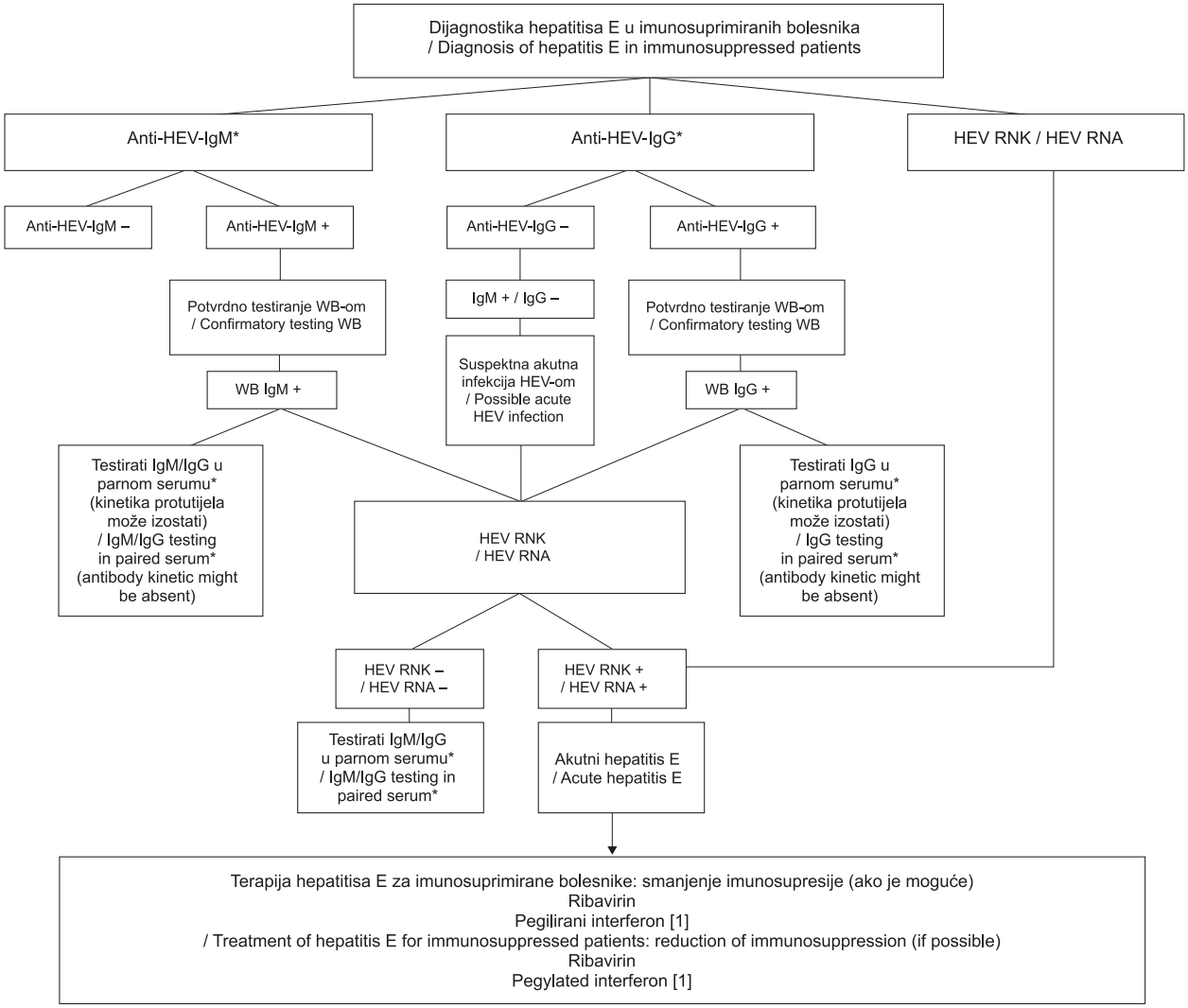
HEV-3 virusi HEV-1 i HEV-2 nisu potvrđeni kao uzročnici kroničnog hepatitisa.[49,50,56–62]

Rizični čimbenici za nastanak kroničnog HE jesu oštećenje imunosnog sustava u uznapredovaloj fazi imunodeficijencije i sniženi broj CD2+, CD3+ i CD4+ limfocita T. Kronični HE najčešće je asimptomatski uz blago povišene jetrene enzime. Međutim, dugotrajna je prognoza loša. Progresija kroničnog HE u jetrenu fibrozu i cirozu te dekompenzaciju može završiti letalno. Veći rizik od lošeg ishoda bolesti uz mortalitet do 70% imaju osobe s prethodnim kroničnim hepatitisom, a progresiji HEV-a pridonosi i konzumacija alkohola.[1,50,56–58,60,63]

Učestalost HE u osoba zaraženih HIV-om s očuvanim brojem CD4+ limfocita T ne razlikuje se znatno od učestalosti u općoj populaciji.[62,64–67] Zabilježena je veća prevalencija HE u muškaraca koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima, premda spolni put prijenosa nije dokazan.[68,69] Serološkim testiranjem 88 osoba zaraženih HIV-om u Hrvatskoj dokazana protutijela anti-HEV-IgG imao je samo jedan (1,1%) ispitanik. U HIV-bolesnika s infekcijama EBV-om, CMV-om i sifilisom uočen je problem lažno pozitivnih odgovora anti-HEV u testu EIA koji nisu potvrđeni testom WB-a.[11] Stoga je nužno testiranje u dva koraka, probirnim i potvrdnim testovima.

Svi bolesnici s dokazanim hepatitisom E u Hrvatskoj imali su blag klinički tijek bolesti[10] (usmeno priopćenje dr. Nenada Pandaka). Retrospektivnom analizom arhiviranog uzorka iz 2010. godine bolesnika iz Dubrovnika (usmeno priopćenje dr. Ljiljane Betica Radić) koji nije putovao u hiperendemska područja, dokazan je akutni hepatitis E – pozitivna protutijela anti-HEV-IgM i IgG te HEV RNK. Izvor infekcije je nepoznat, ali upućuje na prisutnost HEV-a u Hrvatskoj i prije 2012. godine. Autohtoni hepatitisi E zabilježeni su u svim županijama osim u Zadarsko-kninskoj (tablica 1.). U pilot-studiji odabranih ispitanika iz Kliničke psihijatrijske bolnice Vrapče utvrđena je prevalencija anti-HEV-IgG u 1/37 (2,7%) zdravstvenih radnika; 3/49 (6,1%) intravenskih korisnika droga; 5/56 (8,9%) alkoholičara; 0/37 osoba s visokorizičnim spolnim ponašanjem; 3/35 (8,6%) osoba s posttraumatskim stresnim sindromom nakon rata.[75]

U Hrvatskoj je u svih bolesnika dokazan HEV-3. O izvorima i putovima prijenosa može se samo nagađati kao i u ostalim europskim zemljama. Visoka učestalost HEV-a



(*Anti-HEV-IgM i IgG mogu se određivati kao za imunokompetentne bolesnike (slika 1.) uz ispravnu interpretaciju nalaza s obzirom na imunosupresiju i utjecaj terapije transfuzijskim preparatima. / *Anti-HEV IgM and IgG might be detected as in immunocompetent patients (fig.* 1) with properly results interpretation according to immunosuppression and the impact of blood transfusion therapy.)

Slika 2. *Smjernice za dijagnostiku i liječenje hepatitisa E u imunosuprimiranih bolesnika*
Figure 2. *Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatitis E in immunosuppressed patients*

među divljim i domaćim svinjama te jelenima mogući je rizik od infekcije, a ne može se zanemariti ni značenje uvezenih svinja, posebno ako se konzumira sirovo i nedovoljno termički obrađeno meso.[38–41] Dosadašnja istraživanja potvrđuju prisutnost HEV-3 u Hrvatskoj i upućuju na potrebu uključivanja hepatitisa E u dijagnostički algoritam virusnih hepatitisa. Stoga predlažemo smjernice za dijagnostiku i liječenje hepatitisa E u imunokompetentnih i imunosuprimiranih bolesnika (slike 1. i 2.).

Nalaz anti-HEV-IgM kao jedini pozitivni parametar nije siguran dokaz akutnog HE zbog mogućih nespecifičnih reakcija u testovima.[11,82,84,85] Dijagnostički izazov je križni odgovor protutijela na druge hepatotropne viruse kao što su Epstein-Barrin virus (EBV), citomegalovirus (CMV) ili HAV, što smo objavili i u svojim rezultatima.[11,86–89] U akutnom HE bilježi se niska korelacija nalaza HEV RNK i anti-HEV-IgM, što može biti problem. HEV RNK je pozitivna u svega 13% uzoraka s pozitivnim nalazom IgM i potvrđenom akutnom infekcijom. Da bi se potvrdila akutna HEV-infekcija, obavezno valja testirati parne serume koji su uzeti u razmaku od 1 do 2 tjedna i pratiti dinamiku stvaranja anti-HEV-IgG. Svaki pozitivni nalaz primarnog testiranja potrebno je potvrditi metodom Western blota (WB).[83] Testovi WB-a temelje se na prikazu protutijela usmjerenih prema specifičnim antigenima čime se uklanjaju nespecifične reakcije i osigurava veća specifičnost. U serumima s pozitivnim anti-HEV-IgM trebalo bi pokušati dokazati HEV RNK. Među našim ispitanicima 10 od 25 bolesnika s akutnim HE imalo je dokazanu HEV RNK. Za definiranje značenja IgM i dijagnozu akutne infekcije potrebno je u novom serumu dokazati serokonverziju ili značajan porast titra IgG, posebno ako je nalaz HEV RNK negativan. Značenje HEV RNK, kao i anti-HEV-IgM i IgG treba evaluirati prema trajanju bolesti i imunosnom statusu bolesnika. Za optimalno utvrđivanje etiologije hepatitisa E nužno je kombiniranje različitih mikrobioloških metoda.

Liječenje akutnog hepatitisa E u imunokompetentnih osoba je simptomatsko budući da spontano dolazi do izlje-

čenja. Ako se razviju teški oblici bolesti, liječenje se provodi ribavirinom. U liječenju se može rabiti i pegilirani interferon alfa.[1,2,5,23,57,70,90] Kronične infekcije u imunosuprimiranih bolesnika obavezno treba liječiti. Liječenje primarno započinje sniženjem razine imunosupresije ako je moguće, što je u većine bolesnika dovoljno za supresiju viremije. Antivirusna terapija kroničnog HE provodi se ribavirinom (600 – 1000 mg na dan) tijekom 3 mjeseca.

Cjepivo protiv HEV-1 (Hecolin®) pripravljeno je 2012. godine u Kini. Čini se da ono nije genotipski specifično budući da se pokazala učinkovitost protiv HEV-4, što upućuje na moguću križnu zaštitu protiv različitih genotipova. Cjepivo nije licencirano u Europi i Americi.[91–94]

Prevencija HE na putovanjima u hiperendemska područja uključuje stroge higijenske mjere, posebno pri konzumaciji hrane i pića. Preporučuju se prokuhavanje vode za piće i mjere osobne higijene. Treba izbjegavati konzumaciju sirovog ili nedovoljno termički obrađenog mesa, posebno svinjskog i školjaka. Važna je higijena ruku zbog izlučivanja virusa stolicom. Većina bolesti prolazi brzo i često se otkrije samo slučajno.

Zaključak

Hepatitis E je dokazana autohtona zoonoza u Hrvatskoj koju uzrokuje *Orthohepevirus* A genotipa 3 (HEV-3). Izdvojeni sojevi u životinja i ljudi genski su bliski. Seroprevalencija HEV-a u bolesnika s oštećenjem jetre je 11%, a pokazatelje akutne bolesti imalo je 2,3% ispitanika. Zbog blage kliničke slike i samoograničavajućeg tijeka akutne infekcije većina bolesnika ostane nedijagnosticirana ili pogrešno dijagnosticirana kao toksično oštećenje jetre. Zbog mogućnosti kroničnog tijeka i komplikacija važno je prepoznati HEV-infekciju u bolesnika s transplantiranim organima, čiji broj u Hrvatskoj zbog uspješnoga transplantacijskog programa kontinuirano raste. Primjena predloženih smjernica riješit će brojne diferencijalnodijagnostičke dvojbe te pokazati je li hepatitis E doista emergentna bolest u Hrvatskoj.

LITERATURA

1. *Kamar N, Izopet J, Dalton HR.* Chronic hepatitis E virus infection and treatment. J Clin Exp Hepatol 2013;3:134–40.
2. *Dalton HR, Pas SD, Madden RG, van der Eijk AA.* Hepatitis e virus: current concepts and future perspectives. Curr Infect Dis Rep 2014; 16:399.
3. *Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J.* Hepatitis E virus infection. Clin Microbiol Rev 2014;27:116–38.
4. *Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F i sur.* Hepatitis E. Lancet 2012;379:2477–88.
5. *Ahmed A, Ali IA, Ghazal H, Fazili J, Nusrat S.* Mystery of hepatitis e virus: recent advances in its diagnosis and management. Int J Hepatol 2015;2015:872431.
6. *Aggarwal R.* Hepatitis E: Historical, contemporary and future perspectives. J Gastroenterol Hepatol 2011;26 Suppl 1:72–82.
7. *Kumar S, Subhadra S, Singh B, Panda BK.* Hepatitis E virus: the current scenario. Int J Infect Dis 2013;17:e228–33.
8. *Blasco-Perrin H, Abravanel F, Blasco-Baque V, Peron JM.* Hepatitis E, the neglected one. Liver Int 2016;36(Suppl 1):130–4.
9. *Communicable Disease Surveillance in Croatia.* Croatian Institute of Public Health. Epidemiol News 2012;4:2–4.
10. *Čivljak R, Rode Đaković O, Jemeršić L, Topić A, Turalija I, Ćaćić I, Kuzman I.* Autochthonous hepatitis E in patient from Zagreb: a case report. Croat J Infection 2013;33:35–39.
11. *Dakovic Rode O, Jemersic L, Brnic D i sur.* Hepatitis E in patients with hepatic disorders and HIV-infected patients in Croatia: is one diagnostic method enough for hepatitis E diagnosis? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;33:2231–6.
12. *Smith DB, Simmonds P, Jameel S i sur.* Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. J Gen Virol 2014;95:2223–32.
13. *Khuroo MS.* Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. Am J Med 1980;68:818–24.
14. *Wong DC, Purcell RH, Sreenivasan MA, Prasad SR, Pavri KM.* Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology. Lancet 1980;2:876–9.
15. *Balayan MS, Andjaparadize AG, Savinskaya SS i sur.* Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. Intervirology 1983;20:23–31.
16. *Viswanathan R, Sidhu AS.* Infectious hepatitis; clinical findings. Indian J Med Res 1957;45:49–58.
17. *Arankalle VA, Ticehurst J, Sreenivasan MA i sur.* Aetiological association of a virus-like particle with enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. Lancet 1988;1:550–4.
18. *Caron M, Enouf V, Than SC, Dellamonica L, Buisson Y, Nicand E.* Identification of genotype 1 hepatitis E virus in samples from swine in Cambodia. J Clin Microbiol 2006;44:3440–2.
19. *Dalton HR, Bendall RP, Rashid M i sur.* Host risk factors and autochthonous hepatitis E infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011;23: 1200–5.
20. *Lapa D, Capobianchi MR, Garbuglia AR.* Epidemiology of Hepatitis E Virus in European Countries. Int J Mol Sci 2015;16:25711–43.
21. *Tesse S, Lioure B, Fornecker L i sur.* Circulation of genotype 4 hepatitis E virus in Europe: first autochthonous hepatitis E infection in France. J Clin Virol 2012;54:197–200.
22. *Sehgal D, Thomas S, Chakraborty M, Jameel S.* Expression and processing of the Hepatitis E virus ORF1 nonstructural polyprotein. Virol J 2006;3:38.
23. *Pérez-Gracia MT, García M, Suay B, Mateos-Lindemann ML.* Current Knowledge on Hepatitis E. J Clin Transl Hepatol 2015;3:117–26.
24. *Chandra V, Taneja S, Kalia M, Jameel S.* Molecular biology and pathogenesis of hepatitis E virus. J Biosci 2008;33:451–64.
25. *Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP.* Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. Gastroenterology 2012;142:1388–1397.e1.
26. *Pischke S, Behrendt P, Bock CT, Jilg W, Manns MP, Wedemeyer H.* Hepatitis E in Germany–an under-reported infectious disease. Dtsch Arztebl Int 2014;111:577–83.
27. *Price J.* An update on hepatitis B, D, and E viruses. Top Antivir Med 2014;21:157–63.
28. *Shata MT, Daef EA, Zaki ME i sur.* Protective role of humoral immune responses during an outbreak of hepatitis E in Egypt. Trans R Soc Trop Med Hyg 2012;106:613–8.
29. *FitzSimons D, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P.* Hepatitis A and E: update on prevention and epidemiology. Vaccine 2010;28:583–8.
30. *Colson P, Coze C, Gallian P, Henry M, De Micco P, Tamalet C.* Transfusion-associated hepatitis E, France. Emerg Infect Dis 2007;13:648–9.
31. *Teshale EH, Hu DJ.* Hepatitis E: Epidemiology and prevention. World J Hepatol 2011;3:285–91.
32. *Mirazo S, Ramos N, Mainardi V, Gerona S, Arbiza J.* Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. Hepat Med 2014; 6:45–59.
33. *Aggarwal R.* Hepatitis E virus and person-to-person transmission. Clin Infect Dis 2010;51:477–8; author reply 478–9.
34. *Aggarwal R.* Hepatitis E and pregnancy. Indian J Gastroenterol 2007; 26:3–5.
35. *Srivastava R, Aggarwal R, Sachdeva S, Alam MI, Jameel S, Naik S.* Adaptive immune responses during acute uncomplicated and fulminant hepatitis E. J Gastroenterol Hepatol 2011;26:306–11.
36. *Bose PD, Das BC, Kumar A, Gondal R, Kumar D, Kar P.* High viral load and deregulation of the progesterone receptor signaling pathway: association with hepatitis E-related poor pregnancy outcome. J Hepatol 2011;54:1107–13.
37. *Miyamura T.* Hepatitis E virus infection in developed countries. Virus Res 2011;161:40–6.
38. *Prpic J, Cerni S, Skoric D i sur.* Distribution and Molecular Characterization of Hepatitis E virus in Domestic Animals and Wildlife in Croatia. Food Environ Virol 2015;7:195–205.
39. *Jemeršić L, Roić B, Balatinec J, Keros T.* Hepatitis E – are we at risk? (Croatian). Veterinarska stanica (Veterinary outpost) 2010;41:383–397.
40. *Lipej Z, Novosel D, Vojta L, Roic B, Simpraga M, Vojta A.* Detection and characterisation of hepatitis E virus in naturally infected swine in Croatia. Acta Vet Hung 2012;61:517–28.
41. *Cerni S, Prpic J, Jemersic L, Skoric D.* The application of single strand conformation polymorphism (SSCP) analysis in determining Hepatitis E virus intra-host diversity. J Virol Methods 2015;221:46–50.
42. *Nelson KE, Kmush B, Labrique AB.* The epidemiology of hepatitis E virus infections in developed countries and among immunocompromised patients. Expert Rev Anti Infect Ther 2011;9:1133–48.
43. *Berto A, Martelli F, Grierson S, Banks M.* Hepatitis E virus in pork food chain, United Kingdom, 2009–2010. Emerg Infect Dis 2012;18: 1358–60.
44. *Brassard J, Gagne MJ, Genereux M, Cote C.* Detection of human foodborne and zoonotic viruses on irrigated, field-grown strawberries. Appl Environ Microbiol 2012;78:3763–6.
45. *Wenzel JJ, Preiss J, Schemmerer M, Huber B, Plentz A, Jilg W.* Detection of hepatitis E virus (HEV) from porcine livers in Southeastern

Germany and high sequence homology to human HEV isolates. J Clin Virol 2011;52:50–4.
46. *Berto A, Grierson S, Hakze-van der Honing R i sur.* Hepatitis E virus in pork liver sausage, France. Emerg Infect Dis 2013;19:264–6.
47. *Krumbholz A, Mohn U, Lange J i sur.* Prevalence of hepatitis E virus-specific antibodies in humans with occupational exposure to pigs. Med Microbiol Immunol 2012;201:239–44.
48. *Christensen PB, Engle RE, Hjort C i sur.* Time trend of the prevalence of hepatitis E antibodies among farmers and blood donors: a potential zoonosis in Denmark. Clin Infect Dis 2008;47:1026–31.
49. *Fujiwara S, Yokokawa Y, Morino K, Hayasaka K, Kawabata M, Shimizu T.* Chronic hepatitis E: a review of the literature. J Viral Hepat 2014;21:78–89.
50. *Pas SD, de Man RA, Mulders C i sur.* Hepatitis E virus infection among solid organ transplant recipients, the Netherlands. Emerg Infect Dis 2012;18:869–72.
51. *Pischke S, Suneetha PV, Baechlein C i sur.* Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. Liver Transpl 2010;16:74–82.
52. *Jothikumar N, Cromeans TL, Robertson BH, Meng XJ, Hill VR.* A broadly reactive one-step real-time RT-PCR assay for rapid and sensitive detection of hepatitis E virus. J Virol Meth 2006;131:65–71.
53. *van der Poel CL.* Nucleic acid testing: the international status of NAT. Transfus Clin Biol 2001;8:240–1.
54. *Palmovic D, Lukas D, Vince A, Kurelac I.* Hepatitis E kod putnika u Indiju. Liječ Vjesn 2002;124:313–4.
55. *Kamar N, Selves J, Mansuy JM i sur.* Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. N Engl J Med 2008;358:811–7.
56. *Abravanel F, Lhomme S, Chapuy-Regaud S i sur.* Hepatitis E virus reinfections in solid-organ-transplant recipients can evolve into chronic infections. J Infect Dis 2014;209:1900–6.
57. *Wang Y, Metselaar HJ, Peppelenbosch MP, Pan Q.* Chronic hepatitis E in solid-organ transplantation: the key implications of immunosuppressants. Curr Opin Infect Dis 2014;27:303–8.
58. *Parvez MK.* Chronic hepatitis E infection: risks and controls. Intervirology 2013;56:213–6.
59. *Bihl F, Negro F.* Chronic hepatitis E in the immunosuppressed: a new source of trouble? J Hepatol 2009;50:435–7.
60. *Maylin S, Stephan R, Molina JM i sur.* Prevalence of antibodies and RNA genome of hepatitis E virus in a cohort of French immunocompromised. J Clin Virol 2012;53:346–9.
61. *Mikolasevic I, Sladoje-Martinovic B, Orlic L i sur.* Evaluacija virusnih hepatitisa u transplantaciji solidnih organa [Evaluation of viral hepatitis in solid organ transplantation]. Acta Med Croat 2014;68:151–9.
62. *Sellier P, Mazeron MC, Tesse S i sur.* Hepatitis E virus infection in HIV-infected patients with elevated serum transaminases levels. Virol J 2011;8:171.
63. *Pischke S, Greer M, Hardtke S i sur.* Course and treatment of chronic hepatitis E virus infection in lung transplant recipients. Transpl Infect Dis 2014;16:333–9.
64. *Pischke S, Ho H, Urbanek F i sur.* Hepatitis E in HIV-positive patients in a low-endemic country. J Viral Hepat 2010;17:598–9.
65. *Hassing RJ, van der Eijk AA, Lopes VB i sur.* Hepatitis E prevalence among HIV infected patients with elevated liver enzymes in the Netherlands. J Clin Virol 2014;60:408–10.
66. *Mateos-Lindemann ML, Diez-Aguilar M, Galdamez AL, Galán JC, Moreno A, Pérez-Gracia MT.* Patients infected with HIV are at high-risk for hepatitis E virus infection in Spain. J Med Virol 2014;86:71–4.
67. *Keane F, Gompels M, Bendall R i sur.* Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. HIV Med 2012;13:83–8.
68. *Payne BA, Medhi M, Ijaz S i sur.* Hepatitis E virus seroprevalence among men who have sex with men, United Kingdom. Emerg Infect Dis 2013;19:333–5.
69. *Renou C, Lafeuillade A, Cadranel JF i sur.* Hepatitis E virus in HIV-infected patients. AIDS 2010;24:1493–9.
70. *Kamar N, Izopet J, Tripon S i sur.* Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. N Engl J Med 2014;370:1111–20.
71. *Pischke S, Behrendt P, Manns MP, Wedemeyer H.* HEV-associated cryoglobulinaemia and extrahepatic manifestations of hepatitis E. Lancet Infect Dis 2014;14:678–9.
72. *Moal V, Gerolami R, Colson P.* First human case of co-infection with two different subtypes of hepatitis E virus. Intervirology 2012;55:484–7.
73. *Bazerbachi F, Haffar S, Garg SK, Lake JR.* Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis E virus infection: a comprehensive review of the literature. Gastroenterol Rep (Oxf) 2015.
74. *Kamar N, Bendall RP, Peron JM i sur.* Hepatitis E virus and neurologic disorders. Emerg Infect Dis 2011;17:173–9.
75. *Vilibic-Cavlek T, Vilibic M, Kolaric B, Jemersic L, Kucinar J, Barbic L, Bagaric A, Stevanovic V, Tabain I, Sviben M, Jukic V, Mlinaric-Galinovic G.* Seroepidemiology of Hepatitis E in Selected Population Groups in Croatia: A Prospective Pilot Study. Zoonoses Public Health 2016; doi: 10.1111/zph.12254.
76. *Khudyakov Y, Kamili S.* Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. Virus Res 2011;161:84–92.
77. *Aggarwal R.* Diagnosis of hepatitis E. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10:24–33.
78. *Wu WC, Su CW, Yang JY, Lin SF, Chen JY, Wu JC.* Application of serologic assays for diagnosing acute hepatitis E in national surveillance of a nonendemic area. J Med Virol 2014;86:720–8.
79. *Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S i sur.* Performance of anti-HEV assays for diagnosing acute hepatitis E in immunocompromised patients. J Clin Virol 2013;58:624–8.
80. *Schnegg A, Burgisser P, Andre C i sur.* An analysis of the benefit of using HEV genotype 3 antigens in detecting anti-HEV IgG in a European population. PLoS One 2013;8:e62980.
81. *Wenzel JJ, Preiss J, Schemmerer M, Huber B, Jilg W.* Test performance characteristics of Anti-HEV IgG assays strongly influence hepatitis E seroprevalence estimates. J Infect Dis 2013;207:497–500.
82. *Legrand-Abravanel F, Thevenet I, Mansuy JM i sur.* Good performance of immunoglobulin M assays in diagnosing genotype 3 hepatitis E virus infections. Clin Vaccine Immunol 2009;16:772–4.
83. *Herremans M, Bakker J, Duizer E, Vennema H, Koopmans MP.* Use of serological assays for diagnosis of hepatitis E virus genotype 1 and 3 infections in a setting of low endemicity. Clin Vaccine Immunol 2007;14:562–8.
84. *Drobeniuc J, Meng J, Reuter G i sur.* Serologic assays specific to immunoglobulin M antibodies against hepatitis E virus: pangenotypic evaluation of performances. Clin Infect Dis 2010;51:e24–7.
85. *Dalton HR, Stableforth W, Hazeldine S i sur.* Autochthonous hepatitis E in Southwest England: a comparison with hepatitis A. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27:579–85.
86. *Tappe D, Muller A, Ziegler U i sur.* Positive hepatitis E and Epstein-Barr virus serology in a patient with jaundice after travel. J Clin Virol 2010;48:78–81.
87. *Fogeda M, de Ory F, Avellon A, Echevarria JM.* Differential diagnosis of hepatitis E virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in patients with suspected hepatitis E. J Clin Virol 2009;45:259–61.
88. *Ghinoiu M, Naveau S, Barri-Ova N, Thaury J, Grangeot-Keros L, Perlemuter G.* Acute hepatitis E infection associated with a false-positive serology against Epstein-Barr virus. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009;21:1433–5.
89. *Jang JH, Jung YM, Kim JS i sur.* Coexistence of IgM antihepatitis A virus and IgM antihepatitis E virus in acute viral hepatitis: a prospective, multicentre study in Korea. J Viral Hepat 2011;18:e408–14.
90. *Thomas DL.* A case for ribavirin to treat chronic hepatitis E. N Engl J Med 2014;370:1162–3.
91. *Zhang J, Li SW, Wu T, Zhao Q, Ng MH, Xia NS.* Hepatitis E virus: neutralizing sites, diagnosis, and protective immunity. Rev Med Virol 2012;22:339–49.
92. *Zhao Q, Zhang J, Wu T i sur.* Antigenic determinants of hepatitis E virus and vaccine-induced immunogenicity and efficacy. J Gastroenterol 2013;48:159–68.
93. *Labrique AB, Sikder SS, Krain LJ i sur.* Hepatitis E, a vaccine-preventable cause of maternal deaths. Emerg Infect Dis 2012;18:1401–4.
94. *Wedemeyer H, Pischke S.* Hepatitis: Hepatitis E vaccination–is HEV 239 the breakthrough? Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011;8:8–10.

In memoriam
Obituaries

Mr. sc. ILIJA ŠOŠA
(1946. – 2016.)



Dana 16. kolovoza 2016. godine, nakon kratke i teške bolesti, u 71. godini života napustio nas je još jedan stariji kolega, učitelj i prijatelj, mr. sc. dr. Ilija Šoša, specijalist kirurg, jedan od najpoznatijih dubrovačkih liječnika svojeg vremena i dugogodišnji djelatnik dubrovačke kirurgije, koji je među nama kolegama i među sugrađanima bio sinonimom svojeg posla dugi niz desetljeća.

Dr. Ilija Šoša čitav je svoj radni vijek proveo u našoj ustanovi, a može se reći da je i cijelu karijeru liječnika do pune mirovine proveo na kirurgiji. Kirurgija i jest bila njegov život i potpuno ga je odredila.

Osnovno i srednje školovanje završio je u rodnome Dubrovniku, a studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Odmah nakon završenog studija, uz redoviti pripravnički staž i kratki boravak u općoj medicini, dr. Šoša je paralelno volontirao na tadašnjem Kirurško-urološkom odjelu još od daleke 1971. godine pa je kao vrlo mlad liječnik počeo stjecati kirurška iskustva i prije specijalizacije. Specijalizaciju opće kirurgije započeo je 1973. godine pod vodstvom pok. prim. dr. Ivana Ilića i dovršio u Kirurškoj klinici KBC-a Zagreb na Rebru. Nakon povratka u Dubrovnik potpuno se posvetio svojemu poslu i odjelu. Brzo je napredovao. Zanimala ga je čitava opća kirurgija, od abdominalne koju je najviše volio, ali i traumatološke kirurgije za koju se dodatno educirao i neko je vrijeme obavljao, pa preko dječje kirurgije sve do neurotraumatologije. I onda je uslijedio Domovinski rat koji je dr. Šoša u 45. godini života dočekao kao vrlo iskusan kirurg, što je bilo itekako vrijedno u tim teškim danima.

Godine 1990. stekao je naslov magistra znanosti s temom iz abdominalne kirurgije. Još zarana pokazivao je i zanimanje za organizacijske poslove i upravljanje pa je tako, kao jedan od najperspektivnijih liječnika u našoj bolnici s već velikim autoritetom, još 1989. godine postao direktorom tadašnjega bolničkog OUR-a, što je u ustroju zajedničkoga MC Dubrovnik, koji je obuhvaćao cijelo zdravstvo na našem području, značilo zapravo biti ravnateljem same bolnice. I taj je posao obavljao s velikim žarom i ambicijama, ne napustivši ni najmanje kirušku struku.

Pred sam početak rata mobiliziran je u sanitetski kirurški tim pridružen postrojbama Specijalnih jedinica MUP-a, a potom je radio i u Ratnoj bolnici Sv. Vlaho u kojoj je proveo čitavo vrijeme, posebno ono najteže u okruženom i ranjenom Gradu.

Obiteljska tragedija i briga za vlastitu obitelj zasigurno ga je omela u daljnjim planovima. Ipak, zanimanje za struku i dalje je bilo njegova odrednica pa je još tijekom rata, krajem 1992. godine nastavio svoje usavršavanje iz endoskopske kirurgije koju je u to vrijeme počeo obavljati zajedno s pok. dr. Dalmatinom. Tako je naš odjel u to vrijeme bio među rjeđima, a dr. Šoša među rijetkim kirurzima u Hrvatskoj koji su se bavili tom vrstom kirurgije.

Od 1994. godine postaje zamjenikom šefa Kirurškog odjela i tu obvezu odgovorno obavlja više od deset godina surađujući sa svojim velikim prijateljem i kolegom prim. Jakšom Šegedinom. Godine 2005. preuzima i mjesto šefa Kirurškog odjela.

Od 2004. do 2006. godine dr. Ilija Šoša obavljao je i funkciju predsjednika Stručnog vijeća OB Dubrovnik. Tijekom karijere bio je autorom i koautorom više desetaka publiciranih radova i kongresnih priopćenja te sudjelovao na više domaćih i međunarodnih kongresa.

U mirovinu odlazi 2011. godine, dakle, nakon nevjerojatnih punih 40 godina provedenih na Kirurškom odjelu. Još nam je u sjećanju velika i vesela zabava koju je u povodu toga zajedno s nama organizirao i na koju se odazvao cijeli odjel. Jer Ilko je bio kao dio obitelji i trudio se da taj duh prenese na sve članove kolektiva. Tek odlaskom u mirovinu dr. Šoša je nakon toliko godina rada napravio odmak od struke, ali ne i od kolega s kojima se često nalazio izvan okružja bolnice. Bio je i dalje sudionikom svih društvenih događanja odjela, a druženje s njime i tada je, kao uvijek, bilo posebno ugodno i opušteno.

Da, dr. Ilka ćemo posebno pamtiti kao društvenu osobu koja je i najteže situacije nastojala tumačiti s pozitivne ili čak duhovite strane. Radeći toliko dugo godina na Kirurškom odjelu, izvrsno je poznavao povijest Odjela, njegov razvoj i odnose sve do najsitnijih detalja. Povezao je zapravo jedno golemo razdoblje kao suvremenik još pok. prof. Huga Gjankovića, preko pok. prim. Ilića pa sve do najmlađih generacija liječnika. Neizmjeran je broj zanimljivih priča, komentara i dosjetki iz kirurškog života koje je naslijedio od starijih, ili onih koje je sam proživio, a koje je onda prenosio mlađima na poseban i duhovit način tako da će svima nama one zasigurno ostati u dugom sjećanju. Te su priče pomagale da se uistinu težak i naporan profesionalni život svima nama činio lakšim i ugodnijim. Bio je živa enciklopedija života i događanja u bolnici i na Kirurškom odjelu dugi niz desetljeća. Jednostavno, bio je dobri duh odjela s pravilnim odnosom prema starijim, ali i prema mlađim kolegama iz čega se moglo jako puno naučiti.

Ne možemo se i ovom prilikom ne sjetiti ratnih zbivanja i posebno početka rata 1991. godine. U listopadu te godine rušeći, paleći i ubijajući sve pred sobom, agresor je stigao nadomak Grada, a sredinom mjeseca zaposjeo i maleno, ali vojno-strateški važno, naselje Bosanku na Srđu u kojoj je godinama prije rata Ilko velikim vlastitim trudom gradio dom za svoju mladu obitelj. U svega nekoliko dana dogodilo se toliko tragedija kakvih nema ni u najcrnjim filmskim scenarijima. Obitelj Šoša bila je prisiljena bježati iz svojeg doma na Bosanci ostavljajući za sobom sve pokretno i nepokretno, materijalno i duhovno što su godinama gradili i stjecali te se skrasiti u kući u nimalo sigurnijoj gradskoj četvrti u Gružu. Svega nekoliko dana kasnije supruga i kolegica Lada umire nakon duge i teške bolesti. I sve se to događa u okružju ratnog meteža, bombardiranja, sirena, žrtava i velikog broja ranjenih. Dr. Šoša suočio se u kratkom vremenu s golemim odgovornostima roditelja male djece i istodobno liječnika kirurga u ratnoj bolnici. I premda mu je bilo sugerirano da na kratko vrijeme s obitelji napusti Grad, što bi bilo potpuno opravdano i shvatljivo, on odbija i smještajući svoju najužu obitelj u bolničko sklonište, nastavlja raditi u najtežim vremenima rata u Dubrovniku. Bili smo svjedoci njegove tadašnje goleme i nesvakidašnje žrtve.

Ratno vrijeme uvijek stavlja na kušnju hrabrost, odgovornost i brojne druge vrline ljudi. I premda o tome nije nikad volio govoriti, ne želeći dozivati u sjećanje tragične trenutke, danas smo dužni reći da je dr. Ilija Šoša u tome posebnom vremenu iskazao nevjerojatnu hrabrost, izdržljivost i odgovornost prema svojem poslu i obitelji i jednako tako silnu volju, snagu i odlučnost započeti novi život nakon svih tragedija. Takvo što mogli su samo najhrabriji.

Pamtit ćemo još jedan detalj iz rata nekoliko godina kasnije kada je početkom kolovoza 1995. godine dr. Šoša kao dežurni liječnik morao zbrinjavati ranjenike mlađe životne dobi koji su stradali u još jednom iznenadnom i bezobzirnom napadu agresora, bezbrižno se kupajući u uvali Zaton. Ostat će u sjećanju njegove riječi zabilježene kamerama i prenesene brojnim našim i stranim televizijskim kanalima koje je dao kao dežurni kirurg, ne osvrćući se toliko na profesionalne detalje. „Ovo bezumlje više nema nikakvog smisla i mora jednom stati.“ Bile su to iskrene riječi rezigniranog i tužnog čovjeka i u isto vrijeme profesionalca koji je umoran od četverogodišnjeg rata i tuđih i vlastitih tragedija koje je morao gledati i živjeti. Bilo je to u osvit pobjedničke Oluje koja je krenula već sutra ujutro i najavila kraj dugogodišnjih stradanja.

Sve što je u životu radio, Ilko je radio samozatajno i tiho izbjegavajući publicitet i reklamu i dijeleći svoja iskustva samo među kolegama. To nije umanjilo, već dapače, jačalo njegov autoritet i među kolegama i bolesnicima.

Pred sam kraj života, suočen s teškom bolešću i predvidivim krajem, rekao je s nevjerojatnom mirnoćom da je zahvalan Bogu što mu je konačno omogućio posljednjih 5 godina mirnog života bez stresa i redovitih obveza u kojima se još više mogao posvetiti svojim najbližima.

Dr. Ilija Šoša vlastitom je željom, također skromno, u krugu obitelji i najbližih prijatelja, pokopan 18. kolovoza 2016. na dubrovačkom groblju Boninovo.

No, ostaje naša dužnost da ga zadržimo u vječnoj uspomeni kao zaslužnog kolegu, učitelja i prijatelja.

Dragi Ilko, počivao u miru koji si toliko zaslužio.

Prof. dr. sc. Marko Margaritoni

Dr. LUKO DALMATIN
(1950. – 2016.)



Dana 17. srpnja 2016. godine, nakon duge i teške bolesti, napustio nas je dugogodišnji suradnik i prijatelj dr. Luko Dalmatin, specijalist opće kirurgije koji je svoj gotovo cijeli radni vijek proveo na Kirurškom odjelu OB Dubrovnik.

Dr. Dalmatin rodio se u Dubrovniku godine 1950. gdje je završio osnovno i srednje školovanje i potom se upisao na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Još od studentskih dana pokazivao je zanimanje za kiruršku struku. Nakon diplome i kraćeg rada u općoj praksi od 1978. godine dr. Dalmatin je počeo volontirati na tadašnjem Kirurško-urološkom odjelu OB Dubrovnik, a 1980. godine dobio je specijalizaciju iz opće kirurgije pod vodstvom pok. prim. dr. sc. Stijepa Bogdanovića. Specijalizaciju je završio u Kirurškoj klinici KBC-a Zagreb 1984. godine. Nakon povratka u Dubrovnik iste godine bio je raspoređen na tzv. žensku Kirurgiju, kakav je tada bio ustroj odjela. Nastavio se usavršavati u struci pod vodstvom, kako je često znao govoriti, svojeg učitelja pok. prim. dr. Antuna Rakidije.

Već zarana pokazao je nesumnjiv kirurški talent i što je još važnije, kirurški način razmišljanja i mirnoću u pristupu bolesniku, ne bježeći od indikacija, već dapače prihvaćajući kirurške izazove koji su bili primjereni našem odjelu, i to iz različitih područja kirurgije, od dječje kirurgije do neurotraume, i u elektivnoj i u hitnoj službi. Posebno zanimanje od početka je pokazivao za abdominalnu patologiju. Još kao mlad specijalist uvijek je bio spreman podijeliti svoje tadašnje iskustvo i veliko teorijsko znanje s mladim liječnicima-početnicima. Već tada je slovio za vješta kirurga i buduću uzdanicu dubrovačke kirurgije.

Još prije Domovinskog rata završio je poslijediplomski studij. Nastojao se usavršavati i izvan granica tadašnje države pa je samostalno organizirao jedan duži boravak u SAD-u posjećujući više klinika i odjela i pokušavajući prihvatiti suvremene tehnike tog vremena.

Pred sam Domovinski rat mobiliziran je u sanitetski tim Specijalnih postrojbi MUP-a, a čitav tijek rata proveo je u Ratnoj bolnici Sv. Vlaho čiji su se djelatnici, osim što su dijelili tešku sudbinu svih građana okruženog Grada, u svojoj profesiji susreli s posebnim okolnostima izolacije u kojem se mjesecima nisu mogli oslanjati na veće centre. Dr. Luko Dalmatin već je tada, iako s tek navršenih 40-ak godina, ali sa stečenim velikim iskustvom, bio vrlo važan dio malog, ali hrabrog kirurškog tima Ratne bolnice. I u tim je vremenima pokazao potrebnu kiruršku disciplinu i pribranost u svim izazovnim situacijama.

Nakon smirenja najtežih ratnih aktivnosti, iako rat još ni blizu nije bio završen, već u jesen 1992. godine nastavio je svoje usavršavanje s osobitim zanimanjem za, tada u Hrvatskoj, još mladu laparoskopsku kirurgiju. Već u prosincu iste godine, najprije uz pomoć kolega iz Zagreba, ali svega nekoliko tjedana kasnije i samostalno, u Dubrovniku bilježimo početak laparoskopske kirurgije kojom se počinju baviti dr. Luko Dalmatin i dr. Ilija Šoša. Naš odjel je tada, iako još u ratnom okružju, bio jedan od rijetkih koji su rutinski izvodili ovu vrstu kirurgije kada se ona nije rabila ni u nekim većim kliničkim centrima pa dr. Dalmatina slobodno možemo smatrati jednim od pionira ovoga kirurškog pristupa u Hrvatskoj.

Usavršavanje je nastavio i u godinama koje slijede, u Zagrebu i u inozemstvu pa je tako 90-ih godina mjesec dana boravio u prestižnoj Kirurškoj klinici u Bremenu. Napravio je, kako je i prirodno, iskorake u odnosu prema generaciji svojih učitelja i u nekim drugim područjima abdominalne kirurgije. Bio je kirurški spretan i inovativan. U OB Dubrovnik dugo je godina bio jedan od vodećih operatera i stekao veliku popularnost i kod naših bolesnika, a potreban respekt imao je i od svojih kolega u Hrvatskoj.

Za svoj dugogodišnji rad u HLZ-u bio je u više navrata nagrađivan.

Luko se punih dvadeset godina čvrsto i hrabro nosio sa svojom kroničnom bolesti koja je, zapravo, teško spojiva s njegovim odgovornim zanimanjem, ali kojoj je prkosio na dostojanstven način, ne pokazujući ni osoblju ni pacijentima koliko je truda morao ulagati da bi kvalitetno radio svoj posao. Gledajući unatrag, moramo reći da nismo uvijek bili svjesni te njegove žrtve. To ga, međutim, nije spriječilo da bude vedar i uvijek sklon šali i smijehu.

I u kasnim kirurškim godinama, nakon brojnih zdravstvenih problema, bio je i dalje važan dio kolektiva kada je njegovo iskustvo bilo veoma korisno. Posebno su bila zanimljiva njegova kirurška razmišljanja pri postavljanju indikacija ili analizi komplikacija. Nakon njegovih komentara moglo se vidjeti da je detaljno analizirao svaki korak kirurškog zahvata i tražio razloge mogućega lošijeg rezultata koji je sastavni dio kirurškog zanimanja. To je mogao samo onaj tko je dobro savladao temelje kirurgije i onda ih usavršavao vještinom svojeg rada i stečenim iskustvom. A Luko je bio upravo takav. Imponirala je njegova mirnoća koju je odavao prema van, premda je kao i svi mi, imao svoj unutrašnji nemir i napetost. Ta mirnoća bila je prepoznata i od osoblja i od pacijenata pa se ne možemo sjetiti situacija u kojima je pokazao nervozu, a pogotovo ne paniku. Na isti je način, ponosno i samozatajno, vodio i svoju veliku životnu bitku – sve do kraja.

Dr. Luko Dalmatin bio je cijenjeni sugrađanin našega Grada, rado viđen u svakom društvu. Posebno je volio svoje Danče; na tom se poznatome gradskom kupalištu, tražeći svoj mir, opuštao uz široko društvo prijatelja oko kojeg su se uvijek širili dobra atmosfera i smijeh. U kasnijim godinama iz tog se društva formirao prestižni bridge-klub, dakle klub posvećen igri koja nipošto nije igra na sreću, jer je s pravom stekla status sporta, u kojem upravo odlike koje su krasile Luka – razmišljanje, analiza i mirnoća, donose pobjedu. Luko je zavolio to kao svoj hobi, više godina bio je predsjednikom kluba i družeći se s prijateljima, sa svojim je klubom putovao i osvajao domaća i međunarodna natjecanja.

Iz dugodišnjeg druženja i rada s dr. Dalmatinom izdvojit ćemo samo jedno posebno razdoblje koje ćemo svi skupa, zasigurno s ponosom, pamtiti. U jesen 1991. godine, u najtežim danima naše novije povijesti, za višemjesečnoga stalnog boravka u bolnici, i u vremenima zatišja ili noću, osluškujući povremene vatrene okršaje, vodili smo duge razgovore o svim nedaćama s kojima smo se suočili, o privatnim problemima i o nesigurnoj budućnosti. Iako smo svi imali svoje velike brige, Lukova je situcija bila posebno teška. On tada nije bio samo kirurg ratne bolnice nego i otac troje maloljetne djece. I da podsjetimo, Močići u kojima se nalazila obiteljska kuća Dalmatinovih, bili su okupirani i spaljeni, njegova obiteljska kuća u Dubrovniku na Posatu bila je granatirana, a kuća na Pločama u koju je uložio puno vlastitog, pa i fizičkog truda, postala je jednim od uporišta obrane Grada i naseljena pripadnicima naše brigade pa, dakle, i ona metom suludog neprijatelja. I tada su u sjećanju ostali njegova nevjerojatna pribranost, mirnoća i vedar duh. Znao je, nadvladavajući i vlastite strahove i sumnje, ponavljati izreku naučenu od svojih starijih – „sve će ovo jednom biti jučer“ – uvijek se optimistično nadajući boljoj budućnosti.

Kad se početkom prosinca prošle godine, odlazeći u punu radnu i starosnu mirovinu, došao oprostiti od kolegija kirurških odjela, iako je već tada bio teško načet bolešću, nitko nije vjerovao da će kraj doći tako brzo. Kolegi koji odlazi u mirovinu prirodno je zaželjeti puno zdravlja, ali u Lukovu slučaju to je bilo puno više od obične simbolike. Ostali smo, na žalost, prerano uskraćeni za nova druženja s Lukom, mi kolege i brojni prijatelji i u bolnici i izvan nje, a posebno njegova obitelj, djeca i unuci kojima se uvijek ponosio.

Posljednji ispraćaj dr. Luka Dalmatina obavljen je na groblju Sv. Đurđa u Močićima 20. srpnja 2016. godine.

Točno je – sve će, pa i ovaj tužni oproštaj, „jednom biti jučer“ – ali ostaje naša obveza da dr. Luka Dalmatina zadržimo u sjećanju kao iznimno kvalitetnog kirurga koji je baštinio bogatu tradiciju dubrovačke kirurgije i pridonio njezinu razvoju, a nadasve kao mirnog i postojanog čovjeka, gosparskih manira. Na svemu tome ostat ćemo mu vječno zahvalni.

Prof. dr. sc. Marko Margaritoni

Dr. STELA PIEROTIĆ-NIČETIĆ
(1936. – 2016.)



Dana 31. srpnja 2016. godine napustila nas je naša kolegica dr. Stela Pierotić-Ničetić, doajen dubrovačke pulmologije. Doktorica Stela Pierotić-Ničetić rođena je u Tuzli 5. srpnja 1936. godine od oca dr. Livija Pierotića i majke Justine. Udala se za kapetana Antuna Ničetića 12. svibnja 1962. godine i s njim ima dva sina, Olega i Igora.

Diplomirala je na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 27. siječnja 1964. godine. U travnju 1964. godine počela je stažirati u Medicinskom centru Dubrovnik gdje joj je otac bio šef Odjela za plućne bolesti i tuberkulozu koji je on i osnovao. Stručni ispit položila je u Splitu 23. prosinca 1965. godine, a specijalistički ispit iz ftiziologije u Zagrebu 17. lipnja 1970. godine. Godine 1974. provela je dodatnu edukaciju iz pulmologije u Klinici Golnik kraj Ljubljane. Od tada je sve vrijeme radila na pulmologiji Opće bolnice Dubrovnik pa je tako i tijekom Domovinskog rata u teškim uvjetima rada ostala vjerna svojim bolesnicima. Imala je izražen osjećaj za njih, shvaćala zdravlje kao sveukupno dobro stanje, a ne samo odsutnost bolesti i sukladno tomu znatnu pažnju posvećivala i socijalnom dijelu skrbi za bolesnika. Uvijek je bila optimist i davala snagu drugima. Mlađe kolege doživljavala je kao prijatelje, pristupala im je pozitivno i nastojala im je prenijeti što više svojeg znanja i dugogodišnjeg iskustva te ih usmjeriti u daljem radu i napredovanju u struci. U mirovinu je pošla u listopadu 1999. godine.

Osim medicine zanimala se i za umjetnost, književnost i glazbu jer je od mladih dana u obitelji dobila edukaciju svojstvenu liječnicima tog doba uz široko poimanje svijeta i ljudskih odnosa. Bila je aktivna sudionica društvenog života liječnika u Dubrovniku, suorganizator i pokretač mnogih aktivnosti i događanja uključujući stručne skupove, ali i liječničke zabave, a u periodu 1989. – 1990. godine bila je i predsjednica HLZ-a podružnice Dubrovnik.

Svi mi koji smo je poznavali i imali čast i zadovoljstvo raditi i družiti se s njom izgubili smo dragu kolegicu i prijateljicu. Kolegica Pierotić-Ničetić nije više s nama, ali će zauvijek ostati u našem sjećanju.

Mr. sc. Žarko Vrbica

Prikaz knjige
Book review

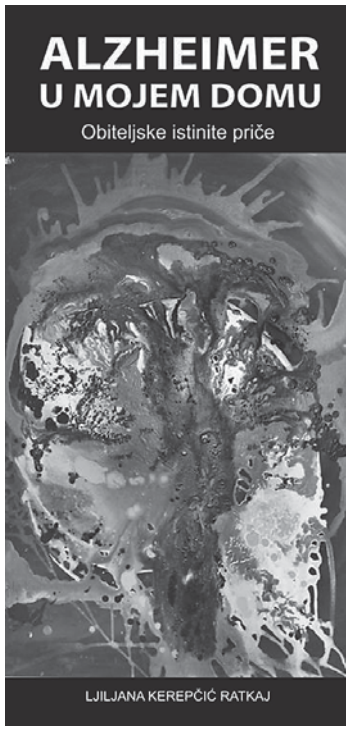
Ljiljana Kerepčić-Ratkaj: ALZHEIMER U MOJEM DOMU – Obiteljske istinite priče

U nakladi Hrvatskog društva za Alzheimerovu bolest i psihijatriju starije životne dobi Hrvatskoga liječničkog zbora objavljena je nedavno knjiga *Alzheimer u mojem domu – Obiteljske istinite priče* Ljiljane Kerepčić-Ratkaj. Radi se o knjizi koja sadržava 20 obiteljskih priča o članu obitelji oboljelom od Alzheimerove demencije i njegovu njegovatelju, odnosno njegovateljici. U knjigu su uvrštena i dva opsežna članka iz novina (*Novi podaci o oboljelima od Alzheimera i demencije* Goranke Jureško i *Svjetski dan Alzheimera* Mire Dajčić). Vrijedni su prilozi urednika knjige Ninoslava Mimice u obliku predgovora i pogovora te njegov stručni članak, u koautorstvu s Paolom Presečki, o epidemiologiji, dijagnosticiranju i standardnome farmakološkom liječenju Alzheimerove bolesti. Tu je i članak o Glazgovskoj deklaraciji i sama deklaracija te nekoliko fotografija koje upućuju na rad Hrvatske udruge za Alzheimerovu bolest.

Autorica Ljiljana Kerepčić-Ratkaj, nakon Posvete i Poruke autorice, prvo iznosi svoju „obiteljsku priču", a onda „obiteljske priče" o drugih 19 obitelji i pojedinaca oboljelih od AD-a. Dvije „priče" prenosi iz Slovenije, i to na slovenskom jeziku (!?) (ne objašnjava taj postupak, no naslućuje se da priče želi iznijeti u originalu – nisu joj ispričane pa da ih ona obrađuje, nadajući se da će ih hrvatski čitatelji ipak razumjeti, ali, možda, i da pokaže „univerzalnost" obiteljskih priča o Alzheimeru?).

Autorica Ljiljana Kerepčić-Ratkaj knjigu posvećuje „svim preminulima od Alzheimerove bolesti (AB) koji se spominju u ovoj knjizi" te „obiteljima koje su ih s ljubavlju njegovale" uz zahvalnost „što su svoje obiteljske priče podijelili sa svima nama". Poručuje da će čitatelji „iz ovih priča saznati o ponašanju pacijenta u toku bolesti, odnosu njegovatelja i obitelji prema oboljelomu te o odnosu zdravstvene i socijalne skrbi prema oboljelom i obitelji". Iako medicinski laik, autorica u svojoj poruci „već na početku običnim riječima predočava osnovne pojmove o Alzheimeru".

Gospođa Kerepčić-Ratkaj „kao njegovateljica svog bolesnog supruga, predstavlja svoju istinitu životnu priču, kao i životne priče (drugih) obitelji na čija je vrata pokucala Alzheimerova bolest". Svoju priču, odnosno priču o svojem bolesnome mužu, dr. Ivanu Kerepčiću, kojeg je „Alzheimer posjetio" sredinom njegovih sedamdesetih godina – bolovao je od AB-a, kaže njegova supruga od svoje 76. do 79. godine. Prve znakove bolesti primijetila je i ranije, no razumjela ih je naknadno, tek kada je bolest bila dijagnosticirana. Priča gospođa Kerepčić toplu priču o svojem Ivanu (Baji), a toplina te priče obuzima i čitatelja *(Mene se ta priča posebno dojmila jer je pokojni dr. Ivan Kerepčić bio moj prvi učitelj psihijatrije. Bilo je to davne 1978. i 1979. godine kada sam kao sekundarac i specijalizant počeo prve psihijatrijske korake u bolnici u Popovači na odjelu na kojem je on bio šef, na njegovoj „devetki". Od prvog trenutka pa do njegove bolesti i smrti vladalo je među nama duboko uvažavanje i poštovanje koje je kasnije, usudio bih se reći, „iako nismo prijateljevali", imalo obilježja prijateljstva. Posebni mi se osjećaji, kako tada tako i danas, javljaju vezani uz zadnji susret s dr. Kerepčićem. Bilo je to,*



koliko se sjećam, u jesen 2010., nekoliko mjeseci prije njegove smrti. Posjetio sam ga u bolnici „Popovača" gdje je, okružen svojim bivšim suradnicima, uz maksimalnu pažnju, liječen i njegovan. Približavajući se sobi u kojoj je boravio, dežurna kolegica koja me je pratila rekla je da me neće prepoznati, „jer nikoga ne prepoznaje". Kada smo došli do njegovog kreveta i kada sam ga pozdravio, kolegica ga je upitala, pokazujući na mene, da li me prepoznaje. Spremno je odgovorio: „To je profesor Jukić, dr. Jukić, kako ga ne bih prepoznao." Odmah mi se obratio i „još jednom zahvalio" za neku uslugu koju sam mu nekoliko godina ranije učinio! I u razgovoru koji je slijedio bio je niz detalja koji su „demantirali" njegovu „potpunu demenciju". Kolegica (dr. Ana Magerle) i prisutne sestre ostale su u čudu – „nisu mogle vjerovati vlastitim ušima da je dr. Kerepčić nekoga prepoznao!"...). Toplu priču o bolesnome mužu autorica ispreplеće sa suhim (i surovim) podacima o AB-u, njegovu toku, pojavi simptoma u pojedinoj fazi bolesti. Svoju priču, kao i sve druge priče, završava „Zaključkom" koji je na neki način komentar ispričane priče i poruka koja se iz nje izvlači. Svoju priču gospođa Kerepčić ilustrira slikama i pjesmama posvećenim njezinu Ivanu.

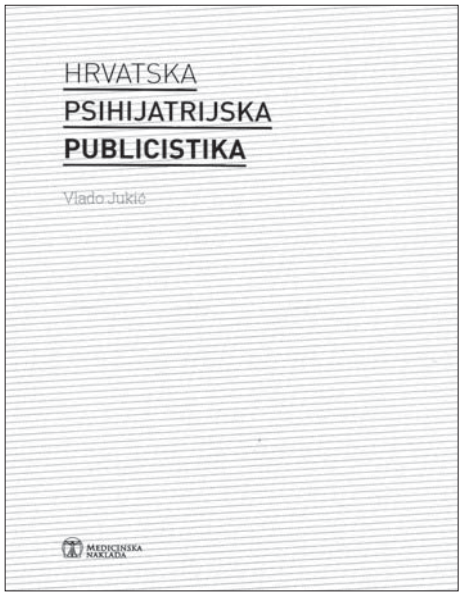
U drugih sedamnaest priča autorica prepričava priče koje su joj ispričali članovi obitelji, redovito i njegovatelji, oboljelih od AB-a i završava ih vlastitim zaključkom/komentarom (osim dviju „slovenskih priča" koje ne komentira). Sve su različite, a ustvari jednake priče. No, iako su jednake, svaka se čita s jednakim zanimanjem. Posebnost je ovih priča da ponovno, pa i višekratno čitanje iste, već poznate priče, i dalje izaziva interes i plijeni pozornost. Očito su satkane od nečega višeg od samog sadržaja (koji se, čak, kada je riječ o „stručnim komentarima" i „zaključcima" u neku

ruku ponavljaju). A to „više“ je ono što, uz sadržaj, autorica i želi prenijeti čitateljima. I to joj, očito, uspijeva.

U zaključku i onome što slijedi nakon njega želim naglasiti ovo: jednostavna je ovo, ali i vrlo kompleksna knjiga „obiteljskih priča“ koje se istodobno čitaju kao dobra proza (pa i poezija), ali i kao stručna literatura. Čitatelj će se, dok uživa u tužnim, ali lijepo ispričanim pričama, prožeti empatijom, naučiti „sve“ o Alzheimerovoj demenciji, posebno o životu s oboljelim od AD-a, a da pritom ne mora „štrebati“. Nakon čitanja osjetit će istodobno tugu i zadovoljstvo. Čini se da će osjećaj zadovoljstva prevladati iako je teško razabrati je li to zbog lijepe priče ili informacija o Alzheimerovoj bolesti do kojih je došao, ne ulažući poseban napor, ili, možda, a što je najvjerojatnije, zato što je preko priča upoznao dobre ljude spremne na velika odricanja samo da bi pomogli drugima. A identifikacija s tim dobrim ljudima oplemenjuje i jača čitatelja, odnosno učvršćuje mu povjerenje u sebe i priprema ga da sam čini dobro. Zato je ova knjiga, iako govori o teškoj, neizlječivoj bolesti i obiteljskim tragedijama, knjiga o dobru! To je knjiga koju preporučujem čitateljima, jednako onima koji se u svojem profesionalnom radu ne susreću s oboljelima od Alzheimerove bolesti (jer je velika mogućnost da se s oboljelim od AB-a susretnu u vlastitoj obitelji), ali i profesionalcima – liječnicima, psihijatrima, psiholozima, socijalnim radnicima, socijalnim pedagozima, medicinskim sestrama. Svim ljudima otvorena srca!

Prof. dr. Vlado Jukić

Vlado Jukić: HRVATSKA PSIHIJATRIJSKA PUBLICISTIKA, Medicinska naklada, Klinika za psihijatriju Vrapče, Hrvatsko psihijatrijsko društvo, Zagreb, 2015; 400 str., tvrdi uvez



Prof. dr. sc. Vlado Jukić mnogo je pridonio došavši na ideju da sastavi parcijalnu psihijatrijsku bibliografiju, i ne samo to.

Na obilju materijala bibliografije prof. Jukić je radio 3 – 4 godine. Nastojao je udovoljiti uzusima zbog kompleksnosti takvog pothvata. To je bio veoma važan i koristan postupak. Sada je na jednome mjestu moguć pristup zaista mnogim podacima. Te informacije mogu puno pomoći u snalaženju s posvuda objavljenim radovima u mnoštvu relevantnih časopisa i knjiga, uglavnom, XX. i XXI. stoljeća hrvatske psihijatrije.

Iako je danas internet alfa i omega snalaženja pri traženju znanstvenih činjenica, to je i dalje kompleksan put potrage po stranicama, tražilicama i drugim mrežnim adresama kojih je broj nerazmjerno velik, a nije sve ni uvedeno, tj. stavljeno na mrežu. Sada to imamo u finoj, papirnatoj formi u lijepo načinjenoj knjizi, zahvaljujući izdavačima, ponajprije Medicinskoj nakladi i njezinoj entuzijastičnoj urednici prof. Anđi Raič, ali i sponzorima psihofarmakološkim tvrtkama.

Knjiga je sistematizirana na nekoliko načina, pa i prema indeksu uvrštenih autora, navedenih na kraju.

Dakle, izvor je sveden na radove od kojih su neke prijavili i sami autori, što bijahu obaviješteni, upoznati s takvim zahtjevima. To je uvelike olakšalo sam po sebi težak posao urednika, profesora Jukića – energičnog, marljivog, posvećenoga psihijatrijskog pregaoca, poznatog po agilnosti u strukovnoj sferi. Njegovoj ideji i ostvarenju pripada zahvalnost svih medicinara, a ne samo nas psihijatara, jer i druge struke vape za dostupnim informacijama u tako pripremljenom obliku. Drukčije je, naime, imati u ruci lijepo udešenu knjigu nego beskrajno surfati po labirintima interneta. Akcent je na novome modernom vremenskom obuhvatu, jer je i psihijatrija u praksi i teoriji podložna zubu vremena, entropiji, zastarijevanju; naime, korozija, erozija, hrđa napadaju i našu struku efemernošću naših radova. Ali, *historia est magistra vitae*, i uvijek se i u ranijim djelima može naći nešto korisno. Naša je znanost malo mlađa od ostalih medicinskih struka. Medicina se vehementno kreće naprijed u mnogim disciplinama potpomognutima najrecentnijim tehnologijama, a njezina partikularizacija i superspecijalizacija zakočene su trendom medicine usmjerene prema pojedincu i na onoj utemeljenoj na dokazima. Razvoj medicine, osobito psihijatrije kreće se sve više i multidisciplinarno, polidimenzionalno i pluriperspektivno, kroskulturalno i usmjeren je k individuumu, jer „ne postoje bolesti, postoje bolesnici“.

To se sve odražava na našim radovima čiji razvidni pregled donosi ova knjiga široko obuhvativši cjelokupnu psihijatrijsku publicistiku u smislu prikaza svega onoga što je ukoričeno. Poznavatelji zamjećuju odmake od ranijih neuropsihijatrijskih tema u stranim i domaćim rijetkim časopisima i knjigama, koji su bili pretežito somatski i neurološki orijentirani. Današnji, pak, autori zalaze u psihodinamiku, sociologiju, socijalnu skrb, psihologiju, edukativnu rehabilitaciju, umjetnost itsl. te najnovije – u neuroznanost i neuropsihoanalizu. Autor je prikazao oko 90% ukoričenog materijala, a to je zaista puno.

I ovom prilikom, razgledajući ovu knjigu, zapažamo prolaznost znanstvenog rada, jer je napredak razmahan, a njihalo se kreće u mnogim smjerovima.

U objavljenoj je knjizi dan pregled današnjeg stanja naše struke, a to odražava i našu praksu i naš realitet sadašnjeg

trenutka, ali i unatrag dosta godina, od kada je napisan i publiciran prvi rad i obranjena prva disertacija pa sve u ovom obuhvaćenom periodu. Materijal je knjige svrstan u šest dijelova i ukupno 26 poglavlja, kako slijedi: Udžbenici, Priručnici, Psihološka medicina i psihoterapija, Dječja i adolescentna psihijatrija, Alkoholizam i druge ovisnosti, Socijalna psihijatrija i rehabilitacija, Psihofarmacija i psihofarmakoterapija, Forenzička psihijatrija, Zbornici radova, Popularna psihijatrija, Bibliografija i rječnici, Spomenice, monografije, Brošure, „Ostale“ knjige hrvatskih psihijatara, Književni rad hrvatskih psihijatara, časopisi, knjige na engleskome, poglavlja na engleskome, Članci na engleskome, Magisteriji, Doktorati, Članci u Medicinskoj enciklopediji te Dodatak: Popratne publikacije raznih stručnih psihijatrijskih skupova, Katalozi i prikazi likovnog rada duševnih bolesnika, katalozi izložaba psihijatara, Poglavlja u knjigama, Predgovori, Pogovori, Scenariji, „Posebne“ knjige, Uredništva prevedenih knjiga, Prijevodi, Opisi lijekova, obavijesti o lijekovima, propagandni materijali.

Knjiga je, s jedne strane, iscrpna, kao npr. Bibliografija alkoholizma Vladimira Hudolina te ostala bibliografska izdanja pojedinih bolnica, ali, s druge strane, donosi i ono što ostale nisu imale namjeru ni motive – tako sveobuhvatno tomu pristupiti. Navedene su publikacije koje se na jednome mjestu nigdje više ne mogu naći. Osobito je urednik, autor ove knjige našao vremena i energije te uložio napor da napiše svoje kratke komentare, sažetke pojedinih knjiga.

Dakle, knjiga je ne samo bibliografija nego je i monografija (uvrštavajući u sebe druge monografije), koju je namjenu i ispunila. U knjigu su uvršteni i neki od radova autora nepsihijatara, ali o psihijatrijskim temama.

U Predgovoru prof. Jukić iznosi mnoge dileme i trileme s kojima se susretao tijekom dugogodišnjeg rada na knjizi, od ideje do njezina ostvarenja, nailazeći i na zapreke tehničke naravi, ali i na usluge mnogih koji su se našli na putu da pripomognu te im je izrazio zahvalnost. Rađanje knjige bilo je popraćeno raznim izložbama publicistike i okruglim stolovima na psihijatrijskim kongresima i događajima u Psihijatrijskoj klinici Vrapče. Fascinantno je da su u bojama donesene i fotografije nekih knjiga, što je veoma osvježilo sjećanja na njih.

Ergo, knjiga je vrlo vrijedan doprinos našoj psihijatrijskoj publicistici.

Osobito valja istaknuti suradnju na dugogodišnjem izdavaštvu Medicinske naklade sa Psihijatrijskom klinikom Vrapče, što je i zasluga senzibiliteta profesorice Anđe Raič, kao i razumijevanje za opremu ove knjige, koja je *par excellence*.

Naglašava se ovdje da je prof. Jukić očistio prašinu s mnogih zaboravljenih naslova.

U opširnom Predgovoru prof. dr. sc. Vlado Jukić obrazložio je svoje napore u kreiranju ove knjige. Teško je, naime, i zamisliti da je netko, ili da bi netko uložio toliko truda i prikazao golem postotak publiciranoga psihijatrijskog gradiva na ovoj razini. Stoga svi dugujemo zahvalu za njegov entuzijazam na kvalitetnom ostvarenju te ideje i intencije.

Eklatantan doprinos knjige prof. Jukića nadaleko i naširoko nadmašuje sve dosadašnje pokušaje drugih, s obzirom na veličinu sadržaja i na velik uloženi mar autora i suradnika u realizaciji ovog projekta, a s obzirom na sve ostale njegove opsežne aktivnosti tijekom godina i godina predanog rada. „Ustupak“ prikaza po pet radova na engleskome učinjen je onima koji su više znanstveno, a manje publicistički orijentirani.

Sretni smo, eto, što imamo pred sobom ovu vrijednu knjigu, za kojom će posegnuti mnogi, inače frustrirani lutanjem kroz meandre literaturne džungle, tragajući često uzalud po internetu, jer ni ondje nije uneseno sve što postoji u realitetu. Uvjereni smo da hrvatski psihijatri (pogotovo mladi) znaju tek za oko 10% ovih knjiga i za neke enciklopedijske naslove.

U navedenim se knjigama i radovima, čiji su nam naslovi na dohvatu, često mogu kriti izgubljeni dragulji ili privremeno zaboravljene zamisli, ideje, natuknice, ingredijenti i potaknuća za nove kreativne znanstvene pothvate.

Ljubomir Radovančević
Vesna Lecher-Švarc

* * *

UDK 61(061.231)=862=20 CODEN LIVJA5 ISSN 0024-3477

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR ·1874·

LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

ČITAJTE NAS NA WEB STRANICAMA:

http://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr

Udruga poslodavaca u zdravstvu
i Hrvatsko društvo za poslovnu etiku i zdravstvenu ekonomiku HLZ-a

organizira kongres pod naslovom

Zdravlje i zdravstvena zaštita 2015 – 2030
FUTUR Z HEALTHCARE REUNION

Opatija, Grand Hotel 4 opatijska cvijeta
25.– 27. 11. 2016.

Cijene kotizacija:

- Kotizacija za sudjelovanje 1.980,00 kn
- Kotizacija za sudionike članove UPUZ-a, KoHOM-a, Udruge koncesionara, Liječnike dentalne medicine 1.550,00 kn
- Kotizacija za medicinske sestre 550,00 kn do 31. 8. i 750,00 kn od 31. 8.

Kontakt: Conventus Credo d.o.o.
Tel: 01/4854696, fax: 01/4854580
E-mail: anja@conventuscredo.hr

* * *

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika
Hrvatskoga liječničkog zbora
HDUL HLZ

Pozivamo umirovljene liječnike da nam se pridruže!

- stručna predavanja
- druženje uz kavu
- izleti
- kulturne manifestacije
- pomoć potrebitim kolegama
- u pripremi III. knjiga HDUL
- rješavanje naših problema



Pridruži se! Budi naš član!

Informacije: 098-350 108, 098-71 25 99, 098-457 117

E-mail: brinarpeter@gmail.com, kaiczvonimir@gmail.com, ankica.salamon@gmail.com

Prim. mr. sc. Peter Brinar, dr. med
Predsjednik HDUL HLZ