

Acta Medica Croatica

Vol. 68 2014.

Broj 4-5

Zagreb

UDC 61 • AMCREF 68 (4-5)

325-450 (2014)

ISSN 1330-0164

ACTA MEDICA CROATICA

GLASILO AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE
Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia,

Praška 2/III
10000 Zagreb
Croatia

Urednica – Editor-in-Chief
NASTJA KUČIŠEC-TEPEŠ

Tajnik – Editorial Assistant
ILIJA KUZMAN

Tehnička urednica – Editor
DUNJA BERITIĆ-STAHULJAK

Urednički odbor – Section Editors

Iva Alajbeg, Marko Banić, Nikolina Bašić Jukić, Iva Dekaris, Marko Duvnjak, Josip Djelmiš, Alenka Gagro, Josipa Kern, Petar Kes, Dragutin Košuta, Ratko Matijević, Zvonko Rumboldt, Adriana Vince

Predsjednica Uredničkog savjeta – Chief Council
JASNA LIPOZENČIĆ

Urednički savjet – Editorial Council

Mladen Belicza (Zagreb), Eugenija Cividini (Zagreb), Theodor Dürrigl (Zagreb), Vladimir Goldner (Zagreb), Hans Georg Fassbender (Mainz), Olga Jelić (Slavonski Brod), Tatjana Jeren (Zagreb), Vjekoslav Jerolimov (Zagreb), Anica Jušić (Zagreb), Eduard Klain (Zagreb), Luka Kovačić (Zagreb), Jan Murker (München), Vasilije Nikolić (Zagreb), M. William Novick (Memphis), Vlado Oberiter (Zagreb), Željko Reiner (Zagreb), Danijel Rukavina (Rijeka), Melita Valentić-Peruzović (Zagreb), Pietro Vajlo (Napoli), John Wallwork (Cambridge), Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb), Željko Zupančić (Zagreb)

Adresa Uredništva – Address of the Editorial Board

ACTA MEDICA CROATICA
Akademija medicinskih znanosti Hrvatske
Praška 2/III
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel/fax: +385 1 46 40 586; E-mail: amzh@zg.t-com.hr

Časopis se tiska pet puta godišnje. Naručuje se neposredno od Uredništva. Godišnja pretplata u zemlji iznosi za ustanove 500,00 kn, za pojedince 150,00 kn, a uplaćuje se na broj računa 2360000-1101481831. Pretplata u inozemstvu iznosi protuvrijednost US \$ 150.- koju treba uplatiti na račun Privredna banka Zagreb, d.d. No. 70310998200-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (za Acta Medica Croatica).

The Journal is published five4 times a year. Orders can be placed directly to our Editorial Office. The annual subscription in the country for institutions 500.00 kn, for individuals 150.00 kn to be paid to the account No. 2360000-1101481831; abroad: the equivalent of US \$150.- to be paid to our foreign currency bank account „Privredna banka Zagreb, d.d.“ No. 70310998200-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (for Acta Medica Croatica).

Lektor – Lector
Antonija Redovniković

Omotna stranica – Cover design

Ivan Picelj

Tisk – Printed by

Gradska tiskara Osijek d.d., 31000 Osijek, Croatia

Tiska se u 500 primjeraka – Printed in 500 copies

Tiskanje časopisa potpomognuto je finansijskim sredstvima Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske
The printing of the Journal is subsidized by the Ministry of Science, Education and Sports of the Republic of Croatia

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

Acta Med Croatica • Vol. 68 Br. 4-5 • Str. 325-450 • Zagreb, prosinac 2014.

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Indexed/abstracted in:

Biosis Previews

Cancerlit

Embase/Excerpta Medica

Health Planning and Administration

Medline/Index Medicus

Toxline

ERADIKACIJA POLIOMIJELITISA - KORAK DO CILJA

SUNČANICA LJUBIN-STERNAK, BERNARD KAIĆ¹,
TATJANA Vilibić-Čavlek i GORDANA MLINARIĆ-GALINOVIĆ

*Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Odjel za virologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i
¹ Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju, Zagreb, Hrvatska*

Dječja paraliza - bolest uzrokovan poliovirusom - poznata je od davnina. S pojmom epidemija u dvadesetom stoljeću poliomijelitis postaje globalni javno zdravstveni problem. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) 1988. godine započinje kampanju s ciljem eradikacije poliomijelitisa te je do danas broj slučajeva smanjen za više od 99 %. U Hrvatskoj je cijepljenje protiv dječje paralize započelo već 1961. godine i dovelo do dramatičnog smanjenja obolijevanja. Eradikacija poliomijelitisa u Hrvatskoj proglašena je 2002. godine istodobno s eradijacijom ove bolesti u Europi. Ipak, krajnji cilj - *polio-free world* još nije postignut. Stoga, radna skupina globalne inicijative za eradikaciju poliomijelitisa donosi „Završni strateški plan 2013-2018“ u kojem su razrađeni postupci s ciljem rješavanja: a) trajnog prijenosa divljeg soja u endemskim zemljama, b) reinfekcije područja bez poliomijelitisa i c) epidemija dječje paralize uzrokovanih cirkulirajućim sojevima proizašlim iz cjepliva (cVDPV, engl. *vaccine derived poliovirus*). Slijedi povlačenje oralnog, atenuiranog poliovirusnog cjepliva (OPV) i uvođenje inaktiviranog cjepliva (IPV) na globalnoj razini.

Ključne riječi: poliomijelitis, oralno poliovirusno cjeplivo, iz cjepliva proizašli sojevi, eradikacija

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Sunčanica Ljubin-Sternak, prim., dr. med.
 Katedra za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju
 Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“
 Rockefellerova 4
 10000 Zagreb, Hrvatska
 Tel: 01 4590115; E-pošta: sljsternak@vip.hr

UVOD

Poliomijelitis je jedna od najviše zastrašujućih virusnih bolesti 20. stoljeća zbog svoje kontagioznosti, nepostojanja specifičnog lijeka, trajnih posljedica i mogućeg fatalnog ishoda. Samo ime bolesti složenica je grčkih riječi πολιός - siv i μυελός - tvar, označavajući time mjesto djelovanja uzročnika, tj. sivu tvar kralježnične moždine u čijim se prednjim rogovima nalaze tijela motornih neurona odnosno ciljne stanice za poliovirus. Kako se bolest obično javljala u ranoj dječjoj dobi poznata je i kao „dječja paraliza“, a susrećemo je i pod nazivom „Heine-Medinova“ bolest prema Jakobu Heinu, njemačkom ortopedu koji je 1840. godine bolest po prvi put opisao kao zaseban klinički entitet (1), te Karlu Oskaru Medinu, švedskom pedijatru koji je opisao epidemski karakter bolesti (2). Ipak, prvi kli-

nički opis dječje paralize potječe iz 1784. godine i prislužuje se britanskom liječniku Michaelu Underwoodu (3). Poliomijelitis je drevna bolest – poznata je slika egipatskih hijeroglifa iz drugog tisućljeća prije Krista koja prikazuje mladog čovjeka s atrofijom donjeg ekstremiteta - tipičnom posljedicom preboljelog poliomijelitisa. Međutim, tek početkom 20. stoljeća poliomijelitis dobiva na značenju kada se počinju javljati prve epidemije ove bolesti (4). Otkrićem učinkovitog i sigurnog cjepliva omogućena je specifična preventija poliomijelitisa. Rasprostranjena uporaba cjepliva ubrzo je dovela do značajnog pada njene incidencije u cijelom svijetu. Od 1988. godine kada je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) započela Globalnom inicijativom čiji je cilj eradikacija poliomijelitisa, broj slučajeva bolesti smanjio se od 350 000 na svega 400 koliko je zabilježeno cijelom svijetu u 2013. godini (5).

O POLIOVIRUSU

Virusnu etiologiju djeće paralize dokazali su Landsteiner i Popper 1909. godine kada su uspješno inficirali majmuna homogeniziranom suspenzijom tkiva središnjeg živčanog sustava (SŽS) osobe preminule od posljedica bolesti (6). Poliovirus je mali (30 nm u promjeru), okrugli virus, ikozaedralne simetrije koji pripada porodici *Picornaviridae*, rodu *Enterovirus* (7). Prema najnovoj klasifikaciji uvršten je u vrstu C ljudskih enterovirusa zajedno s više tipova *Coxsackie A* virusa (8). Virus je otporan na mnoge uobičajene dezinficijense uključujući 70 %-tni etanol, kvarterne amonijeve spojeve, eter, kloroform i druga lipidna otopala. Stabilan je tjednima na 4°C na sobnoj temperaturi, ali ga sušenje, UV zrake, formaldehid i slobodan klor brzo inaktiviraju (9). Genom je jednolančana ribonukleinska kiselina (RNK) veličine 7500 nukletida s malim proteinom (VPg) kovalentno vezanim uz 5' kraj. Genom na 5' kraju započinje kraćom nekodirajućom regijom čija je svrha spajanje na ribosom i početak translacije (IRES, od engl. *Internal Ribosome Entry Site*) (10). Slijedi jedan jedini otvoreni okvir čitanja (ORF, od engl. *Open Reading Frame*) podijeljen u 3 regije (P1, P2 i P3) koji kodira za strukturne i nestruktturne proteine (11). Kapsida (proteinska ovojnica koja štiti genom i ima ključnu ulogu pri ulasku virusa u stanicu) građena je od 60 istih podjedinica, sastavljenih od četiri struktura proteina (12).

Postoje tri serotipa poliovirusa (tip 1, 2 i 3); stečena specifična protutijela na jedan tip ne štite od infekcije drugim tipovima. Svi se vežu na isti stanični receptor za poliovirus, tzv. CD155 koji se nalazi na stanicama viših primata (13). Stanice glijne ne eksprimiraju ovaj receptor pa se ne mogu niti inficirati poliovirusom. Međutim, ekspresija CD155 na površini ciljnih stanica nije jedini razlog izrazite osjetljivosti motornih neurona na infekciju poliovirusom. Postoje velike količine CD155 i u drugim tkivima (npr. pluća, srce, jetra) koja uobičajeno nisu oštećena tijekom infekcije (14,15). Osim distribucije receptora za poliovirus i dodatni čimbenici sudjeluju u patogenezi poliovirusne infekcije kao što je način infekcije (transgenični miš-

vi koji nose gen za CD155 prijemčivi su za virus unesen parenteralnim putem, ali ne i oralnim), ali i same značajke virusa (16). Tako je tijekom epidemiske ere u SAD opaženo da različiti tipovi imaju različiti neurovirulentni potencijal, tj. za 80 % paralitičkih oblika bolesti bio je odgovaran tip 1 (17). Nadalje, promjene u IRES dijelu genoma imaju ključnu ulogu u atenuaciji / neurovirulencijski virusa (18).

PATOGENEZA, KLINIČKA SLIKA I LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA BOLESTI

Prirodan put infekcije u ljudi odvija se putem probavnog sustava i virus se tjednima izlučuje stolicom. Iako se pretpostavlja da je primarno mjesto umnažanja virusa mukozno i limfno tkivo (tonzile i Peyerove ploče) probavnog sustava, tip stanica i specifično mjesto primarnog umnažanja nije do danas utvrđeno (19,20). U većine inficiranih slijedi prolazna, primarna viremija bez neuroloških komplikacija. Posljedično, velika većina infekcija (~95 %) uključujući gotovo sve infekcije s primarnom viremijom su asimptomatske (21). Kako infekcija napreduje virus dospijeva u stanice retikuloendotelnog sustava, te u 4-8 % osoba koje razviju primarnu viremiju slijedi sekundarna viremija koja se povezuje s kliničkom slikom tzv. nespecifične bolesti poznate pod nazivom abortivni poliomijelitis ili morbus minor. Samo manji dio osoba sa sekundarnom viremijom klinički će se manifestirati sindromom aseptičkog meningitisa, a najrjeđi je paralitički oblik bolesti koji se javlja u otprilike jedne osobe na 200 inficiranih (tablica 1) (7,22). Smrtnost kod paralitičkog oblika bolesti iznosi 2-5% u djece i 15-30% u odraslih, a oko 40 % osoba koje prebole paralitički oblik bolesti razvit će tzv. post-polio sindrom koji je karakteriziran progresivnom mišićnom slabošću i atrofijom zahvaćenog mišića (22,23). Mechanizam invazije SŽS-a poliovirusom nije do kraja razjašnjen i moguća su tri načina: a) invazija retrogradnim aksonalnim transportom (24), b) prolaz kroz krvno-moždanu barijeru neovisno o poliovirusnom receptoru (25) i c) mehanizam trojanskog konja, tj. preko inficiranih makrofaga (26).

Tablica 1.
Klinički oblici infekcije poliovirusom

	Asimptomatska infekcija	Abortivni poliomijelitis	Serozni meningitis	Paralitički poliomijelitis
Učestalost pojedino oblika infekcije	95 %	4-8 %	1-2 %	0,1-1 %
Klinički sindromi i simptomi	/	a) infekcija gornjeg respiratornog sustava karakterizirana grlobojom i vrućicom b) bolest probavnog sustava -mučnina povraćanje, zatvor ili rjeđe proljev c) sindrom gripe karakteriziran glavoboljom, bolovima u mišićima i slabošću	Meningitički simptomi bez pojave paraliza - kočenje vrata, leđa i donjih udova uz povećani broj leukocita (10-200 stanica/mm ³) i povećane vrijednosti proteina (40-50 mg/dL) u likvoru.	a) spinalni oblik karakteriziran akutnom mlohavom kljenutim nakon destrukcije spinalnih neurona b) bulbarni oblik s kljenutima respiratornih mišića kao posljedica zahvaćenosti moždanog debla c) bulbospinalni oblik koji uključuje simptome oba oblika paralitičkog poliomijelitisa

Iako se razvitkom molekularne dijagnostike uvelike promijenio pristup mikrobiološkoj dijagnostici raznih bolesti, još uvijek nema dovoljno specifične i osjetljive metode koja bi unutar nekoliko sati mogla otkriti i tipizirati poliovirus u kliničkom uzorku (stolica, cerebrospinalni likvor, bris ždrijela). Stoga dijagnostika počiva na izolaciji virusa u staničnoj kulturi u za to posebno opremljenim i akreditiranim laboratorijima koji pripadaju mreži laboratorija SZO (engl. *global polio laboratory network*). Virus se kultivira na najmanje dvije stanične kulture istodobno: a) posebnoj staničnoj kulturi dizajniranoj za umnažanje isključivo poliovirusa - tzv. L20B kulturi (mišji fibroblasti koji na svojoj površini eksprimiraju CD155) i b) kulturi koja podržava uzgoj i drugih enterovirusa - tzv. RD (ljudske stanice rabdomiosarkoma). U slučaju porasta virusa na L20B stanicama virus se iz nacionalnih i subregionalnih laboratorijskih odmah transportira u referentne laboratorijske SZO na detaljnu intratipnu determinaciju odnosno sekvenciranje, što omogućava brzu determinaciju virusa na globalnoj razini (27).

O CJEPIVU I POTOMCIMA CJEPNIH SOJEVA (VDPV - VACCINE DERIVED POLIOVIRUS)

Jedan od najvažnijih uspjeha medicine 20. stoljeća bio je pronalazak učinkovitog i sigurnog cjepiva za prevenciju dječje paralize. Među prvim istraživačima koji su radili na razvoju cjepiva bio je Hilary Koprowski koji je 1950. godine, pasirajući sojeve virusa u mozgove miševa i štakora, dobio oslabljeni soj – prototip oralnog atenuiranog cjepiva (OPV) (28). Godine 1954. John Enders, Thomas Weller i Frederick Robbins dobivaju Nobelovu nagradu za uspješnu kultivaciju poliovirusa u različitim staničnim kulturama, što je omogućilo masovnu proizvodnju obje vrste cjepiva: inaktiviranog cjepiva (IPV) i OPV-a (29). Iako su prva istraživanja rađena sa živim, oslabljenim virusom u svrhu proizvodnje OPV-a, prvo cjepivo odbreno za široku upotrebu bilo je umrtvljeno cjepivo koje je licencirao Jonas Salk 1955. godine. Radi se o cjepivu koje sadržava sva tri tipa poliovirusa uzgojenog na Vero stanicama (stanice bubrega majmuna) inaktiviranog formalinom, koje se primjenjuje parenteralnim putem (30). Krajem 50-ih i početkom 60-ih godina prošlog stoljeća na scenu stupa i OPV. Osim Koprowskog, na proizvodnji oslabljenog živog soja radio je i Albert Sabin. U dijelu Europe (Poljska, Švicarska, Hrvatska) i bivšem Sovjetskom Saveznu u početku se koristilo cjepivo proizvedeno iz sojeva Koprowskog (31,32), dok se u SAD-u, a kasnije i u cijelom svijetu (uključivo i Hrvatsku od 1983. godine) koristi Sabinovo cjepivo (33). Obje vrste cjepiva (IPV i OPV) imaju svoje prednosti, ali i nedostatke. Glavna prednost IPV-a je da ne sadrži živi virus te je zbog

toga vrlo siguran za uporabu čak i u imunokompromitiranih osoba. Prednosti OPV-a su: lakša primjena koja ne zahtijeva skupo medicinsko osoblje, niska cijena (cca 11-14 US centa po dozi) i kao najvažnije sposobnost da izazove lokalni imunitet, tj. produkciju sekretornih IgA protutijela. Nadalje, umnažajući se u probavnom sustavu cijepljene osobe, virus se nekoliko tjedana izlučuje fecesom u okolinu te se bliskim kontaktom može prenijeti na druge osobe – u zemljama s niskim higijenskim standardom to može rezultirati procjepljivanjem osoba koje nisu bile izravno cijepljene što jača imuni status cijele zajednice. Međutim, glavni nedostatak atenuiranog cjepiva je mogućnost mutacije virusa (34) tijekom umnažanja u probavnom sustavu rezultirajući pojavom neurovirulentnog soja koji može uzrokovati paralitički poliomijelitis (VAPP - engl. *Vaccine Associated Paralytic Poliomyelitis*). Većina slučajeva VAPP-a javlja se nakon primjeka prve doze cjepiva (7). Incidencija VAPP-a u zemljama Europe koje su koristile OPV procijenjena je na 0,4 do 3,0 slučajeva na milijun cijepljene djece (35,36). Nadalje, iz kliničkih uzoraka primaoca OPV-a i/ili njihovih kontakata mogu se izolirati i sojevi virusa koji nisu identični s cjepnim sojem i najčešće nisu povezani s pojmom paraliza. Većina tih izolata ne razlikuje se više od 1 % u sekvenci VP1 kapsidnog gena u odnosu na roditeljski Sabinov soj i nazivamo ih OPV-sličnim virusima (engl. *OPV-like*) (37). Međutim, kada je promjena u sekvenci nukleotida veća od 1 % u odnosu na roditeljski soj, radi se o tzv. „iz cjepiva proizašlom virusu“ (VDPV - engl. *Vaccine Derived PolioVirus*) (27). Opseg promjena u sekvenci VP1 kapsidnog gena u odnosu na Sabinov soj proporcionalan je trajanju umnažanja virusa i može se koristiti kao „molekularni sat“ kako bi se procijenilo trajanje virusne replikacije (38). Tijekom replikacije poliovirusa, zamjena nukleotida do veličine od 1 % nakupi se u otprilike godine dana, stoga, da bi neki soj postao VDPV potrebno je razdoblje umnažanja od barem jedne godine (39). Dvije su glavne vrste VDPV-a, i obje ukazuju na prolongiranu replikaciju: imunodeficitant (iVDPV) i cirkulirajući (cVDPV) (27,40). Kako samo ime govori, iVDPV su izolirani iz imunodeficitnih bolesnika najčešće povezanih s poremećajima B limfocita (hipogamoglobulinemije) koji su postali kronični ekskretori poliovirusa nakon ekspozicije OPV-u. Cirkulirajući VDPV su pak povezani s dugotrajnom prisutnošću virusa u populaciji koju omogućuje kontinuirani prijenos s osobe na osobu. Uz mutaciju koja se javlja tijekom replikacije, dugotrajno kruženje u populaciji omogućuje miješane infekcije i posljedično rekombinaciju poliovirusa s drugim enterovirusima C vrste. U populacijama slabije procijepljenosti cVDPV-i mogu uzrokovati epidemije poliomijelitisa (tablica 2) (41-46). Svi do sada izolirani cVDPV rekombinirani su virusi: dio genoma koji kodira kapsidnu regiju potječe od Sabinovog soja (s razlikom u nukleotidima većom od 1

%) dok ostatak genoma, osobito regija koja kodira nestrukturne proteine potječe od humanih enterovirusa C vrste (40,47,48). Postoji i treća vrsta VDPV-a, tzv. neodredivi (aVDPV, engl. *ambiguous*). Radi se o virusu proizašlom iz cjepiva najčešće s vrlo visokim postotkom razlike u odnosu na cjepni soj, a izoliranom iz pacijenata u kojih nije dokazana imunodeficijencija ili nije povezan s epidemijom ili se radi o izolatu iz okoliša bez poznatog ekskretora. Tako su iz otpadnih voda u Slovačkoj, Estoniji i Izraelu izolirani tipovi 2 i 3 aVDPV s više od 10 % razlika u sekvenci što ukazuje da su se ovi tipovi umnažali u jednoj ili više osoba dulje od 10 godina (49-51).

Tablica 2.

Epidemije poliomijelitisa uzrokovanе cirkulirajućim, iz cjepiva proizašlim virusom (cVDPV) od 1988. do 2013.

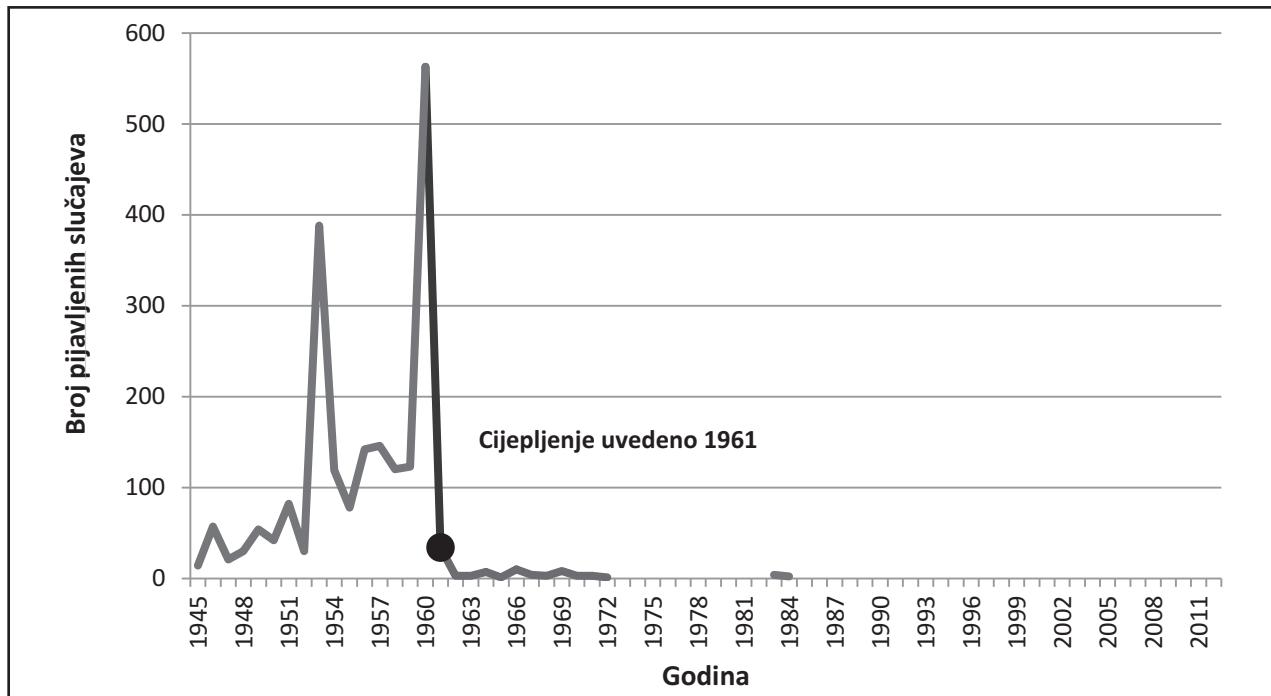
Zemlja	Broj slučajeva	Godina	Tip cVDPV*
Egipat	30	1988-1993	tip 2
Dominikanska Republika i Haiti	21	2000-2001	tip 1
Filipini	3	2001	tip 1
Madagaskar	8	2001-2002,2005	tip 2
Kina	2	2004	tip 1
	2	2012	tip 2
Indonezija	46	2005	tip 1
Nigerija	386	2005-2013	tip 2
Kambodža	2	2005-2006	tip 3
Mjanmar	5	2006-2007	tip 1
Niger	7	2006-2013	tip 2
Somalija	19	2008-2013	tip 2
DR Kongo	64	2008-2012	tip 2
Etiopija	4	2008-2009	tip 2
	7	2009-2010	tip 3
Indija	17	2009-2010	tip 2
Čad	17	2010-2013	tip 2
Afganistan	18	2010-2013	tip 2
Mozambik	2	2011	tip 1
Jemen	9	2011	tip 2
	2	2012	tip 3
Pakistan	60	2012-2013	tip 2
Kamerun	4	2013	tip 2

*cirkulirajući, iz cjepiva proizašli poliovirus

Izvor: www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek/Circulatingvaccinederivedpoliovirus.aspx, pristupljeno 14.veljače 2014.

EPIDEMIOLOGIJA I PROGRAM ERADIKACIJE POLIOMIJELITISA

Prije 20. stoljeća u tzv. pre-epidemijskoj eri poliomijelitisa, crijevne infekcije su bile toliko sveprisutne da je većina djece bila inficirana poliovirusom u prvoj godini života. U toj dobi djeca su još posjedovala pasivno prenešena majčina protutijela. Iako „majčina“, serumska protutijela nisu sprječavala infekciju probavnog sustava, štitila su od viremije onemogućujući invaziju SŽS-a i pojavu paraliza. Rezultat takvih infekcija bilo je stjecanje aktivnog pod zaštitom pasivnog imuniteta. Međutim, početkom 20-tog stoljeća, nakon industrijske revolucije i sve boljih općih životnih i higijenskih uvjeta, infekcija poliovirusom javlja se u sve starijoj dobi kada djeca više nemaju pasivno stečena protutijela (17,22,52). Posljedično dolazi do pojave prvih epidemija. U prilog toj hipotezi govore činjenice da su se prve epidemije javile u zemljama s najvišim higijenskim standardom (Norveška, Švedska, Austrija, Njemačka, Engleska, SAD) (17), da su tijekom prvih epidemija obolijevala mala djeca, te da je veliki broj djece u pred-epidemijskom razdoblju stekao imunitet bez detekcije seronegativnog razdoblja (53). Prva polovica 20-tog stoljeća epidemiska je era poliomijelitisa karakterizirana redovitim pojavama epidemija, koje su se u zemljama s umjerenom klimom javljale u ljetnim i jesenskim mjesecima (17). Vakcinalna era nastupa uvođenjem cjepiva. Ovisno o zdravstvenoj politici pojedine zemlje, obje su vrste cjepiva (IPV i OPV) koristene u svrhu prevencije (npr. Velika Britanija je koristila OPV, dok je Nizozemska koristila IPV) i obje su se pokazale učinkovite te doveli do pada incidencije poliomijelitisa (54). Do sredine 70-tih godina poliomijelitis je stavljena pod kontrolu i praktički eradikiran u razvijenim zemljama uključujući SAD, Veliku Britaniju i veći dio Europe (55). U Hrvatskoj je obavezno cijepljenje (OPV-om) uvedeno 1961. godine kada je cijela populacija tijekom dvogodišnjeg razdoblja cijepljena u dobi 0-20 godina (56). Primarno cijepljenje sastojalo se od tri doze cjepiva, uz docjepljivanje u 2. i 4. godini života, te 1. i 4. razredu osnovne škole (57). Docjepljivanje se kasnije izostavlja u 4.-oj godini i 4.-om razredu, a dodaje se jedna doza u 8. razredu osnovne škole (58). Isključivo OPV se u Hrvatskoj koristio do 2002. godine kada se prva doza cjepiva zamjenjuje s IPV, a 2008. godine u potpunosti se prelazi na IPV (59,60). Cijepljenje je i u nas dovelo do rezultata: od 1961. godine kada je bilo prijavljeno 563 slučajeva paralitičkog poliomijelitisa dolazi do značajnog pada incidencije (samo 10 slučajeva u 1966. godini) (61), odnosno do eradikacije poliomijelitsa (sl. 1). Posljednja epidemija pojavila se 1984. godine (4 slučaja u necijepljenoj romskoj populaciji) (62), a posljednji sporadični slučaj zabilježen je 1989. godine u Šibeniku (33). Posljednji divlji soj virusa izoliran je 1990. godine, a eradikacija poliomijelitisa u Hrvatskoj proglašena je 21. lipnja



Izvor: Referentni Centar za epidemiologiju Ministarstva Zdravljia Republike Hrvatske, Hrvatski Zavod za javno zdravstvo

Sl. 1. *Dječja paraliza u Hrvatskoj 1949.-2012.*

2002. godine istodobno s proglašenjem eradikacije polja u Europskoj regiji (63).

Poliomijelitis ima dvije važne značajke koje čine eradicaciju ove bolesti mogućom: postoji učinkovito cjepivo i čovjek je jedini prirodni domaćin i rezervoar poliovirusa. Na temelju ovih činjenica, te potaknuta nestankom poliomijelitisa u većini razvijenih zemalja, SZO je 1988. godine započela incijativu globalne eradicacije ove bolesti (64). Kao glavno oruđe za postizanje cilja izabrano je OPV zbog toga što izaziva lokalni imunitet te činjenice da za njegovu primjenu nije potreban dodatni pribor (npr. igle) (22). Kamp-

nja je bila vrlo uspješna: broj slučajeva poliomijelitisa u svijetu se smanjio za >99 %. Još 1988. godine dječja paraliza bila je rasprostranjena u 125 zemalja svijeta - danas je endemski prisutna u svega tri: Afganistanu, Pakistanu i Nigeriji (sl. 2) (65). Nadalje, divlji poliovirus tip 2 eradikiran je na globalnoj razini (posljednji slučaj poliomijelitisa uzrokovanih tipom 2 zabilježen je u Indiji 1999. godine) (66). Približavajući se 2000. godini eradicacija poliomijelitisa činila se neminovna. Nažalost, čini se da je nakon 2000. godine incidencija poliomijelitisa u svijetu dosegla svoj plato (godišnje se prijavljuje 500-2000 slučajeva). Također se s vremena

Sl. 2. Rasprostranjenost
poliomijelitisa u svijetu u 2013.
godini



Izvor: <http://www.polioeradication.org/Infectedcountries.aspx>, pristupljeno 26.02.2014.

na vrijeme divlji soj iz endemskih zemalja proširi i u druge zemlje Afrike, Jugoistočne i centralne Azije, pa i u europsku regiju (npr. epidemija nakon importacije polija u Tadžikistan 2010. godine sa širenjem u susjedne zemlje obuhvaćala je 458 laboratorijski dokazanih slučajeva u Tadžikistanu, 14 u Ruskoj Federaciji, 3 u Turkmenistanu i 1 u Kazahstanu) (67,68). Jedan od najsvježijih primjera je importacija divljeg virusa i ponovna uspostava njegovog kruženja u Izraelu 2013. godine i importacija i epidemija dječje paralize u Siriji tijekom 2013. godine, čemu su prethodili nesređeni i ratni uvjeti u zemlji koji su rezultirali smanjenom procepljenosti (69).

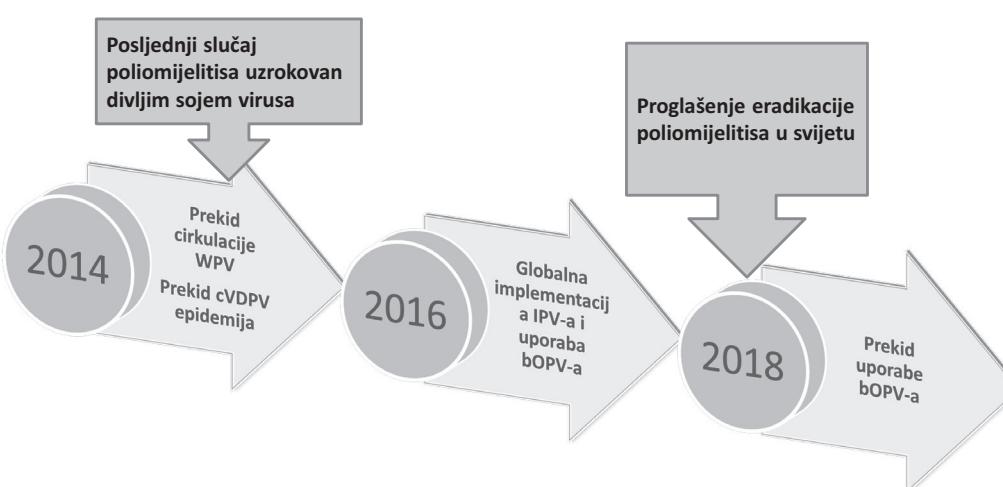
Glavni razlozi koji utječu na „zastoj“ eradicacije su: a) neuspjeh u provođenju cijepljenja povezan s unutarnje-političkim stanjem i higijenskim standardom u zemlji (Nigerija, Pakistan, Afganistan), b) manjkavost cjepiva (postoje indicije da trovalentno OPV postiže znatno niži stupanj zaštite u nekim zemljama u usporedbi s prijašnjim literaturnim podacima), te c) epidemiološke osobine ove virusne infekcije (npr. interfrenčija s drugim crijevnim infekcijama u zemljama u razvoju, nema sezonstva u endemskim zemljama itd.) (70,71). Kako bi kampanju što prije priveli uspješnom kraju, SZO uvodi nove strategije kao što je korištenje monovalentnog i bivalentnog OPV-a, te intenzivna suradnja s vladama zemalja u kojima je teško provedivo cijepljenje (72-74). Kako situacija ne bi bila jednostavna u priču su se upleli i VDPV sojevi čija je pojava sama po sebi prijetnju eradicaciji poliovirusa (75-78). Zbog svih navedenih poteškoća SZO skupina koja vodi globalnu incijativu proglašila je u svibnju 2012. godine eradicaciju poliovirusa hitnim stanjem u globalnom javnom zdravstvu. Donesen je završni strateški plan koji ima 4 glavna cilja: 1) prekinuti cirkulaciju divljeg

soja do kraja 2014. i zaustaviti sve cVDPV epidemije unutar 120 dana od potvrde prvog slučaja; 2) jačati imunizacijski sustav na globalnom planu, te u tu svrhu omogućiti proizvodnju jeftinijeg i nerazvijenim zemljama dostupnog IPV-a; 3) službeno proglašiti svijet slobodnim od poliomijelitisa 2018. godine i osigurati da su sve zalihe poliovirusa adekvatno pohranjene, 4) osigurati trajnost postignutog stanja – svijeta bez poliomijelitisa (sl. 3) (79).

ZAKLJUČAK

Dokle god postoje žarišta poliomijelitsa u endemskim zemljama, postojat će i opasnost od importacije virusa u zemlje oslobođene ove bolesti. Stoga je eradicacija poliomijelitisa imperativ SZO. Čini se da razvijene zemlje u novije vrijeme zaboravljaju na ovu bolest i napore koji su uloženi u svrhu njene eliminacije, iako i dalje postoji realna opasnost od njene reintrodukcije.

Rad skupine SZO za globalnu eradicaciju poliomijelitisa nakon proglašenja eradicacije neće prestati – rizik za ponovnu pojavu virusa i pojavu cVDPV-a trebat će smanjiti na najmanju moguću mjeru. Trebat će (ako i ikada) donijeti odluku o prestanku cijepljenja (80). Nameću se i druga pitanja; budući je ovaj virus 2002. godine uspješno sintetiziran u uvjetima *in vitro* isključivo na temelju zapisa njegovog genetskog koda (81), možemo li ikada govoriti o njegovoj eradicaciji? I na kraju, eradicacija virusa i prestanak cijepljenja nameće pitanje uporabe ovog virusa kao biološkog oružja; iako je poliovirus slabo učinkovit (1 % oboljelih razviti će manifestnu bolest), klinička slika i posljedice čine ga dobrim oružjem za masovno zastrašivanje (55).



Legenda: WPV - divlji poliovirus; cVDPV - cirkulirajući iz cjepiva proizašli virus; IPV - inaktivirano poliovirusno cjepivo; bOPV - dvovalentno poliovirusno cjepivo koje sadržava tip 1 i 3.

Sl. 3. Završni strateški plan eradicacije poliomijelitisa

L I T E R A T U R A

1. Heine J. Beobachtungen über Lahmungszustände der untern Extermitaten und deren Behandlung. Stuttgart, Germany: Kohler; 1840.
2. Medin O. Ueber eine Epidemie von spinaler Kinkerlahmung. Verh X Int Med Kongr, 1891.
3. Dunn PM, Underwood M. (1737–1820): physician-accoucheur of London. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2006; 91: F150–F152.
4. Paul JR. A History of Poliomyelitis. Yale studies in the history of science and medicine. New Haven, CT: Yale University Press. 1971.
5. <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliotthisweek.aspx>, pristupljeno 12.012.2014.
6. Landsteiner K, Popper E. Übertragung der Poliomyelitis acuta auf Affen. Z Immunitatesforsch Exp Ther 1909; 2: 337-90.
7. Pallansch M, Roos R. Enteroviruses: Polioviruses, Coxackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses. U: Knipe DM, Howley PM, ur. Fields virology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007, str. 839-893.
8. <http://www.picornaviridae.com/enterovirus/enterovirus.htm>, pristupljeno 12. 02.2014.
9. Abad FX, Pinto RM, Bosch A. Survival of enteric viruses on environmental fomites. Appl Environ Microbiol 1994; 60: 3704-10.
10. Pelletier J, Sonenberg N. Internal initiation of translation of eukaryotic mRNA directed by a sequence derived from poliovirus RNA. Nature 1988; 334: 320-5.
11. Summers DF, Maizel JV. Evidence for large precursor protein in poliovirus synthesis. Proc Natl Acad Sci USA 1968; 59: 966-71.
12. Hogle JM, Chow M, Filman DJ. Three-dimensional structure of poliovirus at 2.9 Å resolution. Science 1985; 229: 1358-65.
13. Mendelsohn CL, Wimmer E, Racaniello VR. Cellular receptor for poliovirus: molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of a new member of the immunoglobulin superfamily. Cell 1989;56: 855-65.
14. Nomoto A, Koike S, Aoki J. Tissue tropism and species specificity of poliovirus infection. Trends Microbiol 1994; 2: 47-51.
15. Yang WX, Terasaki T, Shiroki K i sur. Efficient delivery of circulating poliovirus to the central nervous system independently of poliovirus receptor. Virology 1997; 229: 421-28.
16. Koike S, Taya C, Kurata T i sur. Transgenic mice susceptible to poliovirus. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 951-5.
17. Nathanson N, Kew OM. From emergence to eradication: the epidemiology of poliomyelitis deconstructed. Am J Epidemiol 2010; 172: 1213-29.
18. Gromeier M, Bossert B, Arita M i sur. Dual stem loops within the poliovirus internal ribosomal entry site control neurovirulence. J Virol 1999; 73: 958-64.
19. Bodian D. Emerging concept of poliomyelitis infection. Science 1955; 122: 105-8.
20. Nathanson N. The pathogenesis of poliomyelitis: what we don't know. Adv Virus Res 2008; 71: 1-50.
21. Sabin AB. The significance of viruses recovered from the intestinal tracts of healthy infants and children. Ann NY Acad Sci 1956; 66: 226-30.
22. De Jesus NH. Epidemics to eradication: the modern history of poliomyelitis. Virology J 2007; 4: 70.
23. Cashman NR, Maselli R, Wollmann RL i sur. Late denervation in patients with antecedent paralytic poliomyelitis. N Engl J Med 1987; 317: 7-12.
24. Ohka S, Yang WX, Terada E, Iwasaki K, Nomoto A. Retrograde transport of intact poliovirus through the axon via the fast transport system. Virology 1998; 250: 67-75.
25. Yang WX, Terasaki T, Shiroki K i sur. Efficient delivery of circulating poliovirus to the central nervous system independently of poliovirus receptor. Virology 1997; 229: 421-8.
26. Freistaadt MS, Fleit HB, Wimmer E. Poliovirus receptor on human blood cells: a possible extraneuronal site of poliovirus replication. Virology 1993; 195: 798-803.
27. World Health Organization. Polio laboratory manual. 4th ed. Geneva:WHO Document Production Services, 2004.
28. Competition to develop an oral vaccine. Conquering Polio. Sanofi Pasteur SA.2006. dostupno na:<http://www.polio.info/polioeradication/front/templates/index.jsp?siteCode=PO-LIO&codeRubrique=34&lang=EN>
29. Norrby E, Prusiner SB. Polio and Nobel prizes: looking back 50 years. Ann Neurol 2007; 61: 385-95.
30. Smith JS. Patenting the Sun: Polio and the Salk Vaccine. William Morrow & Co, 1990.
31. Koprowski H. First decade (1950-1960) of studies and trials with the polio vaccine. Biologics 2006; 34: 81-6.
32. Ikić D, Jančić B, Lulić D i sur. Konačni izvještaj o masovnom cjepljenju protiv poliomijelitisa životom oralnom vakcynom Koprowskiju u Hrvatskoj. Lijekovi 1964;2: 56-65.
33. Borčić B, Kružić V, Kaić B, Ljubin-Sternak S, Ljubićić M, Dobrovšak-Šourek V. Immunity of the Croatian population to poliomyelitis-a serosurvey. Acta Med Croat 1998; 52: 229-33.
34. Ward CD, Stokes MA, Flanagan JB. Direct measurement of the poliovirus RNA polymerase error frequency in vitro. J Virol 1988; 62: 558-62.
35. WHO Consultative Group. The relation between acute persisting spinal paralysis and poliomyelitis vaccine. Result of a ten-year enquiry. Bull WHO 1982; 60: 231-42.
36. John T. A developing country perspective on vaccine-associated paralytic poliomyelitis. Bull WHO 2004; 84: 53-7.
37. Kew OM, Sutter RW, de Gourville EM, Dowdle WR, Pallansch MA. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. Annu Rev Microbiol 2005; 59: 587-635.

38. Gavrilin GV, Cherkasova EA, Lipskaya GY, Kew OM, Agol VI. Evolution of circulating wild poliovirus and of vaccine-derived poliovirus in an immunodeficient patient: a unifying model. *J Virol* 2000; 74: 3001-10.
39. Alexander JP, Gary HE, Pallansch MA. Duration of poliovirus excretion and its implication for acute flaccid paralysis surveillance: a review of the literature. *J Infect Dis* 1997; 175: S176-82.
40. Combelas N, Holmblat B, Joffret ML, Colbere-Garapin F, Delpeyroux F. Recombination between polioviruses and coxsackie A viruses of species C: a model of viral genetic plasticity and emergence. *Viruses* 2011; 3: 1460-84.
41. Yang CF, Naguib T, Yang SJ i sur. Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt from 1983 to 1993. *J Virol* 2003; 77: 8366-77.
42. Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M i sur. Outbreak of poliomyelitis in hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science* 2002; 296: 356-9.
43. Shimizu H, Thorley B, Paladin FJ i sur. Circulation of type 1 vaccine-derived poliovirus in the Philippines in 2001. *J Virol* 2004; 78: 13512-21.
44. Estivariz CF, Watkins MA, Handoko D i sur. A large vaccine-derived poliovirus outbreak on Madura Island-Indonesia 2005. *J Infect Dis* 2008; 197: 347-54.
45. Liang X, Zhang Y, Xu W i sur. An outbreak of poliomyelitis caused by type 1 vaccine-derived poliovirus in China. *J Infect Dis* 2006; 194: 545-51.
46. www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek/Circulatingvaccinederivedpoliovirus.aspx, pristupljeno 14.veljače 2014.
47. Adu F, Iber J, Bukbuk D i sur. Isolation of recombinant type 2 vaccine derived poliovirus from a Nigerian child. *Virus Res* 2007; 127: 17-25.
48. Joffret ML, Jegouic S, Bessaud M i sur. Common and diverse features of co-circulating type 2 and 3 recombinant vaccine-derived polioviruses isolated from patients with poliomyelitis and from healthy children. *J Infect Dis* 2012; 205: 1363-73.
49. Blomquist S, Savolainen C, Laine P i sur. Characterization of a highly evolved vaccine-derived poliovirus type 3 isolated from sewage in Estonia. *J Virol* 2004; 78: 4876-83.
50. Shulman LM, Manor Y, Handsher R i sur. Molecular and antigenic characterization of a highly evolved derivative of the type 2 oral polio vaccine strain isolated from sewage in Israel. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3729-34.
51. Shulman LM, Manor Y, Sofer D i sur. Neurovirulent vaccine-derived polioviruses in sewage from highly immune populations. *PLoS One* 2006; 1e69.
52. Nathanson N, Martin JR. The epidemiology of poliomyelitis: enigmas surrounding its appearance, epidemicity, and disappearance. *Am J Epidemiol* 1982; 110: 672-92.
53. Paul JR, Horstman DM. A survey of poliomyelitis viruses antibodies in French Morocco. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 4: 512-24.
54. John J. Role of injectable and oral polio vaccines in polio eradication. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8: 5-8.
55. Minor PD. The polio-eradication programme and issues of the game. *J Gen Virol* 2012; 93: 457-74.
56. Naredba o obaveznom cijepljenju protiv dječje paralize. *Nar Nov* 1961; 17: 6.
57. Republički zavod za zaštitu zdravlja SR Hrvatske. Program obveznog cijepljenja u 1964. Godini. Okružnica br.04-4740/1-1963.
58. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Program obaveznih cijepljenja u 1998. godini. Okružnica br 534-01/97-1-1997.
59. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Provedbeni program obveznog cijepljenja u Hrvatskoj protiv difterije, tetanusa, hripcavca, dječje paralize, ospica, zaušnjaka, rubeole, tuberkuloze, hepatitisa B i bolesti izazvanih s *Haemophilus infl.* tipa b u 2002. godini. Okružnica broj 534-01/01-0001. Zagreb, 2001.
60. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske. Provedbeni program obveznog cijepljenja u Hrvatskoj protiv difterije, tetanusa, hripcavca, dječje paralize, ospica, zaušnjaka, rubeole, tuberkuloze, hepatitisa B i bolesti izazvanih s *Haemophilus infl.* tipa b u 2008. godini. Okružnica broj 534-05-03/02-07-1. Zagreb, 2007.
61. Borčić B, Dobrovšak-Šourek V. Utjecaj obveznih cijepljenja na pobil od određenih zaraznih bolesti. *Zbornik rada, Vakcinologija dans i sutra*. Zagreb: Hrvatsko mikrobiološko društvo 1995, 42-7.
62. Borčić B, Kružić V. Poliomijelitis u Hrvatskoj: 10 godina od Zadnje epidemije ili dokle smo stigli s eradicacijom? *Pediatr Croat* 1993; 37: 109-13.
63. World Health Organization. Certification of poliomyelitis eradication. Fifteenth Meeting of the European Regional Certification Commission, Copenhagen, 19-21 June 2002.
64. World Health Assembly. Polio Eradication by the Year 2000. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1988.
65. <http://www.polioeradication.org/Infectedcountries.aspx>, pristupljeno 26.02.2014.
66. Apparent global interruption of wild poliovirus type 2 transmission. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 222-4.
67. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, WHO. Global Polio eradication: Progress and current epidemiological/operational risks. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2010.
68. World Health Organization. Polio in Tajikistan, first importation since Europe certified polio-free. Dostupno na: http://www.who.int/csr/don/2010_04_23/en/, pristupljeno 26.02. 2014.
69. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/RRA%20poliomyelitis%20Syria%202011%202010%202013.pdf>, pristupljeno 26.02.2014.
70. Jenkins HE, Aylward RB, Gasasira A i sur. Effectiveness of immunization against paralytic poliomyelitis in Nigeria. *N Engl J Med* 2008; 359: 1666-74.

71. Patriarca PA, Wright PF, John TJ. Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine in developing countries: review. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 926-39.
72. Grassly NC, Fraser C, Wenger J i sur. New strategies for elimination of polio from India. *Science* 2006; 314: 1150-3.
73. Grassly NC, Wenger J, Durrani S i sur. Protective efficacy of a monovalent oral type 1 poliovirus vaccine: a case-control study. *Lancet* 2007; 369: 1356-62.
74. Aylward RB, Maher C. Interrupting poliovirus transmission-new solutions to an old problem. *Biologicals* 2006; 34: 133-9.
75. Shulman LM, Manor Y, Sofer D, Swartz T, Mendelson E. Oral poliovaccine: will it help eradicate polio or cause the next epidemic? *Isr Med Assoc J* 2006; 8: 312-5.
76. Minor P. Vaccine-derived poliovirus (VDPV): Impact on poliomyelitis eradication. *Vaccine* 2009; 27: 2649-52.
77. Tebbens RJ, Pallansch MA, Kew OM i sur. Risks of paralytic disease due to wild or vaccine-derived poliovirus after eradication. *Risk Anal* 2006; 26: 1471-505.
78. Alexander JP, Ehresman K, Seward J i sur. Transmission of imported vaccine-derived poliovirus in an undervaccinated community in Minnesota. *J Infect Dis* 2009; 199: 391-7.
79. Polio eradication global initiative. Polio eradication & endgame strategic plan 2013-2018. Executive summary. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2013.
80. Thompson KM, Tebbens RD. Current polio global eradication and control policy options: perspectives from modeling and prerequisites for oral poliovirus vaccine cessation. *Expert Rev Vaccines* 2012; 11: 449-59.
81. Cello J, Paul AV, Wimmer E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science* 2002; 297: 1016:8.

S U M M A R Y

POLIOMYELITIS ERADICATION – ONE STEP TO ACHIEVE THE GOAL

S. LJUBIN-STERNAK, B. KAIĆ¹, T. VILIBIĆ-ČAVLEK and G. MLINARIĆ-GALINOVIĆ

*School of Medicine, University of Zagreb and Virology Department, Croatian National Institute of Public Health and
¹Epidemiology Service, Croatian National Institute of Public Health, Zagreb, Croatia*

Poliomyelitis is a very old disease of humans, caused by poliovirus. With appearance of the epidemics in the 20th century, poliomyelitis became a global public health issue. In 1988, the World Health Organization started a campaign for global eradication of poliomyelitis and till now poliomyelitis cases have been reduced by more than 99%. In Croatia, the introduction of vaccination in 1961 resulted in dramatic reduction of paralytic disease. The European region, including Croatia was certified polio free in 2002. However, the final goal of the “polio-free world” has not yet been reached. To reinforce the campaign, the global polio eradication initiative has come up with the Polio Eradication & Endgame Strategic Plan 2013-2018 with detailed program how to resolve the main challenges: (a) continued transmission of wild polioviruses in endemic reservoirs; (b) reinfection of polio-free areas; and (c) outbreaks due to the circulating vaccine-derived polioviruses (cVDPV). Global oral polio vaccine cessation will follow, with the introduction of universal use of inactivated polio vaccine.

Key words: poliomyelitis, oral poliovirus vaccine, vaccine derived polioviruses, eradication

KORIŠTENJE KONTRACEPCIJE U ŽENA ZAPREŠIĆA I OKOLICE I ČIMBENICI KOJI UTJEĆU NA IZBOR METODE: PRESJEČNO ISTRAŽIVANJE

MIRO BENČIĆ i MLADENKA VRCIĆ-KEGLEVIĆ¹

*Ambulanta Brdovec, Dom zdravlja Zagrebačke županije i ¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Katedra za obiteljsku medicinu, Zagreb, Hrvatska*

Poticaj za ovo istraživanje bio je nedostatak objektivnih pokazatelja o korištenju kontracepcije u Hrvatskoj. Cilj je bio ispitati koliko žene Zaprešića i okolice koriste kontracepciju, te koji su čimbenici na to utjecali. Istraživanje je bilo presječno, a provedeno je u osam ordinacija obiteljske medicine u gradu Zaprešiću i šest ordinacija u okolnim mjestima. Uzorak je bio namjerni, žene u dobi 18-45 godina koje su došle u ordinacije u ispitivanom razdoblju zbog bilo kojeg razloga. Korišten je anketni upitnik dizajniran za potrebe istraživanja. Od 283 žena koje su ispunile upitnike 44,2 % je koristilo neku od metoda kontracepcije. Najčešće je to bio prezervativ (24,7 %) i peroralni kontraceptivi (24,1 %), te kombinacije različitih metoda (20,0 %). Najčešći razlozi odabira su jednostavnost korištenja (32,9 %), neškodljivost (24,6 %) i učinkovitost (22,8 %). Najveći broj žena je metodu odabrao u dogovoru s ginekologom (48,8 %), manji u dogovoru s partnerom (29,4 %) i samostalno (18,2 %). Kontracepcijsku metodu mijenjalo je 45,5 % žena. Rezultati logističke regresije su pokazali da su prediktori korištenja kontracepcije viši stupanj obrazovanja, radni status, prekidi trudnoće i pregledi kod ginekologa. Zaključak autora jest da relativno mali broj žena Zaprešića i okolice koristi kontracepciju. Na korištenje i izbor kontracepcije utjecali su mjesto stanovanja, dob, obrazovanje, te bračni i radni status.

Ključne riječi: korištenje kontracepcije, kontracepcijske metode, razlozi odabira metoda kontracepcije, obiteljska medicina

Adresa za dopisivanje: Miro Benčić, dr. med.
Ambulanta obiteljske medicine Brdovec
Dom zdravlja Zagrebačke županije
Ispostava Zaprešić
Pavla Beluhana 3
10291 Brdovec, Hrvatska
E-pošta: miro.bencic@zg.t-com.hr

UVOD

Zaštita i unaprijeđenje zdravlja žene i razvoj zdravog naraštaja rađanjem željene djece u najpovoljnije vreme i u najpovoljnijim uvjetima smatraju se osnovnim ciljevima planiranja obitelji (1). Kontracepcija kao sastavni dio planiranja obitelji prestala je biti samo osobni odabir, a postala je javno-zdravstveni problem (2). Broj namjernih pobačaja se znatno smanjio u zemljama u kojima se češće koristi kontracepcija. U tim zemljama se smanjila i smrtnost žena povezana s reproduktivnim zdravljem, kao i stope adolescen-tnih trudnoća. U zemljama u kojima se češće koristi prezervativ smanjile su se i stope incidencije spolno prenosivih bolesti. Primjenom kontracepcije interval rađanja se produžio te je data šansa prethodno rođe-

nom djetetu da ostvari puni razvoj. Oralni kontraceptivi produljili su plodnost žene, što je posebno važno u suvremenom svijetu u kojem se granica rađanja pomiče. Korištenje kontracepcije je i pozitivno povezano s plodnošću žena (1-5). U doba negativnog prirodnog prirasta stanovništva u Hrvatskoj činjenica o poveza-nosti s plodnošću je posebno važna (6). Osim toga, korištenje kontracepcije dovelo je do smanjenja nejed-nakosti među spolovima (7).

Očito je da uspješno planiranje ne samo zdravstvene zaštite žena, nego i drugih područja društvenog života, ovisi o spoznajama o pokrivenosti populacije kontra-cepcijskom zaštitom (8). Prema izvještaju Ujedinjenih naroda za 2011. godinu, u svijetu je kontracepciju koristilo 62,7 % žena, najčešće moderne metode, rjeđe

tradicionalne. Najčešće je korištena metoda bio intrauterini uložak, pilula i prezervativ. Najveća prevalencija korištenja bila je u sjevernoj Americi (78,4 %), a najmanja u afričkim zemljama (28,6 %) (9).

U Hrvatskoj kao da je zamro profesionalni i znanstveni interes za ovo područje. Od svih dostupnih izvještaja Ujedinjenih naroda o korištenju kontracepcije Hrvatska se spominje samo u izvještaju iz 2009. godine, ali s podatcima iz 1970. godine (10). Podaci koji se rutinski prikupljaju iz ginekoloških ordinacija iz primarne zdravstvene zaštite u Hrvatskoj mogu biti, ali samo grubi, pokazatelji stanja. Tako je, npr., u 2011. godini samo 6,5 % žena fertilne dobi posjetilo ordinacije u svrhu planiranja obitelji i propisano im je jedno od kontracepcijskih sredstava. Međutim, broj posjeta je za 15 % manji nego u 2010. godini, a taj postotak se zadnjih godina kontinuirano smanjuje (11). Prema Šimuniću, istraživanja koja su provele tvrtke PULS u 2006. godini i IPSOS u 2010. ukazuju na nešto povoljniju situaciju. U 2006. godini 57 % žena je koristilo kontracepciju, a u 2010. 65 % žena (12). Nešto pouzdanije podatke imamo kada su u pitanju adolescenți i mladi ljudi. Korištenje kondoma među studenima Sveučilišta u Zagrebu nešto je poraslo: sa 40,7 % u 1997. na 48,7 % u 2001. godini. (13). Prevalencija korištenja kontracepcije dviju generacija bjelovarskih maturanata iz 2000. i 2010. godine bila je gotovo identična i kretala se oko 60 % (14).

Nedostatak objektivnih pokazatelja, osobito onih koji se odnose na cijelokupnu populaciju žena fertilne dobi, koji bi nas informirali o korištenju kontracepcije kod nas bio je poticaj za ovo istraživanje. Osnovni cilj istraživanja bio je istražiti u kojoj mjeri i koje metode kontracepcije koriste žene Zaprešića i okoline i koji su razlozi odabira.

METODA RADA I ISPITANICI

Radilo se o presječnom istraživanju koje je provedeno u osam ambulanti obiteljske medicine u gradu Zaprešiću i šest ambulanti obiteljske medicine u okolnim mjestima. Uzorak je bio namjerni, anketirane su punoljetne žene u dobi 18-45 godina koje su u dane provođenja ankete došle u ambulantu obiteljske medicine zbog bolesti ili nekog drugog razloga.

Korištena je metoda anketnog upitnika koji je sadržavao dvije skupine pitanja: o demografskim karakteristikama pacijentica i pitanja povezana s izborom i korištenjem kontracepcijskih sredstava. Pitanja su bila zatvorenenog tipa s unaprijed ponuđenim odgovorima koje su pacijentice trebale zaokružiti. Mjesto stana definirano je varijablama grad i selo. Dob paci-

jentica bila je podijeljena u pet kategorija: manje od 24 godine, 25-29 godina, 30-34 godine, 35-39 godina i više od 40 godina. Četiri su moguća odgovora opisivala obrazovanje: osnovna i srednja škola, te završena visoka škola i fakultet. Bračni status definiran je kategorijama neudana, udana i rastavljena. Profesionalni status je uključivao odgovore: učenica, studentica, zaposlena, nezaposlena i poljoprivrednica.

Osnovno pitanje koje se odnosilo na kontracepciju bilo je pitanje o uzimanju, a ponuđeni su odgovori da i ne. Ponuđeni odgovori za kontracepcijske metode koje pacijentica trenutno uzima bili su: peroralna, što je uključivalo sve oblike peroralne hormonske kontracepcije, intrauterini uložak, prezervativ, prirodne metode, prekinuti snošaj i kombinacija metoda. Bilo je moguće zaokružiti više ponuđenih odgovora. Pitanje o osobi ili osobama u dogovoru s kojima je pacijentica odabrala kontracepcijsku metodu uključivalo je odgovore: sama, u dogovoru s partnerom, s prijateljicama, s ginekologom, liječnikom obiteljske medicine, te više izvora. Ako su pacijentice odgovorile da se nisu konzultirale s liječnikom obiteljske medicine, upitane su za razloge, a ponuđeni su ovi odgovori: njegova nekompetentnost, nedostatak vremena, te da o toj mogućnosti nije niti razmišljala. Što se tiče pitanja o razlozima izbora metode ponuđeni su odgovori: jednostavnost, sigurnost, neškodljivost, ugodno za primjenu, dostupnost i kombinacija više razloga. Iz literature je poznato da žene mijenjaju kontracepcijske metode pa je bilo uključeno i to pitanje, kao i pitanje zašto je metoda mijenjana, a ponuđeni su isti odgovori kao i za razloge izbora (15). Žene su pitane i o metodi koju su uzimale prije promjene. Anketni upitnik je sadržavao i pitanja o broju poroda i prekida trudnoća, spontanih i arteficijalnih.

Istraživanje je provedeno u radno vrijeme ambulanti. Medicinske sestre su objasnile cilj i svrhu istraživanja. Pacijentice koje su dobrovoljno pristale sudjelovati u istraživanju ispunile su anketni upitnik u ordinaciji i odložile ga u prethodno pripremljenu "glasačku kutiju" bez obzira je su li ga ispunile ili su odložile neispunjeni anketni upitnik što je osiguralo dodatnu dobrovoljnost.

Podatci su obrađeni metodama deskriptivne statistike, a razlike između skupina kategorijskih varijabli testirana su χ^2 -testom ili Fischerovim egzakt testom. Povezanost prediktora sa zavisnom varijablom (korištenje kontraceptiva) procijenjena je logističkom regresijom. Razina značajnosti određena je na 0,05. Obrada podataka učinjena je pomoći programskog paketa STATA/IC 11.2 (licenca 30110536846).

REZULTATI

U šest seoskih ambulanti u kojima je provedeno istraživanje ukupno je registrirano 9382 pacijenata. Od toga 1966 (20,9 %) bile su žene u dobi 18 do 45 godina. U vrijeme provođenja istraživanja u ordinaciju je došla 177 žena te dobi, 9 % od ukupnog broja žena u toj populaciji. Anketni upitnik je predalo 135 žena, a 110 (81,5 %) je i pravilno ispunilo upitnik, odnosno 5,6 % u dobi 18 do 45 godina registriranih u šest seoskih ambulanti. U osam gradskih ambulanti ukupno je registrirano 15630 pacijenata u skribi liječnika obiteljske medicine, od toga 3847 (24,61 %) su bile žene u dobi 18 do 45 godina. U vrijeme istraživanja u ordinaciju je došlo 272 ili 7,1 % od ukupnog broja registriranih žena te dobi. Anketni upitnik su predale 194 žene, a 173 (89,2 %) ih je i pravilno ispunilo upitnik; 4,5 % žena u dobi 18 do 45 godina predalo je pravilno ispunjen upitnik.

Pravilno ispunjenih anketnih upitnika u obje grupe ispitanica bilo je 283, od toga 123 žene (43,5 %) su koristile, a 160 žena (56,6 %) nisu koristile niti jednu od metoda kontracepcije. Najčešće su korišteni prezervativ (24,7 %) i peroralna hormonska kontracepcija (24,1 %), ali i kombinacije različitih metoda (20,0 %). Prekinuti snošaj je koristilo 13,5 % žena, slično kao i intrauterini uložak (12,4 %). Jednostavnost primjene je bio najvažniji razlog odabira (32,9 %), zatim su slijedili neškodljivost (24,6 %) i učinkovitost metode (22,8 %). Najveći broj žena je kontracepcijsku metodu odabrao u dogovoru s ginekologom (48,8 %), manje u dogovoru s partnerom (29,4 %) i samostalno (18,2 %). Samo 0,6 % žena je kontracepcijsku metodu odabralo u dogovoru s liječnikom obiteljske medicine; 45,5 % žena je tijekom godina mijenjalo kontracepcijsku metodu, najčešće pilulu 32,8 %, prezervativ 28,7 % i prekinuti snošaj 14,4 %. Najčešći razlog bila je želja za učinkovitom metodom i metodom koja je manje štetna za zdravlje.

U tablici 1 prikazane su P-vrijednosti χ^2 testa usporedbe korištenja kontracepcije i osnovnih socio-demografskih podataka ispitanica.

Tablica 1.

P-vrijednosti χ^2 -testa pri usporedbi korištenja kontracepcije i socio-demografskih varijabli

	Stanovanje	Dob	Obrazovanje	Bračno stanje	Profesionalni status
Aktualne ili sadašnje metode kontracepcije	0,012*	<0,001*	0,908	<0,001*	0,071
Razlog izbora aktualne metode	0,234	0,593	0,001*	0,195	0,004*
Osoba u dogovoru s kojom je izabrana aktualna metoda	0,149	0,383	0,142	0,000*	0,734
Promjena metode	0,181	0,107	0,004*	0,297	0,102
Razlog promjene	0,319	0,593	0,643	0,518	0,041*
Prethodno korištene metode	0,029*	<0,001*	0,065	0,001*	0,054

Aktualne metode kontracepcije koju su žene koristile u vrijeme istraživanja bile su značajno povezane s mjestom stanovanja, dobi i bračnim stanjem. Obrazovanje i profesionalni status značajno je utjecao na razloge zbog kojih su žene odabrale metode koje aktualno koriste. Dogovor s bračnim partnerom je bio značajno povezan s odabirom metode kontracepcije. Obrazovanje je imalo značajan utjecaj na promjenu metode, a metode koje su žene prije koristile bile su značajno povezane s mjestom stanovanja, dobi i bračnim stanjem.

U tablici 2 su prikazani rezultati logističke regresije kojom je procijenjena povezanost zavisne varijable korištenje kontraceptiva (koristi, ne koristi) s demografskim i ostalim obilježjima ispitanica kao nezavisnim varijablama.

Tablica 2.

Povezanost korištenja kontraceptiva (koristi, ne koristi) s ostalim obilježjima ispitanica kao nezavisnim varijablama procijenjena logističkom regresijom

Kontracepcija	Ods Ratio	95%-tini interval pouzdanosti	P
Ambulanta (seoska, gradска)	0,79	0,49 - 1,29	0,349
Dob 25-29 godina	0,64	0,29 - 1,41	0,267
Dob 30-34 godine	0,46	0,21 - 0,10	0,050*
Dob 35-39 godina	0,92	0,46 - 1,83	0,805
Dob >=40 godina	0,54	0,28 - 1,07	0,076
Dob – ukupno dobrane skupine	0,98	0,96 - 1,01	0,252
Osnovna / srednja škola	2,96	1,06 - 8,26	0,038*
Osnovna škola / viša škola	3,4	1,04 - 11,09	0,043*
Osnovna škola / visoko obrazovanje	4,68	1,37 - 15,96	0,014*
Bračno stanje – neudana/udana	1,02	0,62 - 1,68	0,928
Bračno stanje – neudana/razvedena	0,64	0,22 - 1,84	0,408
Mjesto življenja (selo, grad)	0,74	0,46 - 1,18	0,202
Učenica / studentica	16,33	1,75 - 152,82	0,014*
Učenica / zaposlena	5,13	0,62 - 42,48	0,129
Učenica / nezaposlena	3,33	0,36 - 30,89	0,289
Rodile (ukupno)	0,83	0,52 - 1,34	0,443
Rodile jedno dijete	0,57	0,30 - 1,08	0,083
Rodile dvoje djece	1,37	0,77 - 2,44	0,291
Rodile troje djece	0,34	0,12 - 0,99	0,048
Prekidi trudnoće (ukupno)	1,79	1,04 - 3,08	0,036*
Jedan spontani prekid trudnoće	1,36	0,60 - 3,08	0,459
Dva spontana prekida trudnoće	1,11	0,28 - 4,48	0,882
Jedan artifijalni prekid trudnoće	3,03	0,97 - 9,44	0,055
Dva artifijalna prekida trudnoće	0,44	0,05 - 4,37	0,487
Tri artifijalna prekida trudnoće	0,44	0,02 - 9,03	0,598
Jedan ginekološki pregled u godini	2,43	1,13 - 5,22	0,023*
Dva ginekološka pregleda u godini	0,28	0,08 - 1,02	0,053
Tri ginekološka pregleda u godini	0,81	0,31 - 2,10	0,665
Četiri ginekološka pregleda u godini	1,95	0,78 - 4,87	0,153
Razgovarale s liječnikom obiteljske medicine (LOM) o kontracepciji	0,69	0,36 - 1,32	0,259
Nije razmišljala da bi se moglo razgovarati s LOM-om o kontracepciji	0,06	0,01 - 0,46	0,007*

Sukladno rezultatima prikazanima u tablici 2, prediktori korištenja kontracepcije su viši stupanj obrazovanja, radni status, prekidi trudnoće i pregledi kod ginekologa. Veća je vjerojatnost da će žene uzimati kontracepciju ako su višeg i visokog stupnja obrazovanja, studentice, te one koje su imale više prekida trudnoće i češće posjećivale ginekologa. Manja je vjerojatnost da će žene uzimati kontracepciju ako su u dobi između 30 i 34 godine i ako misle da liječnik obiteljske medicine nije onaj profesionalac s kojim uopće treba razgovarati kada je u pitanju kontracepcija. Zbog malog broja odgovora u obradi su izostavljene neke kategorije, kao npr. žena poljoprivrednica, s četiri poroda i više, s više od 3 spontana i više od 3 namjerna pobačaja, te one žene koje misle da liječnik obiteljske medicine nije kompetentan i da nema vremena baviti se ovim pitanjima.

RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja su pokazali u kojoj mjeri žene Zaprešića i okolice koriste kontracepciju, kako su odabrale pojedine metode i koji su razlozi odabira. Također pokazuju postoje li razlike u odnosu na demografske i socijalne karakteristike ispitanica. Istraživanje je značajno jer je, koliko je nama poznato, jedno od prvih istraživanja koje se pojavilo nakon dugogodišnje stanke, a koje se odnosilo na populaciju žena fertилne dobi. Međutim, istraživanje ima i nedostatak. Osnovni nedostatak je činjenica da je ono provedeno samo na jednom području, općina Zaprešić, a poznat je utjecaj socio-kulturoloških čimbenika na korištenje kontracepcije (16). Osim toga nedostatak je i u malom i namjerno odabranom uzorku kojim su obuhvaćene samo one žene koje su u razdoblju istraživanja došle u ordinacije obiteljske medicine. Stoga je potreban oprez u primjeni rezultata ovog istraživanja na sveukupnu populaciju žena fertилne dobi u Hrvatskoj.

Ako se dobiveni rezultati usporede sa sličnim rezultatima iz literature, onda je postotak korištenja kontracepcije žena u Zaprešiću i okolini manji i od hrvatskog prosjeka (podatci iz studije tvrtke IPSOS), a još je manji ako se uspoređuje sa studijama koje su obuhvatile populacije adolescenata i mladih ljudi (12-14). Osobito u značajno manjem postotku koriste kontracepciju kada se rezultati usporede s europskim. Jedna od zadnjih studija o kojoj izvještava Skouby provedena u Francuskoj, Italiji, Njemačkoj, Španjolskoj i Velikoj Britaniji pokazala je da je 77 % žena koristilo kontracepciju, najčešće pilulu (30 %), a zatim prezervativ (20 %) (17). Trajne ali reverzibilne metode, kao što su: intrauterini uložak, implantat, injekcijski hormonski preparati, koristilo je 11 % žena, kao i metodu sterilizacije (11 %). Žene u našem istraživanju nisu koristi-

le ni jednu od navedenih metoda osim intrauterinog uložka. Međutim, uočene su razlike među zemljama. Pilula se najčešće koristila u Francuskoj, a metode trajne kontracepcije u Njemačkoj. U zemljama južne Europe koje su kulturološki i religijski slične nama, najčešće je korišten prezervativ, ali je i najveći broj žena koje ne koriste ni jednu metodu kontracepcije (oko 30 %) (17). Slične rezultate dobio je i Spinnely sa suradnicima (18). Za razliku od nas, u Sloveniji je više od 65 % žena koristilo kontracepciju još krajem 90-tih godina. Oko 35 % ih je koristilo pilulu (19). Situacija u Srbiji o kojoj izvještavaju Rašević i Sedlecky slična je našoj. Oko 41 % žena koristi kontracepciju, ali samo ih 18 % koristi pouzdane metode (20).

Sukladno rezultatima navedenih istraživanja mogli smo pretpostaviti da će i naše gradske žene dobne skupine između 18 do 24 godina i one od 35 do 40 godina, te žene višeg stupnja obrazovanja i studentice, češće koristiti kontracepciju (17-19). Međutim, naše je istraživanje pokazalo da je veća vjerojatnost da će žene koristiti kontracepciju ako su višeg i visokog stupnja obrazovanja, studentice, te žene koje su imale više prekida trudnoće i češće posjećivale ginekologa. Mjesto stanovanja se pokazalo kao varijabla koja ne utječe na korištenje kontracepcije, a dob od 30 do 35 godine kao varijabla koja utječe na nekorištenje. Najčešći razlozi odabira kontracepcijske metode su slični rezultatima drugih istraživanja, a to su jednostavnost, sigurnost i neškodljivost (4, 16, 21). Kao i kod žena Rusije i Ukrajine, mišljenje ginekologa je također bio najčešći razlog odabira metode. Međutim, važnu ulogu o odabiru imao je i dogovor s partnerom (21).

Po svemu sudeći, čimbenici koji su važni za korištenje kontracepcije, a posebno za odabir pojedine metode, su ekonomski prirode, edukacija, odnosno informiranost, te kulturološke, vjerske i društvene norme (22-26). Međutim, čini se da su ti čimbenici specifični za određene sredine. Tako npr. žene Katalonije koje uzimaju peroralnu kontracepciju su dobrog ekonomskog statusa, visoko obrazovane, nisu udane i bez djece su, te imaju između 20 do 30 godina i češće posjećuju ginekologa. One započimaju uzimati pilulu kao adolescentice, najveći broj uzima pilulu oko 24. godine, a u njihovim 30-tim postotak uzimanja opada i zadržava se na određenoj razini (27). U Bangladešu će bolje obrazovane žene i ili par češće koristiti prezervativ, ali ne i sterilizaciju (28). Veća je vjerojatnost da će latino-američke žene koje duže vrijeme žive u SAD redovito uzimati kontracepciju nego američke žene, a osobito u odnosu na tek doseljene latino-američke žene (26). Osim toga, navike i razlozi korištenja se mijenjaju tijekom vremena (29). Rezultati ovog istraživanja mogu u našoj situaciji biti korisni zbog nekoliko razloga. Uказују na potrebu sustavnog pristupa ovom problemu jer je obuhvat žena fertилne dobi kontracep-

cijom znatno ispod 60 %. Naime, to je razina na kojoj povoljni učinci uzimanja kontracepcije tek dolaze do izražaja. Informiranje putem javnih medija, zdravstvenim odgojem u školama, ili davanjem individualnih savjeta pacijenticama koje to žele su učinkovite metode intervencije (14, 15, 21, 29) kao i obrazovanje zdravstvenih djelatnika (30, 31). Nama poznata savjetovališta za planiranje obitelji koja su se organizirala pri djelatnosti školske i obiteljske medicine su djelomično nestala, iako su se pokazala korisnima (32, 33). Organizacijom sustava zdravstvene zaštite u kojima su liječnici obiteljske medicine gotovo u potpunosti zaobiđeni iz skrbi za zdravlje žena, prepoznaju i žene iz ovog istraživanja. Samo ih je 0,6 % kontracepciju metodu odabralo u dogovoru s njima. Važnost uloge liječnika obiteljske medicine je dokazana u mnogim domaćim i stranim istraživanjima (34, 35). Međutim, potrebno je razmišljati i o boljoj opskrbi tržišta, posebno novim metodama kontracepcije (2, 36). Važnom se pokazala finansijska dostupnost pa su u pojedinim zemljama razlog nekorištenja kontracepcije visoki troškovi (22, 23, 37, 38). U vrijeme provođenja ovog istraživanja (2011.) ni jedno kontracepcijsko sredstvo registrirano u Republici Hrvatskoj nije bilo moguće propisati na teret Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, iako su neki od njih i tada bili na listi, ali s indikacijama za liječenje bolesti, a ne u svrhu sprječavanja neželjene trudnoće. U tako teškoj finansijskoj situaciji, osobito za mlade i nezaposlene žene, mogla je to biti ozbiljna prepreka u korištenju kontracepcije. Sukladno literaturi, važnim se pokazala i tržišna dostupnost, npr. pilula kao OTC preparat, osobito pilula za hitnu kontracepciju (22, 23, 37, 38). Važan je i režim izdavanja. Melhado je pokazao da je manja vjerojatnost da će žena zatrudnjeti i imati pobačaje ako se opskrbi s godišnjim pakiranjem pilula, nego ako dobiva jednomjesečno ili tromjesečno pakiranje (39).

Ovo istraživanje također upućuje na potrebu sustavnog istraživanja planiranja obitelji, osobito kontracepcije, jer je korištenje ili nekorištenje, izbor metoda i/ili promjena metoda kontracepcije dokazano pod utjecajem čimbenika koji su specifični za pojedine sredine.

ZAKLJUČAK

Samo 43,5 % žena Zaprešića i okoline koristilo je kontracepciju, a još manje žena sigurne metode kontracepcije. Mjesto stanovanja, dob, obrazovanje, te bračni i radni status utjecali su na korištenje i izbor. Istraživanje je pokazalo da je veća vjerojatnost da će žene koristiti kontracepciju ako su višeg i visokog stupnja obrazovanja, studentice, te žene koje su imale više prekida trudnoće i češće posjećivale ginekologa. Manja je vjerojatnost da će žene uzimati kontracepciju ako su u

dobi između 30 i 34 godine i ako misle da liječnik obiteljske medicine nije onaj profesionalac s kojim uopće treba razgovarati kada je u pitanju kontracepcija.

LITERATURA

1. World Health Organization Department of Reproductive Health and Research (WHO/RHR) and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health Center for Communication Programs (CCP). Family Planning: a global handbook for providers (2011 updated). Baltimore and Geneva: CCP and WHO; 2011.
2. Sitruk-Ware R, Nath A, Mishell DR. Contraception technology: past, present and future. *Contraception* 2013; 87: 319-30.
3. Lech MM. Inequalities in reproductive health care in Europe. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008; 13: 1-3.
4. Mansour D, Inki P, Gemzell-Danielson K. Efficacy of contraceptive methods: a review of the literature. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15: 4-16.
5. Darroch JE. Trends in contraceptive use. *Contraception* 2013; 87: 259-63.
6. Šimunić V. Demografska kriza u nas i u svijetu – uzroci i posljedice. Dostupno na: www.cybermed.hr, pristup 14.3.2013.
7. Frost J, Duberstein Lindberg L. Reasons for using contraception: perspectives of US women seeking care at specialized family planning clinics. *Contraception* 2013; 87: 465-72.
8. Ahman EL, Shah IH. Contraceptive use, fertility and unsafe abortion in developing countries. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15: S77-S82.
9. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. *World Contraceptive Use 2011*. United Nations, 2012.
10. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. *World Contraceptive Use 2009*. United Nations, 2010.
11. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopisi. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2008-2011.
12. Delić D. Sve manje Hrvatica se koristi hormonskim kontraceptivima: Razgovor s prof. dr. Velimirom Šimunićem. *Liječničke novine* 2012; 115: 62-3.
13. Hirsl-Hećej V, Štulhofer A. Condom use and its consistency among metropolitan high school students in Croatia, 1997-2001: Has anything changed? *Coll Antropol* 2006; 30: 71-8.
14. Školska medicina. Kontracepcija i mladi – razlike u korištenju kontracepcije u generaciji 2000. i 2010. godini. Zavod za javno zdravstvo Bjelovarsko-Bilogorske županije. Dostupno: <http://zzjz.techlab.hr/index.php?nar=publikacije&id=40&grupa=skolska>; pristup 21.3.2013.
15. Saeed GA, Fakhar S, Rahim F, Tabasun S. Change in trend of contraceptive uptake – effect on educational leaflets and counseling. *Contraception* 2008; 77: 377-81.

16. Johnson S, Pion C, Jennings V. Current methods and attitudes of women toward contraception in Europe and America. *Reproductive Health* 2013;10:7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3599328/> (pristup 5.4. 2013)
17. Skouby SO. Contraceptive use and behavior in the 21st century: a comprehensive study across five European countries. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15: S42-S53.
18. Spinnelli A, Talamanca IF, Lauria L. Patterns of contraceptive use in 5 European countries. European Study Group on Infertility and Subfecundity. *Am J Public Health*. 2000; 90: 1403-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1447615/>
19. Obersnel Kveder D, Andolšek Jeras L, Rojnik B. Thirty years of family planning implementation in Slovenia. *Društvena istraživanja* 1999; 40-41: 253-66.
20. Rašević M, Sedlecky K. The abortion issue in Serbia. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009; 14: 385-90.
21. Egarter C, Frey Tirri B, Bitzer J i sur. Womens' perceptions and reasons for choosing the pill, patch or ring in the CHOICE study: a cross-sectional survey of contraceptive methods after counseling. *BMC Womens Health* 2013; 13: 9 (pristup 5.4. 2013 na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3605181/> ili doi: 10.1186/1472-6874-13-9)
22. Ayoola AB, Nettleman M, Brewer J. Reasons for unprotected intercourse in adult women. *J Womens Health (Larchmt)* 2007; 16: 302-10.
23. Foster DG, Bley J, Mikanda J, Induni M i sur. Contraceptive use and risk of unintended pregnancy in California. *Contraception* 2004; 70: 31-9.
24. Laampere M, Rahu K, Part K, Dubikaytis T, Karro. H. Ethnic differences in factors associated with the use of contraception among 20 to 40 year-old women in Estonia and St. Petersburg, Rusia. *Contraception* 2012; 86: 132-140.
25. Shih G, Vittinghoff E, Steinauer J, Dehlendorf C. Racial and ethical disparities in contraceptive method choice in California. *Perspect Sex Reprod Health* 2011; 43; 173-80.
26. Romo LF, Berenson AB, Segars A. Sociocultural and religious influences on normative contraceptive practices of Latino women in United States. *Contraception* 2004; 69: 219-25.
27. Perez G, Villegas R, Ruiz-Munoz D, Rodriguez-Sanz M. Determinants of oral contraception use in southern European setting. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15: 48-53.
28. Rashid Mannan H. Factors in contraceptive methods choice in Bangladesh: goals, competences, evaluation and access. *Contraception* 2002; 65: 357-64.
29. Lucke JC, Watson M, Herbert D. Changing patterns of contraceptive use in Australian women. *Contraception* 2009; 80: 533-39.
30. Sannisto T, Kosunen E. Provision of contraception: a survey among primary care physician in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 436-45.
31. Wellings K, Zhihong Z, Krentel A, Barret G, Glasier A. Attitudes toward long-acting reversible methods of contraception in general practice in the UK. *Contraception* 2007; 76: 208-14.
32. Džepina M, Čavlek T, Juhović Markus V. Savjetovalište za mlade. *Medicus* 2009; 18: 227-35.
33. Štampar D, Grahovac V, Bartolović D. Prikaz rada liječnika opće medicine na spriječavanju neželjene trudnoće na temelju znanstvenog istraživanja. *Praxis Medici* 1977; 8: 7-17.
34. Leee JK, Parisi SM, Akers AY, Borrero S, Schwarz EB. The Impact of Contraceptive Counseling in Primary Care on Contraceptive Use. *J Gen Intern Med* 2011; 26: 731-6. (dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3138576/>; Pristupio 16.07.2013. u 13,10).
35. Akers AY, Gold MA, Borrero S, Santucci A, Schwarz EB. Providers' Perspectives on Challenges to Contraceptive Counseling in Primary Care Settings. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19: 1163-70. (dostupno na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2940510/>; Pristupio 16.07.2013. 11.40)
36. Jakobstein R, Stanley H. Contraceptive implants: providing better choice to meet growing family planning demand. *Glob Health Sci Pract* 2013;1(1):11-17. (dostupno na: www.ghspjournal.org)
37. McIntosh J, Rafie S, Wasik M i sur. Changing oral contraceptives from prescription to over-the-counter status: an opinion statement of the Womens' Health Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 424-37.
38. Rafie S, Haycock M, Rafie S, Yen S, Harper CC. Direct pharmacy access to hormonal contraception: California physicians and advanced practice clinical views. *Contraception* 2012; 86: 687-93.
39. Melhado L. Giving oral contraceptive users a one-year supply is linked to decrease in pregnancy and abortion. *Perspect Sex Reprod Health* 2011; 43: 129-30.

S U M M A R Y

USE OF CONTRACEPTION IN WOMEN FROM THE ZAPREŠIĆ AREA AND FACTORS INFLUENCING THE CHOICE OF METHOD: A CROSS-SECTIONAL STUDY

M. BENČIĆ and M. VRCIĆ-KEGLEVIĆ¹

*Brdovec Clinic, Zagreb County Health Center and ¹Department of Family Medicine, School of Medicine,
University of Zagreb, Zagreb, Croatia*

There have long been no surveys in the field of family planning in Croatia. There were some carried out by commercial agencies and some related to adolescents, but none focused on women of reproductive age. Therefore, we embarked upon this survey including women living in the town of Zaprešić and its surroundings. The aims of the study were to investigate how many of them used contraception, which methods prevailed, how they made their choice and whether demographic and health care characteristics had any influence on it. This cross-sectional survey was conducted at eight family medicine practices from the town of Zaprešić town and six practices from nearby rural settings. We used a purposeful sampling method; women aged 18-45 visiting family medicine practices for different reasons were asked to participate in the study. Those that agreed were given a questionnaire designed for this survey and based on literature results. The questions were closed and related to the women's demographic and some health-related characteristics and those related to the usage of contraception, such as the method used, how they made their choice, if they made any changes and why. The STATA/IC 11.2 (license 30110536846) was used on data processing. Descriptive statistics was used with Pearson χ^2 -test and logistic regression analysis to determine associations between categorical variables and dependent variable, in this case contraception use or non-use. The value of $p<0.05$ was considered significant. Out of 283 women having filled in the questionnaire, 44.5% used some contraceptive methods. The most frequently used was condom (24.7%), then pill (24.1%) and combination of several methods (20.0%). The women living in the town used more coitus interruptus, and those living in rural areas used more pills. The most frequently stated reasons for the use of certain methods were as follows: the methods is simple for use (32.9%), it is safe (24.6%), and it is efficient and safe (22.8%). The women with elementary school preferred more efficient and those with high education safer methods. The efficiency of the method was also the main reason for university students. The majority of women made their decision in consultation with gynecologist (48.8%), then in agreement with partner (29.4%) and by her own choice (18.2%). Married and unmarried women made their decision in consultation with gynecologist and partner, unmarried women more with partner than married ones. Only 0.6% of women did consult their family doctors. They did not consider him/her as a professional to consult. In 45.5% of cases, women changed contraceptive methods, more women with high education. Mostly, they wished to use more efficient or safer method. The results of logistic regression analyses indicated that the predictors for contraceptive use were high education, working status, number of abortions and frequency of visits to gynecologist. In conclusion, only 44.5% of surveyed women used contraception, mainly condoms, pills and combination of methods. The efficacy and safety were important reasons, while gynecologists and partners were an important source of help on making decision. The place of living, age, education, married status and working status were associated with some aspects of contraceptive usage.

Key words: contraception, contraceptive methods, reasons for choice, family medicine

UPOTREBA KOMPLEMENTARNE I ALTERNATIVNE MEDICINE KOD PACIJENATA U OBITELJSKOJ MEDICINI – PRIMJER GRADA ČAKOVCA

KSENIJA VITALE, ROKO MUNDAR, SLAVICA SOVIĆ, BISERKA BERGMAN-MARKOVIĆ
i NATAŠA JANEV HOLCER

Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, Zagreb, Hrvatska

Upotreba komplementarne i alternativne medicine (KAM) prisutna je u svim zemljama svijeta pa tako i u Hrvatskoj. Cilj rada je istražiti korištenje KAM kod pacijenata u obiteljskoj medicini u Domu zdravlja u Čakovcu. Istraživanje je bilo presječno s uzorkom od 300 ispitanika i odazivom od 76 %. Od ukupnog broja ispitanika 82 % ih koristi neki oblik KAM-a. Žene češće koriste KAM, kao i osobe sa srednjom stručnom spremom, zaposleni i umirovljenici. Studenti i učenici najmanje koriste KAM. Najčešće se koristi ljekovito bilje 87 %, zatim bioenergija 29 %, dijetoterapija 28 %, kiropraktika 22 %, homeopatija i akupunktura 11 %. Vitaminske i mineralne dodatke koristi 77 % ispitanika. KAM se najviše koristi za liječenje bolesti dišnog sustava, mokraćnog sustava, mišićno-koštane boli, te za poboljšanje općeg stanja. Od ispitanika koji koriste KAM, 55 % vjeruje da će im pomoći, a 43 % koriste KAM, jer žele pokušati nešto novo, dok ih je samo 2 % navelo nezadovoljstvo svojim liječnikom kao razlog korištenja KAM-a. Statistički je više onih koji koriste KAM, a nisu obavijestili svog liječnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti o tome, što ukazuje na moguću slabiju komunikaciju liječnika obiteljske medicine i korisnika zdravstvene zaštite. Ovi rezultati upućuju na potrebu za cijelokupnom edukacijom zdravstvenih radnika i populacije o dobrim i lošim učincima komplementarne i alternativne medicine.

Ključne riječi: komplementarna i alternativna medicina, obiteljska medicina, korištenje, Hrvatska

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Ksenija Vitale
 Sveučilište u Zagrebu
 Medicinski fakultet
 Katedra za zdravstvenu ekologiju i medicinu rada
 Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“
 Rockefellerova 4
 10 000 Zagreb, Hrvatska
 E-pošta: kvitale@snz.hr

UVOD

Korištenje komplementarne i alternativne medicine (KAM) vrlo je rašireno u cijelom svijetu s tendencijom porasta (1). U Europi, unatoč dostignućima medicine temeljene na dokazima, jedna od tri osobe svake godine traži neki oblik skrbi iz područja KAM-a (2). KAM uključuje dva pojma: alternativna medicina koja se odnosi na postupke preventive, dijagnostike i liječenja koji se koriste kao zamjena za postupke konvencionalne medicine, dok komplementarna medicina obuhvaća postupke prevencije, dijagnostike i liječenja, i koji se koriste zajedno s metodama službene medicine i nadopunjuju ih (1). Medicina prihvata KAM tretmane jednakom kao i sve druge novootkrivene farmakološ-

ke, kirurške, biotehnološke ili druge terapije dokazima o učinkovitosti potvrđenima dvostrukom sljepim studijama. Terapije koje nemaju dokaza o učinkovitosti i provjerenih hipoteza o mehanizmima njihovog djelovanja, niti su u tu svrhu o njima provođena ikakva znanstvena istraživanja, ostaju u domeni KAM-a.

Brojna svjetska literatura zabilježila je cijeli niz metoda KAM za kojima pacijenti posežu, pa su tako Barns i sur. 2007. (3) na jednom od istraživanja u SAD pokazali da se koristi molitva (43 %), prirodni dodatci prehrani (19 %), vježbe dubokog disanja (12 %), meditacija (8 %), kiropraktika (8 %), joga (5 %), masaža (5 %) i dijetoterapija (4%). Anketa provedena u Europi (4) pokazala je da pacijenti koji boluju od raka naj-

češće posežu za biljnim preparatima, uz homeopatiju, vitaminske/mineralne dodatke, terapije relaksacije i spiritualne terapije. U reprezentativnoj studiji Amerikanaca starijih od 65 godina (5) utvrđeno je da je kiropraktika vrlo česta (11 %), slijede biljni pripravci (8 %), tehnike relaksacije (5 %), vitaminski suplementi (5 %) i religiozni ili spiritualni oblici liječenja (4 %). Kiropraktika je vrlo popularna metoda u Australiji i SAD-u (3), dok je u europskim zemljama razmjerno popularnija homeopatija, u rasponu od 8,2 % u Italiji do čak 36 % u Izraelu i Francuskoj (6,7). Ipak najpopularnija je u Njemačkoj gdje zauzima drugo mjesto iza kineske medicine (8). Nadalje istraživanja pokazuju da više od 15 milijuna ljudi u SAD-u koristi neke oblike herbalne medicine ili vitaminske suplemente, a postoje podatci koji pokazuju da broj posjeta praksi KAM uvelike prelazi broj posjeta liječniku obiteljske medicine (LOM) (9). Sličan trend je zabilježen i u Velikoj Britaniji, gdje je broj posjeta terapeutima KAM porastao sa 427 milijuna na 629 milijuna, dok je broj posjeta LOM ostao isti (9,10).

U Hrvatskoj je broj znanstvenih studija koje proučavaju upotrebu KAM-a limitiran. Čižmešija i sur. (11) su pokazali da su najčešće korištene metoda KAM-a u Hrvatskoj herbalizam, homeopatija i akupunktura. Najčešći su korisnici osobe u dobi između 46 i 55 godina i to višeg obrazovanja. Brenko i sur. (12) uspjeh KAM-a u Hrvatskoj pripisuju i razvoju potrošačkog društva i alternativnih stilova života, a prema njihovim istraživanjima najviše ih koriste osobe s kroničnim i psihosomatskim smetnjama. Korištenje herbalne medicine je posebno izraženo u svim krajevima Hrvatske, a tradicionalno se koristi veliki broj biljaka u obliku čajeva, tinktura, hidrolata, masti i uljnih ekstrakata (12,13).

S druge strane, veliki broj studija je naveo i štetne učinke i interakcije ljekovitog bilja i konvencionalnih lijekova. Tako, npr., kamilica za koju se vjeruje da je blaga i koja se upotrebljava gotovo kao univerzalni lijek, može dovesti do kontaktne dermatitisa i anafilaksije, a alicin iz češnjaka može izazvati kemijske opekljine i dermatitis, dok pirolizidini iz gaveza, podbjela ili starčaca mogu dovesti do hepato veno okluzivne bolesti (14,15). Neke od biljaka koje se koriste u obliku dodatka prehrani mogu uzrokovati interakcije s lijekovima za liječenje kardiovaskularnih bolesti i posebno je opasno ako pacijenti ne obavijeste svog liječnika o sredstvima koje uzimaju. Upotreba ginka s antitrombotskim, antikoagulacijskim lijekovima povećava rizik od krvarenja. Također je pokazano da smanjuje učinkovitost nikardipina tako da interferira sa citokromom p450 sistemom (16). Ginseng primijenjen zajedno s varfarinom smanjuje protrombinsko vrijeme (17), a struktura mu je slična testosteronu, estrogenu i glukokortikoidima, pa može djelovati slično kao i

ti hormoni te interferirati s digoksinom (18). Redovita uporaba pripravaka ehinaceje može rezultirati ili potencirati hepatotoksične učinke nekih lijekova (statini, fibrati, niacin, amiodaron), a flavonoidi iz ehinaceje mogu inhibirati i enzime citokrom p450 (16). Aloa vera u prevelikim količinama može imati laksativno djelovanje, a opisane su interakcije s oralnim antidiabeticima, tiazidskim diureticima, laksativima i glikozidima digitalisa (19). Glog može interferirati s glikozidima digitalisa i tako utjecati na njegovu koncentraciju (20). Neke vrste gloga sadrže i tiramin, pa je potreban veliki oprez kod korištenja u osoba koje uzimaju inhibitore monoamino oksidaze (6). Gospina trava u interakciji s hranom bogatom tiraminom kao i s lijekovima koji su inhibitori monoamino oksidaze (MAO) može dovesti do ozbiljne hipertenzivne krize. Gospina trava aktivira funkciju citokroma p450 koji sudjeluje u metabolizmu brojnih lijekova, može inhibirati neurotransmitere (serotonin, dopamine, GABA, L-glutamat), može smanjiti djelovanje oralnih contraceptiva, antikoagulansa, omeprazola, statina, litija, klonazepama, olanzapina i dekstrometorfana (20). Valerijana može imati interakcije s barbituratima, alkoholom i benzodiazepinima i antiepilepticima (20).

Vjeruje se da je više čimbenika koji dovode do povećanja upotrebe KAM-a: epidemija pretilosti, prevalencija kroničnih poremećaja i bolnih sindroma, povećanja broja psihičkih poremećaja kao što su depresija i anksioznost, želja za poboljšanjem općeg zdravstvenog stanja i prevencijom bolesti (1,2,21). Većina pacijenata ne obavijesti LOM da koriste neke oblike KAM-a, a i sami liječnici rijetko rutinski pitaju pacijente o tome. Na taj način veliki broj ljudi može biti izložen riziku od nuspojava ili interakcija biljnih pripravaka s lijekovima, štetnim učincima neprovjerenih zahvata ili izostankom ikakvog učinaka. Cilj ovog rada je istražiti modalitete upotrebe KAM-a na području rada primarne zdravstvene zaštite u gradu Čakovcu, te koliko ispitanici koji koriste KAM o tome obavještavaju svog liječnika obiteljske medicine.

UZORAK I METODE

Provđeno je presječno istraživanje ispitanika u Domu zdravlja Čakovec. Pristupilo se svim ispitanicima starijima od 18 godina koji su u čekaonici Doma zdravlja čekali na pregled zbog akutnih ili kroničnih tegoba. Za dobivanje podataka korišten je upitnik sastavljen za prethodno istraživanje (11). Sastojao se od dvije skupine pitanja. Prva skupina opisuje sociodemografske karakteristike ispitanika, njihov stil života te korištenje zdravstvene zaštite, i posebno jesu li izvijestili svog liječnika obiteljske medicine o korištenju KAM-a. Druga skupina pitanja ispituje modalitete korištenja

KAM-a (ljekovito bilje, homeopatija, kiropraktika, bioenergija, akupunktura, terapija dijetom), te zdravstvene ali i konceptualne razloge korištenja. Navedene metode nisu se posebno analizirale kao komplementarne ili alternativne već kao jedinstvena skupina. Kao dodatak postavljeno je pitanje: „*Ako koristite ljekovito bilje navedite koje*“. Smatramo da je to značajno pitanje jer se u ovim krajevima tradicionalno koristi travarstvo. Također dodano je i pitanje: „*Koristite li i komercijalne vitaminske i mineralne dodatke prehrani*“. Dodatci prehrani ne smatraju se ni komplementarnom niti alternativnom medicinom, a pitanje smatramo značajnim u smislu identificiranja trenda potrebe aktivnog pristupa zdravlju ponajprije prevencijom. Istraživanje je trajalo 30 dana u travnju i svibnju 2012. godine. Podeljeno je 300 upitnika s obzirom na broj stanovnika grada Čakovca koji se liječe u jednom domu zdravlja. Ukupno je popunjeno 228 upitnika. Odaziv ispitanika bio je 76 %. Uzorak možemo smatrati prigodnim, jer su ispitane samo one osobe koje su ispitnom razdoblju došle potražiti liječničku pomoć zbog akutne ili kronične tegobe. To je ujedno i limitiranost studije. Stoga su zaključci manje primjenjivi za opću populaciju, ali podaci o dobi, spolu, obrazovanju i zaposlenju su primjenjivi i valjni. Za statističku obradu korištena je deskriptivna statistika, te χ^2 i Fisherovi egzaktni testovi, a kao razina značajnosti određeni je $p \leq 0,05$.

REZULTATI

Ukupno je analizirano 228 ispitanika od kojih je 155 (68 %) žena i 73 (32 %) muškaraca. Medijan dobi bio je 40 godina, raspon od 20 do 70 godina. Od ukupnog broja ispitanika koji su ispunili upitnik, 187 (82 %) ih koristi neki oblik KAM-a. Korisnici KAM-a su 131 žena (85 % od ukupnog broja žena) i 56 muškaraca (77 % od ukupnog broja muškaraca); ($\chi^2 = 2,05$; $p = 0,15$). Od 187 ispitanika koji koriste KAM, 87 koristi jedan modalitet KAM-a, 65 dva, 15 tri, 16 četiri, a 3 ispitanika pet modaliteta KAM-a. Ispitanici koji koriste neki oblik KAM-a skloniji su korištenju i vi-

taminskih i mineralnih dodataka prehrani. Od 187 korisnika KAM-a, 117 (63 %) ih koristi vitaminske i mineralne dodatke prehrani, a od 41 ispitanika koji ne koristi KAM vitaminske dodatke koristi 18; ($\chi^2 = 4,85$; $p = 0,03$). Žene su sklonije korištenju ljekovitog bilja, homeopatije, bioenergije i vitaminskih i mineralnih dodataka prehrani nego muškarci (tablica 1).

Kod 163 ispitanika koji su potvrđno odgovorili na pitanje o korištenju ljekovitog bilja, najveći broj upisao je kamilicu kao ljekovito bilje koje koristi, čak 61 %, zatim slijede redom: kopriva (27 %), kadulja (25 %), uva (14 %), stolisnik (14 %), sljez (10 %), trputac (9 %), brusnica (9 %), gospina trava (8 %), neven (8 %), majčina dušica (8 %), menta (8 %), lavanda (7 %), aloe vera (6 %), metvica (6 %), bazga (5 %), preslica (5 %), švedska grenčica (5 %), zeleni čaj (5 %). Neke od rjeđe korištenih biljaka bile su matičnjak (2 %), valerijana (1 %), šipak (1 %), propolis (1 %), lan (1 %), ehinacija, gavez, ružmarin, glog, kurkuma, eukaliptus manje od 1 %. Visoku ili višu stručnu spremu ima 62 (27 %) ispitanika, a od toga KAM koristi 51; srednju stručnu spremu ih ima 144 (63 %), a KAM koristi 120; osnovnu školu ih ima 17 (8 %), a KAM koristi 12 ispitanika; ($\chi^2 = 1,68$; $p = 0,43$). Za 5 (0,02 %) ispitanika stručna spremu je nepoznata. Akupunkturu koristi 1 osoba s visokom ili višom stručnom spremom, 14 sa srednjom stručnom spremom i 5 osoba sa završenom osnovnom školom (Fisherov egzaktni test, $p=0,001$). Što se tiče zaposlenja, učenika/studenata je 7 (0,03 %), a KAM koriste 4; nezaposlenih je 29 (13 %), a KAM koristi 26; zaposlenih je 152 (67 %), od kojih KAM koristi 122; dok je umirovljenika 32 (14 %), i KAM koristi 28; ($\chi^2 = 5,0$; $p = 0,17$). Za 8 (0,04 %) ispitanika podatak o zaposlenju nedostaje. Akupunkturu ne koristi nijedan učenik/student, a koristi ju 8 zaposlenih, 3 nezaposlena i 7 umirovljenika (Fisherov egzaktni test, $p=0,02$). Terapiju dijetom ne prakticira ni jedan učenik/student, a prakticira 30 zaposlenih, 6 nezaposlenih i 13 umirovljenika ($\chi^2 = 7,9$; $p = 0,05$). Vitaminske dodatke prehrani koristi svih 7 učenika/studenata, 91 zaposlenik, 21 nezaposleni i 12 umirovljenika ($\chi^2 = 9,6$; $p = 0,02$). Od ispitanika koji koriste KAM, čak 55 % vje-

Metoda	Broj ispitanika	Postotak od ukupnog broja ispitanika (n=228)	Postotak od broja korisnika KAM-a (n = 175)	Muškarci	Žene	χ^2 ; p
Ljekovito bilje	163	71	87	47	116	2,98; 0,08
Homeopatija	20	9	11	2	18	0,03*
Kiropraktika	39	17	22	12	26	0,002; 0,97
Bioenergija	50	22	29	10	40	4,16; 0,04
Akupunktura	20	9	11	5	15	0,48; 0,49
Terapija dijetom	49	21	28	14	35	0,31; 0,58
Vitaminski i mineralni dodatci	135	59	77	30	105	14,34; <0,001

Tablica 1.
Frekvencija korištenih modaliteta KAM-a i vitaminskih i mineralnih dodataka prehrani.

* Fisherov egzaktni test

ruje da će im alternativne metode pomoći. Zanimljivo je da je da su samo 4 ispitanika navela nezadovoljstvo svojim liječnikom kao jedan od glavnih razloga korištenja KAM-a (tablica 2).

Tablica 2.

Frekvencija pojedinih razloga koji su utjecali na odluku za korištenje KAM-a.

Razlog upotrebe KAM-a	Broj ispitanika	Postotak od broja korisnika KAM-a (n = 187)
Nezadovoljstvo svojim liječnikom	4	2
Klasična medicina nije mi pomogla	31	17
Bojam se nuspojava lijekova	33	18
Vjerujem da će mi alternativna medicina pomoći	102	55
Želim probati nešto novo	81	43

Zdravstveni razlozi zbog kojih su ispitanici koristili KAM navedeni su u tablici 3. Najviše ispitanika koristi KAM zbog problema dišnog sustava, a od metoda najviše koriste lijekovito bilje (24,6 %). Za bolesti mišićno-koštanog sustava koriste se samo manipulativne metode: kiropraktika (71 %) bioenergija (48 %) i akupunktura (66,6 %), za bolesti probavnog sustava najviše koriste terapiju dijetom (32,5 %) i lijekovito bilje (29,2 %), za bolesti mokraćnog sustava najviše koriste homeopatiju (44,4 %) i akupunkturu (38,8 %). Za alergije koriste homeopatiju (50 %) i kiropraktiku (28,9 %), a za poboljšanje općeg stanja sve navedene metode, ali prednjače bioenergija i dodatci prehrani (70 %). Što se tiče obavljanja liječnika primarne zdravstvene zaštite o korištenju KAM-a broj ispitanika koji koriste KAM i ne obavijestile svog liječnika (115) je veći od onih koji su obavijestili svojeg liječnika (60).

Tablica 3.

Ucestalosti pojedinih zdravstvenih problema kao razloga za korištenje KAM-a.

Zdravstveni problem	Broj ispitanika	Postotak od broja korisnika KAM-a (n = 187)
Bolesti mišićno-koštanog sustava	48	26
Bolesti probavnog sustava	46	25
Bolesti mokraćnog sustava	56	30
Bolesti dišnog sustava	119	64
Alergije	40	21
Psihičke tegobe (stres, anskioznost, depresija, ovisnost)	25	13
Poboljšanje općeg zdravstvenog stanja	25	13

RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je upotreba komplementarne i alternativne medicine česta kod pacijenata koji koriste usluge primarne zdravstvene zaštite u Čakovcu. Rezultati ove studije u skladu su i s rezultatima studije Čižmešije i sur. (11) bez obzira na vremenski odmak i činjenicu da se radi samo o jednoj regiji Hrvatske. Rezultati su u skladu i sa studijama u Velikoj Britaniji (22) i Americi (3,23). Naši podaci se podudaraju s literurnim podatcima da je značajnija učestalost korištenja KAM-a u žena (23,9) ali ne i kod starijih od 45 godina (5,24). Naši podaci ne pokazuju statistički značajnu razliku po dobi. KAM koristi oko 70 % zaposlenih, a u ovom je istraživanju prisutan i trend da i umirovljenici često koriste metode KAM-a. Korištenje KAM-a kod zaposlenih se može objasniti većim prihodima, te manjkom vremena koje mogu potrošiti na čekanje u ordinaciji obiteljske medicine. Interesantno je napomenuti da učenici i studenti gotovo ne koriste većinu navedenih modaliteta KAM-a, ali su okrenuti vitaminskim i mineralnim dodatcima prehrani, što objašnjavamo medijskom promocijom takvih proizvoda te promociji ljepote i mladosti što je danas iznimno važno mlađoj generaciji (25). Ako bismo promatrali korištenje KAM-a prema primanjima uz pretpostavku da zaposleni imaju najviša primanja, zatim da slijede umirovljenici a nezaposleni imaju najmanja primanja, teško je izvući zaključke. Vidljivo je da nezaposleni najviše koriste lijekovito bilje do kojeg je moguće doći i po nižim cijenama, ali zbunjuje gotovo jednak korištenje vitaminskih i mineralnih dodataka prehrani koji spadaju u skupe proizvode. Ostale modalitete KAM-a, pogotovo kiropraktiku, bioenergiju i akupunkturu koriste rjeđe, pretpostavljamo upravo zbog omjera cijene i trajanja terapije. Ispitanici u ovoj studiji su u terapiji iste bolesti skloni korištenju više različitih metoda KAM-a odjednom, što može ukazivati da pacijenti, koristeći više metoda, pokušavaju ubrzati izlječenje.

Tradicionalno velika popularnost korištenja lijekovitog bilja u našim krajevima dobila je potvrdu i u ovom istraživanju. Čak 71,49 % ispitanika potvrđeno je odgovorilo na pitanje o korištenju lijekovitog bilja kao metode liječenja, što se podudara s rezultatima dosadašnjih istraživanja u Hrvatskoj (11). U Hrvatskoj je zanimljiv odnos prema akupunkturi. Prema rezultatima Bukovčana i sur. akupunkturu su češće koristili visoko obrazovani i mlađi ispitanici, ako su je provodili formalno obrazovani liječnici s dodatnom edukacijom iz tog područja. Štoviše, kod takvih terapeuta su klijenti bili i djeca u pratnji roditelja. Visoko obrazovani nisu odlazili na akupunkturu kod neformalno obrazovanih terapeuta (13). Naš upitnik nije ispitivao razliku tko primjenjuje terapiju akupunkturom, ali vidimo da je više koriste zaposleni i umirovljenici te oni s višom stručnom spremom. Akupunktura je česta i u Europi

i SAD-u s varijabilnom učestalošću u različitim dijelovima od 2 % do 21 % (7). Nacionalno istraživanje zdravlja u SAD-u pokazalo je povećanje potražnje za tretmanima akupunkture od 4,2 % do 6,3 % u populaciji, što iznosi oko 14 milijuna korisnika (26).

U istraživanju smo utvrdili da se ispitanici rijetko odlučuju na priznanje liječniku da koriste neke metode alternativne ili komplementarne medicine, što je potencijalni problem kod liječenja tih pacijenata. Statistički je značajno više onih koji koriste KAM, a nisu obavijestili svog liječnika primarne zdravstvene zaštite. U studijama koje su proveli McKenna i sur. (27) te Jong i sur. (28) 30-40 % pacijenata je izvjestilo izabranog liječnika da u svom liječenju koristi KAM. Kod nas je to iznosilo 40,12 %. Interesantan je nalaz da oboljeli s dijagnozama karcinoma često posežu za metodama KAM-a, ali o tome više govore svom onkologu nego LOM (29). Istraživanja Jong i sur. (28) su ukazala da većina pacijenata u primarnoj zdravstvenoj zaštiti žele ići liječniku koji ih sasluša, ima informacije o KAM i surađuje s KAM terapeutima. Od pet liječnika u Škotskoj jedan završava osnovni trening integracije homeopatije u klasično liječenje (30). Noviji radovi pokazuju čak i dobar ekonomski aspekt prihvatanja i pacijentovih uvjerenja o učinkovitosti KAM-a (31). Upravo na dodatni pristup u zdravstvenoj skrbi ukazuju istraživanja korištenja KAM-a u Hrvatskoj koja su pokazala da pacijenti smatraju da metode KAM i terapeuti KAM dopuštaju više sudjelovanja i odlučivanja pacijenta u procesu liječenja (12,13). To je posebno izraženo kod terminalnih stanja gdje zapadna medicina uvijek pokušava produžiti život, a metode KAM-a dopuštaju i odustajanje od liječenja i u prenesenom smislu, odluku o smrti (13). S druge strane, naši rezultati kao i rezultati Čižmešije i sur. (11) pokazuju da pacijenti nisu nezadovoljni svojim liječnikom te da mu vjeruju. Interesantan je i nalaz studije Brenka i sur. (12) koji su pokazali da se ruralna populacija u Hrvatskoj danas obraća liječnicima za veći dio fizioloških poremećaja uključujući i lakše bolesti poput prehlade, dok se za psihičke tegobe, tuge, depresije, samoće, ali i neuspjeh u poslu obraća terapeutima KAM-a, jer prema njihovom tumačenju biomedicina nema metode liječenja od «negativne energije» uroka i sl.

Najčešći razlog uporabe KAM-a u našoj studiji je uvjerenje da će im pomoći, što je već pokazano i u ranijim studijama (19,32). Bolesti dišnog sustava su prvi zdravstveni problem za posezanje KAM-om u ovoj studiji, a kronične bolesti mišićno-koštanog sustava treći. Takvi nalazi su prisutni i u ranijim studijama (3,33,34). Ova dva problema su, uz kardiovaskularne bolesti, ujedno i najčešći razlozi dolaska liječniku obiteljske medicine u Hrvatskoj (35). Za poboljšanje općeg stanja ispitanici su naveli da koriste najviše različitih modaliteta KAM-a.

ZAKLJUČAK

Naša studija potvrđuje da se ispitanici najviše odlučuju za KAM jer vjeruju da će im pomoći i jer žele probati nešto novo, a ne zbog nezadovoljstva svojim liječnikom. Manji broj pacijenata upotrebu KAM-a prijavljuje svom liječniku obiteljske medicine. KAM je prisutan u našoj svakidašnjici i malo je vjerojatno da će nestati, stoga medicina temeljena na dokazima mora na neki način živjeti s njom. To znači biti svjesna potencijalno loših učinaka i potencijalno dobrih učinaka. Tijekom pristupa pacijentu i propisivanja terapije treba obratiti pozornost na uvjerenja i životni stil pacijenata. U slučaju da pacijent ne želi odustati od KAM-a, potrebno je pronaći kompromis u liječenju, upozoriti na moguće interakcije KAM-a i ordinirane terapije, te i pojačati nadzor, uz stalnu edukaciju. S obzirom da je herbalizam najraširenija metoda alternativne medicine koja se koristi u našem području, na to bi trebalo posebno обратiti pozornost, jer interakcije s konvencionalnim lijekovima mogu produljiti liječenje ili dovesti do teških komplikacija.

LITERATURA

1. Legal Status of Traditional Medicine and Complementary/Alternative Medicine: A Worldwide Review. World Health Organization WHO Geneve, 2001; [189 stranica]. Dostupno na URL adresi: http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_EDM_TRM_2001.2.pdf. Datum pristupa informaciji: 7. siječanj 2013.
2. Reilly D. Comments on Complementary and Alternative Medicine in Europe. J Altern Complement Med 2001; 7 (Supl. 1): 23-31.
3. Barnes PM, Powell-Griner E, McFann K, Nahin RL, editors. Complementary and Alternative Medicine Use Among Adults, United States, 2002. Adv Data 2004; 343: 1-20.
4. Malassiotis A, Fernandez- Ortega P, Pud D i sur. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. Ann Oncol 2005; 16: 655-63.
5. Foster DF, Phillips RS, Hamel MB, Eisenberg DM. Alternative medicine use in older Americans. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 1560-65.
6. Miller LG. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. Arch Intern Med 1998; 158: 2200-11.
7. Fisher P, Ward A. Complementary medicine in Europe. BMJ 1994; 309: 107-111
8. Bussing A, Ostermann T, Heusser P, Matthiessen PF. Usage of alternative medical systems, acupuncture, homeopathy and anthroposophic medicine, by older German adults. J Chi Integrat Med 2011; 9: 847-56.
9. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL i sur. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey JAMA 1998; 280: 1569-75.

10. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States: prevalence, costs, and patterns of use N Engl J Med 1993; 328: 246-52.
11. Čižmešija T, Bergman-Markovac B. Upotreba komplementarne i alternativne medicine kod pacijenata u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Acta Med Croatica 2008; 62:15-22.
12. Brenko A, Dugac Ž, Randić M. Narodna medicina. Zagreb: Etnografski muzej Zagreb, 2001.
13. Bukovčan T. Advocacy and Activism in Complementary and Alternative Medicine Research - a Croatian Example. Anthropology in Action 2007; 15: 35-42.
14. Etzel RA, Balk SJ, ur. Committee on Environmental Health, American Academy of Pediatrics, Pediatrics Environmental Health. SAD, 2003.
15. Lukačević K. Interakcije i nuspojave lijekova i dodataka prehrani, Farmaceutski glasnik 2004; 60: 393-413.
16. Truven Health Analytics. (AltCareDex System Thomson Reuters (HealthCare) Inc.) stara strnica. Dostupno na URL adresi: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Datum pristupa informaciji: 1. travanj 2013.
17. Yuan CS, Wei G, Dey L i sur. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized controlled trial. Ann Intern Med 2004; 141: 23-7.
18. Sierpina VS. Integrative health care: complementary and alternative therapies for the whole person. Philadelphia, PA: FA Davis Company, 2001, 134-5.
19. Blumenthal M, Werner RB, Goldberg A i sur. The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic guide to herbal medicines, American Botanical Council, 1998.
20. Jensen B. Herbal drug interaction chart. 2003; [3 stranice]. Dostupno na URL adresi: http://faculty.ksu.edu.sa/hisham/Documents/Pharmacy_Docs/herbal_drug_interactions.pdf. Datum pristupa informaciji: 23. veljače 2013.
21. Tachjian A, Viqar M, Jahangir A. Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients with Cardiovascular Diseases. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 515-25.
22. Thomas KJ, Nicholl JP, Coleman P. Use and expenditure on complementary medicine in England: a population based survey. Complement Ther Med 2001; 9: 2-11.
23. Tindle HA, Davis RB, Phillips RS, Eisenberg DM. Trends in use of complementary and alternative medicine by US adults: 1997 – 2002. Altern Ther Health Med 2005; 11: 42-9.
24. Simon MS, Du W, Flaherty L i sur. Use of alternative therapies in older outpatients in the United States and Japan: prevalence, reporting patterns, and perceived effectiveness. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: 650-5.
25. Ilišin V, Bouillet D, Gvozdanović A, Potočnik D. Mladi u vremenu krize. Prvo istraživanje instituta za društvena istraživanja i Zaklade Friedrich Ebert o mladima. Zagreb: Institut za društvena istraživanja, 2013.
26. Yan Zhang Y, Lao L, Chen H, Ceballos R. Acupuncture Use among American Adults: What Acupuncture Practitioners Can Learn from National Health Interview Survey 2007?. Evid Based Complement Alternat Med [elektronički časopis na internetu] 2012; [8 ekrana/stranica] Dostupno na URL adresi: <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2012/710750/>. Datum pristupa informaciji: 15. travanj 2013.
27. Mc Kenna F, Killoury F. An investigation into the use of complementary and alternative medicine in an urban general practice. Ir Med J 2010; 103: 205-8.
28. Jong MC, van de Vijver L, Busch M, Fritsma J, Seldenrijk R. Integration of complementary and alternative medicine in primary care: what do patients want? Patient Educ Couns 2012; 89: 417-22. doi: 10.1016/j.pec.2012.08.013.
29. Yates JS, Mustian KM, Morrow GR i sur. Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients during treatment. Support Care Cancer 2005; 13: 806-11.
30. Featherstone C, Godden D, Selvaraj S, Emslie M, Took-Zozaya M. Characteristics associated with reported CAM use in patients attending six GP practices in the Tayside and Grampian regions of Scotland: a survey. Complement Ther Med 2003; 11: 168-76.
31. Kooreman P, Baars EW. Patients whose GP knows complementary medicine tend to have lower costs and live longer. Eur J Health Econ 2012; 13: 769-76. doi: 10.1007/s10198-011-0330-2.
32. Steel A, Adams J, Sibbritt D, Broom A, Gallois C, Frawley J. Utilisation of complementary and alternative medicine (CAM) practitioners within maternity care provision: results from a nationally representative cohort study of 1,835 pregnant women. BMC Pregnancy Childbirth 2012; 12: 146. doi: 10.1186/1471-2393-12-146.
33. Artus M, Croft P, Lewis M. The use of CAM and conventional treatments among primary care consulters with chronic musculoskeletal pain. BMC Fam Pract 2007; 4: 8-26.
34. Fleming S, Rabago DP, Mundt MP, Fleming MF. CAM therapies among primary care patients using opioid therapy for chronic pain. BMC Complement Altern Med 2007; 7:15, doi:10.1186/1472-6882-7-15
35. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2011. godinu. Zagreb: HZZZ, 2012.

S U M M A R Y

USE OF COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE AMONG FAMILY MEDICINE PATIENTS – EXAMPLE OF THE TOWN OF ČAKOVEC

K. VITALE, R. MUNDAR, S. SOVIĆ, B. BERGMAN-MARKOVIĆ AND N. JANEV HOLCER

University of Zagreb, School of Medicine, Andrija Štampar School of Public Health, Zagreb, Croatia

The use of complementary and alternative medicine (CAM) is widespread around the world including Croatia. The number of studies that investigate both quantitative and qualitative use of CAM in Croatia is limited. The aim of this study was to investigate the use of CAM among family medicine patients in the town of Čakovec and the rate they report it to their family doctor. This was a cross-sectional study in a sample of 300 patients that visited primary health center for any reason. We used anonymous questionnaire already employed in a previous investigation (Čižmešija et al. 2008), which describes socioeconomic characteristics, modalities of CAM use, and reasons for use. We also added questions on the type of herbs used and use of over-the-counter vitamin and mineral supplements. On data analysis we used descriptive statistics, χ^2 -test and Fisher's exact test, while the level of statistical significance was set at $p \leq 0.05$. The response rate was 76%. Out of the total number of patients, 82% used some modality of CAM. Women, patients with secondary school education, employed and retired persons used CAM more often. Students and pupils reported least use of CAM. The most commonly used were herbs (87%), bioenergy (29%), diet therapy (28%), chiropractics (22%), and homeopathy and acupuncture (11% each). Vitamin and mineral supplements were used by 77% of study subjects. CAM was most frequently used for respiratory, urinary and musculoskeletal problems, as well as to improve overall health condition. Of the respondents that reported CAM use, 55% believed it would help them, 43% used it because they wanted to try something new, while only 2% indicated dissatisfaction with their physician as the reason for using CAM. Statistically, there were more subjects that used CAM and did not notify their family doctor about it, which could indicate poor communication between family doctors and health care users. Our results are consistent with a previous quantitative study conducted in Croatia and with literature data on the countries with a predominant use of western medicine. Qualitative data from previous studies in Croatia could explain the cultural and socioeconomic context of CAM use. Dissatisfaction with their physician as the reason for using CAM was rarely indicated, suggesting that CAM most probably fills the gap between successful and unsuccessful treatment, and perception that evidence based medicine has its own limitations. The arguments to turn to CAM therapy could involve poor doctor to patient ratio, i.e. 1750 patients per family medicine doctor on average, and the 20% increase in the number of diseases and conditions diagnosed by family medicine units. In conclusion, these results suggest that the use of CAM is common among patients in family medicine. When taking patient history, doctors should ask about CAM use and be aware of the patient beliefs and lifestyle. When patients strongly believe in CAM methods, there is the need of making compromise in therapy, with explanation of the possible side effects and at the same time continuous follow up. There is the need of additional education of family doctors and population about good and bad effects of CAM. In Croatia, accent should be on herbalism because this modality is most widespread.

Key words: complementary and alternative medicine, family medicine, usage, Croatia

OMJER BROJA TROMBOCITA I VELIČINE SLEZENE IMA NISKU SPECIFIČNOST U NEINVAZIVNOJ PREDIKCIJI I KARAKTERIZACIJI VARIKOZITETA JEDNJAKA KOD BOLESNIKA S ALKOHOLNOM CIROZOM JETRE

IVICA GRGUREVIĆ^{1,2}, IVANA JUKIĆ², SANDA SOKOL³, MARKO BANIĆ^{1,4}, BRANKO BILIĆ¹,
IVAN GUNJAČA¹, MILAN KUJUNDŽIĆ^{1,2}, MIA RORA⁵ i VLATKO MATIĆ⁵

¹Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinička bolnica Dubrava, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju, ²Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko- biokemijski fakultet, ³Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinička bolnica Dubrava, Klinika za unutarnje bolesti, Zagreb, ⁴Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za internu medicinu, Rijeka i ⁵Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Katedra za internu medicinu, Zagreb, Hrvatska

Dijagnoza varikoziteta jednjaka (VJ) postavlja se endoskopskim pregledom što je neugodna metoda koja nosi određeni rizik od komplikacija. Zbog toga se istražuju neinvazivne metode za karakterizaciju VJ. Cilj našeg istraživanja bio je analizirati vrijednost omjera broja trombocita i veličine slezene (OTS) za neinvazivnu karakterizaciju VJ u bolesnika s alkoholnom cirozom jetre (ACJ). U istraživanje je bilo uključeno 117 bolesnika s ACJ (20 žena i 97 muškaraca, prosječne dobi 60,7 godina). Svim bolesnicima učinjen je endoskopski pregled jednjaka, a varikoziteti su kvalificirani kao mali (<5 mm) ili veliki (>5 mm). U svih je bolesnika ultrazvukom izmjerен dulji promjer slezene, te je iz uzorka krvi određen broj trombocita. Izračunat je OTS, te su dobivene vrijednosti komparirane s prisustvom, veličinom i rizikom od krvarenja iz VJ što je definirano endoskopski. Nije nađena značajna razlika u vrijednostima OTS između bolesnika bez VJ i s VJ ($1,341 \pm 0,725$ prema $1,053 \pm 0,636$; $p=0,06$). Vrijednost OTS značajno se razlikuje u bolesnika s malim od onih s velikim VJ ($1,103 \pm 0,689$ prema $0,876 \pm 0,314$; $p<0,05$) uz prijelomnu vrijednost 1,141 (senz. 94,7 %, specif. 38,2 %., AUROC=0,656 uz $p=0,042$). Vrijednost OTS ispod 1,182 upućuje na rizik od krvarenja iz VJ (senz. 91,7 %, specif. 38,5 %., AUROC =0,625, $p=0,035$). Zaključuje se da se u bolesnika s ACJ ne može preporučiti isključivo korištenje OTS za neinvazivnu predikciju postojanja i karakterizaciju VJ zbog njegove relativno niske specifičnosti.

Ključne riječi: ciroza jetre, portalna hipertenzija, varikoziteti jednjaka, broj trombocita, ultrasonografija

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Ivica Grgurević, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica Dubrava
Av. Gojka Šuška 6
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel: +385 1 290 2554; faks:+ 385 1 290 2550
E-pošta: ivica.grgurevic@zg.htnet.hr

UVOD

Ciroza je završni stadij difuznih bolesti jetre i u kliničkom smislu je sindrom obilježen komplikacijama koje proizlaze iz zatajivanja metaboličko-sintetske i ekskretorne funkcije jetre, razvoja portalne hipertenzije, a također je podloga za nastanak hepatocelularnog karcinoma. Zbog visoke prevalencije koja se prema nekim studijama kreće od 4,5 % do 9,5 % u općoj populaciji (1), teških komplikacija i limitiranih mogućnosti liječenja ciroza je značajan javno-zdravstveni problem i izazov za stručnu i znanstvenu zajednicu.

Jedna od manifestacija ciroze i portalne hipertenzije je razvoj varikoziteta jednjaka. Oni nastaju kao posljedica formiranja kolateralnog portosustavnog krvotoka kojim se krv iz sustava visokog tlaka u veni porti prelijeva u niskotlačni sustavni venski optok (2). Varikoziteti se pojavljuju u cijelom probavnom sustavu a najvažniji su oni u jednjaku i želucu zbog mogućnosti krvarenja koje vitalno ugrožava bolesnike (2, 3). Varikoziteti jednjaka (VJ) prisutni su u gotovo polovice bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze ciroze jetre (3) i s obzirom na endoskopski nalaz dijele se na male (<5 mm u promjeru) i velike (>5 mm u promjeru).

ru) (4-6). Rizik krvarenja iz VJ ovisi o njihovoj veličini, tj. promjeru, sukladno LaPlaceovom zakonu a u izravnom je proporcionalnom odnosu s tlakom u veni porti (4,6,8). Incidencija krvarenja je 5 % u bolesnika s malim VJ i do 15 % u bolesnika s velikim VJ (7-9). Osim veličine varikoziteta, endoskopski nalaz 'crvenih znakova' na varikozitetima i uznapredovala jetrena bolest (Child-Turcotte-Pugh razred B ili C) pokazateli su bolesnikovog visokog rizika za krvarenje (2,8). Mortalitet po epizodi krvarenja iznosi 20-30 % i među glavnim je uzrocima smrtnosti u bolesnika s cirozom jetre (6-9).

Zbog svega navedenog nameće se kao imperativ rana detekcija VJ i primjena nekog oblika liječenja ovisno o veličini varikoziteta, prisutnosti rizičnih čimbenika i ranije anamneze krvarenja (6,7). Zlatni standard u detekciji i karakterizaciji VJ je endoskopski pregled, koji bi se u bolesnika s cirozom bez varikoziteta trebao ponavljati svakih 2-3 godine, a bolesnicima s varikozitetima svake 1-2 godine, ovisno o veličini i funkcionalnom stanju jetre (6,10). Međutim, radi se o invazivnoj metodi koja nosi određene rizike zbog čega je relativno slabo prihvaćena od pacijenata, skupa, te ju može izvoditi samo obučeni liječnik endoskopičar. Zbog toga se nameće potreba pronalaženja neinvazivnih metoda za detekciju varikoziteta jednjaka, procjenu njihove veličine i rizika krvarenja. Time bi se smanjio broj dijagnostičkih endoskopija i oslobođili resursi, te povećala dostupnost za terapijske endoskopske interventije. Do sada je nekoliko studija obradilo ovu tematiku koristeći različite serološke ili slikovne metode, te pregled endokapsulom (11,12). Jedan od jednostavnih pokazatelja je kombinacija slikovne i serološke dijagnostike stavljući u omjer broj trombocita i veličinu slezene izmjerenu ultrazvukom (13). Omjer broja trombocita i ultrazvučnog dijametra slezene računa se dijeljenjem broja trombocita/mm³ s maksimalnim bipolarnim dijametrom slezene u mm izmjerenim abdominalnim ultrazvukom. Mjerenje bipolarnog dijametra slezene pomoću ultrazvuka je lako izvedivo, neinvazivno, te se rutinski izvodi kod pacijenata s cirozom. Pokazalo se da je navedeni omjer viši u pacijenata bez varikoziteta nego u onih u kojih su varikoziteti prisutni (13,14), no rezultati nisu konzistentni u svim studijama (15-18).

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi može li se u bolesnika s alkoholnom cirozom jetre omjer broja trombocita i veličine slezene (OTS) koristiti kao neinvazivna metoda za detekciju varikoziteta jednjaka, procjenu njihove veličine i prepoznavanje bolesnika kod kojih postoji rizik od krvarenja.

METODE RADA

Bolesnici

Retrospektivnom analizom obuhvaćeni su bolesnici s alkoholnom cirozom jetre koji su tijekom razdoblja od 2 godine hospitalizirani u Klinici za unutarnje bolesti KB Dubrava. U svih je bolesnika ciroza jetre bila verificirana ranije tijekom obrade, na temelju nalaza biopsije jetre ili na temelju jasnih kliničkih kriterija o čemu je kod svakog bolesnika postojala medicinska dokumentacija. Klinički kriteriji za postavljanje dijagnoze ciroze jetre bili su sljedeći: 1) anamneza kronične bolesti jetre (svi pacijenti) ± ranije epizode dekompenzirane ciroze (encefalopatija, ikterus, krvarenje iz varikoziteta jednjaka, ascites); 2) morfološki kriteriji jetrene ciroze u trenutku UZV pregleda (površinska nodularnost jetre, tupi rubovi jetre, grub jetreni parenhim – sva tri kriterija plus barem još jedan od sljedećih: splenomegalija, proširena hepatalna arterija, proširena portalna vena sa smanjenom brzinom protoka krvi); 3) endoskopski znaci portalne hipertenzije (varikoziteti jednjaka ili varikoziteti fundusa želuca ili portohipertenzivna gastropatija); 4) laboratorijski parametri kompatibilni s jetrenom cirozom (barem dva od sljedećih- omjer AST/ALT >1, povišen bilirubin, produženo PV, sniženi serumski albumini, albuminsko globulinska inverzija) (19). Za kliničko postavljanje dijagnoze ciroze bilo je potrebno zadovoljiti sva 4 navedena klinička kriterija.

Alkoholna etiologija ciroze definirana je temeljem anamnestičkih podataka o konzumiranju više od 60 g alkohola/dan za muškarce i 40 g/dan žene dulje od 10 godina (20). Bolesnici u kojih je kliničkom obradom dokazana druga ili dodatna etiologija bolesti jetre (kronični virusni hepatitis B ili C; nealkoholni steatohepatitis u sklopu metaboličkog sindroma; autoimuni hepatitis; autoimune kolangiopatije (primarna bilijarna ciroza ili primarni sklerozirajući kolangitis); nasljedna hemokromatoza; Wilsonova bolest; kongestija jetre u sklopu desnostranog srčanog popuštanja; maligne bolesti jetre) isključeni su iz istraživanja.

Kod tih je bolesnika učinjena ezofagogastroduodenoskopija (EGD) u endoskopskoj jedinici Zavoda za gastroenterologiju KB Dubrava u cilju otkrivanja varikoziteta jednjaka i njihove veličine. U studiju su uključeni samo oni bolesnici u kojih se na temelju anamnestičkih podataka moglo utvrditi kako barem tijedan dana prije hospitalizacije nije postojao abuzus alkohola, te koji su bili stabilni u trenutku izvođenja EGD pregleda (bez encefalopatije, sepse, hemodinamske nestabilnosti, znakova hepatorenalnog sindroma). Ako je razlog hospitalizacije bila jedna od navedenih komplikacija ciroze bolesnici su bili uključeni tek ako je endoskopski pregled napravljen nakon što se posti-

gla rekompenzacija u smislu regresije encefalopatije, eradikacije infekta i postizanja stabilnih vrijednosti tlaka, što odgovara uobičajenom postupniku za endoskopiranje bolesnika s cirozom koji se primjenjuje u našoj endoskopskoj jedinici. Vrijednost trombocita koja je uzimana za izračun omjera bila je prosječna vrijednost iz više mjerena dobivenih nakon regresije prethodno navedenih komplikacija ciroze, dok se kod bolesnika bez tih komplikacija uzimala prosječna vrijednost trombocita iz svih mjerena tijekom hospitalizacije. Bolesnici koji su endoskopirani zbog krvarećih varikoziteta jednjaka uključeni su u studiju samo ako se iz medicinske dokumentacije moglo dobiti podatke o vrijednostima trombocita unutar 3 mjeseca prije aktualne epizode krvarenja, jer se vrijednosti trombocita dobivene tijekom aktualne epizode krvarenja nisu smatrane reprezentativnima pa su uzimane ranije vrijednosti koje bi mogle poslužiti za izračun rizika za nastup krvarenja. U studiju nisu uključeni bolesnici kod kojih je već započeta terapija neselektivnim beta-blokatorima, ili je provedena ligacija variksa ili skleroterapija varikoziteta jednjaka ili fundusa želuca.

Endoskopski pregled

Ezofagastroduodenoskopija je napravljena u bolesnika ujutro na prazan želudac, po standardnom postupku, nakon lokalne anestezije orofarinks lido-kainom u spreju. Veličina varikoziteta klasificirana je tako da su varikoziteti manji od 5 mm bili svrstani u kategoriju malih, a oni koji su bili veći od 5 mm u kategoriju velikih varikoziteta (4). Posebno je analizirano postojanje crvenih znakova na varikozitetima koji su znak visokog portalnog tlaka i rizika od krvarenja.

Ultrazvučni pregled

Ultrazvučni pregled napravljen je u bolesnika u ležećem položaju, ujutro nakon noćnog gladovanja. Pregled je rađen ultrazvučnim uređajem Aloka Prosound α10, konveksnom abdominalnom sondom UST-9130 frekvencijskog opsega 2-6 MHz. Sonda je postavljena u lijevu lateralnu lumbalnu regiju subkostalno ili interkostalno, te je prikazana slezena u uzdužnom presjeku, a potom izmjeren bipolarni promjer (duži promjer, između gornjeg i donjeg pola), koji je izražen u mm.

Biokemijske pretrage krvi

Svakom je bolesniku određivan broj trombocita, i to prosječna vrijednost iz više mjerena. Omjer broja trombocita i veličine slezene dobiven je uvrštavanjem broja trombocita (izraženog kao broj $\times 10^9$) u brojnik, te veličine slezene (izražene u mm) u nazivnik. Sve vrijednosti su prikazane u tablicama. Također su određivane vrijednosti albumina, bilirubina i protrombin-

skog vremena što je zajedno s procjenom količine ascitesa i jetrene encefalopatije bilo potrebno za izračun Child-Turcotte-Pugh (CTP) stadija ciroze (21).

Statistička analiza

Podatke kontinuiranog tipa koji slijede normalnu razdiobu analizirali smo jednosmjernim testom ANOVA za ispitivanje razlike između više skupina, a u slučaju značajne razlike korišten je Student-Newman-Keulsov test za utvrđivanje razlike između pojedinih skupina. Kategoričke podatke između više skupina analizirali smo Kruskal-Wallisovim testom, a u slučaju značajne razlike korišten je Mann-Whitneyev test za utvrđivanje razlike između pojedinih skupina. Značajnom je smatrana razlika za $P < 0,05$. Za izračun osjetljivosti i specifičnosti prijelomnih vrijednosti za razlikovanje između pojedinih uspoređivanih skupina korištena je ROC analiza.

REZULTATI

Tijekom razdoblja od 24 mjeseca u Klinici je bilo hospitalizirano 132 bolesnika s alkoholnom cirozom jetre. Od navedenog broja u 15 bolesnika nisu bili zadovoljeni svi kriteriji za uključenje u studiju, tako da je konačnom analizom obuhvaćeno 117 bolesnika, od kojih 20 žena i 97 muškaraca. Prosječna dob bolesnika bila je 60,7 godina. Zastupljenost po razredima CTP klasifikacije svih pacijenata uključenih u studiju bila je redom za A, B i C razred 14,6 %, 24,1 % i 61,3 %. Bolesnike smo podijelili u 3 skupine ovisno o postojanju i veličini varikoziteta, a njihove demografske i kliničke karakteristike prikazane su u tablici 1. Od ukupno 117 bolesnika 30 (25,64 %) nije imalo varikozitete jednjaka, male varikozitete imalo je 69 (58,97 %), a velike 18 bolesnika (15,38 %). Od 87 bolesnika s varikozitetima u 23 (26,44 %) postojala je anamneza krvarenja ili znakovi prijetećeg krvarenja, dok preostalih 64 (73,56 %) bolesnika nije u anamnezi navodilo krvarenja niti znakova prijetećeg krvarenja. Iz tablice se vidi da nije bilo značajne razlike u spolnoj zastupljenosti, dok su bolesnici koji su imali velike varikozitete očekivano bili značajno stariji od ostalih bolesnika. Nije bilo značajne razlike u vrijednosti CTP zbroja između skupina, iako se uočava trend porasta te vrijednosti u bolesnika s varikozitetima.

Tablica 1.

Demografske karakteristike bolesnika i klinički stadiji ciroze izraženi numerički kao ukupan zbroj bodova Child-Turcotte-Pugh (CTP) klasifikacije prema kategorijama varikoziteta jednjaka

Kategorija	Bez varikoziteta (N=30)	Mali varikoziteti (N=69)	Veliki varikoziteti (N=18)	p-vrijednost (ANOVA, Kruskal-Wallis)
Muškarci (%)	76,6	84,1	88,8	0,09
Žene (%)	23,4	15,9	11,2	0,08
Dob (godina) (srednja vrijednost±SD)	58±11*	60±9	66±10*	0,04
CTP zbroj (srednja vrijednost±SD)	8±2	9±2	9±1	0,07

* Značajna razlika između prve i treće skupine (Student-Newman-Keulsov test p<0,05)

Bolesnici s varikozitetima jednjaka imali su niže vrijednosti trombocita, veću slezenu i niži OTS omjer u odnosu na bolesnike bez varikoziteta, što je prikazano u tablici 2. Iz tablice 2. je vidljivo da se broj trombocita smanjuje usporedo s porastom veličine varikoziteta, no da razlike između skupina nisu statistički značajne. S druge strane, s razvojem varikoziteta i povećanjem njihove veličine bilježi se porast veličine slezene, uz značajnu razliku između skupina (ANOVA p<0,001). Prijelomna vrijednost veličine slezene od 138 mm ima senzitivnost 44,83 % i specifičnost 83,33 % za razlikovanje bolesnika s varikozitetima jednjaka i bez njih (AUROC=0,67, p=0,0018). Također je značajna razlika u veličini slezene između bolesnika s malim varikozitetima naspram onih s velikim varikozitetima, gdje je prijelomna vrijednost 145 mm (senzitivnost 73,7 % i specifičnost 77,9 %, AUROC= 0,764, p<0,0001). Međutim, treba istaknuti da je u 45/117 bolesnika (38,5 %) slezena bila uredne veličine (<120 mm u promjeru) zbog čega je upitno mogu li se dobivene prijelomne vrijednosti veličine slezene uzeti kao dovoljno pouzdan razlikovni kriterij između pojedinih skupina bolesnika s VJ.

U tablici 2. uočljiva je i razlika u omjeru broja trombocita i veličine slezene (OTS) među skupinama (Kruskal-Wallisov test p=0,048). Ovdje možemo uočiti kako je vrijednost OTS to manja što je veličina varikoziteta veća. Statistički značajna razlika dobivena je između bolesnika s malim varikozitetima u usporedbi s onima koji imaju velike varikozitete, te između bolesnika bez varikoziteta i onih s velikim varikozitetima (Mann-Whitneyev test p<0,05). Slijedom toga, ako se bolesnici bez varikoziteta i s malim varikozitetima zajedno usporede s bolesnicima koji imaju velike varikozitete, tada se dobiva značajna razlika u OTS omjeru između tih dviju skupina (p=0,0039, t-test), uz prijelomnu vrijednost 1.372 (senzit. 100 %, specif. 29,6 %, AUROC 0,632, p=0,038). Dalnjom analizom izraču-

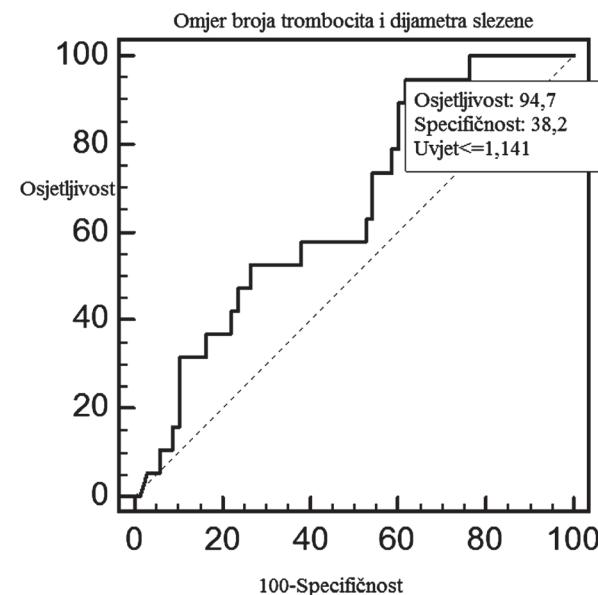
Tablica 2.

Vrijednosti broja trombocita, veličine slezene, te omjera broja trombocita i dijametra slezene za skupine bolesnika: bez varikoziteta, s malim i s velikim varikozitetima jednjaka.

Kategorija	Bez varikoziteta (N=30)	Mali varikoziteti (N=69)	Veliki varikoziteti (N=18)	p-vrijednost
Trombociti (Nx10 ⁹)	154,1±71,83	134,8±73,57	127,6±43,31	0,3
Veličina slezene (mm)	119,4±18,94	128,6±23,95	149,1±19,72	p<0,001*
OTS	1,340±0,725	1,103±0,689	0,876±0,314	0,048**

Vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. OTS=omjer broja trombocita i veličine slezene. *Statistički značajna razlika među svim pojedinim skupinama, **Statistički značajna razlika među prvom i trećom te drugom i trećom skupinom (p<0,05 Mann-Whitneyev test)

nata je i prijelomna vrijednost OTS omjera za razlikovanje malih i velikih VJ koja je iznosila 1,141 (senzitivnost 94,7 %, specifičnost 38,2 %., AUROC=0,656 uz p=0,042 (sl. 1) Međutim, nije bilo značajne razlike u OTS omjeru između bolesnika bez VJ i onih sa varikozitetima bilo koje veličine (1,341±0,725 prema 1,053±0,636; p=0,06).



Sl. 1. ROC analiza omjera broja trombocita i dijametra slezene u bolesnika s malim varikozitetima i kod onih s velikim varikozitetima jednjaka. (Grgurević I sur, cit. 19)

U daljnjoj analizi svrstali smo bolesnike u dvije skupine ovisno o procijenjenoj težini portalne hipertenzije i riziku krvarenja iz VJ. Bolesnici s anamnezom krvarenja iz VJ ili s crvenim znakovima na varikozitetima svrstani su u skupinu za koju se može smatrati da ima viši stupanj portalne hipertenzije (veći rizik krvarenja), dok su u drugu skupinu svrstani bolesnici bez anamneze krvarenja i bez crvenih znakova na VJ za koje je procijenjeno da imaju manje teški stupanj por-

talne hipertenzije (manji rizik krvarenja). Izračunate su prosječne vrijednosti broja trombocita, veličine slezene i OTS omjera za svaku od ovih skupina što je prikazano u tablici 3.

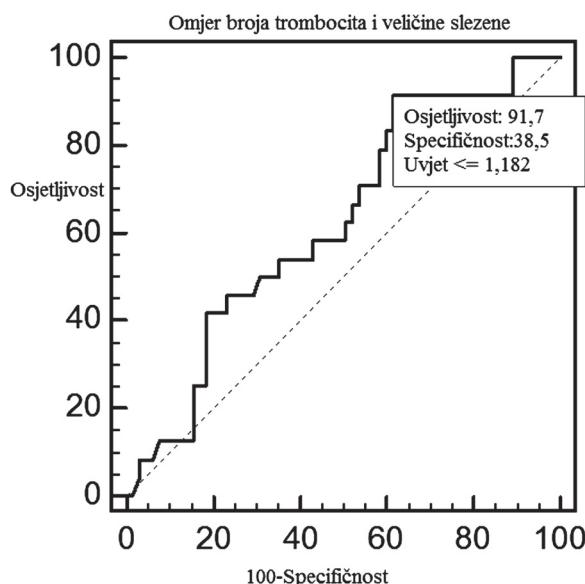
Tablica 3.

Vrijednosti broja trombocita, veličine slezene i omjera broja trombocita i veličine slezene (OTS) za bolesnike s varikozitetima bez krvarenja u anamnezi i bez znakova prijetećeg krvarenja te za bolesnike s krvarenjem iz varikoziteta u anamnezi ili sa znakovima prijetećeg krvarenja.

Kategorija	Varikoziteti bez krvarenja i bez znakova prijetećeg krvarenja (N=64)	Krvareći varikoziteti ili znakovi prijetećeg krvarenja (N=23)	p-vrijednost (t-test)
Trombociti ($N \times 10^9$)	$138,5 \pm 72,49$	$114,5 \pm 49,76$	0,08
Veličina slezena (mm)	$131,7 \pm 24,0$	$134,7 \pm 23,45$	0,6
OTS	$1,111 \pm 0,687$	$0,864 \pm 0,381$	0,035

Vrijednosti u tablici izražene su kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija

Prema tim rezultatima samo se OTS, ali ne broj trombocita niti veličina slezene zasebno, može sa statističkom značajnošću koristiti u diferencijaciji između tih dviju skupina bolesnika. Prijelomna vrijednost za razlikovanje tih skupina bolesnika dobivena ROC analizom iznosi 1,182 (senzitivnost 91,7 %, specifičnost 38,5 %, AUROC = 0,625, p=0,0354) (sl. 2) Iz toga proizlazi da vrijednosti manje od 1,182 ukazuju na visoku portalnu hipertenziju i veći rizik od krvarenja iz varikoziteta jednjaka.



Sl. 2. ROC analiza omjera broja trombocita i dijometra slezene (OTS) u bolesnika s visokim rizikom od krvarenja iz varikoziteta jednjaka i onih s nižim rizikom krvarenja. (Grgurević I i sur, cit. 19)

RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da omjer broja trombocita i veličine slezene ima limitiranu vrijednost kao neinvazivni indikator za karakterizaciju težine portalne hipertenzije, tj. postojanja i veličine varikoziteta jednjaka, kao i predviđanje mogućeg krvarenja iz varikoziteta u bolesnika s alkoholnom cirozom jetre.

U sadašnjem trenutku u bolesnika s cirozom nužno je izvoditi endoskopske preglede u cilju detekcije varikoziteta jednjaka temeljem čega se dobivaju značajni prognostički podatci, koji su bitni i za planiranje terapijskih intervencija. Nažalost, endoskopske pretrage nisu ugodne, a postoje i rizik od komplikacija, zbog čega se aktivno traga za drugim neinvazivnim metodama koje bi dovoljno pouzdano i s dovoljnom reproducibilnošću mogle zamijeniti endoskopiju. U tom smislu provedena su brojna istraživanja koja su općenito govoreći bila usmjerena na iznalaženje bioloških pokazatelja (različiti parametri dobiveni analizom uzorka krvi bolesnika) ili pak na fizikalne metode koje se koriste sustavima slikevnog prikaza (11,12). Iako se elastometrijskom analizom tvrdoće jetre pomoću Fibroscan-a nalazi dobra povezanost tvrdoće parenhima jetre i portalne hipertenzije, prema nekim studijama ona egzistira samo do vrijednosti od 10 mm Hg, iznad čega se povezanost gubi (22,23). Kako upravo iznad tih vrijednosti portalnog tlaka nastupaju klinički relevantne komplikacije, između ostalog i razvoj varikoziteta jednjaka, ostaje otvoreno pitanje može li se elastometrijski dovoljno pouzdano procijeniti veličinu varikoziteta i rizik od krvarenja.

Prema rezultatima nekih istraživanja vrijednost broja trombocita niža od $88\ 000/\text{mm}^3$ pokazala se neovisnim faktorom rizika za prisustvo velikih varikoziteta, no ovaj rezultat nije potvrđen u drugim studijama, a treba imati na umu i činjenicu da nizak broj trombocita ne mora nužno biti posljedica portalne hipertenzije (9, 24). Naime, poznato je da alkohol ima supresivno djelovanje za trombocitopoezu, kao i da je u alkoholičara smanjena koncentracija folata u organizmu, pa su vrijednosti trombocita u toj populaciji dodatno snižene za određeni stupanj portalne hipertenzije. U tom svjetlu može se promatrati i naše rezultate koji su provedeni upravo u bolesnika s alkoholnom cirozom i prema kojima se vrijednost trombocita nije pokazala pouzdanom u cilju razlikovanja bolesnika s varikozitetima jednjaka i bez varikoziteta.

Prema rezultatima našeg istraživanja pokazalo se da je i jednostavno određivanje veličine slezene parametar koji se značajno razlikuje između bolesnika s varikozitetima jednjaka i bez varikoziteta, s prijelomnom vrijednosti 138 mm, ali uz nisku osjetljivost od 44,83 % i nešto bolju specifičnost od 83,33 %. Ovdje je potreban

i dodatan oprez s obzirom da je u 38,5% bolesnika s cirozom nađena „normalna“ veličina slezene (<120 mm).

Zanimljiv, inovativan i jednostavan pristup ponudila je skupina autora koji su analizirali vrijednost omjera broja trombocita i veličine slezene povezujući ga s postojanjem i stupnjem varikoziteta jednjaka (13). Ovaj pristup je logičan jer pogoršanjem portalne hipertenzije dolazi do porasta veličine slezene i istodobno smanjenja broja trombocita. Dovođenjem tih vrijednosti u opisani matematički omjer ta se dinamika dodatno naglašava, te su autori pokazali kako prijelomna vrijednost od 0,909 pouzdano razlikuje bolesnike bez varikoziteta od onih s varikozitetima (13,14). Međutim, u kasnijim studijama ovaj rezultat je relativiziran jer nije potvrđena inicijalno navedena visoka pouzdanost, a uočeno je i da postoje razlike u OTS omjeru ovisno o etiologiji ciroze (15-18). U našem istraživanju razlika u vrijednostima OTS omjera između bolesnika bez VJ i onih s VJ bilo koje veličine nije bila statistički značajna. Ovdje treba uočiti i da su srednje vrijednosti OTS omjera između tih dviju skupina bile međusobno znatno bliže u odnosu na vrijednosti publicirane u izvornoj Gianninijevoj studiji. Također OTS vrijednosti kod naših bolesnika bez VJ bile su niže, a kod onih s VJ više u odnosu na navedenu studiju. Moguće objašnjenje za uočene razlike možda proizlazi iz ponešto različite strukture populacije ispitanika, pri čemu je u našem slučaju prevladavala skupina bolesnika s uznapredovalom cirozom u CTP stadiju C, dok su u drugim istraživanjima dominirali bolesnici u stadijima A i B (13, 14). Nadalje, u našoj studiji analizirani su samo bolesnici s alkoholnom cirozom jetre, a već je pokazano kako postoji značajna razlika u prijelomnim vrijednostima OTS omjera između bolesnika s alkoholnom cirozom i onih s primjerice kroničnim hepatitism C (15). Objasnjenje se može tražiti u različitom utjecaju HCV infekcije i alkohola kako na vrijednost trombocita, tako i na veličinu slezene, što može rezultirati različitim vrijednostima broja trombocita i veličine slezene za isti stupanj portalne hipertenzije između tih dviju etiologija ciroze. Iako smo iz istraživanja isključili bolesnike s neprekinutim potusom do trenutka hospitalizacije i alkoholnim hepatitism kao uzrokom aktualne epizode dekompenzacije, ovi podatci su se oslanjali na anamnezu i heteroanamnezu te ih uvijek treba uzeti s određenom dozom rezerve. U tom se smislu ne može isključiti izvjesna pogreška kod izračuna vrijednosti trombocita, a koja je mogla nastati zbog toksičnog učinka alkohola, ili pak njegovog ustezanja, na složenu vremensku dinamiku trombocitopoeze i njihove destrukcije. Ova je činjenica vjerojatno limitirajući čimbenik za primjenu OTS omjera u svakodnevnoj praksi u bolesnika s alkoholnom cirozom.

Daljnjom analizom pokazali smo da se OTS omjer značajno razlikuje između bolesnika s velikim VJ nasprom svih ostalih bolesnika (bez VJ i s malim VJ) uz prijelomnu vrijednost 1,372 (senzit. 100 %, specif. 29,6 %) između skupina. Istodobno, nađena je značajna razlika između bolesnika s malim i velikim VJ uz prijelomnu vrijednost OTS omjera 1,141 ispod koje možemo tvrditi s osjetljivošću 94,7 % i specifičnošću 38,2 % kako se radi o prisutnosti velikih varikoziteta. S druge strane, prijelomna vrijednost omjera <1,182 ukazuje u prilog riziku od krvarenja iz varikoziteta sa osjetljivošću 91,7 % i specifičnošću 38,5 %. S obzirom da su zadnje dvije navedene prijelomne vrijednosti OTS blizu jedna drugoj, to indirektno potkrjepljuje očekivanu činjenicu kako bolesnici s velikim varikozitetima imaju i veći rizik od krvarenja. U sva tri zadnja slučaja osjetljivost OTS omjera je zadovoljavajuća, no uz slabu specifičnost. Iz toga proizlazi da neovisno o tome za razlikovanje kojih skupina bolesnika s alkoholnom cirozom jetre bi se provodilo OTS testiranje uvijek bi trebalo zbog njegove niske specifičnosti napraviti endoskopski pregled da se isključe bolesnici kod kojih bi se temeljem dobivenih vrijednosti pogrešno kategorizirali varikoziteti jednjaka. U tom slučaju postaje upitna i sama vrijednost i potreba izračuna OTS u bolesnika s alkoholnom cirozom.

Na temelju rezultata ovog istraživanja ne može se preporučiti isključivo korištenje OTS omjera za neinvazivnu predikciju postojanja i karakterizaciju varikoziteta jednjaka zbog njegove relativno niske specifičnosti u bolesnika s alkoholnom cirozom jetre. Ovaj omjer vjerojatno ima značajnije mjesto u neinvazivnoj karakterizaciji težine portalne hipertenzije, tj. varikoziteta jednjaka u drugim etiologijama ciroze jetre. U cilju daljnog testiranja vrijednosti OTS omjera u ovoj indikaciji potrebne su daljnje studije, po mogućnosti prospektivnog karaktera, s većim brojem ispitanika. Primjenom dovoljno pouzdanih i reproducibilnih neinvazivnih metoda za karakterizaciju varikoziteta jednjaka bilo bi moguće poboljšati suradljivost pacijenata, smanjiti troškove, te omogućiti bolje praćenje razvoja bolesti, a time i pravodobnu medicinsku intervenciju.

ZAKLJUČAK

Omjer broja trombocita i veličine slezene ne razlikuje se značajno između bolesnika bez varikoziteta i onih s varikozitetima jednjaka. Postoji značajna razlika u vrijednostima OTS omjera između bolesnika s malim i velikim varikozitetima jednjaka, s prijelomnom vrijednošću 1,141 ispod koje se vrijednosti očekuje postojanje velikih varikoziteta. Rizik od krvarenja iz varikoziteta jednjaka povezan je s vrijednostima OTS

omjera ispod 1,182. Međutim, zbog relativno niske specifičnosti prijelomnih vrijednosti OTS omjera za sve naprijed navedene kliničke indikacije, nije moguće preporučiti isključivo korištenje ovog omjera za neinvazivnu predikciju i karakterizaciju varikoziteta jednjaka u bolesnika s alkoholnom cirozom jetre.

LITERATURA

1. Lim YS, Kim WR. The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease. *Clin Liver Dis.* 2008; 12: 733-46, vii.
2. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 823-32.
3. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 828.
4. De Franchis R, Pascal JP, Burroughs AK i sur. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A consensus development workshop. *J Hepatol* 1992; 15: 256-61.
5. Kamath PS. Esophageal variceal bleeding: primary prophylaxis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 90-3.
6. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guideliness Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. AA-SLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2007; 27: 922-35.
7. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidencebased approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475505.
8. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices: a prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988; 319: 9839.
9. Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A. Predictors of large varices in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3285-91.
10. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G i sur. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998; 28: 868-80.
11. De Franchis R. Non-invasive (and minimally invasive) diagnosis of oesophageal varices. *J Hepatol* 2008; 49: 520-7.
12. Sebastiani G, Tempesta D, Fattovich G i sur. Prediction of esophageal varices in cirrhosis by simple serum non-invasive markers: Results of a multicenter, large-scale study. *J Hepatol* 2010; 53: 630-8.
13. Giannini E, Botta F, Borro P i sur. Platelet count/spleen diameter ratio: Proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003;52: 1200-5.
14. Baig WW, Nagaraja MV, Varma M, Prabhu R. Platelet count to spleen diameter ratio for the diagnosis of esophageal varices: Is it feasible? *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 825-8.
15. Sambit Sen, William JH Griffiths. Non-invasive prediction of oesophageal varices in cirrhosis *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2454-5.
16. Schwarzenberger, Meyer T, Golla V, Sahdala NP, Min A. Utilization of Platelet Count Spleen Diameter Ratio in Predicting the Presence of Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 146-50.
17. Brotman DJ, O'Brien RG. Infallibility of a normal platelet count/spleen diameter ratio in ruling out oesophageal varices? *Gut* 2004; 53: 1721.
18. Mangone M, Moretti A, Avernni F i sur. Platelet count/spleen diameter ratio for non-invasive diagnosis of oesophageal varices: Is it useful in compensated cirrhosis? *Digest Liver Dis* 2012; 44: 504-7.
19. Grgurevic I, Cikara I, Horvat J i sur. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis with Acoustic Radiation Force Impulse Imaging: Increased Liver and Splenic Stiffness in Patients with Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Ultraschall Med* 2011; 32: 160-6.
20. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 14-32.
21. Pugh RN, Murray- Lyon IM, Dawson JL i sur. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 649-54.
22. Castéra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F i sur. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: Comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009; 50:59-68.
23. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG i sur. Liver Stiffness Measurement Predicts Severe Portal Hypertension in Patients with HCV-Related Cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 1290-7.
24. Sarangapani A, Shanmugam C, Kalyanasundaram M, Rangachari B, Thangavelu P, Subbarayan JK. Noninvasive prediction of large esophageal varices in chronic liver disease patients. *Saudi J Gastroenterol* 2010; 16: 38-42.

S U M M A R Y

LOW SPECIFICITY OF PLATELET TO SPLEEN RATIO FOR NONINVASIVE PREDICTION AND CHARACTERIZATION OF ESOPHAGEAL VARICES IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS

I. GRGUREVIĆ^{1,2}, I. JUKIĆ², S. SOKOL³, M. BANIĆ^{1,4}, B. BILIĆ¹, I. GUNJAČA¹,
M. KUJUNDŽIĆ^{1,2}, M. RORA⁵ and V. MATIĆ⁵

¹University of Zagreb School of Medicine, Dubrava University Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Zagreb; ²University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry; ³University of Zagreb School of Medicine, Dubrava University Hospital, Department of Internal Medicine, Zagreb; ⁴University of Rijeka School of Medicine, Rijeka and ⁵University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

Diagnosis of esophageal varices (EV) is based upon endoscopic examination, which is a rather unpleasant method that carries a certain risk of complications. For that reason, efforts have been made to develop noninvasive methods for characterization of EV. The aim of this study was to explore the value of platelet count to spleen size ratio (PSR) for noninvasive prediction and characterization of EV in patients with alcoholic liver cirrhosis (ALC). One hundred and seventeen patients (20 females and 97 males, mean age 60.7) with ALC were included in our research. All patients underwent endoscopic examination upon which the EV were classified as small (<5 mm), large (>5 mm), or absent. Spleen size (bipolar diameter in mm) was assessed by ultrasound. Platelet count to spleen diameter ratio was calculated and the values obtained were compared to the presence, size and risk of bleeding from EV as defined by endoscopy. No significant difference in PSR could be found between patients without and with EV (1.341 ± 0.725 vs. 1.053 ± 0.636 , respectively; $p=0.06$). The PSR was significantly different between the patients with small and large EV (1.103 ± 0.689 vs. 0.876 ± 0.314 ; $p<0.05$) with a cut-off value of 1.141 (sensitivity 94.7%, specificity 38.2%, AUROC=0.656; $p=0.042$). The value of PSR below 1.182 pointed to patients at risk from variceal bleeding with 91.7% sensitivity and 38.5% specificity (AUROC =0.625, $p=0.035$). Based on our results, it is not possible to recommend the use of PSR as the exclusive noninvasive indicator for the presence, size and bleeding risk from EV due to its low specificity for these categories in patients with ALC.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, esophageal varices, platelet count, ultrasonography

ISTRAŽIVANJE ČIMBENIKA NASTANKA OVISNOSTI O INTERNETU

ZRINKA PUHARIĆ, INA STAŠEVIĆ, DARKO ROPAC, NINA PETRIČEVIĆ i IRENA JURIŠIĆ

Visoka Tehnička škola, Studij sestrinstva, Bjelovar, Hrvatska

Istražene su karakteristike korištenja interneta među učenicima osmih razreda osnovnih škola na području Bjelovarsko-bilogorske županije. Cilj rada bio je utvrditi postojanje razlika između spolova kao i u odnosu na neka sociodemografska obilježja ispitanika te otkriti prediktore koji mogu dovesti do ovisnosti o tom mediju. U istraživanju je sudjelovalo 437 učenika prosječne dobi 13,8 godina. Provedena je logistička regresijska analiza kako bi se utvrdio samostalni doprinos pojedinih čimbenika rizika za razvoj ovisnosti o internetu. Kao značajni čimbenici utvrđeni su smještaj kompjutera u sobi učenika (povećava rizik za 2,8 puta), korištenje interneta od strane roditelja (povećava rizik za 1,9 puta), znanje roditelja o sadržajima koje njihova djeca gledaju (smanjuje šansu za pretjeranim korištenjem interneta za 93 %), zadovoljstvo učenika školom (jako zadovoljni učenici imaju 68 % manju šansu), te znanje roditelja o tome koje stranice djeca gledaju (smanjuje šansu za 53 %). Utvrđeno je da se kod više od polovice ispitanika kompjuter nalazi u njihovoj sobi, a razlika po spolu nije statistički značajna. Djevojkama roditelji znatno češće ugrađuju zaštitu od neželjenih sadržaja, uz dopuštenje pristupa internetu. Svi ispitanici najčešće koriste internet za društvene mreže i slušanje i presnimavanje filmova i glazbe, dok mladići uz to nešto češće igraju igrice. Nisu nađene razlike između sela i grada u pogledu uspoređivanih parametara. Preventivne mjere za sprječavanja nastanka internetske ovisnosti trebalo bi usmjeriti prema prediktorima koji su utvrđeni kao značajni u nastanku internetske ovisnosti.

Ključne riječi: korištenje interneta; čimbenici ovisnosti; učenici; Bjelovarsko-bilogorska županija

Adresa za dopisivanje: Zrinka Puharić
 Studij sestrinstva
 Visoka tehnička škola
 Trg Eugena Kvaternika 4
 43 000 Bjelovar, Hrvatska
 E-pošta: zpuharic@vtsbj.hr

UVOD

Prema dostupnim podatcima broj korisnika interneta u svijetu i u Hrvatskoj svake godine je sve veći. Procjenjuje se da u svijetu pristup internetu ima gotovo tri milijarde korisnika (40,5 % cjelokupne populacije), dok je taj broj u Hrvatskoj 2,780.534, uz godišnji rast od 2 % (1). Primamljivi sadržaji koje nudi internet, njegova sveopća dostupnost i sve veći broj korisnika u sve mlađim dobним skupinama dobra su osnova za nastanak ovisnosti o tom mediju. Na tu mogućnost ukazuje povećana učestalost rizičnog ponašanja među učenicima mlađeg uzrasta što može imati negativnih posljedica na razvoj njihove ličnosti (2). Osim toga mora se misliti i na opasnosti koje donosi nekontrolirano korištenje interneta za djecu i adolescente koji mogu nesmetano pristupiti sadržajima koji su nepri-

mjereni njihovoj dobi i stupnju razvoja (3). Pojava internetske ovisnosti privukla je veliku medijsku pozornost kao i interes istraživača, osobito u zadnjih desetak godina (4).

Osim mogućeg razvoja ovisnosti postoje i drugi rizici povezani s korištenjem društvenih mreža. S pravom se ističe da su glavni rizici upotrebe interneta za djecu izlaganje seksualnim ili nasilnim sadržajima, direktna komunikacija s osobom koja traži neprimjerene односе, izlaganje uznemirujućim, neprijateljskim ili nepristojnim porukama, te pretjerana izoliranost učenika zbog prečestog ili dugotrajnog korištenja interneta (5).

Sve češće se spominje pojam „ovisnost o internetu“ premda postoje različita shvaćanja toga pojma. Je li to samo ovisnost o novom tehnološkom sredstvu kao

korisnoj igrački, ili se radi o gubitku samokontrole, ili pak pravom psihičkom poremećaju? (6) Razlike u definiranju ovog pojma ovise o pristupu pojedinog autora. Tako se ovisnost o internetu definira kao nemogućnost kontrole njegovog korištenja uz pojavu tjeskobe i disfunkcijskih poremećaja u svakodnevnom životu (7), pa sve do razvoja ozbiljnijih poremećaja poput depresije (6). Neki dokazuju da je ovisnost o internetu povezana s promjenama strukture mozga (8).

Pojedini autori ističu psihološke znakove i simptome koji ukazuju na postojanje ovisnosti o internetu (6,9-11), dok drugi ističu fizički aspekt tih znakova (9,10). Činjenica je da prekomjerno korištenje interneta dovodi do pojave zanemarivanja neposrednih socijalnih kontakata (12). To potvrđuju i istraživanja u Hrvatskoj u kojima je nađeno da mladi izrazito loše provode svoje slobodno vrijeme, koje je uglavnom vezano za korištenje interneta (13).

Čim je prihvaćena činjenica postojanja ovisnosti o internetu pokušalo se odrediti kriterije za procjenu te ovisnosti. Najjednostavniji način procjene bio je prema kriterijima drugih oblika ovisnosti, poput ovisnosti o kockanju. Tako prilagođeni kriteriji predloženi su prije gotovo dva desetljeća, a pitanja su se odnosila na opterećenost u primjeni interneta, vremenu provedenom uz Internet, pojavi određenih psihičkih smetnji u slučaju prekida upotrebe interneta, propuštanju drugih društvenih obaveza zbog interneta, pa sve do laganja prijateljima i roditeljima u vezi korištenja interneta (14). I drugi autori su pisali o ovom problemu (15-18). U novije vrijeme koristi se ljestvica s četraest varijabli kojom se otkrivaju znakovi ovisnosti o internetu (14).

ISPITANICI I METODE

Temeljni cilj istraživanja bio je ispitati navike i iskustva učenika u korištenju interneta, zatim razlike u tim iskustvima između učenika različitih spolova i socio-demografskih karakteristika, potom zainteresiranosti roditelja za aktivnosti djece na internetu te čimbenike ovisnosti o internetu.

Istraživanje je provedeno na uzorku od 437 učenika osmih razreda iz 8 osnovnih škola s područja Bjelovarsko-bilogorske županije. Ispitanici su bili na redovnom sistematskom pregledu u ambulanti školske medicine i svi su dobrovoljno ispunili anoniman upitnik.

Za potrebe istraživanja sastavljen je upitnik koji sadrži pitanja koja se odnose na opće podatke, obiteljske prilike, školu i rizična ponašanja (prilog 1). Demografska obilježja učenika obuhvaćena su pitanjima koja se odnose na spol, dob, mjesto stanovanja i obiteljske

prilike. Područje koje se odnosi na školu sadrži varijable slobodnih aktivnosti i uspjeha u školi. Sadržajna obilježja su pitanja koja se odnose na najčešće aktivnosti koje učenici rade na internetu koje utječu na potencijalni nastanak ovisnosti. Vremenski elementi su istraženi pitanjima koja igraju važnu ulogu u nastanku ovisnosti o internetu. Rizično ponašanje sadrži pitanja vezana uz odnos prema školi te način na koji se koristi slobodno vrijeme provedeno na internetu.

Prilog 1. Anketa (anonimna)

1. Tvoj spol a) M b) Ž
2. Koliko imаш godina? _____
3. Koliko si zadovoljan /na školom koju završavaš?
a) jako zadovoljna b) djelomično zadovoljna c) nisam zadovoljna
4. Koju srednju školu planiraš upisati?
a) gimnazija b) medicinska c) ekonomска d) trgovачka
e) ugostiteljska f) tehnička g) obrtnička h) neka druga
i) neću ići u srednju školu
5. Planiraš li u budućnosti nastaviti studirati na fakultetu?
a) da b) ne
6. S kojim uspjehom si završio/la prošli razred?
a) ponavljač sam b) 2 c) 3 d) 4 e) 5
7. Živiš u a) gradu b) na selu
8. Tvoji roditelji a) žive zajedno b) ne žive zajedno
9. Tvoja majka je završila a) osnovnu b) srednju c) višu ili visoku školu
10. Tvoj otac je završio a) osnovnu b) srednju c) višu ili visoku školu
11. Imaš li braće i sestara a) ne b) da, koliko _____
12. U tvojoj obitelji mjesecni prihodi su
a) manji od 5000 kn b) od 5000-10 000 kn c) veći od 10 000 kuna
13. Tko ti daje novac za džeparac?
a) roditelji b) bake i djedovi c) svi pomalo d) zaradim sam
14. Koliko mjesечно iznosi tvoj džeparac?
a) do 200 kuna b) od 200-400 kuna c) 400-600 kuna d) preko 600 kuna
15. Da li se baviš nekom slobodnom aktivnosti van škole? a) da b) ne
16. Kojom? (možeš zaokružiti više odgovora)
a) sport b) muzička škola c) strani jezici d) nešto drugo _____
17. Da li pušiš ? a) da, svaki dan b) da, povremeno c) ne, nikad
18. Da li se opijaš?
a) da, više od 10 puta mjesечно b) da, između 5 i 10 puta mjesечно
c) da, manje od 5 puta mjesечно d) nekoliko puta godišnje
e) nikad ne pijem
19. Imaš li vlastito iskustvo s drogama? a) da b) ne
20. Jesi li spolno aktivan/ aktivna? a) da b) ne
21. Sa koliko godina si imao/imala prvi spolni odnos? _____
22. Imaš li kod kuće kompjuter? a) da b) ne
23. Gde je smješten kompjuter?
a) u mojoj sobi b) u sobi roditelja c) u dnevnom boravku
d) u sobi brata ili sestre
24. Koliko često koristiš Internet? a) svaki dan b) više puta tjedno c) nekoliko puta mjesечно
25. Koliko sati dnevno proveđeš na internetu? a) nisam svaki dan na internetu b) 1-2 sata c) 3-4 sata d) više od 5 sati
26. Jesu li tvoji roditelji ugradili zaštitu u kompjuter od nepoželjnog sadržaja? a) da b) ne
27. Trebaš li dopuštenje roditelja za pristup internetu? a) da b) ne
28. Znaju li se tvoji roditelji koristiti internetom? a) da b) ne
29. Znaju li roditelji koje stranice i sadržaj gledaš na internetu?
a) da b) djelomično znaju c) ne znaju
30. Poredaj od 1 (najmanje) do 5 (najviše), razloge zbog kojih koristiš Internet
Za učenje i pisanje zadataća _____, za slušanje i presnimavanje filmova i glazbe (you tube) _____, za igranje igrica _____, za upoznavanje novih prijatelja (facebook, twitter) _____, za gledanje neprimjerenih sadržaja (seks, nasilje) _____

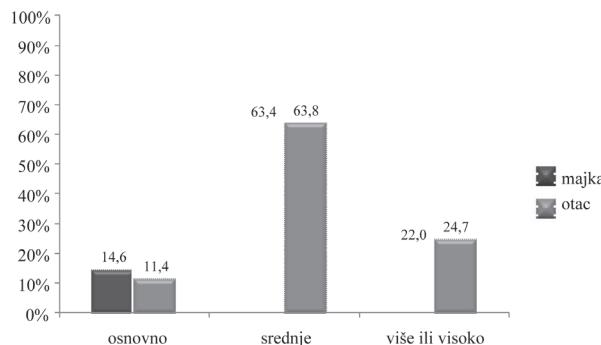
31. Koliko često ostaneš na internetu više nego si planirao?
 a) skoro uvijek b) ponekad c) nikada
 32. Koliko često zanemaruješ školske i obiteljske obaveze radi interneta? a) skoro uvijek b) ponekad c) nikada
 33. Koliko ljudi si upoznao internetom a nikada ih nisi vido u stvarnom životu? a) nijednog b) između 1 i 10 c) više od 10 ljudi
 34. Provodiš li više vremena tjedno sa kompjuterom ili svojom obitelji i prijateljima? a) više sam sa kompjuterom b) više sam sa obitelji i prijateljima c) podjednako i s jednima i s drugima
 35. Štačaš li opasnosti koje ti Internet može donijeti? a) da b) ne
 36. Smatraš li da bi tvoj život bez kompjutera i interneta bio dosadan i nezanimljiv? a) da b) ne
 37. Da li bi mogao nastaviti živjeti bez interneta? a) da b) ne
 38. Osjećaš li nemir i napetost ako duže vrijeme ne ideš na Internet? a) da b) ne
 39. Smatraš li da si ovisan o internetu? a) da b) ne
 40. Želiš li stručnu pomoć u odvikanju od interneta?
 a) da b) da, već idem stručnjacima c) ne treba mi ničija pomoć

Rezultati su prikazani apsolutnim frekvencijama i postotcima, a za testiranje povezanosti primjenjen je χ^2 -test. Provedena je logistička regresijska analiza kako bi se utvrdio samostalni doprinos pojedinih faktora mogućem razvoju ovisnosti, a među mnoštvom potencijalnih prediktora korištene su varijable povezane s time gdje je smješten kompjuter, imaju li zaštitu od neželjenog sadržaja, znaju li roditelji koje sadržaje gledaju i drugo.

REZULTATI

U istraživanju je ukupno sudjelovalo 437 učenika osmih razreda osnovnih škola, od čega 214 (49 %) mladića i 223 (51 %) djevojaka. Prosječna dob ispitanika je $13,8 \pm 0,5$ godina. U gradu ih živi 53,8 %, dok preostali dio od 46,2 % živi na selu.

Što se tiče obiteljskih prilika većina učenika živi s oba roditelja (90,3 %), dok su kod 9,7 % roditelji razvedeni. Većina učenika (88,6 %) ima braću ili sestre s kojima žive u istom domaćinstvu. Razina obrazovanja roditelja prikazana je na sl. 1.

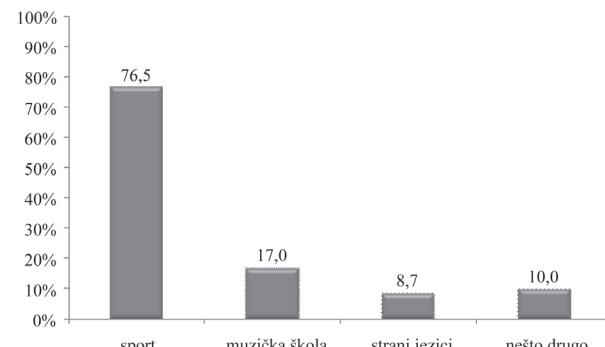


Sl. 1. Razina obrazovanja roditelja

Da bismo istražili utječe li mjesecni obiteljski prihod na posjedovanje kompjutera i korištenje ispitali smo mjesecna primanja obitelji. Preko polovice obite-

lji učenika (55,1 %) ima mjesecna primanja između 5.000 i 10.000 kuna, jedna trećina ima primanja manja od 5.000 kuna, dok preostali dio obitelji ima više od 10.000 kuna mjesечно.

Da se bavi i drugim slobodnim aktivnostima navodi 66,1 % učenika. Na sl. 2. prikazane su vrste slobodnih aktivnosti kojima se bave učenici.



Sl. 2. Vrste slobodnih aktivnosti

Jedno od najznačajnijih pitanja je posjedovanje kompjutera kao preduvjeta korištenja interneta. Od prvobitno predviđenog broja ispitanika svega ih dvoje (0,5 %) nije imalo kompjuter te su uklonjeni iz daljnje obrade podataka, tako da je broj ispitanika smanjen na 437. Za mogućnost nesmetanog korištenja značajno je mjesto na kojem se nalazi kompjuter. Rezultati su prikazani u tablici 1 iz koje je vidljivo da je kod više od polovice (55,6 %) kompjuter smješten u sobi ispitanika.

Tablica 1.

Mjesto na kojem se nalazi kompjuter

Pozicija kompjutera u kući		n	%
Mjesto			
	u mojoj sobi	242	55,6
	u sobi roditelja	17	3,9
	u dnevnom boravku	133	30,6
	u sobi brata ili sestre	43	9,9
Ukupno		435	100,0

Važan podatak je učestalost i dužina korištenja interneta, što je prikazano u tablici 2.

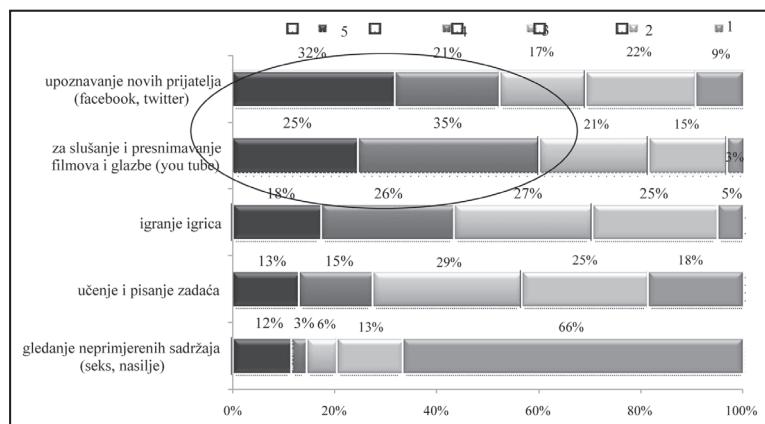
Tablica 2.

Učestalost korištenja interneta

Učestalost korištenja		n	%
Internet			
	svaki dan	311	71,5
	više puta tjedno	84	19,3
	nekoliko puta mjesечно	40	9,2
Ukupno		435	100,0

Velika većina učenika (71,5 %) koristi internet svaki dan, dok manje od 1/10 učenika koristi internet svega nekoliko puta mjesечно. Najveći broj učenika koristi internet 1 – 2 sata (43,4 %), zatim 3 – 4 sata (26,2 %), a najmanji udio (9,0 %) koristi internet pet i više sati dnevno. Dopuštenje roditelja za pristup internetu potrebno je samo za 16,8 % učenika. Zaštitu od nepoželjnih sadržaja ima ugrađeno njih 32,9 %. Većina učenika (80,0 %) pristupa internetu uz znanje roditelja, koji se u polovini slučajeva (55,0 %) i sami u potpunosti koriste internetom, dok djelomično znanje o primjeni interneta ima još 33,9 % roditelja. Internetom se ne koristi samo 11,1 % roditelja.

Osobito značajno pitanje odnosi se na razloge korištenja interneta. Na sl. 3 prikazani su dobiveni odgovori na ovo pitanje.



Sl. 3. Rangirani razlozi primjene interneta (rang 1 znači najmanje, a rang 5 najviše)

Najveći broj učenika (70 %) koristi internet zbog društvenih mreža (*Facebook, Twitter*) kako bi upoznao nove prijatelje te za slušanje i presnimavanje filmova i glazbe (*You tube*) (81 %). Međutim, 12 % učenika smatra gledanje neprimjerenih sadržaja (seks, nasilje) najvažnijim razlogom pristupa ovom mediju.

Tablica 3.

Broj ljudi koje su upoznali preko interneta

Broj ljudi		n	%
Upoznali virtualno	nijednog	116	26,7
	između 1 i 10	157	36,1
	više od 10	162	37,2
Ukupno		435	100,0

Tablica 3. prikazuje broj ljudi koje su učenici „upoznali“ preko interneta. Više od trećine ispitanika (37,2 %) je upoznalo više od deset ljudi.

Kako učenici gledaju na svoj odnos prema obitelji i prijateljima u odnosu na one virtualne prikazano je u tablici 4.

Tablica 4.
Odnos prema kompjuteru – obitelji i prijateljima

Odnos	n	%
Kompjuter vs. ljudi		
više sam s kompjuterom	40	9,2
više sam s obitelji i prijateljima	232	53,5
podjednako i s jednima i s drugima	162	37,3
Ukupno	434	100,0

Slijede dva ključna pitanja koja ukazuju na mogućnost razvoja ovisnosti o internetu. U tablici 5. prikazani su rezultati za pitanje korištenja interneta duže od planiranog, dok se u tablici 6. nalaze odgovori na pitanje zanemarivanja drugih obaveza zbog dužeg korištenja interneta.

Tablica 5.
Korištenje interneta duže od planiranog

Tegoba	n	%
ostanu duže na internetu		
gotovo uvijek	139	32,0
ponekad	260	59,8
nikada	36	8,3
Ukupno	435	100,0

Tablica 6.
Zanemarivanje obaveza zbog dužeg korištenja interneta

Tegoba	n	%
Zanemarivanje obaveza		
gotovo uvijek	36	8,3
ponekad	245	56,3
nikada	154	35,4
Ukupno	435	100,0

Jedna trećina učenika (32 %) gotovo uvijek ostaje na internetu duže od planiranog, dok 59,7 % to čini samo ponekad. Isto tako većina ih (56,3 %) ponekad zanemaruje svoje obaveze zbog interneta, dok 8,3 % učenika izjavljuje da gotovo uvijek zanemaruje svoje obaveze upravo zbog korištenja interneta. Prema 51,7 % učenika ocjenjuje da bi im život bez interneta bio dosadan, čak ih 88,0 % shvaća opasnosti koje donosi nekontrolirana i prekomjerna primjena interneta.

Odnos prema tegobama koje izaziva ovisnost o internetu prikazan je kroz odgovore na pitanje osjećaja nemira kad nije u mogućnosti koristiti internet (tablica 7), odnosno procjena svoje ovisnosti o internetu (tablica 8). Nemir osjeća 1/3 učenika, dok 29,3 % učenika izjavljuje da su ovisni o internetu. Osam učenika smatra da im je potrebna stručna pomoć zbog pojave problema ovisnosti o internetu, dok ih je isto toliko (N=8) već zatražilo stručnu pomoć.

Tablica 7.

Pojava nemira kod nemogućnosti pristupa internetu

Tegoba	n	%
Nemir	da	145
	ne	289
Ukupno	434	100,0

Tablica 8.

Samoocjena ovisnosti o internetu

Tegoba	n	%
ovisni	da	127
	ne	308
Ukupno	435	100,0

SPOLNE RAZLIKE U NAVIKAMA KORIŠTENJA KOMPJUTERA

Više od polovice učenika ima kompjuter u svojoj sobi (m:ž=61 %: 51 %), a razlika po spolu nije statistički značajna ($\chi^2=0,001$, ss=1, p=0,997). Jednako tako nije utvrđena statistički značajna razlika između spolova u učestalosti (svaki dan- m:ž=71 %: 72 %) korištenja interneta ($\chi^2=4,754$, ss=3, p=0,191). Tako je i s dužinom (1-4 sata dnevno- m:ž=70 %: 69 %) korištenja ($\chi^2=0,019$, ss=2, p=0,991). Međutim, utvrđena je razlika u odnosu na ugrađenu zaštitu od nepoželjnih sadržaja na internetu. U većoj mjeri roditelji djevojkama ugrađuju zaštitu od neželjenih sadržaja (ugrađena zaštita- m:ž=22 %: 43 %) ($\chi^2=22,427$, ss=1, p<0,001). Jednako tako djevojke češće od mladića trebaju dopuštenje (m:ž=12 %: 21 %) za pristup internetu ($\chi^2=6,149$,

ss=1, p=0,013). Istodobno roditelji djevojaka češće se znaju služiti internetom (m:ž=76 %: 84 %) u odnosu na roditelje mladića ($\chi^2=4,057$, ss=1, p=0,044). Sukladno tome roditelji djevojaka češće znaju (64 %) koje stranice i sadržaj djeca gledaju na internetu u odnosu na roditelje mladića (46 %) ($\chi^2=29,532$, ss=2, p<0,001).

Razlozi korištenja interneta kod učenika i učenica prikazani su u tablici 9.

I djevojke i mladići koriste internet primarno za slušanje i presnimavanje filmova i glazbe te društvene mreže, dok mladići dodatno nešto češće na internetu igraju igrice.

Pokazalo se da mladići češće zanemaruju svoje obvezne (m:ž=68 %: 62 %) zbog interneta ($\chi^2=13,528$, ss=2, p<0,001). Istodobno oni upoznaju veći broj ljudi (više od 10- m:ž=48 %: 27 %) preko interneta od djevojaka ($\chi^2=21,641$, ss=2, p<0,001); dok djevojke provode nešto više vremena s obitelji i prijateljima (m:ž=48 %: 59 %), a mladići pred kompjuterom (m:ž=12 %: 6 %) ($\chi^2=7,229$, ss=2, p=0,027).

Među djevojkama 93 % smatra da su upoznate s opasnostima od interneta, što je znatno češće u odnosu na mladiće (83 %) ($\chi^2=9,283$, ss=1, p=0,002). Ispitanici oba spola podjednako su odgovorili na pitanje smatraju li da bi njihov život bez kompjutera i interneta bio dosadan i nezanimljiv (dječaci – 55 %: djevojčice – 49 %), što nije statistički značajno različito ($\chi^2=1,251$, ss=1, p=0,263). U pogledu nemira i napetosti u slučaju da duže vremena nemaju pristup internetu razlika između spolova također nije značajna (dječaci – 31 %: djevojčice – 36 %) ($\chi^2=1,574$, ss=1, p=0,210). Nema spolne razlike (m:ž=95 %: 97 %) niti u pogledu želje za stručnom pomoći za odvikavanje ($\chi^2=1,218$, ss=1, p=0,544).

RAZLIKE U NAVIKAMA KORIŠTENJA RAČUNALA S OBZIROM NA TIP NASELJA (GRAD – SELO)

Gotovo svi učenici imaju računalo, neovisno o tipu naselja ($\chi^2=0,012$, ss=1, p=0,914). Kod učenika sa sela kompjuter je u većem broju slučajeva smješten u njihov-

Tablica 9.

Razlozi korištenja interneta kod učenika i učenica (učestalost korištenja od 1 - najmanje do 5 - najviše)

	Učenici					Učenice				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Učenje i pisanje zadataća	24,4%	29,6%	25,8%	8,9%	11,3%	12,6%	20,3%	32,4%	19,8%	14,9%
Za slušanje i presnimavanje filmova i glazbe (YouTube)	3,3%	14,6%	23,0%	36,2%	23,0%	2,7%	16,2%	19,8%	34,7%	26,6%
Igranje igrica	5,2%	15,0%	24,4%	29,1%	26,3%	4,1%	34,2%	29,3%	23,4%	9,0%
Upoznavanje novih prijatelja (Facebook, Twitter)	7,0%	23,5%	19,7%	21,1%	28,6%	10,8%	20,3%	13,5%	20,3%	35,1%
Gledanje neprimjerenih sadržaja (seks, nasilje)	62,0%	16,4%	7,0%	4,7%	9,9%	70,7%	9,5%	5,0%	1,4%	13,5%

voj sobi (60 % : 52 %) ili sobi brata/sestre (13 % : 7 %), a u gradu u dnevnom boravku (37 % : 24 %) ($\chi^2=10,905$, ss=3, p=0,012). Nešto su brojniji učenici sa sela koji izjavljuju da rijetko koriste internet ($\chi^2=14,731$, ss=2, p=0,001). Ne postoje značajne razlike u pogledu dužine korištenja interneta tijekom dana ($\chi^2=2,908$, ss=3, p=0,406), kao niti u pogledu ugradnje zaštite od nepoželjnih sadržaja ($\chi^2=0,032$, ss=1, p=0,858). Što se tiče dopuštenja roditelja za pristup internetu niti ovdje nije uočena značajna razlika između učenika iz grada i onih sa sela ($\chi^2=0,986$, ss=1, p=0,321). Roditelji gradskih učenika znatno češće se znaju služiti internetom u odnosu na roditelje učenika sa sela (grad – 85 %: selo – 74 %) ($\chi^2=9,505$, ss=1, p=0,002). Nema razlike u pogledu potpunog ili djelomičnog znanja roditelja koje stranice i sadržaje njihova djeca gledaju na internetu (selo – 88 %: grad – 90 %) ($\chi^2=0,349$, ss=2, p=0,840).

Tablica 10.
Razlozi korištenja interneta u gradu - selu
 (učestalost korištenja od 1 – najmanje do 5 - najviše)

	Grad					Selu				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Učenje i pisanje zadataća	18,0	24,9	29,2	16,7	11,2	19,0	24,5	29,5	11,5	15,5
Za slušanje i presnimavanje filmova i glazbe (<i>You Tube</i>)	3,0	15,5	19,7	36,1	25,8	3,0	15,0	23,5	34,5	24,0
Igranje igrica	4,7	26,6	29,2	25,8	13,7	4,5	23,0	24,0	27,0	21,5
Upoznavanje novih prijatelja (<i>Facebook, Twitter</i>)	8,2	20,6	15,0	18,9	37,3	9,5	23,5	18,0	23,0	26,0
Gledanje neprimjerenih sadržaja (seks, nasilje)	67,8	11,2	7,3	2,6	11,2	65,0	15,0	4,5	3,5%	12,0

Razlozi korištenja interneta s obzirom na tip naselja prikazani su u tablici 10.

Učenici su rangirali razloge, pri čemu rang 1 znači najmanje, a rang 5 najviše. Učenici sa sela i iz grada koriste internet primarno za slušanje i presnimavanje filmova i glazbe te društvene mreže, dok učenici na selu nešto češće od onih u gradu internet koriste i za igranje igrica.

PROFIL UČENIKA KOJI SU NA INTERNETU DUŽE OD TRI SATA/DAN - ODREDNICE I RIZIČNI FAKTORI

Među učenicima koji su kraće na internetu značajno je veći udio onih koji su jako zadovoljni školom koju završavaju (44 % : 39 %) ($\chi^2=9,780$, ss=2, p=0,008). Školski uspjeh nije povezan s vremenom provedenim na internetu ($\chi^2=0,478$, ss=4, p=0,976), kao ni s namjerom budućeg studiranja ($\chi^2=0,110$, ss=1, p=0,741). Nisu značajne ni razlike duljine vremena provedenog na internetu s obzirom na stupanj obrazovanja majke i oca (oba p>0,05). Razlika nije značajna ni s obzirom na tip naselja ($\chi^2=1,819$, ss=1, p=0,177) niti s obzirom na brojnost obitelji ($\chi^2=1,130$, ss=1, p=0,288). Ono što je sigurno utvrđeno je da učenici više vremena provode na internetu ako je kompjuter u njihovoj sobi ($\chi^2=10,925$, ss=3, p=0,012).

Razlike nisu nađene ni u pogledu ostanka na internetu duže od planiranog (gotovo uvijek: grad – 34 %: selo – 30 %) ($\chi^2=3,887$, ss=2, p=0,143), zanemarivanja školskih i obiteljskih obveza zbog interneta (gotovo uvijek: grad – 9 %: selo – 7 %) ($\chi^2=1,975$, ss=2, p=0,373), upoznavanja ljudi preko interneta (više od 10 ljudi: grad – 36 % selo – 39 %) ($\chi^2=0,590$, ss=2, p=0,745), vremena provedenog uz kompjuter u odnosu na ono uz roditelje i prijatelje (više sam uz kompjuter: grad – 7 %: selo – 11 %) ($\chi^2=4,645$, ss=2, p=0,098), mišljenja da bi im život bez kompjutera bio dosadan i nezanimljiv (DA: grad – 49 %: selo – 55 %) ($\chi^2=1,140$, ss=1, p=0,286), mogućnosti nastavka života bez interneta (NE: grad – 44 %: selo – 45 %) ($\chi^2=0,027$, ss=1, p=0,868), osjećaja nemira i napetosti ako duže vrijeme nemaju pristup internetu (DA: grad – 30 %: selo – 37 %) ($\chi^2=2,464$, ss=1, p=0,116), osjećaja ovisnosti o internetu (DA: grad – 29 %: selo – 29 %) i potrebe stručne pomoći za odvikavanje od interneta (NE: grad – 97 %: selo – 95 %).

Provadena je logistička regresijska analiza kako bi se utvrdio samostalni doprinos pojedinih faktora povezanih s vremenom provedenim na Internetu. Rezultati su prikazani na tablici 11.

Tablica 11.

Faktori koji povećavaju/smanjuju rizik za više vremena proveden na internetu

Varijabla (referentni nivo)	Wald	df	P	OR	95 %	C.I.
Spol (muški)	3,403	1	,065	,654	,416	1,027
Zadovoljstvo školskim uspjehom	8,511	2	,014			
Jako zadovoljni	5,074	1	,024	,321	,119	,863
Djelomično zadovoljni	1,357	1	,244	,569	,220	1,470
Gdje je kompjuter	13,843	3	,003			
U sobi	6,611	1	,010	2,812	1,279	6,185
U sobi roditelja	,007	1	,932	,942	,238	3,733
U dnevnom boravku	,639	1	,424	1,407	,609	3,252
Zaštita sadržaja (da)	1,335	1	,248	,759	,476	1,211
Dopuštenje (da)	2,101	1	,147	,635	,344	1,173
Znaju li roditelji koristiti Internet (da)	4,892	1	,027	1,888	1,075	3,317
Znanje roditelja koje stranice gledaju	5,173	2	,075			
Da	4,490	1	,034	,471	,235	,945
Djelomično	1,301	1	,254	,662	,326	1,345

Statistički značajni samostalni prediktori povećanja/smanjenja rizika od prevelike količine vremena provedenog na Internetu su: zadovoljstvo školom koju završavaju (pri čemu jako zadovoljni učenici imaju 68 % manju šansu da će više vremena provoditi na internetu); kompjuter smješten u sobi učenika (povećava rizik da će učenik više vremena provoditi na Internetu za 2,8 puta); ako roditelji znaju koristiti internet (dijete ima 1,9 puta veću šansu da će više vremena provoditi na internetu); znanje roditelja o tome koje stranice njihova djeca gledaju (smanjuje šansu za pretjeranim korištenjem interneta za 53 %); znanje roditelja o sadržajima koje njihova djeca gledaju (za 94 % je umanjen rizik od više vremena provedenog na internetu). Međutim, dopuštenje roditelja nema značajnu ulogu u tom pogledu.

RASPRAVA

Nevjerojatnom brzinom raste broj korisnika kompjutera, a time i interneta. Porast popularnosti i učestalosti korištenja interneta rezultirao je brojnim studijama kojima je cilj rasvijetliti negativne posljedice prekomjerne upotrebe. Neki autori smatraju da od trenutka kada je internet postao dnevna aktivnost, ljudi počinju mijenjati svoje ponašanje (19). Iz tih studija moguće je shvatiti da nema „zlatnog standarda“ za ocjenu ovisnosti o internetu uz postojanje dvadesetak instrumenata za procjenu zbog čega je stopa prevalencije od 0,8 % u Italiji do 26,7 % u Hong Kongu, uz povezanost s brojnim sociodemografskim i psihosocijalnim faktorima kao i komorbiditetnim simptomima i poremećajima (20). Između ostalog, kao nepovoljni aspekt korištenja interneta navodi se velik utrošak vremena koje se provede u pretraživanju internetskih sadržaja uz pojavu mentalnih, socijalnih i psihičkih smetnji uz slabiju pažnju na nastavi (21). Zbog uočenih znatnih razlika u procjeni ovisnosti o internetu značajno je istraživanje dijagnostičkih kriterija (18,22). Kao najprikladniji pokazao se test internetske ovisnosti koji je kreirala Kimberly Young (14). Istraživana je osjetljivost i specifičnost ovog testa uz predloženu razinu iznad koje se sa sigurnošću može utvrditi internetska ovisnost (23). Neki ističu potrebu dodatnog istraživanja kros-kulturalne stabilnosti faktorskih rješenja (4,24).

Još nedavno, istraživanje provedeno 2009. godine na uzorku od 25.000 ispitanika u EU, među učenicima od 11 do 18 godina, pokazalo je da oko 95 % posjeduje kompjuter kod kuće, a 85 % ih kod kuće ima i internetski priključak (25). Rezultati dobiveni u našem istraživanju, na uzorku od 437 učenika osmog razreda osnovnih škola na području Bjelovarsko-bilogorske županije, pokazuju da danas gotovo svaki učenik te dobi ima kompjuter (99,5 %). Naime, svega dva učenika nisu posjedovali vlastiti kompjuter (0,5 %). Podjed-

nak broj učenika bio je muškog (214=49 %) odnosno ženskog (223=51 %) spola, uz prosječnu dob od 13,8 godina. U gradu ih živi 53,8 %, a na selu 46,2 %. Podjednaka raspodjela prema spolu i mjestu stanovanja omogućila je usporedbu između tih kategorija u odnosu na osobine korištenja kompjutera.

Ovisnost o internetu i drugim društvenim mrežama može imati negativne implikacije na psihosocijalno nezreloj osobi. U kojoj mjeri mogu roditelji kontrolirati kompjuterske aktivnosti svoje djece može ovisiti o njihovom obrazovanju i razini informatičkog znanja. Većina učenika živi s oba roditelja (90,3 %), a većina ih ima braću ili sestre (88,6 %) s kojima žive u istom domaćinstvu. Prema obrazovnoj strukturi većina roditelja ima srednje obrazovanje (preko 63 %), potom više ili visoko obrazovanje (oko 24 %), a preostali dio ima niže obrazovanje (oko 13 %). Čini se da ukupna mješovita primanja obitelji nemaju osobitog utjecaja na posjedovanje kompjutera, jer 1/3 obitelji ima primanja manja od 5.000 kuna. Na dužinu vremena provedenog na internetu utjecaj može imati nedostatak drugih interesa i slobodnih aktivnosti. Ipak, 66,1 % učenika navodi da se bavi i drugim slobodnim aktivnostima, od čega najčešće nekom vrstom sporta.

Nesmetano korištenje i pristup internetu ovisi o mjestu na kojem se nalazi kompjuter. Istraživanje provedeno u Njemačkoj pokazalo je kako 69,8 % učenika u dobi od 15 do 18 godine ima kompjuter u svojoj sobi. Ukupno 74,6 % učenika i 72,2 % učenica u dobi od 13 do 16 godina posjeduje internetski priključak u svojoj sobi (3). Kod 55,6 % naših učenika kompjuter je smješten u njihovoj sobi, dok je u 30,6 % slučajeva smješten u dnevnom boravku, što omogućuje kakvu takvu kontrolu od strane roditelja. Svi učenici imaju pristup internetu i većina ga koristi svaki dan (71,5 %) ili više puta/tjedan (19,3 %). Među onima koji internet koriste svaki dan najveći broj ga koristi 1 – 2 sata (43,4 %), potom 3 – 4 sata (26,2 %), a najmanji udio (9,0 %) koristi internet pet i više sati/dan. Kako se brzo mijenja situacija pokazuju rezultati istraživanje provedenog u Istočnoj Aziji gdje učenici u prosjeku koriste internet više od sedam sati tjedno (26), a istraživanje o ovisnosti o internetu među srednjoškolcima u Ankari (27) pokazalo je da razina ovisnosti raste povećanjem dužine korištenja Interneta. Što se tiče učenika u Hrvatskoj, prema istraživanju provedenom 2009. godine među učenicima u nekim europskim zemljama (25), 49 % ih pristupa internetu svaki dan, 34 % nekoliko puta na tjedan, dok 17 % učenika koristi internet nekoliko puta mjesечно. Tek nedavno provedeno istraživanje pokazuje da 55 % učenika koristi društvene mreže, a 48 % posjećuju web stranice više puta/dan (17). Evidentan je brzi porast udjela učenika koji svakodnevno pristupaju internetu i trajanje dnevne prisutnosti na toj mreži.

Značajni su odgovori na pitanja koja se odnose na dopuštenje od strane roditelja kao i zaštita od nepoželjnih sadržaja na internetu. Dopuštenje roditelja potrebno je samo za 16,8 % učenika, dok velika većina slobodno pristupa svim dostupnim sadržajima. Zaštitu pritom ima ugrađeno 32,9 %, dok ni ovde većina nema nikakvih ograničenja u pristupu. Ipak, većina učenika (80,0 %) pristupa internetu uz znanje roditelja, koji se u polovini slučajeva (55,0 %) i sami u potpunosti koriste internetom, dok djelomično znanje o primjeni interneta ima još 33,9 % roditelja. Očito da danas vrlo mali dio roditelja ne zna koristiti ovu tehnologiju, u našem istraživanju tek svaki deseti roditelj.

Najveći broj učenika (70 %) koristi internet (*Facebook, Twitter*) kako bi upoznao nove prijatelje te za slušanje i presnimavanje filmova i glazbe (*You Tube*) (81 %). Drugi razlozi manje su zastupljeni. Gledanje nepri-mjerenih sadržaja (seks, nasilje) je rijedji razlog korištenja interneta, 12 % učenika smatra to najvažnijim razlogom pristupa ovom mediju. Iz prikazanih podataka o rangiranim razlozima korištenja interneta očito da je komunikacija s virtualnim prijateljima među najznačajnijima. Na taj način 36,1 % učenika steklo je do 10 virtualnih prijatelja, a 37,2 % više od 10. Slični rezultati dobiveni su i u ranije provedenom istraživanju (25). I u drugim istraživanjima kao najčešći razlog upotrebe interneta navodi se zabava (21). Zanimljivo je kako učenici gledaju na svoj odnos prema obitelji i prijateljima u odnosu na one virtualne: 9,2 % više se „druži“ s virtualnim prijateljima negoli s članovima obitelji i drugim prijateljima. Donekle je utješan podatak da ih je ipak 53,5 % okrenuto stvarnim osobama iz svoje okoline.

Značajno pitanje za mogući razvoj ovisnosti o Internetu je korištenje ovog medija duže od planiranog i posljedično zanemarivanje svojih obveza. Jedna trećina učenika ostaje duže na internetu od planiranog, dok istodobno svoje obveze zanemaruje 8,3 %. Većina njih ponekada ostane duže na internetu i ponekada zbog toga zanemaruje svoje obveze. Polovica učenika smatra da bi im život bez interneta bio dosadan (51,7 %), no ipak većina (88 %) shvaća opasnosti koje donosi nekontrolirana i prekomjerna primjena interneta. Zabrinjavajući je podatak da u slučaju nemogućnosti korištenja interneta nemir osjeća čak 1/3 učenika, a čak trećina učenika sebe procjenjuje ovisnim o internetu. Osmero učenika procjenjuje da im je zbog nastale ovisnosti potrebna stručna pomoć. Istraživanja problema povezanih s prekomjernom upotrebom društvenih mreža, prema nekim autorima, potvrđuju da je ova ovisnost slična drugim ovisnostima, da svoje korijene ima u depresiji te da znatno utječe na nastanak društvene anksioznosti i narušavanja duševnog zdravlja kod korisnika (28,29).

Opsežno istraživanje ovisnosti učenika o internetu u 11 europskih zemalja, provedeno na 12.000 ispitanika, u prosječnoj dobi od 15 godina, utvrdilo je da prosječno 4,4 % pokazuje ozbiljne znakove ovisnosti, uz primjenu dijagnostičkog upitnika prema Youngovoj. Disfunkcijsko internetsko ponašanje znatno je češće među učenicima (5,3 %) negoli učenicama (3,8 %), uz postojanje znatne razlike između pojedinih zemalja. Pritom je najviše rangirana *online* aktivnost bila gledanje videa, učestala primjena društvenih mreža, uz višu stopu korištenja igrica kod učenika (30). S druge strane postoji istraživanje prevalencije internetske ovisnosti u pojedinim europskim zemljama, a razlog nastalih razlika je vjerojatno u primjeni različite metodologije (21,23,31-35). Prema procjenama u 2009. godini u Hrvatskoj je bilo oko 130.000 ovisnika (u dobi od 20 do 30 godina), te da je u ukupnoj populaciji korisnika interneta bilo 5-10 % ovisnika o tom mediju (12).

Neki autori smatraju velikim rizikom na nastanak ovisnosti sljedeće: život u metropoli, život s nebiološkim roditeljima, manji interes roditelja za aktivnosti djece na internetu, nezaposlenost roditelja te nedostatak emocionalne psihološke potpore (29). Veći rizik za nastanak ovisnosti je među adolescentima čiji roditelji imaju nižu obrazovnu razinu, onima koji u ranijoj dobi počnu koristiti internet i onima koji češće koriste stranicu s društvenim mrežama i igricama (35-38). Kao mogući rizik za nastanak ovisnosti u ovim istraživanjima utvrđen je sukob među roditeljima, te slabija društvena prilagodljivost adolescenata (33), kvaliteta komunikacijskog odnosa između roditelja i adolescenata (39,40), osobito onog s majkom (41), interpersonalni problemi i oni vezani uz školu (42), razina usamljenosti (43), učestalost i vrijeme provedeno na internetu (44), društvena kriza uz postojanje ranije psihopatologije adolescenata (33,45), prisutna agresivnost i drugi psihosocijalni problemi adolescenata (46,47), ranije započeto pušenje, upotreba droge i ranije stupanje u spolne odnose (29,48,49), dostupnost interneta u domu adolescenta i mjesečna obiteljska primanja (50), subjektivna vitalnost i zadovoljstvo (51) itd.

Spolne razlike u navikama korištenja kompjutera

Položaj kompjutera u stanu, kao značajan prediktor nastanka ovisnosti, pokazuje da je kod više od polovice učenika u njihovoј sobi, a razlika po spolu nije statistički značajna. U većini ispitanih elemenata u pogledu učestalosti korištenja interneta kao i dužine njegovog korištenja nije utvrđena razlika po spolu. Utvrđene razlike odnosile su se na ugrađenu zaštitu od nepoželjnih sadržaja na internetu. Djekojkama roditelji znatno češće ugrađuju zaštitu od neželjenih sadržaja, a one ujedno češće od mladića trebaju dopuštenje za pristup internetu. Kod roditelja koji imaju žensku djecu postoji veći interes za osobnim korištenjem in-

terneta što je moguće povezano s njihovom željom da kontroliraju svoje kćeri i sadržaje kojima one pristupaju. To potvrđuje podatak da oni češće znaju koje stranice i sadržaj djeca gledaju na internetu u odnosu na roditelje mladića. Izostanak potrebnog nadzora, kao i međuroditeljski konflikti, utječu na pojavu ovisnosti o internetu, osobito kod djevojaka (52).

Važni su podatci koji ukazuju na razloge korištenja interneta. Ispitanici oba spola koriste internet za slušanje i presnimavanje filmova i glazbe, dok mladići uz to nešto češće igraju igrice na internetu.

Kao posljedica prekomjernog korištenja interneta javlja se zanemarivanje drugih obveza. Kod mladića je taj problem značajno izraženiji. Dužina prisutnosti na internetu može dovesti do stvarnog otuđenja, premda virtualno mladići na taj način upoznaju veći broj „prijatelja“. Djevojke provode nešto više vremena s obitelji i prijateljima, a učenici pred kompjuterom.

U kontekstu potencijalne opasnosti od prekomjernog korištenja interneta dobiveni podatci ukazuju na činjenicu da su djevojke znatno češće upoznate s mogućim opasnostima. Za polovicu ispitanika život bez kompjutera i interneta bio bi dosadan i nezanimljiv, dok duža nemogućnost pristupa internetu kod trećine izaziva nemir i napetost. Gotovo 1/3 ispitanika ocjenjuje da kod njih postoji razvijena ovisnost o internetu, bez utvrđene spolne razlike i razvijene želje za stručnom pomoći za odvikavanjem.

Razlike u navikama korištenja kompjutera s obzirom na tip naselja (grad – selo)

Gotovo da danas više nema učenika osmog razreda osnovne škole a da nema kompjuter, neovisno o naselju. Kod učenika na selu je kompjuter u većem broju slučajeva smješten u njihovoj sobi, dok je u gradu u dnevnom boravku. Malo je onih koji rijetko koriste internet, što je ipak češće prisutno na selu. Nisu utvrđene značajne razlike u pogledu dužine korištenja interneta tijekom dana, u pogledu ugradnje zaštite od nepoželjnih sadržaja. Roditelji seoskih učenika rjeđe se služe internetom, premda nema razlike u pogledu potpunog ili djelomičnog znanja roditelja koje stranice i sadržaje djeca gledaju na internetu.

Prema dobivenim rezultatima posve je jasno da nisu nađene razlike između sela i grada u pogledu ostanka na internetu duže od planiranog, zanemarivanja školskih i obiteljskih obveza zbog interneta, upoznavanja ljudi preko interneta, vremena provedenog uz kompjuter u odnosu na ono uz roditelje i prijatelje, mišljenja da bi im život bez kompjutera bio dosadan i nezanimljiv, mogućnosti nastavka života bez interneta, osjećaja nemira i napetosti ako duže vrijeme nemaju-

pristup internetu, osjećaja ovisnosti o internetu i potrebe stručne pomoći za odvikavanje od interneta. Što se pak tiče razloga korištenja interneta učenici sa sela i iz grada koriste internet primarno za slušanje i presnimavanje filmova i glazbe te društvene mreže, dok učenici na selu nešto češće od onih u gradu internet koriste i za igranje igrica.

Profil učenika koji su na internetu više od tri sata/dan - odrednice i rizični faktori

Učenici su kategorizirani na način da oni koji su na internetu 3-4 ili 5 i više sati čine posebnu skupinu te su ispitane razlike u nekim osobnim i obiteljskim karakteristikama u odnosu na učenike koji nisu svaki dan na internetu ili su kraće od tri sata/dan. Pokazalo se da učenici koji su zadovoljni školom rjeđe koriste internet. U većini drugih elemenata nisu utvrđene značajne razlike, poput školskog uspjeha, namjere budućeg studiranja, stupnja obrazovanja roditelja, tipa naselja te brojnost obitelji. Jedini značajni element za više vremena provedenog na internetu je činjenica da je kompjuter u njihovoj sobi.

Provadena je logistička regresijska analiza kako bi se utvrdio samostalni doprinos pojedinih faktora, a kao potencijalni prediktori korištene su varijable vezane uz to gdje je smješten kompjuter, imaju li zaštitu od neželjenog sadržaja, znaju li roditelji koje sadržaje gledaju i slično s obzirom da se varijable vezane uz školski uspjeh, tip naselja, visinu džeparca i sl. nisu pokazale značajno povezanima s vremenom provedenim na internetu.

Kao značajni samostalni prediktori provođenja prevelike količine vremena na internetu (ovisnost) su smještaj kompjutera u sobi djeteta (povećava rizik za 2,8 puta), te činjenica da roditelji znaju koristiti internet (povećava rizik za 1,9 puta). Kao prediktori koji skraćuju vrijeme provedeno na internetu su znanje roditelja koje sadržaje njihova djeca gledaju na internetu (smanjuje šansu za pretjeranim internetom za 93 %), zadovoljstvo učenika školom (jako zadovoljni učenici imaju 68 % manju šansu da će previše vremena provoditi na internetu), te znanje roditelja o tome koje stranice djeca gledaju (smanjuje šansu za pretjeranim korištenjem interneta za 53 %).

Prevelika upotreba interneta u mnogim razvijenim zemljama svijeta dovela je do pojava patološke ovisnosti o tom mediju. Prema najnovijim epidemiološkim studijama ovisnost o internetu pojavljuje se znatno češće među mlađim korisnicima. Malo je studija koje se bave problemom terapijske intervencije i njene učinkovitosti kod ovisnih adolescenata. Rezultati jedne pokušne studije ukazuju na pozitivne učinke primjene grupnog programa kognitivnog ponašanja s psihoedukativnim

elementima kod adolescenata (53). Neki istraživači ističu potrebu rane detekcije i rane intervencije kod internetskih ovisnika (54).

Značajniji bi trebao biti pristup prevenciji ovisnosti o internetu kod učenika. Pritom se treba usmjeriti prema ciljnim skupinama s najvećom vjerojatnošću nastanka internetske ovisnosti (55,56). Neki preporučuju izgradnju zdravog životnog okoliša za učenike, kontrolu korištenja kompjutera i interneta, promoviranje čitanja knjiga osobito kod onih s psihološkim problemima (57). Trogodišnje istraživanje provedeno u Hong Kongu na velikom broju učenika dokazalo je da dobro obiteljsko funkcioniranje djeluje kao prediktor manje vjerojatnosti nastanka internetske ovisnosti. Stoga smatraju da jačanje obiteljskih funkcija i pozitivan razvoj mlađih može neposredno prevenirati nastanak ovisnosti (58)

ugrađuju zaštitu od neželjenih sadržaja, a one ujedno češće od učenika trebaju dopuštenje za pristup internetu. Prema dobivenim rezultatima posve je jasno da nisu nađene razlike između sela i grada u pogledu korištenja interneta.

Kao značajni samostalni prediktori provođenja prevlike količine vremena na internetu (ovisnost) su smještaj kompjutera u sobi učenika (povećava rizik za 2,8 puta), te činjenica da roditelji znaju koristiti internet (povećava rizik za 1,9 puta).

U kontekstu dobivenih rezultata pristup prevenciji ovisnosti o internetu kod učenika i treba biti značajniji. Ovo istraživanje upućuje da je i u našoj populaciji bez obzira na spol i socioekonomske karakteristike, upotreba interneta velika i da postoje brojni rizični čimbenici za razvoj ovisnosti. Stoga su potrebna opsežnija zalaganja i mjere primarne prevencije ovisnosti o internetu u najranijoj dobi.

ZAKLJUČAK

Rezultati dobiveni u ovom istraživanju, na uzorku od 437 učenika osmog razreda osnovnih škola na području Bjelovarsko-bilogorske županije, pokazuju da danas gotovo svaki učenik te dobi ima kompjuter. Različit iznos ukupnih mjesecnih primanja obitelji nema osobit utjecaj na posjedovanje kompjutera. Kod većine djece kompjuter je smješten u njihovoj sobi, dok je u manjem broju slučajeva smješten u dnevnom boravku, što omogućuje kontrolu od strane roditelja. Svi učenici imaju pristup internetu i većina ga koristi svaki dan (71,5 %) ili više puta tjedno (19,3 %). Mali broj učenika treba dopuštenje za korištenje interneta dok velika većina slobodno pristupa svim dostupnim sadržajima. Zaštitu pritom ima ugrađeno 32,9 %, dok većina nema nikakvih ograničenja u pristupu. Najveći broj učenika koristi internet zbog društvenih mreža kako bi upoznao nove prijatelje te za slušanje i pre snimanje filmova i glazbe (*You Tube*). Jedna trećina učenika ostaje duže na internetu od planiranog, dok istodobno svoje obveze zanemaruje 8,3 %. Život bez interneta bio bi dosadan za 51,7 %, dok 88,0 % shvaća opasnosti koje donosi nekontrolirana i prekomjerna primjena interneta.

Značajan je podatak da u slučaju nemogućnosti korištenja interneta nemir osjeća 1/3 učenika, a čak trećina učenika sebe procjenjuje ovisnim o internetu. Zabrinjavajući je podatak da već osmero učenika te dobi prima stručnu pomoć zbog ovisnosti o internetu, a isto toliko ih izjavljuje da im je pomoći potrebna. Položaj kompjutera u stanu, kao značajan prediktor nastanka ovisnosti, pokazuje da je kod više od polovice učenika u njihovoj sobi, a razlika po spolu nije statistički značajna. Učenicama roditelji znatno češće

LITERATURA

1. Internet World Stats. Internet Users in the World. 2014. Dostupno na <http://www.internetworkworldstats.com/stats.htm>
2. Bijedić M, Bouillet D. Rizična ponašanja učenika srednjih škola i doživljaj kvalitete razredno nastavnog ozračja. Odgojne znanosti 2007; 9: 113-32.
3. Bergmann W, Hüther G. Computersüchtig. Kinder im Sog der modernen Medien. Düsseldorf: Walter, 2009.
4. Tam P, Walter G. Problematic internet use in childhood and youth: evolution of a 21st century affliction. Australas Psychiatry 2013; 21: 533-6. doi: 10.1177/1039856213509911
5. Smailbegović T, Kokić A. Iskustva korištenja Interneta učenika osnovnih škola u Kantonu Sarajevo (Izvještaj o rezultatima istraživanja). Sarajevo: Porodično savjetovalište, 2011.
6. Joinson AN, McKenna KYA, Postmes T, Reips UD. The Oxford Handbook of Internet Psychology: Internet use and abuse and psychological problems. New York: Oxford University Press, 2007.
7. Pies R. Should DSM-V Designate "Internet Addiction" a Mental Disorder? Psychiatry (Edgmont) 2009; 6: 31-7.
8. Lei H, Xu J, Zhao Z, Qin L, Du Y, Zhou Y, Lin F. Abnormal White Matter Integrity in Adolescents with Internet Addiction Disorder: A Tract-Based Spatial Statistics Study. PLoS ONE 2012. Dostupno na <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0030253#s4>
9. Saisan J, Smith M, Robinson L, Segal J. Internet and Computer Addiction: Signs, Symptoms and Treatment. 2012. Dostupno na http://www.helpguide.org/mental/internet_cybersex_addiction.htm

10. Glavak Tkalić R. Znakovi i simptomi zlouporabe sredstva ovisnosti. 2011. Dostupno na http://www.skole.hr/roditelji/odgoj?news_id=5543
11. Bratnja Martinović Lj. Ovisnost o internetu – psihološki poremećaj. 2012. Dostupno na <http://www.novilist.hr/Lifestyle/Zdravlje-ljepota/Zdravlje/Ovisnost-o-internetu-psiholoski-poremećaj>
12. Miliša Z, Tolić M. Kriza odgoja i ekspanzija suvremenih ovisnosti. Medianali 2010; 4; 135-64.
13. Miliša Z, Mlinarević V, Proroković A. Slobodno vrijeme mladih u procesima modernizacije - usporedba slavonskih gradova i Zadra. Pedagoška istraživanja 2007; 4; 81-99.
14. Young KS. Internet addiction: The emergence of a new clinical disorder. *Cyberpsychology and Behavior* 2009; 1; 237-244.
15. Darlon EB. Adolescent Behavior Research Advances. Nova: Science Publishers, 2007.
16. Dumičić K, Žmuk B. (2009). Karakteristike korisnika interneta u Hrvatskoj i reprezentativnost internetskih anketa. *Zbornik Ekonomskog fakulteta u Zagrebu* 2009; 7: 115-140.
17. Steffes-Hansenb S, Tsaoa JC. Predictors for internet usage of teenagers in the United States: A multivariate analysis. *Journal of Marketing Communications* 2008; 14: 171–192.
18. Lortie CL, Guitton MJ. Internet addiction assessment tools: dimensional structure and methodological status. *Addiction* 2013; 108: 1207-16. doi: 10.1111/add.12202
19. Chiang IP, Su YH. Measuring and analyzing the causes of problematic Internet use. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2012; 15: 591-6. doi: 10.1089/cyber.2011.009
20. Kuss DJ, Griffiths MD, Karila L, Billieux J. Internet Addiction: A Systematic Review of Epidemiological Research for the Last Decade. *Curr Pharm Des* 2013. [Epub ahead of print] Dostupno na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
21. Sinkkonen HM, Puhakka H, Meriläinen M. Internet use and addiction among Finnish adolescents (15-19 years). *J Adolesc* 2014; 37: 123-31. doi:10.1016/j.adolescence.2013.11.008
22. Hsu WY, Lin SS, Chang SM, Tseng YH, Chiu NY. Examining the diagnostic criteria for Internet addiction: Expert validation. *J Formos Med Assoc* 2014; S0929-6646(14)00104-1. doi: 10.1016/j.jfma.2014.03.010
23. Stavropoulos V, Alexandraki K, Motti-Stefanidi F. Recognizing internet addiction: prevalence and relationship to academic achievement in adolescents enrolled in urban and rural Greek high schools. *J Adolesc* 2013; 36: 565-76. doi: 10.1016/j.adolescence
24. Faraci P, Craparo G, Messina R, Severino S. Internet Addiction Test (IAT): which is the best factorial solution? *J Med Internet Res* 2013; 9: 225. doi: 10.2196/jmir.2935
25. Livingstone S, Haddon L, Gorzeg A. Children risk and safety on the Internet, research and policy challenges in comparative perspective. Bristol: The Policy Press, 2012. Dostupno na <http://www2.lse.ac.uk/media/lse/research/EUKidsOnline/EU%20Kids%20III/Reports/PerspectivesReport.pdf>
26. Cheung PH, Jung JY, Kim YC, Lin WY. The influence of social environment on Internet connectedness of adolescents in Seoul, Singapore, and Taipei. *New Media and Society* 2005; 7: 64-88.
27. Üneri OS, Tanidir C. Evaluation of internet addiction in a group of high school students: a cross-sectional study. *The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2011; 24; 265-272.
28. Szczegielniak A, Pałka K, Krysta K. Problems associated with the use of social networks--a pilot study. *Psychiatr Danub* 2013; 25: 212-5.
29. Yoo YS, Cho OH, Cha KS. Associations between overuse of the internet and mental health in adolescents. *Nurs Health Sci* 2013. doi: 10.1111/nhs.12086
30. Durkee T, Kaess M, Carli V, i sur. (2012). Prevalence of pathological internet use among adolescents in Europe: demographic and social factors. *Addiction* 2012; 107: 2210-22. doi:10.1111/j.1360-0443.2012.03946.x
31. Jeriček H. Internet i ovisnost o internetu u Sloveniji. *Medij istraž* 2002; 8: 85-101.
32. Lopez-Fernandez O, Freixa-Blanxart M, Honrubia-Serrano ML. The problematic internet entertainment use scale for adolescents: prevalence of problem internet use in Spanish high school students. *Cyberpsychol Behav Soc Net* 2013; 16: 108-18. doi:10.1089/cyber.2012.0250
33. Critselis E, Janikian M, Paleomilitou N i sur. Predictive factors and psychosocial effects of Internet addictive behaviors in Cypriot adolescents. *Int J Adolesc Med Health* 2014. pii: /j/ijamh.ahead-of-print/ijamh-2013-0313/ijamh-2013-0313.xml. doi: 10.1515/ijamh-2013-0313
34. Siomos K, Floros G, Makris E, Christou G, Hadjulis M. Internet addiction and psychopathology in a community before and during an economic crisis. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2013; 20: 1-10.
35. Tsitsika A, Janikian M, Schoenmakers TM i sur. Internet Addictive Behavior in Adolescence: A Cross-Sectional Study in Seven European Countries. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2014.[Epub ahead of print] Dostupno na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
36. Tsitsika AK, Tzavela EC, Janikian M, i sur. Online Social Networking in Adolescence: Patterns of Use in Six European Countries and Links With Psychosocial Functioning. *J Adolesc Health* 2014; S1054-139X(13)00768-4. doi: 10.1016/j.jadohealth.2013.11.010
37. Heo J, Oh J, Subramanian SV, Kim Y, Kawachi I. Addictive internet use among Korean adolescents: a national survey. *PLoS One* 2014; 9. doi: 0.1371/journal.pone.0087819
38. Rehbein F Mößle T, Arnaud N, Rumpf HJ. Video game and internet addiction. The current state of research. *Nervenarzt* 2013; 84: 569-75. doi: 10.1007/s00115-012-3721-4.
39. Kamal NN, Mosalleem FA. Determinants of problematic internet use among el-minia high school students, egypt. *Int J Prev Med*. 2013; 4: 1429-37.

40. Liu QX, Fang XY, Zhou ZK, Zhang JT, Deng LY. Perceived parent-adolescent relationship, perceived parental online behaviors and pathological internet use among adolescents: gender-specific differences. *PLoS One* 2013; 8: e75642. doi: 10.1371/journal.pone.0075642.
41. Xu J, Shen LX, Yan CH i sur. Parent-adolescent interaction and risk of adolescent internet addiction: a population-based study in Shanghai. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 112. doi: 10.1186/1471-244X-14-112.
42. Tang J, Yu Y, Du Y, Ma Y, Zhang D, Wang J. Prevalence of internet addiction and its association with stressful life events and psychological symptoms among adolescent internet users. *Addict Behav*. 2013; 39: 744-7. doi: 10.1016/j.addbeh.2013.12.010
43. Aktepe E, Olgaç-Dündar N, Soyöz Ö, Sönmez Y. Possible internet addiction in high school students in the city center of Isparta and associated factors: a cross-sectional study. *Turk J Pediatr* 2014; 55: 417-25.
44. Li Y, Zhang X, Lu F, Zhang Q, Wang Y. Internet addiction among elementary and middle school students in China: a nationally representative sample study. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2014; 17: 111-6. doi: 10.1089/cyber.2012.0482
45. Bozkurt H, Coskun M, Ayaydin H, Adak I, Zoroglu SS. Prevalence and patterns of psychiatric disorders in referred adolescents with Internet addiction. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 67: 352-9. doi: 10.1111/pncn.12065
46. Kim K. Association between Internet overuse and aggression in Korean adolescents. *Pediatr Int* 2013; 55: 703-9. doi: 10.1111/ped.12171
47. Derbyshire KL, Lust KA, Schreiber LR i sur. Problematic Internet use and associated risks in a college sample. *Compr Psychiatry* 2013; 54: 415-22. doi:10.1016/j.comppsych.2012.11.003
48. Lee YS, Han DH, Kim SM, Renshaw PF. Substance abuse precedes Internet addiction. *Addict Behav* 2013; 38: 2022-5. doi: 10.1016/j.addbeh.2012.12.024
49. Sung J, Lee J, Noh HM, Park YS, Ahn EJ. Associations between the Risk of Internet Addiction and Problem Behaviors among Korean Adolescents. *Korean J Fam Med* 2013; 34: 115-22. doi: 10.4082/kjfm.2013.34.2.115
50. Ak S, Koruklu N, Yilmaz Y. A study on Turkish adolescent's Internet use: possible predictors of Internet addiction. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2013; 16: 205-9. doi:10.1089/cyber.2012.0255
51. Akin, A. The relationships between Internet addiction, subjective vitality, and subjective happiness. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2012; 15: 404-10. doi:10.1089/cyber.2011.0609
52. Ko CH, Wang PW, Liu TL, Yen CF, Chen CS, Yen JY. The bidirectional associations between the family factors and internet addiction among adolescents in a prospective investigation. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014. [Epub ahead of print] doi: 10.1111/pncn.12204
53. Wartberg L, Thomsen M, Moll B, Thomasius R. Pilot study on the effectiveness of a cognitive behavioural group programme for adolescents with pathological Internet use. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 2014; 63: 21-35.
54. Shek DT, Yu L. Internet addiction phenomenon in early adolescents in Hong Kong. *Scient World J* 2012. 104304. [Epub ahead of print] doi: 10.1100/2012/104304
55. Ybarra ML, Finkelhor D, Mitchell KJ, Wolak J. Internet Prevention Messages: Targeting the Right Online Behaviors. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 61: 138-45.
56. Kraljik N. Internet bez opasnosti za djecu u Osijeku. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo* 2011; 7: br. 28.
57. Sasmaz T, Oner S, Kurt AÖ i sur. Prevalence and risk factors of Internet addiction in high school students. *Eur J Public Health* 2014; 24: 15-20. doi: 10.1093/eurpub/ckt051
58. Yu L, Shek DT. Internet addiction in Hong Kong adolescents: a three-year longitudinal study. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 3 Suppl): 1 10-7. doi:10.1016/j.jpag.2013.03.010

S U M M A R Y

A STUDY INVESTIGATING THE FACTORS OF INTERNET ADDICTION

Z. PUHARIĆ, I. STAŠEVIĆ, D. ROPAC, N. PETRIČEVIĆ and I. JURIŠIĆ

Technical College, Nursing Study, Bjelovar, Croatia

The aim of the study was to explore the characteristics of Internet use among elementary school eighth-graders in the Bjelovar-Bilogora County, to evaluate gender and sociodemographic differences, and to examine predictors for Internet addiction. The study included 437 (female 51%) eighth-graders, mean age 13.8 ± 0.5 years. An anonymous questionnaire was used to measure the participants' Internet use, the functions for which they used Internet, their parents' attitude towards the child's Internet use, and their signs of Internet addiction. Logistic regression was conducted to evaluate predictors for Internet addiction. The majority of children (71.5%) reported using Internet every day. Considering important risk factors of Internet addiction development, we found that 32% of children almost always stayed on-line longer than intended, 13% of boys and 4% of girls almost always neglected chores to spend more time on-line and 51.7% of children thought their life would be boring and uninteresting without the Internet. There was no significant difference between urban and rural students. In terms of the function for which they used the Internet, they were mostly engaged in on-line community/chat websites (70%), to listen to music and watch movies (81%), and boys in gaming websites. Most of the students (43.4%) spent 1-2 hours daily on-line, 26.2% of students spent 3-4 hours on-line, and 9% spent more than 5 hours daily on-line. In conclusion, more public health preventive measures should be conducted to raise public awareness and concern about the negative effect of Internet use and Internet addiction, especially in the young population.

Key words: children, Internet use, Internet addiction, Bjelovar-Bilogora County

DIJABETIČKA NEFROPATIJA KAO UZROK KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

IVAN KOS¹ i INGRID PRKAČIN^{1,2}

¹*Klinička bolnica Merkur, Klinika za unutarnje bolesti i*

²*Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

Dijabetička nefropatija vodeći je uzrok završne faze kronične bubrežne bolesti u većini razvijenih zemalja s učestalosti do 50 %. Visoka učestalost dijabetičke nefropatije posljedica je kontinuiranog povećanja prevalencije dijabetesa tipa 2 u općoj populaciji. Neregulirana glikemija, hipertenzija i genetska predispozicija glavni su čimbenici rizika za razvoj dijabetičke nefropatije. Ostali čimbenici su povиšeni serumski lipidi, pušenje i povиšeni unos proteina. Za nastanak dijabetičke nefropatije nužne su hiperglikemija i hemodinamske promjene u glomerulima. Obilježja su progresivno povećanje albuminurije, hipertenzija i povиšeni rizik smrtnosti od srčano-žilnih bolesti. Probir na albuminuriju u bolesnika s dijabetesom tipa 2 treba provesti prilikom postavljanja dijagnoze dijabetesa, jer je u većine bolesnika nepoznato vrijeme trajanja prije postavljanja dijagnoze, i ponavljati svaku godinu. U bolesnika s dijabetesom tipa 1 probir na albuminuriju potrebno je obavljati jednom godišnje, počevši 5 godina nakon dijagnoze, a u nekim slučajevima (nedostatna metabolička kontrola, adolescentska dob) preporuča se i češće. Postizanje metaboličke kontrole (ciljni HbA1c < 7 %), liječenje hipertenzije (sa ciljnim vrijednostima krvnog tlaka <140/85 mm Hg), primjena lijekova koji blokiraju renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, liječenje dislipidemije i anemije, prestanak pušenja najvažnije su mjere za prevenciju razvoja i usporavanje progresije dijabetičke nefropatije te smanjenje kardiovaskularne smrtnosti.

Ključne riječi: dijabetička nefropatija, kronična bubrežna bolest

Adresa za dopisivanje: Ivan Kos, dr. med.
Augusta Šenoe 1
49214 Veliko Trgovišće
Tel: 098/ 9715- 432
E-pošta: ivan.fgordon@gmail.com

UVOD

Dijabetička nefropatija (DN) je mikrovaskularna komplikacija dijabetesa. Vodeći je uzrok završne faze kronične bubrežne bolesti (ZKBB) u većini razvijenih zemalja (1). Posljedica je kontinuiranog povećanja prevalencije dijabetesa melitusa, posebno tipa 2 (DM2) u općoj populaciji, produženja životnog vijeka dijabetičara i uspješnog nadomještanja bubrežne funkcije (2). Dijabetička nefropatija karakterizirana je albuminurijom, često progresivnog tijeka, a za nastanak nužni su hiperglikemija i hemodinamične promjene u glomerulima. Poseban je problem što je u većine bolesnika s DM2 nepoznato vrijeme trajanja dijabetesa prije same dijagnoze, a svjesnost o bolesti je još uvek nedostatna (3). Striktna kontrola glikemije uz mini-

malizaciju varijabilnosti, prestanak pušenja, liječenje dislipidemije i krvnog tlaka najvažnije su komponente u prevenciji i usporavanju komplikacija dijabetesa, posebice dijabetičke nefropatije i kronične bubrežne bolesti koja je najčešći uzrok potrebe nadomještanja bubrežne funkcije (dijaliza i transplantacija bubrega) (2). DN je prisutna u trećine bolesnika pri dijagnostiranju DM2, uzrok je završne faze kronične bubrežne bolesti (ZKBB) u 50 % oboljelih (1). Progresivna proteinurija se razvija u 20-40 % bolesnika nakon 20-25 godina u oba tipa dijabetesa, a kronična bubrežna bolest (KBB) započinje sporo i neprimjetno te polagano progredira tijekom nekoliko godina u završnu fazu (ZKBB) zbog čega je pravodobna dijagnostika izvanredno važna (4).

EPIDEMIOLOGIJA

Dijabetička nefropatija vodeći je uzrok završne faze bubrežne bolesti (ZKBB) u SAD-u i zapadnoeuroropskim zemljama s procijenjenom stopom incidencije 158/1000000 stanovnika (5). Prosječna dob oboljelih od dijabetesa u kojih se dijagnosticira kronična bubrežna bolest je oko 60 godina, u 95 % oboljelih radi se o tipu 2 dijabetesa, a do 40 % oboljelih razvije DN (4). Rizik za obolijevanje od kronične bubrežne bolesti viši je u pacijenata koji boluju od tipa 1, nego u onih koji boluju od tipa 2 dijabetesa, no budući da 95 % populacije dijabetičara boluje od tipa 2, broj komplikacija u obliku dijabetičke nefropatije i kronične bubrežne bolesti je daleko veći u tipu 2, što je povezano s povišenim rizikom razvoja kardiovaskularnih bolesti (6).

Međunarodne organizacije poput *International Diabetes Federation* procjenjuju u budućnosti epidemijske razmjere problema s porastom broja dijabetičara sa 366 milijuna u 2011. na 552 milijuna do 2030. godine (7).

PATOGENEZA I PRIRODNI TIJEK DIJABETIČKE NEFROPATIJE

Za nastanak DN nužni su hiperglikemija i hemodynamische promjene u glomerulima. Osim hiperglikemije koja je ključni čimbenik razvoja DN važno je trajanje dijabetesa, hipertenzija i genski čimbenici. Hiperglikemija je ključni čimbenik u razvoju dijabetičke nefropatije zbog njezinih učinaka na ekspanziju i oštećenje mezangija, posredovan povećanom koncentracijom glukoze u mezangijskim stanicama. U stanju kronične hiperglikemije višak glukoze veže se s tkivnim bjelančevinama ili esencijalnim aminokiselinama u cirkulaciji. Ovaj je neenzimatski proces u početku reverzibilan, no kasnije dolazi do irreverzibilnih promjena i stvaranja uznapredovalih krajnjih produkata glikozilacije (engl. *Advanced Glycation End-Product - AGEs*) koji se vežu s kolagenom i oštećuju krvne žile (8). Hiperglikemija potiče razvoj DN aktivacijom protein kinaze C (PKC). Aktiviranje tog enzima dovodi do povećanog lučenja vazodilatativnih prostaglandina (PGE1 i PGI2) koji dovode do glomerularne hiperfiltracije i povećanja propustljivosti bazalne membrane glomerula za albumin. Hiperglikemija potiče povećanje ekspresije krvožilnog endotelijalnog faktora rasta u podocitima (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF*), a posljedica je oštećenje endotela krvnih žila i nagomilavanje matriksa u DN što vodi do glomeruloskleroze i tubulointersticijske fibroze. Hiperglikemija potiče razvoj oksidativnog stresa, čak i prije nego se dijagnosticira DM. U bolesnika s DM-om u početku je glomerularna

filtracija (GFR) povećana bez obzira radi li se o tipu 1 ili 2. Hiperfiltracija i hiperperfuzija posljedice su povišenog hidrostatskog tlaka u kapilarama glomerula do kojeg dolazi zbog vazodilatacije aferentne i vazokonstrikcije eferentne arteriole odnosno poremećaja u autoregulaciji protoka krv i kroz bubreg dovodeći do intraglomerularne hipertenzije. Zbog manjka nefrina, proteina koji kontrolira propustljivost membrane glomerula i proliferaciju podocita, povećava se njezina propustljivost. Proteinurija može potaknuti promjenu proksimalnih stanica tubula u fenotip upalnih stanica te potaknuti ekspresiju angiotenzinogena, endotelina i citokina, koji mogu u intersticiju aktivirati peritubularne fibroblaste i potaknuti nastanak fibroze intersticija. Zbog lokalne sinteze angiotenzinogena u proksimalnim stanicama tubula i pretvorbe u angiotenzin II dolazi do ekspresije receptora za angiotenzin II zbog čega u stanju hiperglikemije, usprkos niskoj koncentraciji renina u plazmi, blokada sustava renin-angiotenzin (RAS) uzrokuje značajni porast protoka plazme kroz bubrege. Povećana je reapsorpcija natrija u proksimalnim tubulima, dok je u distalnim tubulima koncentracija Na smanjena, te uz pomoć povratne veze dolazi do povećanja GF i hiperfiltracije. Navedeni mehanizmi dovode do retencije Na, zadržavanja tekućine, hipervolemije i porasta krvnog tlaka (8).

Arterijska hipertenzija je uz hiperglikemiju i albuminuru glavni čimbenik progresije DN. Gotovo je uvijek prisutna u osoba u ZKBB. Prevalencija hipertenzije kreće se od 40 % do 90 % i razlikuje se ovisno o stupnju izlučivanja albumina. Kod pacijenata s DM1 u slučaju normoalbuminurije (A1) iznosi 42 %, kod albuminurije (A2) 52 %, u proteinuriji (A3) 79 % bolesnika ima hipertenziju. Ako se radi o DM2, situacija je još ozbiljnija te iznosi 71 % za normoalbuminurične, 90 % kod albuminuričnih (A2) i 93 % bolesnika s proteinurijom (A3). Bolesnici s albuminurijom (A2) imaju više vrijednosti krvnog tlaka od onih koji nemaju albuminuru (9).

Dislipidemija je također važan čimbenik rizika za razvoj DN. U pacijenata s DM1 povećana koncentracija triglicerida u serumu te ukupnog i LDL-kolesterola povezana je s albuminurijom (A2 i A3) (10).

Anemija je čest nalaz u bolesnika s DN. U odnosu na ostale kronične bolesti bubrega, u dijabetičara se javlja ranije i težeg je stupnja. Povećani rizik od nastanka anemije posljedica je promjena u tubulima i međustaničnom tkivu bubrega. Te promjene ometaju nužni preduvjet za normalnu hematopoetsku funkciju - djelovanje između intersticijskih fibroblasti, kapilara i tubularnih stanic. Ključni su čimbenici u nastanku anemije funkcionalni manjak eritropoetina i nemogućnost snižene koncentracije hemoglobina da u dijabetičkom okružju potakne dodatnu sintezu

toga hormona. Smanjena koncentracija hemoglobina u dijabetičara neovisni je čimbenik rizika u nastanku srčano-žilnih komplikacija, a postoje i podatci koji dokazuju kako nepovoljno utječe na dijabetičko stopalo, retinopatiju i neuropatiju, te da može ubrzati progresiju DN (11). U dijabetičara često postoji apsolutni ili funkcionalni manjak željeza, vitamina i drugih tvari koje su važne za normalnu hematopoetsku funkciju.

Negativni učinci pušenja cigareta u bolesnika sa šećernom bolešću (DM1 i DM2) očituju se češćom i ranjom albuminurijom, dvostruko bržim gubitkom glomerularne filtracije (GFR) u odnosu na dijabetičare koji nisu pušači.

DIJAGNOSTIKA I PROBIR DIJABETIČKE NEFROPATIJE

Prvi korak dijagnostike dijabetičke nefropatije je određivanje koncentracije albumina u izoliranom uzorku urina (jutarnje mokraće ili kapi urina) i mjerenje glomerularne filtracije. Rezultati albuminurije u izoliranom uzorku mogu se izraziti kao koncentracija albumina (mg/L) ili kao omjer albumina i kreatinina (mg/g ili mg/mmol/L). Albuminurija se može količinski odrediti iskupljanjem 24-satnog urina. Svaki abnormalni nalaz albuminurije trebao bi biti potvrđen u dva od tri uzorka prikupljenih u razdoblju od tri do šest mjeseci prije nego se bolesnika svrsta u određenu kategoriju, s obzirom na dnevne varijabilnosti urinarne ekskrecije albumina. Probir albuminurije ne bi trebalo raditi u uvjetima koji mogu povećati urinarnu ekskreciju albumina (UAE) što može biti prisutno kod popuštanja srca, vrućice, neregulirane hipertenzije, infekcije, fizičkog napora, hematurije i infekcije mokraćnog sustava. U bolesnika s DM2 potrebno je rutinski obaviti analizu urina čim se DM2 dijagnosticira, a ako je nalaz bjelančevina u mokraći pozitivan, treba kvantitativno odrediti količinu proteina. Kod bolesnika s DM1 preporuča se raditi analizu urina pet godina nakon dijagnoze DM, ranije ako je dijabetes loše reguliran ili je pacijent adolescent. Temeljem rezultata moguće je predskazati tijek bubrežne bolesti: ako je albuminurija u rasponu normalnih vrijednosti, analizu urina za oba tipa dijabetesa treba ponavljati jednom godišnje i prognoza je dobra, no ako je izlučivanje albumina veće od 300 mg/dan, radi se o klinički evidentnoj DN te je moguće odrediti i druge proteine (12).

Iako je mjerjenje albuminurije bitno za dijagnozu DN, dio bolesnika (20 %) ima normalne vrijednosti UAE, no smanjenu GFR (13), stoga je preporuka rutinsko određivanje stadija KBB u probiru DN (u tablici 1 prikazana je kategorizacija GFR-CKD-EPI). U klinič-

koj praksi koriste se dvije formule izračuna: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD EPI) koji izračunava GFR (mL/min/1,73 m²) = 141 x min (serumski kreatinin/κ, 1)^a x max (serumski kreatinin/κ, 1)^{-1,209} x 0,993^{dob (god)} x (1,018 za ženski spol) x (1,159 za Afroamerikance), gdje je κ 0,7 za ženski spol i 0,9 za muški spol, a iznosi -0,329 za ženski spol i -0,411 za muški spol, min označava minimalnu vrijednost serumskog kreatinina/ κ ili 1, maks označava maksimalnu vrijednost serumskog kreatinina/ κ ili 1 ili *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD): GFR (mL/min/1,73 m²) = 186 × [serumski kreatinin (mg/dL)^{-1,154} × dob (god)^{-0,203} × (0,742 za ženski spol) × (1,21 za Afroamerikance)](14).

Tablica 1.
Kategorizacija stadija u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Stadij	Opis	GF mL/min/1,73m ²
G1	Oštećenje bubrega s normalnom GF	90
G2	Oštećenje bubrega s blagim smanjenjem GF	60-89
G3a	Oštećenje bubrega s blago do umjерeno smanjenim GF	45-59
G3b	Umjero do teško smanjena GF	30-45
G4	Teško smanjena GF	15-29
G5	Zatajenje bubrega	<15

Prilagodeno prema KDOQI clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International Supplements 2013. Vol 3, 5-14.(ref. 14)

Koncentracija kreatinina u serumu nije dostatna za probir bubrežne funkcije u DN.

Mjeranjem krvnog tlaka potvrđuje se dijagnoza DN i njenih komplikacija. Prilikom mjerjenja treba paziti na širinu manšete za mjerjenje tlaka: treba je prilagoditi mršavim i debelim bolesnicima; u bolesnika s autonomnom neuropatijom česta je ortostatska hipertenzija (smanjenje sistoličkog tlaka za više od 20 mm Hg u uspravnom položaju); bolesnici s kalcificiranim radikalnim i brahijalnim arterijama mogu imati lažnu hipertenziju (u to treba posumnjati kada postoji bitno neslaganje između vrlo visokih vrijednosti krvnog tlaka izmijerenog na podlakticama i odsustva hipertrofije lijeve klijetke odnosno oštećenja ciljnih organa); u ranim stupnjevima bolesti poremećen je dnevni ritam tlaka pa je česta prekonoćna hipertenzija koja je neovisni rizik KBB i smrti. Izuzetno je bitno postići regulaciju krvnog tlaka unutar preporučenih smjernica zbog jasne veze između DN i hipertenzije, čestih popratnih srčano-žilnih komplikacija i prosudbe učinka antihipertenzivnih lijekova (9). U dijagnostici DN potrebno je isključiti primarne bolesti glomerula koje mogu ubrzati razvoj ZKBB.

KLASIFIKACIJA KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI I TIJEK DIJABETIČKE NEFROPATIJE

„Inicijativa kvalitete ishoda bubrežne bolesti“ (engl. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative - KDOQI*) publicirala je klasifikaciju kronične bubrežne bolesti utemeljenu na uzrocima kronične bubrežne bolesti, kategorijama glomerularne filtracije i albuminurije (14). Uzroci KBB temeljeni su na prisutnosti ili odsutnosti sistemske bolesti (hipertenzija, šećerna bolest) i patoanatomskih oštećenja bubrega. Kategorija glomerularne filtracije (GFR) obuhvaća 5 stadija (G1-G5), a G3 stadij dijeli na a) i b) (tablica 1). Kategorija albuminurije obuhvaća 3 stadija (prikazana u tablici 2): A1 (normoalbuminurija), A2 (albuminurija), i A3 (proteinurija). Albuminurija je važan čimbenik rizika progresije bubrežne bolesti. Smanjena glomerularna filtracija i/ili povećana A (urinarna ekskrecija albumina (UAE)) važni su čimbenici rizika razvoja KBB. KBB u skupini dijabetičara nije homogena skupina nego heterogena s obzirom da 20 % pacijenata s DM2 razvija KBB stadija 3 bez A (15).

Tablica 2.

Kategorije albuminurije u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Kategorija	Ekskrecija albumina mg/24h	Albumin/kreatinin mg/mol	Albumin/kreatinin mg/g	Opis
A1	30	3	30	Uredna ili blago povećana
A2	30-300	3-30	30-300	Umjereno povećana
A3	>300	>30	>300	Jako povećana

Prilagođeno prema KDOQI clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements* 2013. Vol 3, 5-14. (ref. 14)

Dijabetičku nefropatiju moguće je i patohistološki klasificirati (biopsički material tkiva bubrega) u 4 razreda: razred I je karakteriziran zadebljanjem glomerularne bazalne membrane, razred II karakteriziran je proširenjem mezangija, razred III nodularnom glomerulosklerozom (Kimmelstiel-Wilson), dok je razred IV karakteriziran globalnom dijabetičkom sklerozom u >50 % glomerula i prisutnom KBB (16).

Dijabetička nefropatija može se klasificirati i klinički u nekoliko stupnjeva: vrijedi poglavito za bolesnike s DM1 i u manjoj mjeri za one koji imaju DM2, jer je u većine bolesnika s DM2 nepoznato vrijeme trajanja dijabetesa prije same dijagnoze. Najranije promjene (I. stadij DN) povezane su s povиšenom glomerularnom filtracijom koja se kreće između 13 % i 67 % DM1. Nadovezuje se razdoblje kliničke latencije (II. stadij DN) koje može trajati do 20 godina. Slijedi razdoblje u kojem albuminurija (III. stadij DN) napreduje do jasne nefropatije s proteinurijom (IV. stadij DN), brzog smanjivanja glomerulske filtracije (GFR) u razdoblju od nekoliko godina i ZKBB (V. stadij) (17).

Bubrežna funkcija najčešće se počinje smanjivati kada bolesnici razviju proteinuriju. Brzina smanjenja je individualna, a kreće se od 2 do 20 mL/min /godišnje. U 50 % bolesnika s DM1 i završnim stadijem DN KBB nastane nakon 10 godina, a u 75 % bolesnika nakon 20 godina. U mnogih bolesnika s tipom DM2 dijagnosticira se albuminurija (A2) i nefropatija istodobno s postavljanjem dijagnoze dijabetesa, što je uglavnom posljedica kasnog prepoznavanja od ranije prisutne bolesti. Bez specifičnog liječenja u 20-40 % bolesnika s DM2 i albuminurijom (A2) razvit će se DN koja će tijekom sljedećih 20 godina u približno 20 % bolesnika napredovati do završnog stadija KBB. Brzina progresije bolesti je individualna i ne razlikuje se mnogo od one u bolesnika s tipovima DM1 i DM2. Zbog pri-druženih makrovaskularnih komplikacija DM2, prije svega koronarne bolesti koja je prisutna u ranim stadijima DN u starijih bolesnika s DM2, većina bolesnika umire prije razvoja ZKBB (1).

LIJEČENJE DIJABETIČKE NEFROPATIJE I KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

Liječenje je usmjereni na preveniranje ili usporavanje progresije DN u ZKBB, zaštitu srčano-žilnog sustava i podizanje kvalitete života bolesnika. Preporuča se kontrolirati glikemiju (spriječiti varijacije glikemije) i krvni tlak, ograničiti unos soli i bjelančevina, liječiti anemiju i dislipidemiju te prestati pušiti. Učinkovitost liječenja i kontrole glikemije ovisi o stupnju bolesti u kojem je započeto liječenje a preporuča se razina HbA1c <7 % u bolesnika s DM1 i DM2.

Kada razmišljamo o izboru terapije za liječenje DN i KBB derivati sulfonilureje, osim glimepirida, i inzulin izljučuju se putem bubrežne ekskrecije pa se trebaju ordinirati s oprezom u bolesnika s umjerenim (stadij 3) do teškim stadijem KBB. Metformin se ne bi trebao primjenjivati kada je razina GFR (CKD-EPI) < 45 mL/min/1,73 (G3b-G5) zbog povećanog rizika laktatične acidoze. Glibenklamid nije preporučljivo davati u bolesnika s KBB od stadija G3 nadalje jer se koncentracija njegovih aktivnih metabolita povećava i može izazvati hipoglikemiju. Glipizid se može ordinirati u bolesnika s KBB stadija G4 i G5. Repaglinid i nateglinid imaju kratkotrajno djelovanje, izljučuju se neovisno o bubrežnoj funkciji te se mogu sigurno primijeniti u bolesnika s KBB i DN. Preporučuje se i kombinacija meglitinida s inhibitorima alfa-glukozidaze koji su primjereni samo za liječenje 1-3 stadija KBB (18).

Inkretini su nova skupina antihiperoglikemičkih lijekova. Najpoznatiji predstavnici su agonisti GLP-1 (*Glucagon-like peptide-1*) i inhibitori DPP-4 (*Dipeptydil peptidase-4*). Obje skupine lijekova učinkovito snižavaju

razinu HbA1c u krvi s vrlo malom incidencijom hipoglikemija. Agonisti GLP-1 potiču mršavljenje (1-4 kg/god), a inhibitori DPP-4 ne utječu na gubitak težine (19,20).

Liječenje hipertenzije važno je za prevenciju progresije DN, ali i drugih komplikacija povezanih s DM. Oko 40 % bolesnika s DM1 i 70 % s DM2 ima krvni tlak viši od ciljnog koji prema najnovijim smjernicama iz 2013. godine za populaciju DM1 i DM2 iznosi <140/85 mm Hg (21). Visoko normalni sistolički krvni tlak (130-139 mm Hg) se ne savjetuje više smanjivati ni u pacijenata s dijabetesom niti kod bolesnika s KBB. U osoba starijih od 80 godina ciljna bi vrijednost sistoličkog krvog tlaka trebala biti 140-150 mm Hg (21). Ne preporuča se liječenje kombiniranim terapijom blokatora renin angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS), jer je povišen rizik nastanka teških nuspojava u pacijenata s DN u odnosu na monoterapiju. Kliničko istraživanje s ciljem procjene sigurnosti i učinkovitosti kombinirane terapije ACE-inhibitorm i antagonistom AT1-receptora u odnosu na monoterapiju antagonistom AT1-receptora na progresiju dijabetičke nefropatije s proteinurijom prekinuto je iz sigurnosnih razloga nakon 4 godine trajanja: U istraživanju je sudjelovalo 1448 pacijenata s DM2 i razvijenom DN s proteinurijom (A3). Svi pacijenti uzimali su 100 mg losartana na dan, jedna polovica uzimala je 10-40 mg lizinoprila, a druga placebo. Pacijenti na kombiniranoj terapiji imali su 70 % veći rizik za razvoj akutnog bubrežnog zatajenja (ABZ) i dvostruko veći rizik nastanka hiperkalijemije (22).

Anemija se smatra rizičnim čimbenikom progresije KBB i nastanka retinopatije, a može se javiti u pacijenata s DN i prije početka uznapredovalih stadija KBB i povezana je s nedostatkom eritropoetina. Liječenje anemije treba biti individualizirano prema smjernicama (23).

EVALUACIJA PACIJENTA S DIJABETIČKOM NEFROPATIJOM

Nakon što je dijagnoza albuminurije (A2 i A3) potvrđena, pacijentima s DN potrebno je učiniti dodatnu evaluaciju nazočnosti drugih komorbiditeta.

Od komorbiditeta važno je evaluirati dijabetičku retinopatiju, autonomnu i perifernu neuropatiju, jer su povezane s većom stopom mortaliteta i morbiditeta. Zbog povećanog kardiovaskularnog incidenta, pacijente s DN treba obraditi na prisutnost koronarne arterijske bolesti, neovisno o postojanju srčanih tegoba. Treba uzeti u obzir i druge aterosklerotske komplikacije poput bolesti karotida, periferne arterijske bolesti i stenoze bubrežnih arterija.

Diferencijalno-dijagnostički potrebno je isključiti poremećaje urinarnog trakta kao što su opstrukcija i nefrolitijaza, nasljedne genske bolesti poput policistične bubrežne bolesti (pomoću slikovnih pretraga bubrega). Potrebno je isključiti druge uzroke glomerulonefritisa biopsijom bubrega (primarne ili sekundarne: kožni osip ili arthritis mogu pobuditi sumnju na sistemski lupus eritematosus (SLE), bubrežne bolesti povezane s virusom imunodeficijencije i hepatitisom B i C).

KOMPLIKACIJE DIJABETIČKE NEFROPATIJE

Od komplikacija DN najčešće su: hipoglikemija zbog smanjenog bubrežnog klirensa inzulina, progresija u završnu fazu bubrežne bolesti (ZKBB), hiperkalijemija, neregulirana hipertenzija, komplikacije povezane s nadomjestnim bubrežnim liječenjem, povećana stopa infekcija, osteoporiza zbog deficitne aktivnog oblika vitamina D (kolekalciferola), anemija zbog smanjenog stvaranja eritropoetina te edemi kao posljedica smanjenog onkotskog tlaka uzrokovanih hipoalbuminom.

PROGNOZA

U većini je slučajeva prognoza dijabetičke nefropatije loša. Nekontrolirana glikemija, loša regulacija hipertenzije i proteinurija mogu ubrzati oštećenje bubrežne funkcije i pogoršati prognozu DN. Pažljiva kontrola glikemije, održavanje krvnog tlaka ispod 140/85 mm Hg i proteinurija niža od 1g/dan poboljšava prognozu i preživljenje bolesnika s DN i KBB. Preživljenje bolesnika s DN i ZKBB lošije je od ostalih, a tijekom 5 godina 2/3 tih bolesnika umire.

ZAKLJUČAK

Dijabetička nefropatija je kronična komplikacija dijabetesa koja je prisutna u trećine bolesnika prilikom dijagnosticiranja DM2 i vodeći je uzrok KBB u većini razvijenih zemljama, a sve više i u zemljama u razvoju.

Najznačajniji čimbenici rizika nastanka DN su sistemska i glomerularna hipertenzija, hiperglikemija, pušenje, dislipidemija i genetska predispozicija.

Ranim otkrivanjem DN, usredotočenošću na sprječavanje i liječenje glavnih čimbenika rizika moguće je odgoditi i usporiti napredovanje KBB i smanjiti morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti.

LITERATURA

1. Reutens AT, Atkins RC. Epidemiology of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 2011; 170: 1-7.
2. Stolar M. Glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2010; 123: S3-S11.
3. Ritz E. Limitations and future treatment options in type 2 diabetes with renal impairment. *Diabetes Care* 2011; 34: S330-4.
4. Whaley-Canneli A, Nistala R, Chaudhary K. The importance of early identification of chronic kidney disease. *Missouri Med* 2011; 108: 25-8.
5. Experts From the United States Renal Data System-2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease in the United States. Incidence and Prevalence. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 231-40.
6. Hahr AJ, Molitch ME. Diabetes, cardiovascular risk and nephropathy. *Cardiol Clin* 2010; 28: 467-75.
7. National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/control/> Accessed March 6, 2012.
8. Ritz E, Zeng XX, Rychlik I. Clinical manifestation and natural history of diabetic, nephropathy. *Contrib Nephrol* 2011; 170: 19-27.
9. Prkačin I, Bulum T. Glomerularna hiperfiltracija i dijabetička nefropatija. *Acta Med* 2012; 2: 37-41.
10. Bulum T, Duvnjak L, Prkačin I. Sniženi HDL2 kolesterol je povezan s mikroalbuminurijom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. *Acta Med Croatica* 2011; 65: 243-50.
11. Thomas MC. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? *Nature Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 20-30.
12. De Jong PE, Curhan GC. Screening, monitoring and treatment of albuminuria: Public health perspectives. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2120-6.
13. Macisaac RJ, Jerums G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 246-57.
14. KDOQI clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kid Int Supp* 2013; 3: 5-14.
15. Penno G, Solini A, Bonara E, i sur Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2011; 29: 1802-09.
16. Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K i sur. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *Am Soc Nephrol* 2010; 21: 556-63.
17. Wilde C. Diabetic nephropathy-who cares? *EDTNA ERCA J* 2004; 30: 163-5.
18. Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. *Curr Drug Metab* 2011; 12: 57-69.
19. Bakris GL. Recognition, pathogenesis, and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86: 444-56.
20. Reid T. Choosing GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors: weighing the clinical trial evidence. *Clin Diabet* 2012; 30: 3-12.
21. Mancia G, Fargard R, Narkiewicz K i sur. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357.
22. Fried L, Emanuele N, Zhang J i sur. Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1892-1903.
23. Locatelli F, Barany P, Covic A i sur. On behalf of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1346-59.

S U M M A R Y

DIABETIC NEPHROPATHY AS A CAUSE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

I. KOS¹ and I. PRKAČIN^{1,2}

¹*Merkur University Hospital, Clinical Department of Internal Medicine and*

²*Zagreb University School of Medicine, Zagreb, Croatia*

Diabetic nephropathy is the leading cause of end-stage chronic kidney disease in most developed countries. Hyperglycemia, hypertension and genetic predisposition are the main risk factors for the development of diabetic nephropathy. Elevated serum lipids, smoking habits, and the amount and origin of dietary protein also seem to play a role as risk factors. Clinical picture includes a progressive increase in albuminuria, decline in glomerular filtration, hypertension, and a high risk of cardiovascular morbidity and mortality. Screening for albuminuria should be performed yearly, starting 5 years after diagnosis in type 1 diabetes or earlier in the presence of adolescence or poor metabolic control. In patients with type 2 diabetes, screening should be performed at diagnosis and yearly thereafter. Patients with albuminuria should undergo evaluation regarding the presence of associated comorbidities, especially retinopathy and macrovascular disease. Achieving the best metabolic control (HbA1c <7%), treating hypertension (target blood pressure <140/85 mm Hg), using drugs with blockade effect on the renin-angiotensin-aldosterone system, treating dyslipidemia and anemia are effective strategies for preventing the development of albuminuria, delaying the progression to more advanced stages of nephropathy and reducing cardiovascular mortality in patients with type 1 and type 2 diabetes.

Key words: diabetic nephropathy, chronic kidney disease

PREOPERACIJSKA DIJAGNOSTIKA MEDULARNOG KARCINOMA ŠITINJAČE S OSVRTOM NA CITOMORFOLOŠKE ZNAČAJKE I DIFERENCIJALNU DIJAGNOZU PRIMARNIH I SEKUNDARNIH TUMORA ŠITINJAČE

SANDRA KOJIĆ KATOVIĆ i ANKICA VASILJ

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinička jedinica za citologiju, Zagreb, Hrvatska

Medularni karcinom štitnjače rijetka je neuroendokrina neoplazma koja nastaje iz parafolikularnih C stanica koje proizvode kalcitonin. Čini 4-10 % svih karcinoma štitnjače. U većini slučajeva (75-80 %) javlja se sporadično, dok je u ostalim slučajevima dio sindroma multiple endokrine neoplazije (MEN). Najčešće se medularni karcinom štitnjače prikazuje u obliku solitarnog čvora u štitnjači. U vrijeme postavljanja dijagnoze oko polovina pacijenata ima povećane vratne limfne čvorove, dok mali broj pacijenata ima udaljene metastaze. Ako je tumor hormonski aktivran, pacijent može imati sistemske simptome. Razmazi dobiveni punkcijom medularnog karcinoma obično su celularni, tumorske stanice najčešće su plazmacitoidne, s ekscentrično postavljenim jezgrama i kromatinom koji pokazuje značajke neuroendokrinskih tumora. Citoplazme tumorskih stanica su obilnije, trokutaste ili poligonalne, amfofilne, fino zrnate i neoštro ograničene. Pozadina preparata je čista, a može se naći amiloid. U slučajevima diferencijalno-dijagnostičkih poteškoća, od velike pomoći je određivanje kalcitonina imunocitokemijski, te u punktatu ili serumu. Biološko ponašanje medularnih karcinoma može biti povoljno i pokazivati sporu progresiju i dugogodišnje preživljivanje, ali može se raditi o brzo progredirajućim tumorima kod kojih se preživljivanje mjeri u mjesecima. Preoperacijska dijagnoza medularnog karcinoma izuzetno je bitna ponajprije zbog adekvatne preoperacijske pripreme bolesnika u smislu isključivanja feokromocitoma kod sindroma MEN-a.

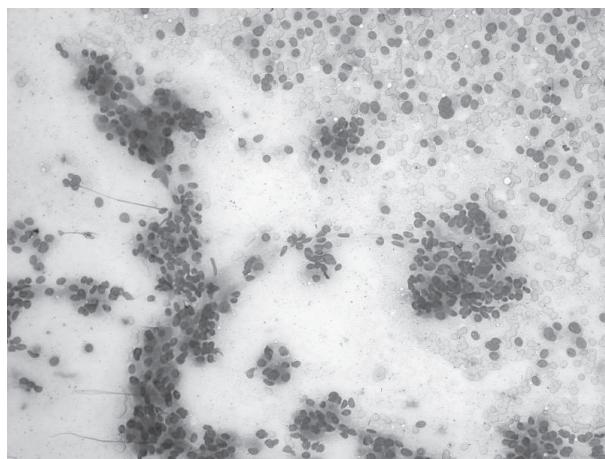
Ključne riječi: medularni karcinom, štitnjača, citološka punkcija, citomorfološka analiza

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Sandra Kojić Katović, prim., dr. med.
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
Vinogradrska 29
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: sandra.kojic.katovic@kbcsm.hr

UVOD

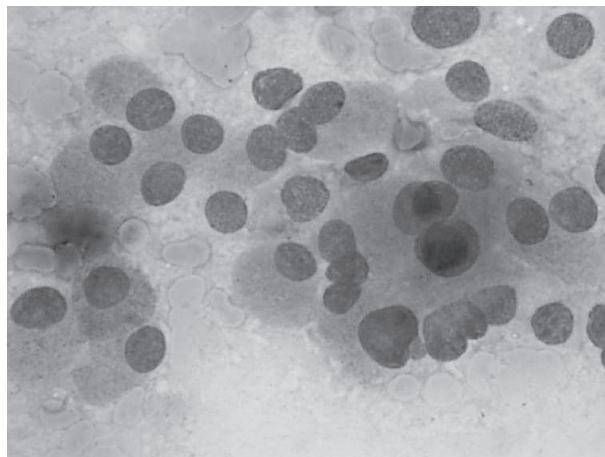
Medularni karcinom štitnjače rijetka je neuroendokrina neoplazma koja nastaje iz parafolikularnih C stanica koje proizvode kalcitonin, hormon bitan za regulaciju metabolizma kalcija. Čini 4-10 % svih karcinoma štitnjače. U većini slučajeva (75-80 %) javlja se sporadično, dok je u ostalim slučajevima dio sindroma multiple endokrine neoplazije (MEN). Sporadični oblik češći je u žena srednje životne dobi (45 godina), manifestira se kao solitarni čvor, pri postavljanju dija-

gnoze limfni čvorovi pozitivni su u oko polovice slučajeva, dok se u oko 15 % slučajeva nalaze udaljene metastaze. Naslijedni oblik javlja se u mlađoj životnoj dobi (oko 35. godine života), često je multicentričan i bilateralan, smješten u gornje dvije trećine štitnjače, može biti veličine manje od 1 cm, ali i veliki tumor koji zauzima cijelu štitnjaču te se širi na okolna meka tkiva. Izolirani medularni karcinom ima relativno sporu biološku progresiju, dok naslijedni oblik ima agresivniji klinički tijek, koji ovisi i o komorbiditetu (1).



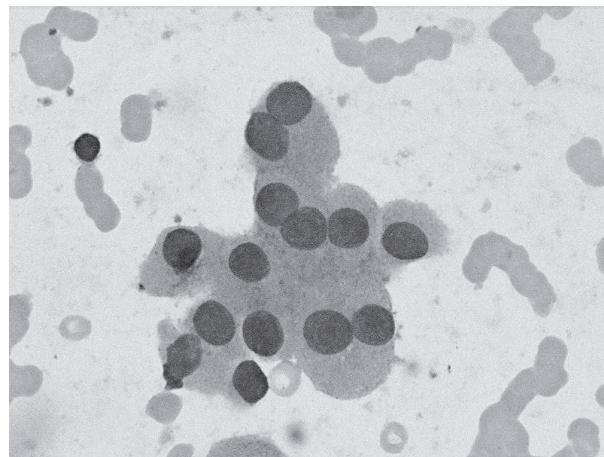
Sl. 1. Medularni karcinom štitnjače, MGGX100

Multipla endokrina neoplazija tip 2 (MEN 2) je autosomno dominantno naslijedni sindrom uzrokovani mutacijom RET protoonkogena, lociranog na 10. kromosomu. RET gen kodira transmembranski receptor tirozin kinaze i uključen je u regulaciju rasta, diferencijaciju i migraciju stanica. Postoje tri podtipa MEN 2 sindroma. Većina bolesnika (oko 90 %) nalaze se u podtipu 2A koji je u 95 % bolesnika obilježen postojanjem medularnog karcinoma štitnjače, feokromocitoma u 50 % bolesnika i primarnog hiperparatiroidizma u 15-30 % bolesnika. Većina bolesnika sa sindromom MEN 2A ima mutaciju u kodonu 634 eksona 11 RET-a. MEN 2B karakteriziran je postojanjem medularnog karcinoma štitnjače u svih bolesnika, feokromocitoma u 50 % bolesnika, marfanoidnim habitusom i multiplim ganglioneuromima. Gotovo svi slučajevi sindroma MEN 2B uzrokovani su mutacijom u kodonu 918 eksona 16 RET-a. Feokromocitom se obično otkrije nakon dijagnoze medularnog karcinoma ili usporedno s njom, dok joj rijetko prethodi. Prije određivanja biokemijskih biljega i genetskih testiranja feokromocitom je bio najčešći uzrok smrti ovih bolesnika, obično povezan s kirurškim zahvatima.



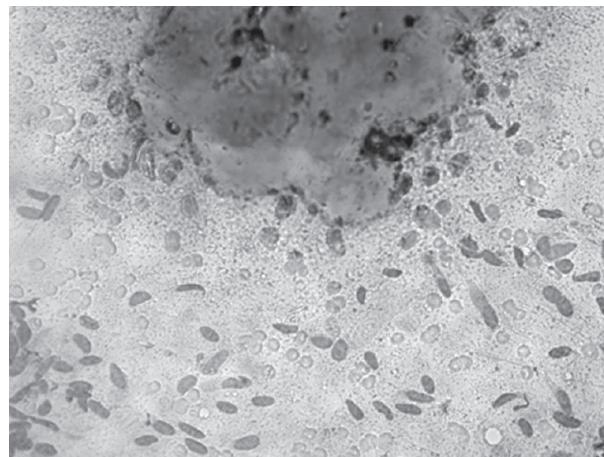
Sl. 2. Medularni karcinom štitnjače, MGGX400

Treća podgrupa je familijarni medularni karcinom štitnjače u kojem bolesnici imaju samo tumor štitnjače. Dijagnoza se osniva na odsutnosti feokromocitoma i hiperparatiroidizma u dvije ili više generacija unutar obitelji ili dokazom postojanja RET mutacije na kodonima 768, 790, 804 i 891 (2,3).



Sl. 3. Medularni karcinom štitnjače, MGGX1000

Kao prekursor medularnog karcinoma *in situ* spominje se hiperplazija C stanica štitnjače, što medularni karcinom čini posebnim u skupini ostalih karcinoma štitnjače kod kojih za sada ne postoje poznate lezije koje im prethode (2). Hiperplazija može biti difuzna ili nodularna, a o njoj se govori kada je više od šest C stanica u folikulu. Čvorovi C stanica mogu se naći i u normalnoj štitnjači, pa se konačna dijagnoza nodularne hiperplazije može postaviti samo ako je promjena proširena, obostrana ili u obliku brojnih žarišta (4).



Sl. 4. Medularni karcinom štitnjače, varijanta vretenastih stanica, MGGX400

Stanice medularnog karcinoma, osim kalcitonina, mogu izlučivati i ostale hormone, kao kortikotropin, melatonin stimulirajući hormon, serotonin i gastrin, te ovisno o tome pokazivati karakteristične kliničke simptome, npr. dijareju, „flushing“ (napade crvenila) ili Cushingov sindrom.

Osim navedenog, u određenom broju slučajeva, tumorske stanice mogu izlučivati prostaglandine te uzrokovati paraneoplastički sindrom (5).

Kao primarni probir među članovima obitelji dugo se koristilo određivanje serumskog kalcitonina, dok se danas, uz kalcitonin, određuje i prisustvo RET mutacija kod članova obitelji oboljelih od medularnog karcinoma (6-15). S obzirom na ozbiljnost prognoze medularnog karcinoma, preporuke su da se testiraju članovi obitelji oboljelih, te u slučaju pozitivnog rezultata budu podvrgnuti profilaktičkoj tireoidektomiji prije 6. godine života. Biokemijski probir na feokromocitom počinje u dobi do 8. godine života za sve bolesnike sa sindromom MEN 2B te za bolesnike sa sindromom MEN 2A koji imaju mutacije u kodonima 630 ili 634. Za sve ostale bolesnike sa sindromom MEN 2A, probir počinje u 20. godini života (2).

Proučavajući biološko ponašanje medularnog karcinoma došlo se do pojma mikromedularni karcinom štitnjače, koji predstavlja medularne karcinome jednake ili manje od 1 cm. Neka istraživanja pokazala su da je kod tumora manjih od 0,5 cm dovoljno napraviti lobektomiju, bez tireoidektomije zbog toga što su tako mali tumori udruženi s kompletnim odsustvom znakova bolesti, kao i povišenjem serumskog kalcitonina (16).

ULTRAZVUČNE KARAKTERISTIKE

Ultrazvučno se medularni karcinom obično prikazuje kao hipoehogeni čvor, izražene vaskularnosti i neravnih kontura koji ponekad može sadržavati kalcifikate, a u najvećem broju slučajeva nalazi se u gornjim polovima štitnjače (17).

CITOMORFOLOŠKE ZNAČAJKE

Razmazi dobiveni punkcijom medularnog karcinoma obično su celularni, tumorske stanice nalaze se u slabo kohezivnim skupinama ili su pojedinačne. Najčešće su plazmacitoidne, ali mogu biti i vretenaste. Jezgre su ekscentrične, a kromatin pokazuje značajke neuroendokrinskih tumora, tzv. „sol i papar“. Nukleoli su neuocljivi, često se vide bi- i multinuklearnost, a ponekad jezgre mogu pokazivati fenomen utiskivanja. Citoplazme tumorskih stanica su obilnije, trokutaste ili poligonalne, amofilne, fino zrnate i neoštro ograničene, a po opisima nekih autora, mogu biti i pravokutne (18-22).

Pozadina preparata je čista, a može se naći amiloid, koji treba razlikovati od koloida. Postojanje amiloida

ima dijagnostičko značenje za medularni karcinom osim u rijetkim slučajevima primarne amiloidoze štitnjače ili plazmocitoma štitnjače koji proizvodi amiloid. Amiloid se nalazi u više od 80 % slučajeva medularnog karcinoma, osim u podtipu vretenastih stanica kada je obično oskudan ili ga nema. Citokemijski se prikazuje kongo crvenilom, dok se imunocitokemijski prikazuje upotrebo protutijela na kalcitonin. Ultrastrukturalna istraživanja pokazala su naznočnost gustih, argirofilnih sekretornih zrnaca u citoplazmi tumorskih stanica, što je vidljivo bojenjem po Grimeliusu (2,4).

DODATNE METODE DIJAGNOSTIKE

„Zlatni standard“ u dijagnostici medularnog karcinoma je imunocitokemijsko bojanje na kalcitonin kojim se boaju i tumorske stanice i amiloid. Opisani su rijetki slučajevi kalcitonin negativnih medularnih karcinoma, koji su uglavnom bili naslijedni i udruženi sa C-staničnom hiperplazijom. Osim kalcitonina, koristi se i peptid povezan s kalcitoninom (*calcitonin-gene-related peptide*). Medularni karcinom također je pozitivan na karcinoembrijski antigen (CEA), neuroendokrine biljege (kromogranin A, sinaptofizin i neuron specifičnu enolazu), somatostatin i serotonin (2). U većini (80 %) slučajeva medularni karcinomi pokazuju pozitivitet na *thyroid transcription factor-1* (TTF-1), što je bitno u diferencijalnoj dijagnozi prema neuroendokrinom karcinomu grkljana (23).

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Medularni karcinom može se prikazati vretenastim stanicama, što je diferencijalno dijagnostički problem prema primarnim ili sekundarnim mezenhimalnim tumorima, odnosno melanomu ili anaplastičnom karcinomu. U nekim slučajevima, tumor se sastoji od malih stanica koje podsjećaju na tumor malih stanica pluća. Također postoji oksifilna, pločasta, pseudopapilarna ili varijanta gigantskih stanica. U diferencijalnoj dijagnostici medularnog karcinoma treba misliti i na hijalinizirajući trabekularni adenom, inkapsulirani tumor s izduženim folikularnim stanicama smještenim okolo kapilara, s hijalinim ekstracelularnim matriksom u pozadini. Inzularni karcinom štitnjače također ima ulogu u diferencijaloj dijagnostici medularnog karcinoma štitnjače. To je rijedak tumor štitnjače koji pokazuje trabekularni način rasta i izraženu prokrvljenošću. Navedeni tumori mogu pokazivati fokalno bojenje na neuroendokrine markere, ali su obično pozitivni na titreoglobulin, a negativni na kalcitonin i CEA (2,22). Na primarni paragangliom štitnjače mora se misliti kada u

razmazu dominiraju tumorske stanice smještene u gnezda. Bez upotrebe imunocitokemijskih metoda, dijagnostika navedenih tumora praktički je nemoguća (24).

Ovisno o citološkoj slici, diferencijalno-dijagnostički problem mogu biti dobro diferencirani tumori štitnjače, ponajprije folikularna neoplazma i papilarni karcinom te limfomi. Kod pseudopapilarne varijante, posebno uz prisutnost intranuklearnih inkluzija, dijagnoza prema papilarnom karcinomu može biti zahtjevna. Limfomi štitnjače karakterizirani su prisustvom atipičnih limfatičnih stanica u razmazu, koje u određenim slučajevima trebaju imunocitokemijsku potvrdu podrijetla. Pojedini medularni karcinomi pokazuju izraženi nuklearni polimorfizam, prominentne nukleole, te eozinofilnu granularnu citoplazmu, što može upućivati na tumor Hurthleovih stanica. U slučajevima diferencijalno-dijagnostičkih poteškoća, od velike je pomoći određivanje kalcitonina imunocitokemijski, te u punktatu ili serumu (25). Neke studije su pokazale da je serumski CEA pokazatelj rane epitelijalne diferencijacije, dok je serumski kalcitonin pokazatelj završne diferencijacije, odnosno stanične zrelosti. Sukladno tome, ekspresija CEA s niskim kalcitoninom mogla bi ukazivati na slabu diferencijaciju ili dediferencijaciju, što se viđa u pacijenata s agresivnom i brzo progredirajućom bolesti. Do sada je opisano samo nekoliko slučajeva u kojima je serumski kalcitonin bio negativan, što je otežalo dijagnozu i kasnije praćenje bolesnika (26,27).

Diferencijalno-dijagnostičke poteškoće u dijagnostici medularnog karcinoma štitnjače mogu biti i miješani karcinomi štitnjače. To su vrlo rijetki tumori koji pokazuju dvojnu endokrinu i neuroendokrinu diferencijaciju, odnosno u sebi sadržavaju dvije histološke komponente, od kojih jedna ima osobine medularnog karcinoma s pozitivnom reakcijom na kalcitonin, a druga koja predstavlja folikularnu novotvorinu daje pozitivnu reakciju na tireoglobulin. Molekularna istraživanja pokazuju da ti tumori vjerojatno nemaju ishodište u jedinstvenoj matičnoj stanici, već da djelovanje lokalnih tropičkih faktora može dovesti do stimulacije i proliferacije rezidualnih folikula, koji se nalaze u središnjim dijelovima medularnog karcinoma. S obzirom da solidni oblik medularnog karcinoma može dati lažno pozitivnu reakciju na tireoglobulin koja nastaje zbog pasivne apsorpcije ili fagocitoze, noviji kriteriji zahtijevaju ekspresiju tireoglobulin (Tg) mRNA u folikularnoj komponenti. Miješani karcinomi štitnjače, kao poseban biološki entitet, izazov su kako u dijagnostici, tako i u terapiji i u praćenju bolesnika (28,29).

PROGNOZA I TERAPIJA

Biološko ponašanje medularnih karcinoma može biti povoljno i pokazivati sporu progresiju i dugogodišnje preživljjenje, ali može se raditi i o brzo progredirajućim tumorima kod kojih se preživljjenje mjeri u mjesecima. Dobri prognostički pokazatelji su mlađa životna dob, ženski spol, veličina tumora, lokalizacija tumora samo u štitnoj žlijezdi, te nepostojanje lokalnih ili udaljenih metastaza.

Probir na medularni karcinom i njegova rana terapija koja se sastoji od totalne tireoidektomije s evaluacijom vratnih limfnih čvorova po nekim studijama dovodi do gotovo 100%-tnog izlječenja (30). Danas se kao ciljana terapija koristi inhibitor tirozin kinase vandetanib, u slučajevima agresivne lokalno uznapredovale bolesti ili kod postojećih udaljenih metastaza (31).

ZAKLJUČAK

Iako je medularni karcinom relativno rijedak tumor štitnjače, u morfološkoj dijagnostici čvora štitnjače potrebno je razmatrati i dijagnozu medularnog karcinoma, posebice u bolesnika sa sindromima MEN. Citološka slika u nekim je slučajevima tipična, međutim posebno kod morfoloških varijanti ovog tumora, neophodna je primjena imunocitokemije, ponajprije dokaz kalcitonina kao potvrda citološke dijagnoze, odnosno kao putokaz u rješavanju diferencijalno-dijagnostički zahtjevnih slučajeva.

LITERATURA

1. Konstatakos A. Medullary thyroid carcinoma. 2012. Dostupno na URL adresi: reference.medscape.com
2. Zubair WB, LiVolsi VA. Neuroendocrine tumors of the thyroid gland. Am J ClinPathol 2001; 115 (Supl 1): 56-67.
3. Fischbein L, Nathanson KL. Pheochromocytoma and paraganglioma: Understanding the complexities of the genetic background. Cancer Genet 2012; 205: 1-11.
4. Halbauer M, Šarčević B, Tomić Brzac H. Citološko-patohistološki atlas bolesti štitne žlijezde i doštitnih žlijezda s ultrazvučnim slikama. Zagreb: Nakladni zavod Globus, 2000.
5. Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma. Ann Surg 1999; 229: 880.
6. Wells SA, Pacini F, Robinson BG, Santoro M. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: An Update. J Clin Endocrinol Metabol 2013; 98: 3149-64.

7. Brandi MI, Gagel RF, Angeli A i sur. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol* 2001; 86: 5658-71.
8. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I i sur. The relationship between specific RET protooncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996; 276: 1575-9.
9. Basuyau JP, Mallet E, Leroy M, Brunelle P. Reference intervals for serum calcitonin in men, women, and children. *Clinical Chemistry* 2004; 50: 1828-30.
10. Verga U, Morpurgo PS, Vaghi I, Radetti G, Beck-Peccoz P. Normal range of calcitonin in children measured by a chemiluminescent two-site immunometric assay. *Hormone Res* 2006; 66: 17-20.
11. Leboeuf R, Langlois MF, Martin M, Ahnadi CE, Fink GD. "Hookeffekt" in calcitonin immunoradiometric assay in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 361-4.
12. Elisei R, Bottici V, Luchetti F i sur. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 163-8.
13. Costante G, Meringolo D, Durante C i sur. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 450-5.
14. Karges W, Dralle H, Raue F i sur. Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence based consensus recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 52-8.
15. Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V i sur. Familial medullary thyroid carcinoma with noncysteine ret mutations: phenotype-genotype relationship in a large series of patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3746-53.
16. Pillarisetty VG, Katz SC, Ghossein RA, Tuttle RM, Shaha AR. Micromedullary thyroid cancer: how micro is truly micro? *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2875-81.
17. Ultrasound imaging of thyroid malignancy: <http://radiographics.rsna.org/content/27/3/847.full>
18. Mehdi G, Maheshwari V, A Ansari H, Sadaf L, Khan MA. FNAC diagnosis of medullary carcinoma thyroid: A report of three cases with review of literature. *J Cytol* 2010; 27: 66-8.
19. Schreiner AM, Yang GCH. Medullary thyroid carcinoma presenting as rectangular cell type on fine needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 2009; 37: 213-16.
20. Chang TC, Wu SL, Hsiao YL. Medullary thyroid carcinoma: pitfalls in diagnosis by fine needle aspiratin cytology and relationship of cytomorphology to RET proto-oncogene mutations. *Acta Cytol* 2005; 49: 477-82.
21. Kojić Katović S. Vrijednost ultrazvučno vođene citološke punkcije u multinodozno promijenjenoj štitnoj žlijezdi (magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet; 2000.
22. Orell SR, Sterrett GF, Whitaker D. Fine needle biopsy. 4th ed. New Delhi: Elsevier; 2005, 125-64.
23. Hirsch MS, Faquin WC, Krane JF. Thyroid transcription factor-1, but not p53, is helpful in distinguishing moderately differentiated neuroendocrine carcinoma of the larynx from medullary carcinoma of the thyroid. *Mod Pathol* 2004; 17: 631-6.
24. Ferri E, Manconi R, Armato E, Ianiello F. Primary paraganglioma of thyroid gland: a clinicopathological and immunohistochemical study with review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009; 29: 97-102.
25. Boi F, Maurelli I, Pinna G i sur. Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration of neck masses in patients with primary and metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2115-8.
26. Bhanot P, Yang J, Schnadig VJ, Logrono R. Role of FNA cytology and immunocytochemistry in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma: report of six cases and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2007; 35: 285-92.
27. Sand M, Gelos M, Sand D i sur. Serum calcitonin negative medullary thyroid carcinoma. *World J Surg Oncol* 2006; 4: 97.
28. Volante M, Papotti M, Roth J i sur. Molecular evidence for a du origin of tumor components. *Am J Pathol* 1999; 155: 1499-1509.
29. Bashier A, Alawadi FF, Abdulrahim M, Rashid F, Dawood S. Mixed medullary-follicular thyroid cancer treated with surgery and radioiodine ablation. *Endocr Rev* 2013; 34: 423.
30. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparisom of staging systems. *Cancer* 2000; 88: 1139-48.
31. Weidner S, Klaeser B, Wartenberg J, Krause T. 10000 km on bicycle under tyrosine kinase inhibitor therapy with vandetanib. *Eur Thyroid J* 2013; 2 (supl. 1): 125.

S U M M A R Y

PREOPERATIVE DIAGNOSTICS OF THYROID MEDULLARY CARCINOMA WITH EMPHASIS ON CYTOMORPHOLOGICAL FEATURES AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PRIMARY AND SECONDARY THYROID TUMORS

S. KOJIĆ KATOVIĆ and A. VASILJ

Sestre milosrdnice University Hospital Center, Clinical Department of Cytology, Zagreb, Croatia

Medullary thyroid cancer is a rare neuroendocrine neoplasm that arises from the parafollicular C cells that produce calcitonin, a hormone essential for the regulation of calcium metabolism. It accounts for 4%-10% of all thyroid cancers. In most cases (75%-80%), it is sporadic, while in other cases it is part of the multiple endocrine neoplasia (MEN) syndrome. Most often, medullary thyroid carcinoma is presenting as a solitary nodule. At the time of diagnosis, about half of the patients have enlarged cervical lymph nodes, while a small number of patients have distant metastases in the liver, lungs, bones and brain. If the tumor is hormone active, the patient may have systemic symptoms such as diarrhea or flushing. Ultrasonically, medullary carcinoma usually appears as a hypoechogenic node with marked vascularity and uneven contours that can sometimes contain microcalcifications, and in most cases is located in the upper poles of the thyroid. The sample obtained by fine needle aspiration is usually cellular, tumor cells are disseminated or arranged in poorly cohesive groups. They are most often plasmacytoid, but sometimes can also be spindled. The nuclei are eccentric and chromatin shows features of neuroendocrine tumors. Cytoplasms of tumor cells are abundant, triangular or polygonal, amphophilic, finely granulated and unsharply limited. Background is clean and sometimes amyloid can be found. Depending on the cytologic picture, differential diagnostic problems can be well differentiated thyroid tumors, primarily follicular neoplasm, lymphomas, poorly differentiated insular carcinoma, metastatic small cell carcinoma, mesenchymal tumors or melanoma. In case of differential diagnostic difficulties, of great help is to determine calcitonin immunocytochemically or in aspirate or serum. Medullary carcinoma may show low progression and long-time survival, but can also be a rapidly progressive tumor where survival is measured in months. Good prognostic indicators are younger age, female gender, tumor size, tumor localization only in the thyroid gland, and absence of local or distant metastases. In conclusion, medullary thyroid carcinoma is a rare tumor in which we still have to think in diagnosing thyroid nodules, mainly due to adequate preoperative preparation in terms of exclusion of pheochromocytoma in MEN syndrome. Cytologic picture in some cases is typical; however, immunocytochemical evidence of calcitonin is of great help to confirm morphological diagnosis.

Key words: medullary carcinoma, thyroid, fine needle aspiration, cytomorphology

MOGUĆNOSTI LIJEČENJA ADHEZIJA LABIJA U PREPUBERTETSKIH DJEVOJČICA

BERNARDICA VALENT MORIĆ i TATJANA LESAR¹

*Pedijatrijska ordinacija, Dom zdravlja Zagreb-Centar i ¹Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice,
Klinika za pedijatriju, Zagreb, Hrvatska*

Adhezije labija označavaju pojavu tanke membrane između malih labija koja može biti različite dužine. Nisu rijetka pojava u prepubertetskim djevojčica, no kako su obično asimptomatske ostaju nedijagnosticirane. Obično se otkriju tijekom sistematskog pregleda ili kada fuzija labija dovede do postmikroiskog kapanja urina, bakteriurije, vaginalne iritacije, dizurije, mokraće infekcije ili opstrukcije. Uzrok labijalnih adhezija nije u potpunosti razjašnjen. Kronična iritacija vulve u kombinaciji s lošom higijenom smatra se važnim etiološkim čimbenikom. Pretpostavka o hipoestrogenskom statusu u prepubertetskim djevojčica kao mogućem uzročnom čimbeniku za nastanak labijalnih adhezija nije više široko prihvaćena. Naime, prema nedavno objavljenoj studiji pokazalo se da nema razlike u serumskoj razini estrogena između djevojčica s adhezijama i onih bez adhezija. Liječenje adhezija uključuje konzervativnu terapiju s lokalnim estrogenским ili betametazonskim kremama, a u odabranim slučajevima manualnu separaciju ili kirurški zahvat. Lokalna primjena estrogenskih i betametazonskih krema općenito se smatra sigurnom i uspješnom čak i kod duže primjene uz minimalne ili nikakve nuspojave. Ne postoje jasne smjernice glede dužine trajanja medikamentnog liječenja, iako se većina istraživača slaže da bi optimalno liječenje bilo između 1 do 2 ili 3 mjeseca uz primjenu krema dva puta na dan. Edukacija roditelja o ispravnoj tehnici primjene estrogenskih i betametazonskih krema važna je ne samo za uspjeh liječenja, već i za izbjegavanje rijetkih, ali ipak mogućih nuspojava.

Ključne riječi: adhezije labija, topikalna terapija, estrogen, betametazon

Adresa za dopisivanje: Bernardica Valent Morić, dr. med.
Pedijatrijska ordinacija Doma zdravlja Zagreb-Centar
Laginjina 16
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: bernardica.valent@zg.htnet.hr

UVOD

Nalaz slijepljениh malih usnica u djevojčica koji se u literaturi označava terminima adhezije labija, labijalna aglutinacija, sinehije malih labija ili vulvarna/labijalna fuzija nerijetko dovodi do upućivanja djeteta ginekologu ili pedijatrijskom nefrologu zbog sumnje na genitalnu anomaliju. Prema dostupnim, relativno oskudnim literaturnim podatcima adhezije malih labija javljaju se u 1,8 – 3,3 % prepubertetskih djevojčica s vrhuncem učestalosti u dobi od 13-23 mjeseca (1). Mogu biti različitog intenziteta: od parcijalnih, jedva vidljivih 1-2 mm dugih adhezija koje neiskusnom ispitivaču često i promaknu, do sasvim jasno uočljivih,

ponekad i kompletnih adhezija koje mogu opstruirati urinarni tok. Kako su adhezije uglavnom asimptomatske i otkrivaju se slučajno na sistematskom pregledu, za pretpostaviti je da je njihova stvarna prevalencija mnogo veća. U takvim slučajevima s početkom puberteta dolazi do spontanog nestanka adhezija zbog pojačane endogene produkcije estrogena. U rjeđim slučajevima adhezije labija dijagnosticiraju se u sklopu obrade nekog urološkog problema: urinarne inkontinencije, postmikroiskog kapanja urina, urinarne infekcije, bakteriurije, bolnog mokrenja, poremećaja urinarnog mlaza, ponavljajuće vulvarne i/ili vaginalne infekcije ili retencije urina kod kompletne labijalne fuzije (2,3).

MEHANIZAM NASTANKA ADHEZIJA LABIJA

Uzrok nastanka labijalnih adhezija nije jasan. U retrospektivnoj studiji koja je uključivala 9070 ženske novorođenčadi Leung i sur. su pokazali da se ne radi o kongenitalnoj patologiji s obzirom da ni u jednog novorođenčeta nisu nađene adhezije labija (1). Kao mogući mehanizam njihova nastanka navodi se recidivajuća upala ili iritacija vulve pri čemu se stanjuje tanki površinski mukozni sloj nakon čega slijedi reepitelizacija i fuzija formiranjem avaskularne membra ne između labija. Tako su Šikanić Dugić i sur. uočili da kod 45 % djevojčica u razdoblju od 3 mjeseca prije dijagnosticiranja adhezija labija postoji anamnestički podatak o preboljeloj respiratornoj ili urinarnoj infekciji (4). Vrlo često upravo respiratorni uzročnici budu izolirani kod vulvovaginitisa u dječjoj populaciji, kada se obično prenose djetetovim prstima od respiratornog do urogenitalnog trakta.

Donedavno se smatralo da bi hipoestrogeno stanje u prepubertetskih djevojčica također moglo biti uzročni faktor. Međutim, jedna novija studija ukazala je kako nema statistički značajne razlike u razini estrogena u djece s labijalnim adhezijama ili bez njih (5). U drugoj studiji opisana je pojava labijalnih adhezija u 2-godišnje djevojčice s izoliranim prematurom telarhama i povišenom razinom estradiola u serumu za svoju dob (6) ukazujući na postojanje nekih drugih uzročnih faktora, a ne snižene vrijednosti estrogena u etiologiji labijalnih adhezija.

Postavljena teza da bi pojava adhezija malih labija mogla biti i posljedica spolnog zlostavljanja nije potvrđena. U studiji koja je uključivala djevojčice u dobi od 3 do 8 g. uspoređivan je izgled genitalija 192 djevojčice s anamnezom spolnog zlostavljanja koja je uključivala i penetraciju s izgledom genitalija 200 djevojčica iste dobi bez podatka o prethodnom zlostavljanju. Uz ostale elemente analizirana je i učestalost pojavnosti labijalnih adhezija pa je zaključeno kako nema statistički značajne razlike u njihovoj učestalosti između navedenih dviju skupina (7).

LIJEČENJE ADHEZIJA MALIH LABIJA

Pristup liječenju labijalnih adhezija ovisi o stupnju aglutinacije malih labija. U asimptomatskim slučajevima s adhezijama dužine 2-3 milimetra može se pričekati i spontana rezolucija, no potrebno je periodičko praćenje kako bi se moglo terapijski intervensirati u slučaju moguće progresije adhezija. Veoma važna preventivna mjera je održavanje adekvatne higijene urogenitalne regije. Kad su adhezije opsežnije, simptomatske ili u slučaju kompletne labijalne fuzije

potrebno je provesti liječenje. Ono može biti lokalno medikamentno ili kirurško.

MEDIKAMENTNO LIJEČENJE

Medikamentno se liječenje klasično provodi estrogen-skim kremama, a u novije vrijeme sve je više podataka o učinkovitosti betametazonskih topičkih preparata.

Preciznih, opće prihvaćenih smjernica o načinu primjene estrogenskih krema, kao i o dužini terapije, nema. Preporuke koje se nalaze u dostupnoj literaturi uglavnom se svode na preporuke temeljene na osobnom iskustvu istraživača. Tako variraju podatci o dužini liječenja, kao i oni o terapijskom uspjehu. Kada se analiziraju podatci o terapijskom uspjehu valja uzeti u obzir i opsežnost adhezija, njihovu debljinu, dob djeteta, te podatak radi li se o primoterapiji ili se liječi recidiv, jer svi ovi parametri mogu utjecati na konačan ishod liječenja. Leung i sur. navode 100 %-tni uspjeh u terapiji adhezija labija primjenom estrogenskih krema 2 puta/dan u trajanju od 1 do 3,5 mjeseci (srednja vrijednost 2,4 mjeseca) bez ponovne pojave adhezija u periodu praćenja od 3,1 mjeseca (8). U studiji Schobera i sur. srednje vrijeme trajanja estrogenske terapije bilo je 3,7 mjeseci s terapijskim uspjehom u 79 % djevojčica (9). Kada je primjenjivano vrijeme terapije bilo kraće, uspješnost liječenja bila je manja. Muram je prezentirao uspješnost terapije od svega 46,7 %, no uz primjenu kreme od svega 10-14 dana (10). Autor Yang je uočio da je za potpuni terapijski uspjeh u djece do godine dana bilo dovoljno 2-tjedno liječenje, dok je za stariju djecu trajanje primjene terapije raslo do 4 tjedna u 6-godišnjih djevojčica (11). Tebruegge (12) u preglednom članku zaključuje da je estrogenска krema učinkovit i siguran način liječenja adhezija malih labija u djevojčica, te da je za dobar terapijski uspjeh potrebna primjena kreme od minimalno 1 mjesec, ako do separacije labija ne dođe ranije. Savjetuje i nastavak primjene estrogenske kreme i duže od jednog mjeseca do postizanja potpune rezolucije, osim ako se ne javi komplikacije.

Unazad nekoliko godina sve je više radova koji potvrđuju uspješnost betametazonskih lokalnih pripravaka u liječenju labijalnih adhezija. Myers i sur. pokazali su uspješnost betametazonskog pripravka u 68 % prepupertetskih djevojčica (13) uz napomenu da je 14 od 19 djevojčica prethodno bilo neuspješno liječeno estrogenskim pripravkom. U drugoj retrospektivnoj komparativnoj studiji koja je uspoređivala estrogen-ske i betametazonske topikalne pripravke uočeno je da su bolji rezultati postignuti betametazonskim preparatom kojim je rezolucija adhezija postignuta brže uz manje nuspojava i manje recidiva (14). Međutim, u

jednoj kasnijoj studiji koja je uključivala 131 djevojčicu nije nađena nikakva razlika u rezultatima liječenja između estrogenских i betametazonских krema (15). Osim toga, učinkovitost topikalne terapije u ovoj je studiji bila bitno manja nego u prethodno objavljenim radovima. Nakon 4 tjedna liječenja terapijski uspjeh s estrogenском kremom postignut je kod samo 15,4 % djevojčica, te kod 15,6 % djevojčica kada se primjenjivala betametazonска krema. Terapijski uspjeh bio je 1,85 puta veći kada je liječenje provedeno kombiniranim terapijom estrogenom i betametazonom, ali nije bio statistički značajan.

NUSPOJAVE MEDIKAMENTNE TERAPIJE

Nuspojave estrogenске topikalne terapije uključuju povećanje dojki, vulvarnu pigmentaciju i lokalnu iritaciju s učestalošću 3-5 %, dok se vaginalno krvarenje (14) kao nuspojava opisuje samo sporadično. Sve nuspojave su reverzibilne i nestaju ubrzo nakon prekida terapije. Cleemann (18) opisuje slučaj 7-godišnje djevojčice s labijalnim adhezijama liječene estrogenskim gelom u prevelikoj količini u koje je došlo do pojave preuranjene pseudopuberteta. Stoga se naglašava potreba uporabe estrogenских krema u što manjoj količini, tj. primjena u vrlo tankom sloju samo na područje adhezija. Pritom je od velike važnosti dobra edukacija roditelja o tehniци aplikacije krema. Preporuča se na svakoj kontroli pregledati i dojke te i stupnjevanjem po Tanneru procijeniti eventualni razvoj nuspojava (19).

Kao nuspojave betametazonske terapije sporadično se opisuju vulvarni eritem i pojava nježnih pubičnih dlačica (13,14).

KIRURŠKO LIJEČENJE ADHEZIJA

Manualna separacija adhezija malih labija i kirurški zahvat obično su terapije drugog izbora. Kao prva mjera liječenja primjenjuju se u vrlo rijetkim slučajevima kompletnih labijalnih adhezija koje opstruiraju urinarni tok i dovode do retencije urina. Obično budu i terapija izbora u slučaju adhezija rezistentnih na konzervativno liječenje, te kod ponavljajućih adhezija koje s vremenom obično postaju sve deblje i rigidnije. U izoliranim slučajevima indikacija za kirurškim tretmanom adhezija bude i roditeljsko odbijanje nastavka medikamentne lokalne terapije. Kirurški zahvat u općoj anesteziji provodi se u slučaju debelih, ožiljkasto promijenjenih adhezija u starije djece. Kod blažih slučajeva dovoljna je manualna separacija lokalnim anestetikom.

RECIDIVI ADHEZIJA LABIJA

Podatci o pojavnosti recidiva nakon potpunog rješavanja labijalnih adhezija razlikuju se od studije do studije i kreću se od 0 do 11,6 % (8,10,16,17) odnosno do visokih 33,3 % (4) i 35 % (14) uz napomenu da su u studiji (4) djevojčice praćene najmanje godinu dana, a pojavnost recidiva adhezija bila je najveća nakon 3-9 mjeseci. Relativno velike razlike mogle bi biti rezultat činjenice da je razdoblje postterapijskog praćenja u studijama bilo različito (od 3 do >12 mjeseci), te je za očekivati da se pri dužem praćenju registrira i više recidiva. Leung i sur. (8) koji tijekom 3-mjesečnog praćenja nisu registrirali pojavu recidiva adhezija naglašavaju važnost održavanja adekvatne higijene urogenitalne regije sa svrhom sprječavanja pojave upale i re-adhezija. Također preporučuju da se nakon postizanja separacije labija lokalno primjenjuje vazelin najmanje mjesec dana kako bi se spriječila pojava recidiva.

U studiji (14) koja je uspoređivala učinkovitost estrogenске i betametazonske kreme uočena je manja pojavnost recidiva labijalnih adhezija nakon betametazonske terapije (15,8 %) u odnosu na estrogensku (35%). Myers (13) koji je liječio 19 djevojčica s labijalnim adhezijama betametazonском kremom, tijekom 7-mjesečnog praćenja nije registrirao pojavu recidiva.

Podatci o učestalosti recidiva adhezija malih labija nakon kirurškog liječenja razmjerno su oskudni i odnose se na iskustva s malim brojem pacijenata. Muram (10) opisuje manje recidiva nakon medikamentne terapije (estrogenске kreme) u usporedbi s manualnom separacijom ili kiruškim zahvatom. Nurzia (20) je pratilo 9 djevojčica tijekom 8,6 mjeseci nakon kirurške separacije adhezija u općoj anesteziji bez pojave recidiva. Slične rezultate opisuje i Watanabe nakon manualne separacije (21).

ZAKLJUČAK

Adhezije malih labija najčešće su asimptomatske, te ako se pri sistematskim pregledima ne pregledava i spolovilo, često ostaju nedijagnosticirane. Pristup liječenju ovisi o stupnju aglutanacije labija i postojanju simptoma. Parcijalne adhezije liječimo lokalnom primjenom estrogenске ili betametazonske kreme sa sličnom učinkovitošću. Nuspojave ove terapije su rijetke, uglavnom blage i reverzibilne. U slučaju ponavljanoj neuspjehu konzervativnog liječenja kod zadebljanih i rigidnih adhezija te kod kompletne aglutanacije koja opstruira urinarni tok i dovodi do retencije urina metoda izbora bit će manualna separacija ili kirurški zahvat u općoj anesteziji. S obzirom na tendenciju recidiviranja preporuča se postterapijsko periodičko praćenje tijekom jedne godine.

LITERATURA

1. Leung AK, Robson WL, Tay-Uyboco J. The incidence of labial fusion in children. *J Paediatr Child Health* 1993; 29: 235-6.
2. Leung A, Robson W. Labial fusion and urinary tract infection. *Child Nephrol Urol* 1992; 12: 62-4.
3. Sanfilippo JS. Vulvovaginitis. U: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, eds. *Nelson Texbook of Pediatrics*. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996, 1555.
4. Šikanić Dugić N, Pustišek N, Hiršl Hećej V, Lukić Grlić A. Sinehije labija i infekcija u prepubertetskih djevojčica. *Pediatr Croat* 2010; 54: 35-8.
5. Caglar M. Serum estradiol levels in infants with and without labial adhesions: the role of estrogen in the etiology and treatment. *Pediatr Dermat* 2007; 24: 373-5.
6. Papagianni M, Stanhope R. Labial adhesions in a girl with isolated premature telarche: the importance of estrogenization. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16: 31-2.
7. Berenson AB, Chacko MR, Wiemann CM, Mishaw CO, Friedrich WN, Grady JJ. A case-control study of anatomic changes resulting from sexual abuse. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 820-34.
8. Leung AK, Robson WL, Kao CP, Liu EK, Fong JH. Treatment of labial fusion with topical estrogen therapy. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44: 245-7.
9. Schober J, Dulabon L, Martin-Alguacil N, Kow LM, Pfaff D. Significance of topical estrogens to labial fusion and vaginal introital integrity. *J Pediatr Gynecol* 2006; 19: 337-9.
10. Muram D. Treatment of prepubertal girls with labial adhesions. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999; 12: 67-70.
11. Yang TM, William WK. Paediatric labial adhesions: Evaluation of Response to Topical Oestrogen Therapy. *Hong Kong J Gynaecol Obstet Midwifery* 2007; 7: 37-40.
12. Tebruegge M, Misra I. Is the topical application of oestrogen cream an effective intervention in girls suffering from labial adhesions? *Arch Dis Child* 2007; 92: 268-71.
13. Myers J, Sorensen C, Wisner B i sur. Betamethasone cream for the treatment of pre-pubertal labial adhesions. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006; 19: 407-11.
14. Mayoglou L, Dulabon L, Martin-Alguacil N, Pfaff D, Schober J. Success of treatment modalities for labial fusion: a retrospective evaluation of topical and surgical treatments. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009; 22: 247-50.
15. Eroglu E, Yip M, Oktar T, Kaviran SM, Mocan H. How should we treat prepubertal labial adhesions? Retrospective comparison of topical treatments: estrogen only, betamethasone only and combination estrogen and betamethasone. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011; 24: 389-91.
16. Aribarg A. Topical oestogen therapy for labial adhesions in children. *Br J Obstet Gynecol* 1975; 82: 424-5.
17. Capraro VJ, Greenberg H. Adhesions of the labia minora. A study of 50 patients. *Obstet Gynecol* 1972; 39: 65-9.
18. Cleemann L, Holm K. Precocious pseudopuberty in a seven year-old girl due to estrogen treatment of labial adhesions. *Ugeskr Laeger* 2011; 173: 1435-6.
19. Kumetz LM, Quint EH, Fisseha S, Smith YR. Estrogen treatment success in recurrent and persistent labial agglutination. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006; 19: 381-84.
20. Nurzia M, Eickhorst K, Ankem M i sur. The surgical treatment of labial adhesions in pre-pubertal girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16: 21-3.
21. Watanabe T, Matsubara S, Fujinaga Y, Asada K, Ohmaru T, Suzuki M. Manual separation followed by local cleanlines for pediatric labial adhesions. *J Obstet Gynecol Res* 2010; 36: 667-70.

SUMMARY

TREATMENT MODALITIES OF LABIAL FUSION IN PREPUBERTAL GIRLS

B. VALENT MORIĆ and T. LESAR¹

Primary Care Center – Pediatric Office Laginjina 16, and

¹Sestre milosrdnice University Hospital Center, Department of Pediatrics, Zagreb, Croatia

Labial adhesion is a thin membranous fusion of the labia minora of varying length. It is not a rare condition in prepubertal girls, but since it is often asymptomatic, it remains undiagnosed. It is usually discovered during regular check-ups or when the fusion results in post-void dripping, bacteriuria, vaginal irritation, dysuria, urinary tract infection or obstruction. The cause of labial adhesions is unclear. Chronic irritation of the vulva in combination with poor hygiene is believed to be important etiologic factors. A theory of hypoestrogenic status in prepubertal girls as a potential etiologic factor for labial adhesions is no longer widely accepted, since a recent study concluded that there was no difference in estrogen levels between children with and those without labial adhesions. Treatment options include conservative management with topical estrogen or betamethasone creams or, when indicated, manual separation or surgery. Topical estrogen and betamethasone creams are generally considered safe and effective treatment of labial adhesions, even over prolonged periods of time, with minimal if any side effects. No guidelines have been structured for the limits or duration of topical therapy, but most authors agree that optimal treatment should last from 1 to 2 or 3 months on twice-a-day regimen. Parental education concerning appropriate application technique is important not only for the success of treatment, but also to avoid the possible side effects.

Key words: labial adhesions, topical therapy, estrogen, betamethasone

VIRUS KRPELJNOG ENCEFALITISA: EPIDEMIOLOŠKA I KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOSTIKA I PREVENCIJA

TATJANA Vilibić-Čavlek, LJUBO BARBIĆ¹, NENAD PANDAK², IVA PEM-NOVOSEL³,
VLADIMIR STEVANOVIĆ¹, BERNARD KAIĆ³ i GORDANA MLINARIĆ-GALINOVIĆ

Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Odjel za virologiju; ¹Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet, Zavod za mikrobiologiju i zarazne bolesti s klinikom, Zagreb; ²Sveučilište u Osijeku, Medicinski fakultet, Opća bolnica "Dr. Josip Benčević", Odjel za infektologiju, Slavonski Brod i ³Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju, Zagreb, Hrvatska

Virus krpeljnog encefalitisa (KE) je mali, ovijeni virus koji pripada porodici *Flaviviridae*, rodu Flavivirus, serokompleksu krpeljnog encefalitisa. Postoje tri podtipa virusa KE: europski, dalekoistočni i sibirski koji se razlikuju po zemljopisnoj rasprostranjenosti, vektoru i kliničkom očitovanju infekcije u ljudi. Bolest je rasprostranjena na širokom području od srednje Europe i Skandinavskog poluotoka do Japana. Virus KE se održava endemski u tzv. prirodnim žarištima gdje obitavaju rezervoari (mali glodavci) i vektori (krpelji roda *Ixodes*). *I. ricinus* je vektor europskog podtipa, a *I. persulcatus* dalokoistočnog i sibirskog podtipa virusa. Virus se u krpeljima prenosi transstadijski i transovarijski pa oni predstavljaju i rezervoare infekcije.

Infekcija u ljudi najčešće nastaje nakon uboda zaraženog krpelja, ali je moguća i konzumacijom mlijeka i mliječnih proizvoda od zaraženih životinja. U tipičnom obliku bolest uzrokvana europskim podtipom virusa KE ima bifazičan tijek (50-77 % inficiranih). Prva je faza obilježena nespecifičnim simptomima nakon koje slijedi asimptomatsko razdoblje nakon čega se u oko 20-30 % oboljelih pojavljuju znaci infekcije središnjeg živčanog sustava (meningitis, encefalitis, mijelitis, radikulitis). Mortalitet iznosi 1-2 %. Dijagnoza se obično potvrđuje serološkim metodama (imunoenzimni test, indirektni imunofluorescentni test, neutralizacijski test redukcije plakova). U Hrvatskoj je u razdoblju od 1993. do 2013. godine prijavljeno ukupno 777 slučajeva KE. Bolest je endemska u sjeverozapadnim županijama (prosječna incidencija 3,61-6,78/100 000 stanovnika). Većina oboljelih su osobe starije od 20 godina (88 %). Najveći je broj infekcija (73 %) zabilježen u razdoblju od svibnja do srpnja.

Ključne riječi: virus krpeljnog encefalitisa, epidemiologija, klinička slika, dijagnostika, prevencija

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. Tatjana Vilibić-Čavlek, dr. med.
Odjel za virologiju
Hrvatski zavod za javno zdravstvo
Rockefellerova 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: tatjana.vilibic-cavlek@hzjz.hr

POVIJESNI PREGLED

Prvi opisi krpeljnog encefalitisa (KE) potječu iz 18. stoljeća u crkvenim zapisima na Aalandskom otočju u Finskoj. Austrijski liječnik Schneider je 1931. godine opisao epidemije akutnog seroznog meningitisa s redovitim sezonskim pojavljivanjem (1). Virus KE je prvi puta izolirao Lev Zilber 1937. godine u Rusiji iz krpelja *Ixodes (I.) persulcatus*, a bolest je nazvana "ruski proljetno-ljetni encefalitis" (2). U srednjoj je Evropi virus izoliran 1948. godine iz oboljele osobe na području

Čehoslovačke (3), a nedugo zatim iz krpelja *I. ricinus* (4). Retrogradni su podatci pokazali opise slične bolesti i u brojnim drugim europskim državama nekoliko desetljeća prije prve izolacije virusa. U Čehoslovačkoj je ova bolest bila poznata kao "epidemijski encefalitis". Nedugo nakon detekcije u Čehoslovačkoj, virus KE je izoliran na širokom području Euroazije (1952. godine u Mađarskoj, 1954. godine u Poljskoj i Bugarskoj, 1955. godine u Austriji, 1959. godine u Rumunjskoj, 1960. godine u Njemačkoj, a istodobno i na području Finske i Švedske te sjeverne Kine i Japana) (4).

GRAĐA I BIOLOŠKE OSOBITOSTI VIRUSA KRPELJNOG ENCEFALITISA

Virus KE je mali (40-60 nm), kuglasti, ovijeni virus koji pripada porodici *Flaviviridae*, rodu *Flavivirus*, serokompleksu krpeljnog encefalitisa. Genom čini jednolančana pozitivna (+) RNK koja kodira tri strukturna proteina: protein nukleokapside (C), glikoprotein ovojnice (E) i membranski protein (M) te sedam nestrukturnih proteina: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5 (5). Glikoprotein E odgovoran je za adsorpciju virusa na stanicu domaćina te fuziju virusne ovojnica sa staničnom membranom tijekom procesa umnožavanja. Nadalje, E protein izaziva tvorbu neutralizacijskih protutijela koja imaju zaštitnu ulogu (6), a čini se da istu ulogu imaju i protutijela stvorena na NS1 protein (7).

Na temelju filogenetske analize dokazana su tri podtipa virusa KE: europski, dalekoistočni i sibirski podtip koji se međusobno razlikuju 3,6-5,6 % u slijedu nukleotida (8). Analize nukleotidnih sekvenci različitih izolata pokazale su da europski podtip virusa KE ne pokazuje značajne antigene varijacije za razliku od dalekoistočnog i sibirskog podtipa u kojih je dokazana genetska heterogenost (9). Kod sibirskog su podtipa opisane dvije genetičke linije: "sibirska" koja uključuje sojeve izolirane na području Sibira i "baltička" koja uključuje sojeve s područja oko Baltičkog mora, Estonije, Latvije i Finske (10). U novije su vrijeme izolirane varijante virusa na području Irkutska, istočnog Sibira, Rusije i Mongolije koje ne pripadaju niti jednom podtipu (11).

Umnožavanje virusa odvija se u citoplazmi inficiranih stanica. Nakon vezanja glikoproteina E za stanični receptor, virus u stanicu ulazi endocitozom. Niski pH u endosому uzrokuje konformacijske promjene E proteina, nakon čega dolazi do fuzije virusne ovojnice s membranom endosoma i otpuštanja RNK u citoplazmu. Genom djeluje kao mRNK i prevodi se u poliprotein. Zatim se sintetizira negativan (-) lanac RNK, koji služi kao kalup za sintezu pozitivnog (+) lanca genoma. Novosintetizirana genomska RNK spaja se s proteinom kapside i tvori nukleokapsidu. Virus dobiva ovojnici pupanjem kroz citoplasmatske vakuole, a iz stanice se oslobađa egzocitozom ili lizom (5).

Virus KE razlikuje se od ostalih članova roda prema otpornosti na kiselu sredinu (u želučanom soku infektivnost ostaje očuvana do 2 sata) zbog čega je moguća infekcija mlijekom zaraženih životinja. Virus je infektivan u mlijeku pri 4°C dva tjedna, a u maslacu 60 dana. Grijanjem mlijeka titar virusa se smanjuje, ali tek pasterizacija učinkovito inaktivira virus (12).

PRIRODNI CIKLUS VIRUSA KRPELJNOG ENCEFALITISA

U prirodnom ciklusu prijenosa virus KE se održava zahvaljujući trajno inficiranim vektorima i rezervoariima između kojih se, tijekom hranjenja krpelja, uzročnik može prenositi u oba smjera (13). Iako je dokazano da najmanje 16 vrsta krpelja može prenositi virus KE, za održavanje virusa u prirodi značajne su dvije vrste: *I. ricinus* - vektor europskog podtipa te *I. persulcatus* - vektor dalekoistočnog i sibirskog podtipa virusa. U svom razvojnom ciklusu krpelj prolazi kroz tri oblika: larva, nimfa i odrasli oblik. Obrok krvi nužan je krpeljima u svakoj razvojnoj fazi te se hrane tri puta na različitim domaćinima. Larve i nimfe uobičajeno se hrane na malim šumskim glodavcima (miševi, voluharice), a adulti na većim divljim (jeleni, lisice) i domaćim životnjama (koze, ovce, goveda). U krpeljima se virus prenosi transstadijski i transovarijski zbog čega je moguć prijenos uzročnika na sljedeće generacije (14). Uz infekcije krpelja tijekom hranjenja na viremičnim životnjama dokazan je i prijenos virusa između inficiranih i neinficiranih krpelja tijekom istodobnog hranjenja na imunim mišolikim glodavcima u kojih nije bila detektabilna viremia (15).

Endemsko održavanje virusa omogućuju životinjski rezervoari, od kojih su najznačajniji mišoliki glodavci. U glodavaca je dokazana mogućnost vertikalnog prijenosa virusa KE transplacentno ili preko mlijeka (16). Raznolikost putova prenošenja uzročnika u prirodnom ciklusu prijenosa objašnjava endemsko pojavljivanje bolesti na određenim područjima kao i kompleksnost mjera prevencije i suzbijanja KE. Veliki broj domaćih i divljih životinja može biti inficiran virusom KE. Od domaćih životinja, klinički oblici bolesti opisuju se sporadično u pasa (17) i konja (18) u kojih je dokazana kratkotrajna niska viremia te nisu izravno izvor infekcije za ljude. Supkliničke infekcije domaćih preživača imaju znatno veće značenje za zdravlje ljudi jer se uzročnik može izlučivati mlijekom te je u posljednje vrijeme sve veći broj opisanih epidemija KE nastalih konzumacijom nepasteriziranog mlijeka i mliječnih proizvoda od inficiranih koza i goveda (19-22). Stoga je virus KE značajan uzročnik u humanoj medicini i s aspekta sigurnosti hrane. Ljudi nakon infekcije imaju nisku razinu viremije te su slučajni krajnji domaćini (23).

EPIDEMIOLOGIJA KRPELJNOG ENCEFALITISA

KE se pojavljuje endemski na širokom području od srednje Europe i Skandinavskog poluotoka do Japana. Godišnje se u svijetu bilježi 10,000-15,000 slučajeva KE, od čega ~3,000 na području Europe (24,25). U

posljednja je dva desetljeća opažen porast incidencije KE u endemskim područjima, ali i pojava sporadičnih slučajeva izvan endemskih područja. U području vrlo visokog rizika (incidencija veća od 10/100,000) spadaju Rusija, Estonija, Latvija, Litva, Češka i Slovenija (26). Visoku incidenciju KE bilježe i Njemačka, Poljska, Švicarska, Finska, Slovačka i Mađarska (4, 27, 28). Kao mogući čimbenici koji utječu na porast incidencije KE navode se klimatske promjene (progresivno globalno zatopljenje) što uzrokuje povećanje populacije rezervoara i vektora (29,30), migracije stanovništva u prigradska područja te promjene navika ljudi - češći boravak i aktivnosti u prirodi (31). Vremenske i prostorne promjene temperature, količina oborina i vlažnost zraka imaju s velikom vjerovatnošću značajan učinak na biologiju i ekologiju krpelja (32). Nadalje, pojavljuju se nova endemska žarišta. Ranija su epidemiološka istraživanja dokazala pojavnost krpelja na nadmorskim visinama do 800 m (33), dok noviji podaci na području srednje Europe i Švedske ukazuju na širenje staništa krpelja na veće nadmorske visine (do 1,500 m) (19,34,35). U Kirgistanu su endemska žarišta zabilježena čak i na visinama do 2,100 m (36). U širenju virusa na nova područja važnu ulogu imaju ptice selice koje prenose zaražene krpelje, iako one zbog niske viremije nisu značajni rezervoari bolesti (37). Premda se većina infekcija pojavljuje nakon boravka u endemskim područjima, sve se češće spominju infekcije nastale u urbanim područjima (gradskim parkovima, vrtovima), a opisane su i infekcije nastale nehotičnim unošenjem krpelja na odjeći ili na samoniklom cvijeću (38).

Austrija je jedina europska zemlja s progresivnim smanjenjem incidencije KE. Prije uvođenja nacionalne imunizacijske kampanje 1981. godine, u Austriji je godišnje bilježeno oko 600 slučajeva (33), dok je 2010. godine dijagnosticirano svega 58 slučajeva KE (39).

Za infekciju virusom KE karakteristična je sezonska pojavnost, vezana uz aktivnost vektora. U središnjoj Europi, vrijeme maksimalne aktivnosti krpelja *I. ricinus* je tijekom travnja i svibnja te ponovno u rujnu i listopadu (40), dok je *I. persulcatus* najaktivniji od kraja travnja do početka lipnja. Pojedina europska endemska žarišta, kao npr. sjeverna Europa, ali i neke zemlje srednje Europe kao Njemačka, Češka i Poljska, bilježe samo jedan godišnji maksimum pojave KE tijekom ljetnih mjeseci (srpanj-kolovoza) (41). Češće obolijevaju osobe iz seoskih sredina, šumski radnici, lovci, vojnici i ostali koji posjećuju prirodna žarišta (izletnici) (4,42). Prevalencija inficiranih krpelja *I. ricinus*, ovisno o zemljopisnom području iznosi od 0,1-5 %, a krpelja *I. persulcatus* u pojedinim dijelovima Rusije i do 40 % (12).

EPIDEMIOLOGIJA KRPELJNOG ENCEFALITISA U HRVATSKOJ

U Hrvatskoj je KE prvi puta opisan 1953. godine u okolini Križevaca (Stara Ves) (43). Uz panonsko žarište nakon 1961. godine dokazana su i druga žarišta u kontinentalnoj Hrvatskoj (Bjelovar, Pakrac, Koprivnica, Karlovac, Varaždin) kao i nekoliko manjih mediterranskih žarišta u okolini Zadra, Pule i zaseoku Nadsela na otoku Braču. Prvi klinički slučajevi u blizini Zagreba opisani su 1968. godine na Medvednici (44), a 1991. godine je dokazano novo žarište KE u Gorskom kotaru (45).

Seroprevalencija KE u ljudi i životinja na području Hrvatske prati se od pojave prvih kliničkih slučajeva. U razdoblju od 1961. do 1964. godine, Stara Ves je i dalje bila aktivno žarište KE na što ukazuje visok stupanj prokuženosti ljudi (32,14 %) i životinja (konji 86,96 %; krave 53,73 %) (46). Na istom su području 1972. godine neutralizacijska protutijela dokazana u 47,50 % humanih i 59,49 % životinjskih seruma (47). U razdoblju od 1962. do 1977. godine u žarištu na području Nadsela, seropozitivitet u ljudi iznosio je 22,43 %, a u ovaca 56,09 % (48). Nadalje, metodom reakcije vezanja komplementa i inhibicijom hemaglutinacije specifična protutijela za KE dokazana su 1976. godine u 10-33 % stanovnika sjeverozapadne Hrvatske, 2,9 % stanovnika istočne te 0,8 % stanovnika sjeverne Hrvatske (49). Seroprevalencija KE ispitivana je i na području srednje Dalmacije (Zadar, okolica Splita, otok Brač) gdje je 1980. godine seropozitivno bilo 2,41 % ispitanika. Seropozitivne su osobe (2,63 %) dokazane i na području južne Dalmacije, od Slanog do Čilipa (50). U istraživanjima provedenim 1998-1999. godine protutijela na virus KE nađena su u 1,17 % stanovnika Hvara te 1,41 % stanovnika Mljeta (51). U Međimurskoj je županiji je 1997. godine seroprevalencija iznosiла 3 %, a 2007. godine na istom području 16 % (52). Seroepidemiološko istraživanje provedeno u šumskih radnika u hrvatskoj srednjoj Posavini pokazalo je seroprevalenciju od 4,41 % (53).

Prisustvo virusa KE dokazano je i u krpeljima. Iz krpelja sakupljenih u prirodnim žarištima u sjeverozapadnim (okolica Križevaca, Medvednica) i istočnim (okolica Vinkovaca, Donjeg Miholjca) dijelovima Hrvatske, stopa zaraženosti je 1976. godine iznosila 3,8 % odnosno 0,5 % (54). U nedavno objavljenom istraživanju, identifikacijom vrste krpelja koji su parazitirali na lisicama (*Vulpes vulpes*), dokazano je da je *I. ricinus* daleko najzastupljenija vrsta krpelja u kontinentalnoj Hrvatskoj što potvrđuje epidemiološku osnovu za endemsko pojavljivanje KE na tom području. U istom je istraživanju opisan dokaz virusa KE u 7 skupnih uzoraka krpelja uzorkovanih s lisica na području Varaždinske i Zagrebačke županije te u slezeni dva jele-

na (*Cervus elaphus*) s područja Osječko-baranjske te Vukovarsko-srijemske županije (55). Prevalencija virusa u uzorcima krpelja podjednaka je ili nešto viša u odnosu na druga endemska područja Europe (25). Filogenetska je analiza pokazala da svi detektirani virusi pripadaju europskom podtipu virusa KE te da su genetski vrlo srođni što ponovno potvrđuje endemsку pojavu bolesti na području kontinentalne Hrvatske (55).

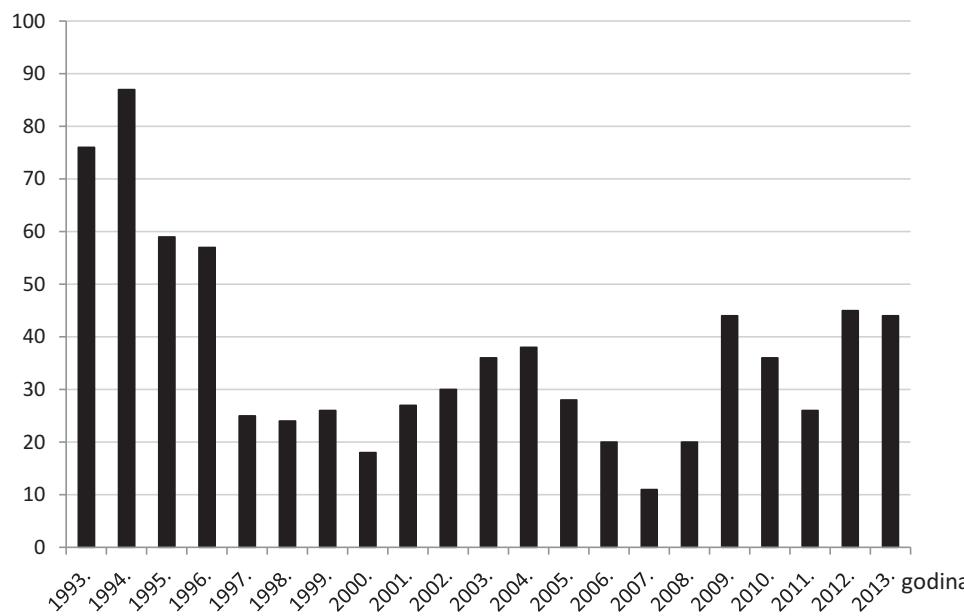
Prema podatcima Referentnog centra za epidemiologiju Ministarstva zdravlja pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, u Hrvatskoj je u razdoblju od 1993-2013. godine prijavljeno ukupno 777 oboljelih od KE, u rasponu od 11 do 87 godišnje (incidencija 0,20-1,90/100,000 stanovnika) (sl. 1). Najviša je incidencija KE zabilježena u sjeverozapadnim hrvatskim županijama (Koprivničko-križevačka, Bjelovarsko-bilogorska, Krapinsko-zagorska te Međimurska županija). Među oboljelima najmanji je udio djece predškolske dobi (2 %), djeca školske dobi i adolescenti čine 10 % oboljelih, nakon čega se opaža porast te je 88 % oboljelih u dobi starijoj od 20 godina. Prosječna je dobno specifična incidencija najviša u dobi 50-59 (1,42/100,000) te 30-39 godina (1,01/100,000). Većina infekcija (73 %) zabilježena je u razdoblju od svibnja do srpnja (56, 57).

PATOGENEZA I PATOLOŠKE PROMJENE UZROKOVANE VIRUSOM KRPELJNOG ENCEFALITISA

Neuropatogenost virusa KE detaljno je istražena u životinja. Divlji sojevi virusa KE letalni su za miševe nakon intrakranijske ili periferne inokulacije. Jedna od značajki virusa KE je sposobnost izazivanja perzistente infekcije na što upućuju degenerativne promjene u središnjem živčanom sustavu (SŽS). Intracerebralna ili intraspinalna inokulacija virusa u majmuna dovodi do razvoja encefalitisa, dok nakon supkutane inokulacije dolazi do viremije i serokonverzije, ali bez vidljivih znakova bolesti (58).

Infekcija u ljudi većinom nastaje tijekom uzimanja obroka krvi zaraženog krpelja, ali i konzumacijom nepasteriziranog mlijeka i mliječnih proizvoda od zaraženih životinja. Te su infekcije obično blaže s bifazičnim tijekom (19,21). Nadalje, opisano je nekoliko slučajeva laboratorijske infekcije nakon uboda kontaminiranim iglom (59) te inhalacijom infektivnog aerosola (60).

Svi razvojni oblici krpelja mogu prenositi virus. U čak ~30 % zaraženih ubod krpelja ostaje nezapažen. Virus KE se najprije umnaža na mjestu ulaska u organizam (Langerhansove stanice kože), a potom u regionalnim limfnim čvorovima nakon čega dolazi do viremije koja traje nekoliko dana. Hematogenim širenjem virus dolazi u retikuloendotelni sustav (slezena, jetra, koštana srž) gdje se nastavlja daljnje umnožavanje. Za vrijeme viremije virus KE prelazi krvno-moždanu barijeru i ulazi u SŽS. Primarno mjesto infekcije su neuronii, no stanični receptori kao i točan način ulaska u SŽS još uvijek nisu potpuno razjašnjeni. Dokazani su različiti receptorji na stanicama kralježnjaka *in vitro*,



SL. 1. Broj prijavljenih slučajeva krpeljnog encefalitisa u Hrvatskoj u razdoblju 1993. do 2013. godine

kao npr. lamininski receptor na humanim embrionalnim stanicama te glikozaminoglikani (heparansulfat) (5). Mogući mehanizmi prijenosa virusa u SŽS su: a) putem neurona nakon infekcije perifernih živaca; b) infekcijom olfaktornih neurona; c) infekcijom endotela kapilara te transcitozom u moždani parenhim; d) difuzijom iz kapilarnih endotelnih stanica kroz pojačano propusnu krvno-moždanu barijeru (58).

Najznačajnije patološke promjene kod KE uključuju edem i hiperemiju moždanog tkiva te difuzne mikroskopske lezije u gotovo svim dijelovima SŽS-a, posebno u meduli oblongati, ponsu, cerebelumu, moždanom deblu, bazalnim ganglijima, talamusu i kralježničnoj moždini. Lezije se nalaze u sivoj tvari i karakterizira ih perivaskularna infiltracija limfocita, nakupljanje stanica glije, nekroza neurona i neuronofagija. Promjenama su osobito zahvaćene Purkinjeove stanice maloga mozga te stanice prednjih rogova kralježnične moždine (61).

KLINIČKA SLIKA KRPELJNOG ENCEFALITISA

Bolest u čovjeka obično nastaje 7-14 dana nakon uboda krpelja, no inkubacija može iznositi od jednog do 28 dana. Seroepidemiološke studije pokazale su da u endemskim područjima 70-95 % humanih infekcija prolazi asimptomatski. Kod trećine zaraženih infekcija se očituje kao nespecifična febrilna bolest, s potpunim oporavkom. Pojedini podtipovi virusa KE pokazuju afinitet za određene dijelove SŽS-a što rezultira različitom kliničkom slikom (62). Učestalost pojedinih kliničkih oblika prikazana je u tablici 1 (26, 40, 63).

Tablica 1.

Klinička obilježja infekcije virusom krpeljnog encefalitisa (26,40,63)

Obilježje	Europski podtip	Dalekoistočni podtip	Sibirski podtip
Tijek bolesti	Bifazičan (50-77 %)	Monofazičan (~90 %)	Monofazičan (~80 %)
Učestalost kliničkih oblika			
Febrilna bolest	~70 %	14-16 %	40 %
Meningitis	20-30 % ^a	26 %	47 %
Encefalitis	20-30 % ^a	31-64 %	5 %
Trajne neurološke posljedice	20 %	60 %	20 % ^b
Mortalitet	1-2 %	20 % (5-35 %)	2-3 %

^a20-30 % oboljelih razvija infekciju središnjeg živčanog sustava; ^bu ~1,7 % zaraženih bolest prelazi u kronični oblik

U tipičnom obliku bolest uzrokovana europskim podtipom virusa KE ima bifazičan tijek (50-77 % zaraženih). U ostalih bolesnika prva faza izostaje te bolest započinje neurološkim simptomima. Prva faza bolesti

traje 1-8 dana i rezultat je viremije koja se pojavljuje nakon umnožavanja virusa na mjestu inokulacije. Tijekom ove faze bolesti bolesnici se tuže na nespecifične simptome uobičajene za akutne infektivne bolesti: umjereno poviseno tjelesnu temperaturu, bolove u mišićima, kostima i zglobovima te glavobolju. Nakon toga nastupa asimptomatsko razdoblje koje traje 2-10 dana nakon kojeg se u 20-30 % inficiranih pojavljuje druga faza bolesti obilježena naglim početkom s visokom temperaturom i znacima upale SŽS-a (meningitis, encefalitis, mijelitis, radikulitis), a rezultat je prodora virusa u SŽS (64, 65). Obično se u mlađih osoba razvijaju blaži oblici bolesti, dok se u bolesnika starijih od 60 godina mogu javiti teže kliničke slike meningo-encefalitisa/mijelitisa. Mortalitet iznosi 1-2 %, dok oko 20 % oboljelih ima blaže neuropsihijatrijske posljedice. Rekonvalescencija je obično produžena, obilježena glavoboljom i klonulošću (26).

Infekcija uzrokovana dalekoistočnim podtipom virusa KE obično ima monofazičan tijek. Klinička slika je teža nego kod europskog podtipa, često s encefalitičkim simptomima i višom smrtnošću (5-35 %). U 30-60 % preživjelih zaostaju trajne neurološke posljedice (mluhava paraliza ramenog pojasa i ruku, epilepsija) (65).

Kronična infekcija virusom KE opisana je u bolesnika zaraženih sibirskim podtipom virusa na području Sibira i ruskog Dalekog Istoka, kod kojih je virus izoliran i 10 godina nakon uboda krpelja (39). Smrtnost kod sibirskog podtipa virusa KE iznosi oko 2-3 % (66,67).

KLINIČKI OBLICI

Infekcija virusom KE može se očitovati kao blaga ili umjereno teška nespecifična febrilna bolest s potpunim oporavkom. Nešto rjeđe se manifestira kao subakutni meningoencefalitis s gotovo potpunim oporavkom ili umjerenim rezidualnim tegobama koje su prisutne duže vrijeme i koje postupno prestaju, a može se razviti i encefalitis ili encefalomijelitis s teškim i trajnim neurološkim posljedicama pa i smrću. Najrjeđe infekcija može imati kronični tijek s polaganim, ali stalnim pogoršanjima što rezultira nastankom trajnih oštećenja ili bolest ima smrtni ishod (68).

Febrilni se oblik bolesti ("febrilna glavobolja") pojavljuje u trećine oboljelih. Karakteriziran je visokom temperaturom do 39°C, jakom glavoboljom, ali bez neuroloških znakova te uz uredan nalaz u cerebrospinalnom likvoru (CSL). Kod ovog kliničkog oblika dolazi do potpunog oporavka.

Meningitis je praćen visokom temperaturom, glavoboljom, općom slabošću, mučninom povraćanjem

te vrtoglavicom. Oporavak je postupan tijekom 7-14 dana.

Meningoencefalitis se javlja rijede. Očituje se različitim stupnjevima poremećaja svijesti, nemirom, hiperkinizijom, tremorom, hemiparezom/hemiplegijom i epilepsijom. Karakterističan znak infekcije virusom KE je ataksija (68).

Meningoencefalomijelitis je najteži oblik bolesti koji se očituje parezama, obično 5-10 dana nakon razdoblja remisije. Pojavi pareza prethode jaki bolovi u ekstremitetima. Gornji ekstremiteti su zahvaćeni češće od donjih. Tijek bolesti je težak, a oporavak dugotrajan s trajnim oštećenjima u velikom broju oboljelih. U slučaju zahvaćanja produžene moždine i moždanog debla prognoza je vrlo loša sa smrtnim ishodom unutar 5-10 dana. U rijetkim se slučajevima mijelitis može pojaviti kao samostalna bolest.

Za poliradikulitis su karakteristična oštećenja perifernih živaca. Tijek bolesti je bifazičan. Žarišni neurološki ispadi pojavljuju se tijekom druge faze, no oporavak je obično potpun (40).

Postoje i pojedinačna izvješća o rijetkim kliničkim manifestacijama KE izvan SŽS-a kao što su hepatitis, pankreatitis i miokarditis (69).

Kronična infekcija virusom KE opisana je samo kod sibirskog podtipa virusa. Postoje dva oblika kronične infekcije. Prvi se oblik često definira kao dugotrajne posljedice nekog od akutnih oblika KE kod kojih dolazi do postupnog pogoršanja simptoma tijekom više mjeseci ili čak godina. Međutim, kronični oblik KE može početi i bez tipičnih simptoma akutne infekcije. U mnogim slučajevima dolazi do postupnog razvoja neuroloških simptoma nakon uboda zaraženog krpelja, ponekad i tijekom više godina (40).

LABORATORIJSKI NALAZI

U prvoj je fazi bolesti, u 10-20 % bolesnika prisutna neutropenija, trombocitopenija te povišene vrijednosti aminotransferaza. U drugoj se fazi u oko 75 % bolesnika nalazi leukocitoza u perifernoj krvi. Istodobno su u oko 80 % bolesnika nađene povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina dok je ubrzana sedimentacija eritrocita (SE) nađena u više od 90 % bolesnika (70).

U CSL-u se nalazi pleocitoza koja u vrlo ranom stadiju bolesti može izostati. U početku bolesti, broj stanica može iznositi i do $1000/\text{mm}^3$ uz predominaciju polimorfonukleara što se može pogrešno protumačiti kao bakterijska infekcija. Ipak, u većine je bolesnika broj

stanica obično ispod $500/\text{mm}^3$ uz predominaciju mononukleara. Biokemijske analize pokazuju da su vrijednosti glukoze i laktata u CSL-u najčešće u granicama referentnih vrijednosti, dok su vrijednosti proteina umjereno povišene. Brojna su istraživanja pokazala da rezultati laboratorijskih testova ne koreliraju s prognozom KE (70).

ELEKTROENCEFALOGRAFSKI I NEURORADIOLOŠKI NALAZI

Nalaz elektroencefalograma (EEG) u akutnoj fazi bolesti u većine bolesnika (77 %) pokazuje difuzno usporenu aktivnost te spore žarišne disritmije (71). Kompjuteriziranom tomografijom (CT) mozga se rijetko mogu naći hipodenzne neoštrot ograničene zone u zahvaćenim područjima dok je nalaz magnetske rezonancije (MR) mozga uredan u većine oboljelih. U istraživanju provedenom u Njemačkoj u skupini od 656 bolesnika s KE, patološki nalaz MR nađen je u 17,5 % bolesnika (71). Najčešće promjene na MR su zone povišenog signala koje mogu biti uni- ili bilateralne, fokalne ili difuzne i lokalizirane su uglavnom u području talamus. Diferencijalno-dijagnostički treba isključiti demijelinizirajuće bolesti SŽS-a (72).

KLINIČKA SLIKA I LABORATORIJSKI NALAZI KRPELJNOG ENCEFALITISA U DJECE

U djece i adolescenata bolest je obično blažeg kliničkog tijeka, a težina bolesti kao i rizik trajnih posljedica rastu s dobi (66). Sklonost težem tijeku pokazuju djeца starija od 7 godina (73). Bolest se u oko 70 % oboljelih očituje kao meningitis s jakom glavoboljom i kočenjem šije (74). U manjem se postotku razvija meningoencefalitis s poremećajima svijesti od blage apatije do somnolencije uz ataksiju, tremor, hemiparezu, ležije kranijalnih i spinalnih živaca te epilepsiju (74, 75).

U rijedim su slučajevima teška klinička slika i postencefalitički sindrom opisani i u djece (73,76). Od laboratorijskih se nalaza u oko 70 % djece oboljele od KE nalaze povišene vrijednosti CRP-a, leukocitoza te ubrzana SE. U gotovo sve djece se u početnom stadiju bolesti u CSL-u detektira pleocitoza s predominacijom neutrofila što može biti značajan diferencijalno-dijagnostički problem (74). Nadalje, dječa oboljela od KE češće imaju leukocitozu periferne krvi i abnormalan EEG nalaz (75).

PROGNOZA

Prognoza u bolesnika oboljelih od KE s kliničkom slikom meningitisa općenito je dobra. Postencefalitički sindrom dokazan je u 35-50 % bolesnika s encefalitom. Najčešće opisane prolazne neurološke posljedice su nemogućnost koncentracije, smetnje pamćenja, poremećaji vida te emocionalne smetnje (razdražljivost). Od ostalih simptoma često su prisutni glavobolja i disfazija, a nerijetko se u tih bolesnika pronalaze oštećenja slухa, tremor, poremećaj ravnoteže i nesigurnost u hodu. Od dugotrajnih posljedica (trajanje duže od godine dana) najčešće su zabilježeni ataksija, tremor te smetnje pamćenja (63). Mijelitis je obično udružen s encefalitom moždanog debla i ima najlošiju prognozu. U 10-godišnjoj studiji praćenja bolesnika s mijelitičkim oblikom bolesti, 30 % bolesnika je završilo fatalno, dok su u 51 % zabilježene trajne posljedice (77).

DIJAGNOSTIKA VIRUSA KRPELJNOG ENCEFALITISA

Osnovne značajke metoda koje se koriste u dijagnostici virusa KE prikazane su u tablici 2 (78). Za vrijeme akutne febrilne faze virus se može izolirati iz krvi bolesnika inokulacijom u mišu sisančad ili stanične kulture. Također se molekularnim metodama (reverzna transkriptaza-lančana reakcija polimeraze; RT-PCR) može dokazati virusna RNK (79). Pomoću RT-PCR moguće je razlikovati podtip virusa, što je osobito važno u područjima gdje cirkulira više podtipova (80). Međutim, ove se metode rijetko koriste u rutinskoj dijagnostici budući da se bolesnici obično javljaju liječniku tek kada se pojave znaci infekcije SŽS-a, a tada virus više nije prisutan u krvi. Stoga se dijagnostika KE obično provodi serološkim metodama. Protutijela u serumu i likvoru su obično detektabilna pri pojavi neuroloških simptoma (81). Najčešće se koriste imunoenzimni test (ELISA) ili indirektni imunofluorescentni test (IFA) kojima se određuju IgM i IgG protutijela (82). U testu inhibicije hemaglutinacije određuju se ukupna protutijela te je za potvrdu dijagnoze potrebno dokazati dinamiku titra protutijela. Zbog mogućih križnih reakcija s drugim flavivirusima (virus Zapadnog Nila, virus dengue, Usutu virus, virus žute groznice i dr.), za potvrdu infekcije virusom KE koriste se neutralizacijski testovi (neutralizacijski test redukcije plakova, brzi test inhibicije fluorescenčnih žarišta) (83). Za izvođenje ovih testova potrebna je razina biosigurnosti trećeg stupnja te se oni obično rabe samo u referentnim laboratorijima. IgM protutijela prisutna su najmanje šest tjedana, ali mogu perzi-

stirati do 10 mjeseci nakon infekcije ili čak dulje. IgG protutijela dosežu maksimalne vrijednosti u rekonvalescenciji i perzistiraju doživotno (81).

Tablica 2.
Osnovne značajke metoda koje se primjenjuju u dijagnostici virusa krpeljnog encefalitisa (78)

Metoda	Trajanje testa	Osjetljivost	Specifičnost
Izravna dijagnostika			
Izolacija virusa	1 - 7 dana	Visoka	Visoka
RT-PCR ^a	2 - 4 sata	Visoka (~200 virusnih kopija/mL)	Visoka
Elektronska mikroskopija	30 min	Niska ($\geq 10^6$ virusnih čestica/mL)	Visoka
Neizravna dijagnostika			
ELISA ^b	3 - 4 sata	Visoka	Niska
IFA ^c	2 - 4 sata	Umjerena	Umjerena
IH ^d	2 - 4 sata	Niska	Umjerena
Neutralizacijski testovi	4 - 7 dana	Umjerena	Visoka

^aRT-PCR = reverzna-transkriptaza lančana reakcija polimeraze; ^bELISA = imunoenzimni test; ^cIFA = neizravni imunofluorescentni test;

^dIH = test inhibicije hemaglutinacije

Kao dodatna metoda za potvrdu primarne infekcije virusom KE koristi se i određivanje aviditeta IgG protutijela. Ova je metoda osobito korisna za razlikovanje akutne/nedavne infekcije u slučajevima duge perzistencije IgM protutijela. U početku infekcije nastaju IgG protutijela niskog aviditeta (niskog afiniteta za antigen) koja sazrijevanjem imunološkog odgovora poprimaju visoki aviditet (84).

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA KRPELJNOG ENCEFALITISA

Kako bi se utvrdila točna učestalost i javnozdravstveno značenje KE, Europski centar za kontrolu bolesti (engl. European Centre for Disease Control) je 2011. godine predložio zajedničke kriterije za definiranje i dijagnozu KE. Prema ovim preporukama bolesnik ima KE ako ispunjava: a) kliničke kriterije - simptomi upale SŽS-a (meningitis, meningo-encefalitis, encefalomijelitis, encefaloradikulitis); b) epidemiološke kriterije (izloženost istom izvoru hrane - nepasteriziranim mlječnim proizvodima kao i potvrđeni slučaj KE tijekom epidemije, moguća izloženost "krpeljima u endemskom području" ili "boravak u endemskom području"); c) laboratorijske kriterije - za vjerojatan slučaj (detekcija specifičnih IgM virus KE u serumu), za potvrđen slučaj (detekcija specifičnih IgM i IgG protutijela u serumu, detekcija IgM ili IgM i IgG protutijela

u CSL-u, serokonverzija ili značajan porast specifičnih protutijela u parnim uzorcima seruma, detekcija virusne RNA u kliničkim uzorcima, izolacija virusa KE iz kliničkih uzoraka). Slučaj se klasificira kao: a) vjerojatan ako ispunjava kliničke kriterije te laboratorijske kriterije za vjerojatan slučaj ili ako ispunjava kliničke kriterije uz epidemiološke kriterije; b) potvrđen ukoliko ispunjava kliničke kriterije te jedan od laboratorijskih kriterija za potvrdu infekcije (85).

U diferencijalnoj dijagnozi KE treba uzeti u obzir razine virusne, bakterijske i parazitarne infekcije (tablica 3) (86).

Tablica 3.
Diferencijalna dijagnoza krpeljnog encefalitisa (86)

Uzročnik	Klinički oblik bolesti	
	"Febrilna glavobolja"	"Febrilna glavobolja", meningitis, meningoencefalitis, encefalomijelitis
Virusi	Epstein-Barrov virus, virus influence, virusi parainfluence	Echovirusi, cocksackie virusi, poliovirus, virus parotitisa, virus limfocitnog korimeningitisa, adenovirusi, herpes simpleks virus, citomegalovirus, virus Zapadnog Nila, virus japanskog encefalitisa, virus dengue
Bakterije	<i>Legionella spp.</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Spirohete	<i>Borrelia recurrentis</i>	<i>Treponema pallidum</i> , <i>Leptospira spp.</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i>
Koksijela, rikecije i erlihije	<i>Anaplasma phagocytophiliuum</i>	<i>Coxiella burnetii</i> , <i>Rickettsia</i> spp. (skupina pjegavih groznic), <i>Ehrlichia chaffeensis</i>
Gjive		<i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>
Paraziti	<i>Babesia spp.</i>	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Trichinella spiralis</i> , <i>Taenia solium</i> (cisticerkoza)
Ostali uzročnici	<i>Francisella tularensis</i> , <i>Brucella spp.</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

KOINFEKCIJA VIRUSOM KRPELJNOG ENCEFALITISA I DRUGIM UZROČNICIMA KOJE PRENOSE KRPELJI

Krpelj *I. ricinus* može biti vektor za više uzročnika, npr. uz virus KE i neke bakterije kao što su *Borrelia (B.) burgdorferi*, *Anaplasma (A.) phagocytophylum* te *Babesia* spp. zbog čega može doći do koinfekcije (87). Koinfekcije su značajan klinički i epidemiološki pro-

blem budući da se terapija pojedinačnih infekcija razlikuje. Neki radovi ukazuju da koinfekcija utječe na klinički tijek bolesti koji je teži s duljim oporavkom i nepovoljnijim ishodom (88). U nedavno objavljenom istraživanju provedenom u Poljskoj nađena je nešto viša, ali ne značajna razlika u učestalosti pojedinih simptoma (kočenje šije, mučnina, vrtoglavica, bolovi u mišićima) u bolesnika kod kojih je dokazana koinfekcija virusom KE i *B. burgdorferi*, *A. phagocytophylum* ili *Babesia* spp. u odnosu na bolesnike inficirane samo virusom KE (89).

PREVENCIJA KRPELJNOG ENCEFALITISA

Uz opće preventivne mjere, specifična prevencija uključuje aktivnu imunizaciju. Zbog antigene sličnosti podtipova virusa KE, cjepivo protiv europskog podtipa pruža zaštitu i od dalekoistočnog i sibirskog podtipa virusa (90).

Od općih preventivnih mjeru valja spomenuti kretanje obilježenim i očišćenim stazama u endemskim žarištima radi smanjenja kontakta s grmljem, nošenje odjeće dugih rukava i nogavica radi zaštite kože od izravnog kontakta s krpeljima, nošenje odjeće svjetlih boja radi lakšeg uočavanja krpelja na odjeći, nanošenje repelenta na otkrivenu kožu i odjeću te pažljiv pregled tijela nakon boravka u prirodi radi ranog uočavanja i odstranjivanja krpelja. Ako se uoči da se krpelj već učvrstio u koži, potrebno ga je odmah cijelog skinuti, s obzirom da vjerojatnost prijenosa virusa s krpelja na čovjeka ovisi o vremenu koje krpelj provede pričvršćen. Pri skidanju krpelja, nije ga potrebno rotirati, nego ga jednostavno treba uhvatiti pincetom i lagano povlačiti u raznim smjerovima. Nije preporučljivo premazivati krpelja uljem, alkoholom niti bilo kakvim drugim sredstvima jer taj postupak pojačava izlučivanje virusa od strane krpelja, što može rezultirati unošenjem veće količine virusa u kožu čovjeka (91). S obzirom na mogućnost prijenosa virusa KE putem mlijeka i mliječnih proizvoda, od preventivnih mjer treba spomenuti i pasterizaciju mlijeka kojom se učinkovito inaktivira virus.

Specifična zaštita od krpeljnog meningoencefalitisa postiže se aktivnom imunizacijom, odnosno cijepljenjem. Primarno se cijepljenje sastoji od tri doze prema shemi 0, 1-3, 9-12 mjeseci. Smatra se da zaštita nastupa dva do tri tjedna nakon primjene druge doze. Nakon provedenog primarnog cijepljenja potrebno je docjepljivanje svakih tri do pet godina jednom dozom. Cijepljenje se preporučuje osobama koje su zbog prirode posla ili rekreativski često izložene krpeljima u endemskom žarištu.

Zbog relativno kratke inkubacije bolesti, cijepivo se ne može koristiti za postekspozicijsku zaštitu (nakon uboda krpelja, u svrhu sprječavanja bolesti kod necijepljenih osoba), a imunoglobulinji koji su se u prošlosti davali za postekspozicijsku zaštitu više se ne proizvode i nisu se pokazali sigurni u primjeni (92).

LITERATURA

1. Schneider H. Über epidemische akute "Meningitis serosa". *Wien Klin Wochenschr* 1931; 44: 350-2.
2. Zilber LA. Spring (spring-summer) epidemical tick-borne encephalitis. *Arch Biol Nauk* 1939; 56: 9-37.
3. Gallia F, Rampas J, Hollender L. Laboratory infection caused by tick-borne encephalitis virus. *Čas Lék Čes* 1949; 88: 224-9.
4. Donoso Mantke O, Schädler R, Niedrig M. A survey on cases of tick-borne encephalitis in European countries. *Euro Surveill* 2008;13(17):pii=18848.
5. Lindenbach BD, Thiel HJ, Rice CM. Flaviviridae: The viruses and their replication. U: Knipe DM, Howley PM, ur. *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007, 1101-51.
6. Leonova GN, Ternovoi VA, Pavlenko EV, Maistrovskaya OS, Protopopova EV, Loktev VB. Evaluation of vaccine Encepur Adult for induction of human neutralizing antibodies against recent Far Eastern subtype strains of tick-borne encephalitis virus. *Vaccine* 2007; 25: 895-901.
7. Barret PN, Plotkin SA, Ehrlich HJ. Tick-borne encephalitis virus vaccines. U: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, ur. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2008, 841-56.
8. Ecker M, Allison SL, Meixner T, Heinz FX. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J Gen Virol* 1999; 80:179-85.
9. Pogodina VV, Karan' LS, Koliasnikova NM i sur. Evolution of tick-borne encephalitis and a problem of evolution of its causative agent. *Vopr Virusol* 2007; 52: 16-21.
10. Golovljova I, Katargina O, Geller J, i sur. Unique signature amino acid substitution in Baltic tickborne encephalitis virus (TBEV) strains within the Siberian TBEV subtype. *Int J Med Microbiol* 2008; 298: 108-20.
11. Khasnatinov MA, Danchinova GA, Kulakova NV i sur. Genetic characteristics of the causative agent of tick-borne encephalitis in Mongolia. *Vopr Virusol* 2010; 55: 27-32.
12. Charrel RN, Attoui H, Butenko AM i sur. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 1040-55.
13. Moshkin MP, Novikov EA, Tkachev SE, Vlasov VV. Epidemiology of a tickborne viral infection: theoretical insights and practical implications for public health. *BioEssay* 2009, 31: 620-8.
14. Danielová V, Holubová J, Pejcoch M, Daniel M. Potential significance of transovarial transmission in the circulation of tick-borne encephalitis virus. *Folia Parasitol (Praha)* 2002; 49: 323-5.
15. Havlikova S, Ličkova M, Klempa B. Non-viraemic transmission of tick-borne viruses. *Acta Virol* 2013; 57: 123-9.
16. Bakhvalova VN, Potapova OF, Panova VV, Morozova OV. Vertical transmission of tick-borne encephalitis virus between generations of adapted reservoir small rodents. *Virus Res* 2009; 140: 172-8.
17. Pfeffer M, Dobler G. Tick-borne encephalitis virus in dogs-is this an issue? *Parasit Vectors* 2011; 4: 59.
18. Klaus C, Horugel U, Hoffmann B, Beer M. Tick-borne encephalitis virus (TBEV) infection in horses: Clinical and laboratory findings and epidemiological investigations. *Vet Microbiol* 2013; 163: 368-72.
19. Holzmann H, Aberle SW, Stiasny K i sur. Tick-borne encephalitis from eating goat cheese in a mountain region of Austria. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1671-3.
20. Caini S, Szomor K, Ferenczi E i sur. Tick-borne encephalitis transmitted by unpasteurised cow milk in western Hungary, September to October 2011. *Euro Surveill* 2012;17(12):pii=20128.
21. Hudopisk N, Korva M, Janet E i sur. Tick-borne encephalitis associated with consumption of raw goat milk, Slovenia, 2012. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 806-8.
22. Barbić Lj, Stevanović V, Kovač S i sur. Značaj praćenja krpeljnog meningoencefalitisa u životinja za javno zdravstvo. U: Barbić Lj, Vilibić-Čavlek T, Hadina S, ur. *Emergentni i re-emergentni flavivirusi - zajednički izazov i odgovornost humane i veterinarske medicine*. Zagreb: Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2014, 55-61.
23. European Centre for Disease Prevention and Control. Tick-borne encephalitis factsheet for health professionals. Dostupno na adresi: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/tick_borne_diseases/tick_borne_encephalitis/basic_facts/Pages/factsheet_health_professionals.aspx. Datum pristupa informaciji: 16. siječnja 2014.
24. WHO. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2011;86: 241-56.
25. Suss J. Tick-borne encephalitis 2010: epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia: an overview. *Ticks Tick Borne Dis* 2011; 2: 2-15.
26. Donoso-Mantke O, Karan LS, Růžek D. Tick-borne encephalitis virus: A general overview. U: Růžek D, ur. *Flavivirus encephalitis*. In Tech, Dostupno na adresi: http://www.intechopen.com/books/flavivirus-encephalitis/tick-borne_encephalitis-virus-a-general-overview.
27. Suss J. Tick-borne encephalitis in Europe and beyond-the epidemiological situation as of 2007. *Euro Surveill* 2008;13(26):pii=18916.
28. Borčić B. O epidemiologiji krpeljnog meningoencefalitisa. *Priroda* 1995; 85: 27-9.

29. Gray JS, Dautel H, Estrada-Peña A, Kahl O, Lindgren E. Effects of climate change on ticks and tick-borne diseases in Europe. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2009; 2009:593232.
30. Randolph SE. To what extent has climate change contributed to the recent epidemiology of tick-borne diseases? *Vet Parasitol* 2010; 167: 92-4.
31. Pandak N. Krpeljni meningoencefalitis - ima li novosti? U: Barbić Lj, Vilibić-Čavlek T, Hadžina S, ur. Emergentni i re-emergentni flavivirusi - zajednički izazov i odgovornost humane i veterinarske medicine. Zagreb: Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2014, 62-6.
32. Mišić-Majeus Lj, Zaninović K, Cmrk-Kadija V, Đaković-Rode O. Globalno zatopljenje, klimatske promjene, učinak na krpelje i krpeljom prenosive patogene. *Infektol Glasn* 2008; 28: 61-8.
33. Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine* 2003; 21: 50-5.
34. Daniel M, Danielová V, Kržíž B, Jirsa A, Nožička J. Shift of the tick *Ixodes ricinus* and tick-borne encephalitis to higher altitudes in Central Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 327-8.
35. Lukan M, Bulllova E, Petko B. Climate warming and tick-borne encephalitis, Slovakia. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 524-6.
36. Dobler G, Gniel D, Petermann R, Pfeffer M. Epidemiology and distribution of tick-borne encephalitis. *Wien Med Wochenschr* 2012; 162: 230-8.
37. Waldenström J, Lundkvist A, Falk KI, i sur. Migrating birds and tickborne encephalitis virus. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1215-8.
38. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological situation of tick-borne encephalitis in the European Union and European Free Trade Association countries. Stockholm: ECDC, 2012.
39. <http://data.euro.who.int/cisid/Default.aspx?TabID=331951>. Datum pristupa informaciji: 10. prosinca 2013.
40. Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Res* 2003; 57: 129-46.
41. Grygorczuk S, Mierzynska D, Zdrodowska A i sur. Tick-borne encephalitis in northeastern Poland in 1997-2001: a retrospective study. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 904-9.
42. Stefanoff P, Rosinska M, Samuels S, White DJ, Morse DL, Randolph SE. A national case-control study identifies human socio-economic status and activities as risk factors for tick-borne encephalitis in Poland. *PLoS One* 2012;7: e4551.
43. Vesenjak-Hirjan J. Tick-borne encephalitis in Croatia. Rad JAZU. Knjiga 372. 1976; 1-10.
44. Vesenjak-Hirjan J, Rulnjević J, Šooš E, Galinović-Weissglas M, Beus I. Appearance of tick-borne encephalitis in the mountain range Medvednica. Rad JAZU. Knjiga 372. 1976; 161-6.
45. Borčić B, Kaić B, Gardašević-Morić L, Turković B. Krpeljni meningoencefalitis u Gorskom kotaru - nove spoznaje. *Lijec Vjesn* 2001; 123: 163-4.
46. Vesenjak-Hirjan J, Egri-Hećimović E, Brudnjak Z, Vinče Šooš E. Infections with tick-borne encephalitis virus in the Panonian focus Stara Vas. Serological studies 1961-1964. Rad JAZU. Knjiga 372. 1976, 11-20.
47. Vesenjak-Hirjan J, Galinović-Weissglas M, Brudnjak Z. Infections with tick-borne encephalitis virus in Pannonian focus Stara Vas. Serological studies in 1972. Rad JAZU. Knjiga 372. 1976, 29-36.
48. Vesenjak-Hirjan J, Egri-Hećimović E, Šooš E. Infections with tick-borne encephalitis virus in Mediterranean focus Nadsela (Island of Brač). Rad JAZU. Knjiga 372. 1976, 37-40.
49. Vesenjak Hirjan J, Galinović-Weissglas M, Brudnjak Z i sur. Island of Brač - focus of arbovirus infections. U: Vesenjak-Hirjan J, ur. Arboviruses in the Mediterranean countries. Zbl Bakt (Suppl. 9) 1980, 311-7.
50. Vesenjak Hirjan J, Galinović-Weissglas M, Urlić V, i sur. Occurrence of arboviruses in the Middle and the south Adriatic (Yugoslavia). U: Vesenjak-Hirjan J (ur). Arboviruses in the Mediterranean countries. Zbl Bakt (Suppl. 9) 1980; 303-10.
51. Turković B, Brudnjak Z. Natural foci of some viral zoonoses in Croatia. *Acta Med Croatica* 1999; 53: 195-8.
52. Golubić D, Dobler G. Flavivirusi u sjeverozapadnoj Hrvatskoj. *Infektol Glasn* 2012; 32: 153-7.
53. Miletic-Medved, Đaković-Rode O, Cvetko-Krajinović L, Markotić A. Krpeljni meningoencefalitis u hrvatskoj srednjoj Posavini: seroepidemiološko ispitivanje u šumskih radnika. *Infektol Glasn* 2011; 31: 87-94.
54. Brudnjak Z, Vesenjak-Hirjan J, Šooš E. Isolation of tick-borne encephalitis virus from ticks and patients. Rad JAZU. Knjiga 372. 1976, 41-8.
55. Jemeršić L, Dežđek D, Brnić D i sur. Detection and genetic characterization of tick-borne encephalitis virus (TBEV) derived from ticks removed from red foxes (*Vulpes vulpes*) and isolated from spleen samples of red deer (*Cervus elaphus*) in Croatia. *Ticks Tick Borne Dis* 2013; 5: 7-13.
56. Pem Novosel I, Kurečić Filipović S, Gjenero Margan I, Kaić B, Erceg M, Višekruna Vučina V. Epidemiologija krpeljnog meningoencefalitisa u Hrvatskoj, 1993.- 2012. U: Knjiga sažetaka 10. hrvatskog kongresa kliničke mikrobiologije i 7. hrvatskog kongresa o infektivnim bolestima (CROCMID), Rovinj, 24-27. listopad, 2013. PO 31 (Sažetak)
57. Borčić B, Kaić B, Kralj V. Some epidemiological data on TBE and Lyme borreliosis in Croatia. Zbl Bakt 1999; 289: 540-7.
58. Růžek D, Gritsun TS, Forrester NL i sur. Mutations in the NS2B and NS3 genes affect mouse neuroinvasiveness of a Western European field strain of tick-borne encephalitis virus. *Virology* 2008; 374: 249-55.
59. Avsic-Zupanc T, Poljak M, Maticic M i sur. Laboratory acquired tick-borne meningoencephalitis: characterisation of virus strains. *Clin Diagn Virol* 1995; 4: 51-9.
60. Kollaritsch H, Krasilnikov V, Holzmann H i sur. Background Document on Vaccines and Vaccination against Tick-borne Encephalitis (TBE). Dostupno na adresi: http://www.who.int/immunization/sage/6_TBE_backgr_18_Mar_net_apr_2011.pdf. January 3, 2013.

61. Gelpi E, Preusser M, Garzuly F, Holzmann H, Heinz FX, Budka H. Visualization of Central European tick-borne encephalitis in fatal human cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 506-12.
62. Mansfield KL, Johnson N, Phipps LP, Stephenson JR, Fooks AR, Solomon T. Tick-borne encephalitis virus - a review of an emerging zoonosis. *J Gen Virol* 2009; 90: 1781-94.
63. Popponikova TV. Specific clinical and epidemiological features of tick-borne encephalitis in Western Siberia. *Int J Med Microbiol* 2006; 296: 59-62.
64. Haglund M, Günther G. Tick-borne encephalitis-pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine* 2003; 21: 11-8.
65. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet* 2008; 371: 1861-71.
66. Kaiser R. Tick-borne encephalitis. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22: 561-75.
67. Stähelin-Massik J, Zimmermann H, Gnehm HE. Tick-borne encephalitis in Swiss children 2000-2004: five-year nationwide surveillance of epidemiologic characteristics and clinical course. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 555-7.
68. Kaiser R. Tick-borne encephalitis: clinical findings and prognosis in adults. *Wien Med Wochenschr* 2012; 162: 239-43.
69. Mišić-Majerus Lj, Bujić N, Mađarić V, Avšić-Županc T. Hepatitis caused by tick-borne meningoencephalitis virus (TBEV)-a rare clinical manifestation outside the central nervous system involvement. *Acta Med Croatica* 2005; 59: 347-52.
70. Kaiser R, Holzmann H. Laboratory findings in tick-borne encephalitis-correlation with clinical outcome. *Infection* 2000; 28: 78-84.
71. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98. A prospective study of 656 patients. *Brain* 1999; 122: 2067-78.
72. Horger M, Beck R, Fenchel M i sur. Imaging findings in tick-borne encephalitis with differential diagnostic considerations. *AJR* 2012; 199: 420-7.
73. Mišić-Majerus Lj, Sabol Z, Toth Mršić M, Bujić N, Đaković Rode O, Ružić Sabljić E. Postencefalitički sindrom u djece s krpeljnim meningoencefalitism. *Pediatr Croat* 2013; 57: 61-6.
74. Rostasy K. Tick-borne encephalitis in children. *Wien Med Wochenschr* 2012; 162: 244-7.
75. Mišić Majerus Lj, Sabol Z, Poje R, Toth Mršić M, Bujić N, Đaković Rode O. Klinički značaj elektroenzefalografskih promjena u djece s krpeljnim meningoencefalitism: tridesetogodišnje retrospektivno istraživanje. *Paediatr Croat* 2011; 55: 181-6.
76. Fowler Å, Forsman L, Eriksson M, Wickström R. Tick-borne encephalitis carries a high risk of incomplete recovery in children. *J Pediatr* 2013; 163: 555-60.
77. Kaiser R. Long-term prognosis of patients with primary myelitic manifestation of tick-borne encephalitis: a trend analysis covering 10 years. *Nervenarzt* 2011; 82: 1020-5.
78. Niedrig M, Nitsche A, Donoso-Mantke O. Arthropod-borne viruses. U: Jerome KR, ur. Lennette's laboratory diagnosis of viral infections. 4th ed. New York: Informa Healthcare, 2010, 450-7.
79. Saksida A, Duh D, Lotrič-Furlan S, Strle F, Petrovec M, Avšić-Županc T. The importance of tick-borne encephalitis virus, RNA detection for early differential diagnosis of tick-borne encephalitis. *J Clin Virol* 2005; 33: 331-5.
80. Achazi K, Nitsche A, Patel P, Radonić A, Donoso Mantke O, Niedrig N. Detection and differentiation of tick-borne encephalitis virus subtypes by a reverse transcription quantitative real-time PCR and pyrosequencing. *J Virol Methods* 2011; 171: 34-9.
81. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2003; 21: 3-40.
82. Niedrig M, Vaisviliene D, Teichmann A, Klockmann U, Biel SS. Comparison of six different commercial IgG-ELISA kits for the detection of TBEV-antibodies. *J Clin Virol* 2001; 20: 179-82.
83. Vene S, Haglund M, Vapalahti O, Lundquist A. A rapid fluorescent focus inhibition test for the detection of neutralizing antibodies to tick-borne encephalitis virus. *J Virol Methods* 1998; 73: 71-5.
84. Gassmann C, Bauer G. Avidity determination of IgG directed against tick-borne encephalitis virus improves detection of current infections. *J Med Virol* 1997; 51: 242-51.
85. ECDC. Second expert consultation on tick-borne diseases with emphasis on Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis. Dostupno na adresi: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Tick-borne-diseases-meeting-report.pdf>. Datum pristupa informaciji: 18.11.2014.
86. Dumpis U, Crook D, Oksi J. Tick-borne encephalitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 882-90.
87. Skotarczak B, Rymaszewska A, Wodecka B, Sawczuk M. Molecular evidence of co-infection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato, human granulocytic ehrlichiosis agent, and *Babesia microti* in ticks from northwestern Poland. *J Parasitol* 2003; 89: 194-6.
88. Swanson SJ, Neitzel D, Reed KD, Belongia EA. Coinfections acquired from ixodes ticks. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 708-27.
89. Moniuszko A, Dunaj J, Świćicka I i sur. Co-infections with *Borrelia* species, *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia* spp. in patients with tick-borne encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 1835-41.
90. Leonova GN, Ternovoi VA, Pavlenko EV i sur. Evaluation of vaccine Encepur Adult for induction of human neutralizing antibodies against recent Far Eastern subtype strains of tick-borne encephalitis virus. *Vaccine* 2007; 25: 895-901.
91. Borčić B. Krpeljni meningoencefalitis. U: Epidemiologija zaraznih bolesti (odabrana poglavlj). Zagreb: HZJZ, 2001, 75-86.
92. Stefanoff P, Polkowska A, Giambi C i sur. Reliable surveillance of tick-borne encephalitis in European countries is necessary to improve the quality of vaccine recommendations. *Vaccine* 2011; 29: 1283-8.

SUMMARY

TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS: EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS AND PREVENTION

T. Vilibić-Čavlek, Lj. Barbić¹, N. Pandak², I. Pem-Novosel³, V. Stevanović¹, B. Kaić³
and G. Mlinarić-Galinović

*Croatian National Institute of Public Health; University of Zagreb School of Medicine, Department of Virology,
¹University of Zagreb Faculty of Veterinary Medicine, Department of Microbiology and Infectious Diseases with Clinic,
²University of Osijek, School of Medicine, Dr. Josip Benčević General Hospital, Department of Infectious Diseases, Slavonski Brod and ³Croatian National Institute of Public Health,
Department of Epidemiology, Zagreb, Croatia*

Tick-borne encephalitis virus (TBEV) is a small, enveloped virus that belongs to the family Flaviviridae, genus Flavivirus, tick-borne encephalitis serocomplex. There are three subtypes of TBEV: European, Far-Eastern and Siberian subtypes, which differ in geographical distribution, tick vector and clinical manifestation of disease in humans. TBEV is endemic in a wide geographic area ranging from Central Europe and the Scandinavian Peninsula to Japan. The virus is maintained in nature in so-called natural foci in cycles involving ticks and wild vertebrate hosts (mainly small rodents). The principal vector for the European subtype is *Ixodes (I.) ricinus* tick, whereas for Far-Eastern and Siberian subtypes it is *I. persulcatus*. In the Baltic States and Finland, co-circulation of two or all three subtypes was documented.

Several animals, principally small rodents, serve as virus reservoirs. In the tick population, TBEV is transmitted by feeding/co-feeding on the same host, transovarially (from infected females to their eggs) and trans-stadially (from one development stage to the next). An infected tick remains infected for life. While most TBE infections in humans occur following a tick bite, alimentary routes of TBEV transmission (consumption of unpasteurized milk/milk products from infected livestock) have also been described. All three tick stages can transmit the infection to humans. In the last decade, an increase of TBE incidence has been observed in some endemic areas. This could be due to a number of interacting factors such as changes in the climatic conditions affecting tick habitats, improvements in the quality of epidemiological surveillance systems and diagnostics, in landscape resources and their utilization and more outdoor recreation activity. In addition, the endemic area of TBEV has expanded to higher altitudes (up to 1500 m), apparently influenced by climatic changes. The typical clinical picture of infection with European subtype TBEV is characterized by a biphasic course (50%-77%). The first phase is characterized by nonspecific, flu-like symptoms followed by an asymptomatic interval of about one week. In 20%-30% of persons who develop symptoms, the second phase occurs with symptoms of central nervous system involvement (meningitis, encephalitis, myelitis, radiculitis). The mortality rate for European subtype is 1%-2%. Diagnosis is usually based on detection of specific antibodies (enzyme immunoassay, indirect immunofluorescent assay, plaque reduction neutralization test). From 1993 to 2013, a total of 777 cases of TBE were reported in Croatia. Endemicity is highest in north-western counties (mean incidence 3.61-6.78/100,000 inhabitants). The majority of patients were older than 20 years (88%). Most cases (73%) were reported from May to July.

Key words: tick-borne encephalitis virus, epidemiology, clinical picture, diagnosis, prevention

GIGANTOCELULARNI TUMORI KOSTI: REZULTATI I KOMPLIKACIJE LIJEČENJA

MARKO BERGOVEC^{1,2}, MIKELA PETKOVIĆ¹, MIROSLAV SMERDELJ¹, SVEN SEIWERTH³,
LUKA BRKIĆ³, ROBERT KOLUNDŽIĆ⁴ i DUBRAVKO ORLIĆ¹

¹Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za ortopediju, Zagreb, Hrvatska; ²Medicinsko sveučilište u Grazu, Klinika za ortopediju i ortopedsku kirurgiju, Graz, Austria;

³Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za patologiju i

⁴Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za traumatologiju, Zagreb, Hrvatska

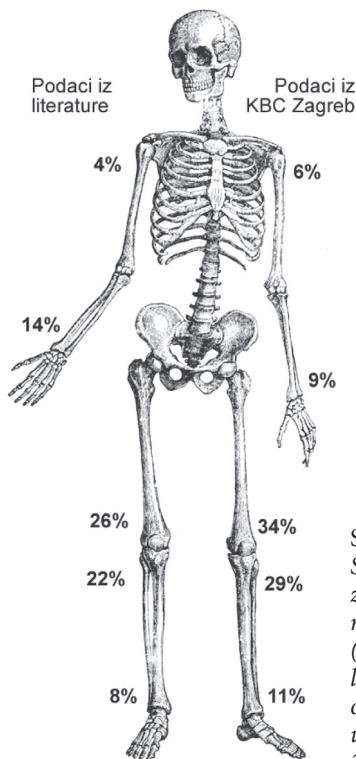
Gigantocelularni tumor kosti (GCT) je najčešće benigni, lokalno agresivan tumor sklon recidiviranju. Liječenje GCT je u pravilu kirurško, a kirurški pristup određuje lokalizacija i lokalna agresivnost tumora. U Klinici za ortopediju KBC-a Zagreb je od 1995. do 2009. godine zbog GCT liječeno 39 bolesnika. Četiri bolesnika su izgubljena iz praćenja. U bolesnika s nižim stupnjem agresivnosti (n=12, 34 %) učinjena je marginalna resekcija, dok je u bolesnika s agresivnim GCT učinjena resekcija tumora u bloku i rekonstrukcija endoprotezom ili koštanim presatkom (n=22, 63 %). U jednog je bolesnika liječenje provedeno zračenjem. Komplikacije su se pojavile u trećine bolesnika. Najčešće su komplikacije bile lokalni recidiv tumora (n=6, 50 % komplikacija) i infekcija (n=2, 17 % komplikacija). Amputacija je učinjena u dva pacijenta u kojih je u podlozi GCT otkriven osteosarkom. Ne računajući primarnu biopsiju, u 35 bolesnika učinjeno je ukupno 84 kirurških zahvata. Liječenje GCT je složeno, uz veliku mogućnost komplikacija. Preporuča se multidisciplinarni pristup liječenju u specijaliziranim ortopedskim centrima s timom iskusnih ortopeda onkologa.

Ključne riječi: gigantocelularni tumor kosti; neoplazma, kost; ortopedija; operacija; recidiv

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Marko Bergovec, dr. med.
Klinika za ortopediju
KBC Zagreb
Šalata 7
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: bergovec@gmail.com

UVOD

Gigantocelularni tumor kosti (GCT) je benigni, lokalno agresivan tumor. Najčešće se pojavljuje između drugog i četvrtog desetljeća života, a iznimno je rijedak u bolesnika mlađih od 16 godina (1-3). Godišnja incidencija GCT u Hrvatskoj je oko 1 bolesnik na 1.000.000 stanovnika, te s oko 5 % zauzima deveto mjesto učestalosti tumora i tumorima sličnih promjena kosti. Javlja se češće u osoba ženskog spola. Najčešće lokalizacije su područje distalnog femura, proksimalne i distalne tibije, te distalnog radijusa (sl. 1).



Sl. 1. Najčešća sijela GCT. S lijeve strane (A) prikazani su podaci iz literaturе (3,6,8), a s desne strane (B) podatci o bolesnicima liječenima u Klinici za ortopediju KBC-a Zagreb u razdoblju od 1995. do 2009. godine.

Sumnja na GCT se u pravilu postavlja na temelju nespecifičnih bolova u zahvaćenoj kosti koji su prisutni i u mirovanju te na temelju tipične radiološke slike: RDG pokazuje epifizno lokaliziranu litičku leziju s dobro definiranim granicama bez osteoblastičke aktivnosti (1). Vidljivo je geografsko razaranje kosti bez periostalne reakcije osim u slučaju patološkog prijeloma (1,4,5). Ako se na RDG pokaže periostalna reakcija, diferencijalno dijagnostički bi se trebalo usmjeriti prema osteosarkomu (1). Dodatne radiološke metode, CT i MR, koriste se više radi planiranja kirurškog liječenja nego za potrebe postavljanja dijagnoze GCT. Patohistološki, makroskopski je GCT obilježen kao sivkasto-crvena, hemoragijska, mekana i lobulirana masa koja invadira kost. Mikroskopski se sastoji od mononuklearnih ovoidnih i vretenastih stanica te ravnomjerno raspoređenih osteoklastičnih multinuklearnih gigantocelularnih stanica i makrofaga. Pretpostavlja se da su mononuklearne stromalne stanice neoplastična komponenta. Radi se o fibroblastima koji imaju receptore za parathormon i luče kolagen tipa I i III te osteoprotegerin ligand koji potiče multinuklearne formacije nalik osteoklastima (6-9). Stimulirane od mezenhimne komponente, benigne multinuklearne gigantske stanice uzrokuju osteolizu (6). Upotrebom histoloških kriterija GCT se može razvrstati u tri stupnja. Ponajprije zbog biološkog ponašanja tumora uputno je razdvojiti tumore GI i GII od tumora GIII: GIII su prema ponašanju sarkomi visokog stupnja malignosti s izraženom gigantocelularnom slikom. Diferencijalno-dijagnostički potrebno je razmišljati o osteosarkomu, aneurizmatskoj koštanoj cisti, metafiznom kortikalnom defektu, hondroblastomu i osteomijelitu. Klinička klasifikacija po Ennekingu razdjeljuje latentne, aktivne i agresivne tumore (6,10). Biopsija mora biti zadnja karika u dijagnostici tumora. Literatura preporuča da se biopsija radi u onoj bolnici u kojoj će biti i daljnji kirurški zahvati (11).

Objavljena istraživanja ne daju jedinstveni odgovor na pitanje koja je najpovoljnija metoda za kirurško liječenje. Neki se autori zalažu za manje agresivan način liječenja: marginalnu resekciju i popunjavanje defekta kosti mljevenim koštanim presatkom ili koštanim cementom (12-15). Drugi pak autori u pravilu čine resekciju tumorom zahvaćene kosti u bloku i rekonstrukciju tumorskim endoprotezama ili masivnim koštanim presadcima (16,17). Ipak, većina se slaže da je manje agresivne oblike (GI) moguće liječiti intralezijskom resekcijom, dok je GII i GIII potrebno liječiti prema principima kirurškog liječenja malignih tumora (18).

Cilj je ovoga rada prikazati naše rezultate liječenja te ih usporediti s rezultatima i komplikacijama drugih istraživanja iz literature.

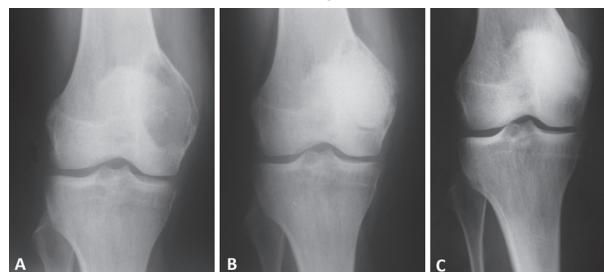
BOLESNICI I METODE

Retrospektivnim putem prikupili smo podatke iz arhive Klinike za ortopediju KBC-a Zagreb o svim bolesnicima kojima je postavljena dijagnoza GCT, u vremenskom razdoblju od 1995. do 2009. godine. Analizirani su samo bolesnici kojima je postavljena dijagnoza i učinjena biopsija te koji su kirurški liječeni zbog mogućih komplikacija. Navedene kriterije je zadovoljilo 39 bolesnika. Četiri bolesnika su izgubljena iz praćenja ili su imala nepotpunu dokumentaciju te se u nastavku analiziraju rezultati i komplikacije 35 bolesnika.

Prosječna dob bolesnika u trenutku biopsije je bila 30 godina (od 14 do 70 godina). U ovoj skupini bilo je više ženskih (n=23, 66 %) nego muških bolesnika (n=12, 34 %). Tumor je bio lokaliziran u distalnom femuru u 12 bolesnika (34 %), proksimalnoj tibiji u 10 bolesnika (29 %), distalnoj tibiji u 4 (11 %), u distalnom radiusu u 3 (9 %) te u humerusu u 2 bolesnika (6 %) (sl. 1). Po jedan je bolesnik imao GCT u području metakarpalne kosti, zdjelice, proksimalnog femura i talusa. Prema histološkoj klasifikaciji GCT, GI je imalo 15 bolesnika (43 %), GII je imalo 13 bolesnika (37 %), a agresivni GIII je imalo 7 bolesnika (20 %).

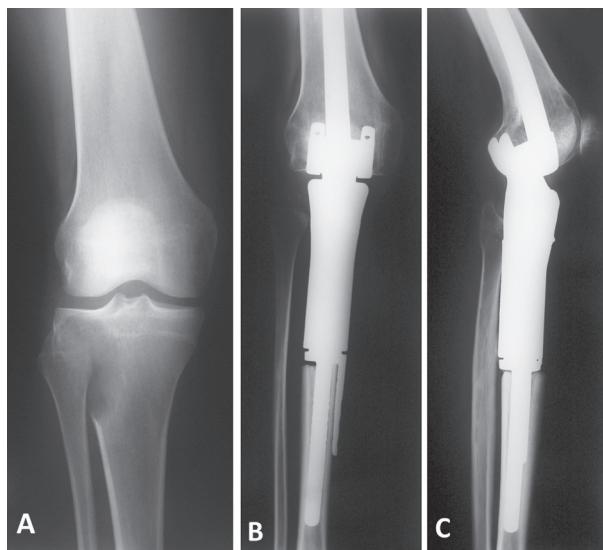
REZULTATI

Kirurško liječenje smo podijelili na dva dijela: na metodu kojom je odstranjen tumor i na način kako je učinjena rekonstrukcija zaostalog defekta kosti. Odstranjenje tumora može biti prema principima marginalne resekcije ili pak široke resekcije - tzv. resekcije tumora u bloku. Marginalna - intralezijska resekcija učinjena je u 12 bolesnika na sljedeći način: na kosti u predjelu tumora napravila se fenestracija dovoljno velika kako bi se mogli prikazati svi rubni dijelovi tumora. Učinila se detaljna ekskohleacija cijelog tumora nakon čega je zaostao više ili manje velik defekt kosti izgleda šupljine. U ovoj seriji bolesnika za popunjavanje koštanog defekta koristili smo samo mljevene koštane presatke, postupak pod nazivom spongioplastika (sl. 2).



Sl. 2. A) RDG koljena u AP smjeru, na kojem je vidljiva litička lezija u području medijalne strane distalnog femura. Biopsijom se potvrdilo kako se radi o GCT; B) RDG učinjen nakon ekskohleacije i spongioplastike tumora; C) Kontrolni RDG četiri godine nakon operacije pokazuje potpunu koštanu pregradnju, bez znakova recidiva.

U bolesnika kod kojih se odlučilo učiniti resekciju tumora u bloku (n=22), defekt kosti i priležećeg zgloba rekonstruiran je tumorskom endoprotezom (n=14) (sl. 3) ili masivnim koštanim presatkom (n=8). Kako tumorske endoproteze nisu uvijek i u svakom trenutku bile dostupne u našoj Klinici, u 3 bolesnika je u prvom aktu učinjena resekcija tumora, te postavljen vanjski fiksator i koštanu cement kao držaći razmaka (engl. „spacer“) kako ne bi došlo do stvaranja priraslaca i kontrakture zahvaćenog zgloba, a tek je u drugom aktu ugrađena tumorska endoproteza. Jedan bolesnik s GCT u području zdjelice liječen je radioterapijom.



Sl. 3. A) RDG koljena u AP smjeru na kojem je vidljiv GCT lokaliziran u području proksimalne tibije; B) i C) Nakon resekcije proksimalne tibije, koljenski zglob rekonstruiran je tumorskom endoprotezom.

Ne računajući primarnu biopsiju, u 35 bolesnika je učinjeno ukupno 84 kirurških zahvata. Komplikacije su se pojavile u 12 (34 %) pacijenata. Lokalni recidiv tumora imalo je šest bolesnika (50 % komplikacija). Od tih bolesnika s lokalnim recidivom tumora, u četiri bolesnika je histološki dokazano kako se radi o lokalnom recidivu GCT, te su učinjene dodatne operacije (tablica 1). Dodatno, dva bolesnika su imala lokalni recidiv za koji je naknadno, u rebiopsijama nakon 14 i 19 mjeseci, u podlozi GCT otkriven osteosarkom. Oba bolesnika su umrla od osnovne bolesti.

Infekcija je bila komplikacija u dva bolesnika: u jednog je infekcija uspješno sanirana lokalnim čišćenjem rane, ispiranjem i antibiotskom terapijom, dok je u drugog sanirana artrodezem koljena. Ostale komplikacije su prikazane u tablici 1.

Tablica 1.

Komplikacije kirurškog liječenja u 12 bolesnika (34 % od ukupnog broja bolesnika s GCT) u Klinici za ortopediju KBC-a Zagreb u razdoblju od 1995. do 2009. godine.

Spol i dob	Lokalizacija	Primarno liječenje	Komplikacije i ishod
M, 35	Distalna tibia	Ekskohleacija i artrodeza gležnja autotransplantatom fibule.	Lokalni recidivi (3x). Amputacija.
M, 40	Proksimalni femur	Resekcija u bloku i ugradnja tumorske endoproteze.	Lokalni recidiv 19 mjeseci nakon primarne operacije. Rebiopsija: teleangiekistički osteosarkom. Indicirana je egzartikulacija. Smrtni ishod.
Ž, 36	Distalni radius	Ekskohleacija i spongioplastika.	Lokalno adhezije i granulacije. Rebiopsija: b.o.
M, 28	Proksimalna tibia	Resekcija u bloku i ugradnja plombe od koštanog cementa. Naknadno ugradnja tumorske endoproteze.	Duboka infekcija. Debridman, nekrekтомija i lavaža (2x). Adhezioliza. Bez daljnjih znakova infekcije.
Ž, 23	Proksimalna tibia	Resekcija u bloku i ugradnja plombe od koštanog cementa. Naknadno ugradnja tumorske endoproteze.	Lokalni rasap tumora. Rebiopsija: GCT u distalnom femuru ipsilateralno. Re-resekacija i ugradnja nove tumorske endoproteze. Bez daljnjih znakova recidiva.
Ž, 25	Distalni radius	Resekcija u bloku i artrodeza autotransplantatom iz krste ilijične kosti.	Lokalni recidivi (3x), resekcija recidiva. Bez daljnjih znakova recidiva.
M, 19	Proksimalna tibia	Resekcija u bloku i ugradnja tumorske endoproteze	Periprotetički prijelom. Osteosinteza.
M, 70	Distalni femur	Resekcija u bloku i ugradnja masivnog koštanog presatka.	Duboka infekcija. Debridman, nekrekтомija i lavaža (4x). Artrodeza koljena.
Ž, 26	Proksimalna tibia	Ekskohleacija i spongioplastika	Lokalni recidiv. Resekcija recidiva u bloku i ugradnja tumorske endoproteze. Bez daljnjih znakova recidiva.
M, 32	Distalni femur	Resekcija u bloku i ugradnja tumorske endoproteze.	Lokalni recidivi (3x), resekcija recidiva. Bez daljnjih znakova recidiva. Terapija denosumabom.
M, 21	IV. metakarpalna kost	Resekcija u bloku i rekonstrukcija autotransplantatom iz krste ilijake.	Pseudartroza.
Ž, 16	Distalni femur	Resekcija u bloku i ugradnja tumorske endoproteze.	Metastaze na plućima 5 mjeseci nakon primarne operacije. Kemoterapija. Lokalni recidiv, rebiopsija 14 mjeseci nakon operacije: osteosarkom. Smrtni ishod.

Komplikacije su bile češće u području koljena: u području proksimalne tibije (n=4; 33 %) i u području distalnog femura (n=3; 25 %). Skupina bolesnika koja je liječena širokom resekcijom imala je značajno više komplikacija (n=9; 75 %). Tumori klasificirani kao GII imali su najviše komplikacija (n=6, 50 %).

Svi bolesnici (n=33) su na posljednjoj kontroli bili bez znakova primarne bolesti, pokretni samostalno, sa zadowoljavajućom funkcijom zahvaćenog ekstremiteta.

RASPRAVA

Liječenje bolesnika s GCT je složeno. Kirurško liječenje GCT povezano je s relativno velikim rizikom od komplikacija zbog čega je potrebno učiniti više kirurških zahvata. Rizik za nastanak komplikacije je najviši unutar prve dvije godine.

Ovo je istraživanje imalo nekoliko ograničenja. Prvo, relativno mali broj bolesnika nije dopustio detaljnu statističku obradu podataka, već su rezultati prikazani postotcima, prosjecima i rasponima. Drugo, retrospektivnim istraživanjem moglo se prikupiti samo one podatke koji su bili dostupni u arhivi. U četiri bolesnika (11 %) dokumentacija je bila nepotpuna ili bolesnici nisu dolazili na kontrolne preglede zbog čega su isključeni iz istraživanja. Konačno, iako je svih 35 bolesnika ambulantno praćeno nakon operacije, te je ishod liječenja poznat, istraživanje bi bilo potpunije kada bi se uz pomoć odgovarajućih upitnika moglo usporediti prijeoperacijski i poslijeoperacijski klinički status.

Bolesnici koji su operirani poštendnjim načinom, konkretno marginalnom resekcijom, u pravilu imaju značajno bolju funkciju zahvaćenog ekstremiteta od bolesnika kojima je odstranjen tumor s okolnim zdravim tkivom, a defekt rekonstruiran ili tumor-skrom endoprotezom ili velikim koštanim presatkom (8,12,15,17,19). Razlozi za to su jasni: poštredni kirurški zahvat tek minimalno narušava funkciju zgloba i okolnih mišića, dok velike resekcije odstranjuju veliki dio kosti, a time i polazišta i hvatišta mišića. Upravo su iz tog razloga operatori često skloniji poštendnim zahvatima. U slučajevima kada bolesnik ima GCT, poštredni kirurški zahvat je izlaganje bolesnika većem riziku od lokalnog recidiva (8,18).

U literaturi postoji značajna diskrepancija u postotku bolesnika koji su nakon operacije zadobili lokalni recidiv. Prikazano iskustvo Instituta Rizzoli iz Bologne (18) navodi 12 % lokalnih recidiva nakon resekcije tumora u bloku, te 16 % recidiva nakon kiretaže. Autori iz Klinike Mayo SAD-a navode čak 25 % recidiva nakon kiretaže tumora (20). Štoviše, skupina autora iz Francuske (21) navodi čak 36 % recidiva nakon kiretaže. U našoj skupini od 35 bolesnika iz ovog istraživanja 6 lokalnih recidiva čini 17 %, što je rezultat usporediv s velikim svjetskim centrima. Kako bi se smanjio rizik od lokalnog recidiva, neki autori preporučuju koristiti lokalnu adjuvantnu terapiju. Adjuvantna terapija može biti kemijska, kao što su fenol (C_6H_5OH) i hidrogen (H_2O_2); mehanička,

na primjer svrdlanje; termička, na primjer krioterapija tekućim duškom ili svrdlanje s tvrdlima velike brzine; ili kombinirana, kao što je primjena koštanog cementa (polimetilmetakrilat) koji djeluje i kemijski i termički. Ukupni postotak recidiva nakon primjene lokalnih adjuvantnih sredstava bitno je manji uspoređujući s istraživanjima u kojima nije korištena adjuvantna terapija. Posljednja istraživanja preporučuju popunjavanje defekta koštanim cementom, kao najučinkovitiju metodu za prevenciju lokalnog recidiva (12,19,20).

Rizik od infekcije i drugih komplikacija teško je analizirati na malom broju bolesnika. Radovi koji opisuju rezultate liječenja manjeg broj bolesnika (<40) navode tek sporadično infekciju kao poslijeoperacijsku komplikaciju. Ipak, radovi sa značajnim brojem bolesnika (>100), kao i radovi koji analiziraju rezultate velikih operacija tumora lokomotornog sustava, navode da gotovo 30 % bolesnika može imati poslijeoperacijsku infekciju rane (22).

Bolesnike s višim stupnjevima lokalne agresivnosti GCT-a (Enneking II u kasnijim fazama GCT, te Enneking III) preporuča se liječiti širokom resekcijom, tzv. „en bloc“ resekcijom. Takvo liječenje podrazumijeva odstranjenje tumora u potpunosti uz odstranjenje reaktivne zone (sloj mišića uz sam tumor). Široka resekcija u slučaju GCT, zbog epifizne lokalizacije tumora, podrazumijeva i resekciju cijelog zahvaćenog zglobnog tijela. Nakon takve resekcije potrebno je učiniti rekonstrukciju zgloba. U području distalnog femura, proksimalne tibije, proksimalnog femura i proksimalnog humerusa rekonstrukcija se može učiniti primjenom umjetnog zgloba - endoproteze (sl. 3). Primjena osteoartikularnih homolognih presadaka također dolazi u obzir, no takvi presadci povezani su s problemima rekonstrukcije ligamentarnog sustava i posljedičnom nestabilnošću zgloba, kao i bržim razvojem degenerativnih promjena samog zgloba.

Radioterapija se često koristi kada je operacija zbog neprihvatljivog (ko)morbiditeta bolesnika kontraindicirana ili kada se operacijom ne može adekvatno resecerati tumor (1). Najčešće se koristi ako je tumor lokaliziran u području zdjelice ili sakruma. U ovom istraživanju samo je jedan bolesnik s tumorom u području zdjelice liječen radioterapijom bez radioloških znakova daljnog rasta tumora.

Potrebno je provesti daljnja znanstvena istraživanja različitih kirurških metoda i adjuvantnih terapija na većem broju bolesnika kako bi se mogli donijeti zaključci i predložiti postupnici kirurškog liječenja bolesnika s GCT. Takva bi istraživanja zbog vrlo niske incidencije GCT bi trebala biti organizirana multicentrično, ili pak rezervirana za velike svjetske centre s velikim brojem bolesnika.

ZAKLJUČCI

GCT je tumor koji najčešće zahvaća mlađu populaciju odraslih. Dijagnoza GCT postavlja se na temelju kliničkog nalaza bolesnika, radiološke obrade te konačno biopsije i histološke analize tumorskog tkiva. Prema kliničkoj i radioškoj slici potrebno je odabrati primjereni kiruršku metodu. Komplikacije liječenja se mogu javiti u trećine bolesnika. Zbog relativno velikog broja komplikacija, kako u naših bolesnika tako i u bolesnika prikazanim u drugim radovima, preporuča se multidisciplinarni pristup liječenju u specijaliziranim ortopedskim centrima s timom iskusnih ortopeda onkologa.

LITERATURA

1. Thomas DM, Skubitz KM. Giant cell tumour of bone. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 338-44.
2. Campanacci M, Baldini N, Boriani S, Sudanese A. Giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69: 106-14.
3. Werner M. Giant cell tumour of bone: morphological, biological and histogenetical aspects. *Int Orthop* 2006; 30: 484-9.
4. Ward WG, Li G. Customized treatment algorithm for giant cell tumor of bone: report of a series. *Clin Orthop Relat Res* 2002, 397: 259-70.
5. McCarthy EF. Giant-cell tumor of bone: an historical perspective. *Clin Orthop Relat Res* 1980, 153: 14-25.
6. Mendenhall WM, Zlotek RA, Scarborough MT, Gibbs CP, Mendenhall NP. Giant Cell Tumor of Bone. *Am J Clin Oncol* 2006, 29: 96-9.
7. Haque AU, Moatasim A. Giant cell tumor of bone. *Int J Clin Exp Pathol* 2008; 1: 489-501.
8. Arbeitsgemeinschaft Knochentumoren. Local recurrence of giant cell tumor of bone after intralesional treatment with and without adjuvant therapy. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90: 1060-7.
9. Turcotte RE, Wunder JS, Isler MH i sur. Giant cell tumor of long bone: a Canadian sarcoma group study. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 397: 248-58.
10. Purohit S, Pardiwala DN. Imaging of giant cell tumor of bone. *Indian J Orthop* 2007; 41: 91-6.
11. Bruns J, Delling G, Henne-Bruns D, Hossfeld DK. Biopsy of tumors of the musculoskeletal system. *Dtsch Arztbl Int*. 2008;105:492-7.
12. Balke M, Ahrens H, Streitbuerger A, i sur. Treatment options for recurrent giant cell tumors of bone. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 149-58.
13. van der Heijden L, van de Sande MA, Heineken AC, Fiocco M, Nelissen RG, Dijkstra PD. Mid-term outcome after curettage with polymethylmethacrylate for giant cell tumor around the knee: higher risk of radiographic osteoarthritis? *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95: e159.
14. Fraquet N, Faizon G, Rosset P, Phillippeau J, Waast D, Gouin F. Long bones giant cells tumors: treatment by curettage and cavity filling cementation. *Orthop Traumatol Surg Res* 2009; 95: 402-6.
15. Gupta A, Nath R, Mishra M. Giant cell tumor of bone: Multimodal approach. *Indian J Orthop* 2007; 41: 115-20.
16. Khan SA, Kumar A, Inna P, Bakhshi S, Rastogi S. Endoprosthetic replacement for giant cell tumour of the proximal femur. *J Orthop Surg* 2009; 17:280-3.
17. Maruthainar K, Dunstan ER, Hamilton PD, Unwin P, Cannon SR, Briggs TW. Massive endoprostheses for giant cell tumours of the distal femur: A 12-year follow-up. *Knee* 2006; 13: 378-81.
18. Errani C, Ruggieri P, Asenzio MA i sur. Giant cell tumor of the extremity: A review of 349 cases from a single institution. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 1-7.
19. Malawer MM, Bickels J, Meller I, Buch RG, Hershaw RM, Kollender Y. Cryosurgery in the treatment of giant cell tumor. A long-term followup study. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 359: 176-88.
20. Klenke FM, Wenger DE, Inwards CY, Rose PS, Sim FH. Giant cell tumor of bone: Risk factors for recurrence. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469: 591-9.
21. Gouin F, Dumaine V; French Sarcoma and Bone Tumor Study Groups GSF-GETO. Local recurrence after curettage treatment of giant cell tumors in peripheral bones: retrospective study by the GSF-GETO (French Sarcoma and Bone Tumor Study Groups). *Orthop Traumatol Surg Res* 2013;99 (6 Suppl): S313-8.
22. Peel T, May D, Busing K, Thursky K, Slavin M, Chong P. Infective complications following tumour endoprosthesis surgery for bone and soft tissue tumours. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 1087-94.

SUMMARY

GIANT CELL TUMOR OF BONE: RESULTS AND TREATMENT COMPLICATIONS

M. BERGOVEC^{1,2}, M. PETKOVIĆ¹, M. SMERDELJ¹, S. SEIWERTH³, L. BRKIĆ³, R. KOLUNDŽIĆ⁴ and D. ORLIĆ¹

¹*University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb University Hospital Center, Department of Orthopedic Surgery, Zagreb, Croatia*, ²*Medical University Graz, Department of Orthopaedic Surgery, Graz, Austria*, ³*University of Zagreb, School of Medicine, Department of Pathology, and ⁴Sestre milosrdnice University Hospital Center, Department of Traumatology, Zagreb, Croatia*

Giant cell tumor of bone (GCT) is mostly benign, locally aggressive tumor with a high recurrence rate. GCT is treated primarily surgically, and the approach is determined according to localization and local tumor behavior. The aim of this study was to analyze results and complications of surgical treatment of GCT at a tertiary orthopedic clinical center in Croatia. We analyzed all patients treated at University Department of Orthopedics, Zagreb University Hospital Center, during a 15-year period. From 1995 to 2009, 39 patients were surgically treated for GCT. Four patients were lost from follow up. In patients with low-grade GCT (n=12, 34%), we performed marginal-intralesional resection, whereas in patients with locally aggressive GCT we performed *en bloc* resection and reconstruction with tumor endoprosthesis or bone allograft (n=22, 63%). In one patient, the only treatment was tumor irradiation. Complications were evident in one-third of our patients. The most common complications were tumor recurrence (n=6, 50% of all complications) and deep infection (n=2, 17% of all complications). We performed amputation in two patients in whom osteosarcoma was revealed under GCT radiologic and histologic appearance. We performed 84 operations in 35 patients, not counting primary biopsy. In conclusion, treatment of GCT is complex, with a high incidence of tumor recurrence. Diagnosis and treatment are best provided through a multidisciplinary approach in highly specialized centers for orthopedic oncology.

Key words: giant cell tumor of bone, neoplasm, bone, orthopedics, surgery, recurrence

NAŠE 11-GODIŠNJE ISKUSTVO U POSTAVLJANJU KATETERA ZA PERITONEJSKU DIJALIZU LAPAROSKOPSKOM TEHNIKOM

MIODRAG GUDELJ, LEON KUNIŠEK, MARKO ZELIĆ, GIORDANO BAČIĆ, DAVOR MENDRILA,
IVICA ĆEPIĆ, DOMAGOJ MIHALJEVIĆ, DRAŽEN RAHELIĆ i HARRY GRBAS

Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za digestivnu kirurgiju, Rijeka, Hrvatska

Prikazujemo analizu naših rezultata i komplikacija pri postavljanju Tenckhoffova katetera za peritonejsku dijalizu laparoskopskom metodom i usporedbu s objavljenima u literaturi. Retrospektivna analiza uključila je 50 bolesnika koji su podvrgnuti postavljanju katetera za peritonejsku dijalizu laparoskopskom tehnikom u Klinici za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka od siječnja 2000. do studenog 2010. godine. Analizirani su uspješnost rezultata, rane i kasne postoperacijske komplikacije, konverzija u otvoren pristup te stopa reoperacije. Ranim komplikacijama su smatrane one nastale u prvih 4 tjedna od operacije. Komplikacije su se javile u 23 bolesnika (29 komplikacija). Ranih komplikacija bilo je 18, od toga 2 akutna peritonitisa, 2 ileusa, 4 krvarenja, 4 infekcije izlaznog mjesta katetera, 3 propuštanja dijalizata oko peritonejskog katetera, 2 malpozicije katetera te 1 genitalni edem. Kasnih komplikacija je bilo 11, od toga 5 akutnih peritonitisa, 1 recidivni peritonitis, 1 krvarenje, 1 infekcija izlaznog mjesta katetera, 1 malpozicija katetera, 1 propuštanje dijalizata oko peritonejskog katetera i 1 hernija u području implantacije peritonejskog katetera. Nije bilo smrtnih ishoda nakon operacije niti je bilo komplikacija koje su onemogućile provođenje peritonejske dijalize. Zaključujemo da se u liječenju bolesnika s terminalnim renalnim zatajivanjem laparoskopska tehnika pokazala prikladnom i sigurnom metodom postavljanja peritonejskog katetera.

Ključne riječi: peritonejska dijaliza, laparoskopska tehnika, komplikacije

Adresa za dopisivanje: Leon Kunišek, dr. med.
Zavod za digestivnu kirurgiju
Klinički bolnički centar Rijeka
Krešimirova 42
51 000 Rijeka, Hrvatska
Tel: +385 51 658684; faks: +385 51 213734;
E-pošta: leon.kunisek@inet.hr

UVOD

Peritonejska dijaliza (PD) jedna je od metoda liječenja pacijenata u terminalnoj fazi kronične renalne insuficijencije te predstavlja vodeći alternativu konvencionalnoj hemodializiji (HD). Unatoč sličnoj stopi preživljajnja, glavna prednost PD u odnosu na HD jest povećana kvaliteta života zbog neovisnosti o aparatu, manje restrikcije prehrane, jednostavnost tehnike, niži troškovi liječenja, bolja kontrola krvnog tlaka te bolje očuvanje rezidualne funkcije bubrega (1-4). Nedostatci su uglavnom vezani uz kateter i uključuju češće infekcije (peritonitis, supkutan apsces), malfunkciju ili dislokaciju katetera, pomak „cuff-a“, curenje dijalizata u kateter, hernije, smetnje disanja te edem genitalija (5-10).

Uvjet za provođenje PD je postavljanje katetera u trbušnu šupljinu preko kojeg se izmjenjuje dijalizna otpina, a najčešće je u uporabi Tenckhoffov kateter.

Do sada je opisano više postupaka postavljanja katetera za peritonejsku dijalizu, a najčešći su: otvoreni kirurški i laparoskopski, a postoje još slijepi perkutani, peritoneoskopski i druge modifikacije (11). Otvoreni pristup je laparotomija s mogućim brojnim ranim i kasnim komplikacijama povezanim s kirurškom ranom. Perkutana metoda na slijepo nosi visok rizik od ozljede trbušnih organa i vaskularnih struktura, te mogućnost neprecizno pozicioniranog katetera s posljedičnom neadekvatnom funkcijom (12-14). Laparoskopski pristup je logičan iskorak u kirurškom postavljanju katetera za peritonejsku dijalizu. U odnosu na peritoneoskopski postupak omogućuje bolju vizualizaciju i eventualne dodatne kirurške intervencije u trbušnoj šupljini (npr. adhezioliza i omentopeksija) (15). Također, idealna je metoda za identifikaciju i korekciju kirurških uzroka disfunkcionalnih katetera (16).

Prednosti laparoskopskog postavljanja katetera (engl. *Laparoscopic-Assisted PD - LAPD*) pred otvorenim

pristupom su bolja vizualizacija peritonejske šupljine, manja postoperacijska bolnost, smanjena pojавa plućnih infekcija, kraća hospitalizacija, raniji povratak normalnom životu te manja stopa komplikacija povezanih s kateterom (7, 17).

Ukratko, radi se o brzom, jednostavnom, fleksibilnom i minimalno invazivnom postupku s vrlo visokom vjerojatnošću za uspješni zahvat, te se može reći da je danas svojevrstan standard (15).

CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja je prikaz naših iskustava u postavljanju Tenckhoffovog katetera za peritonejsku dijalizu laparoskopskom metodom i usporedba naših rezultata s onima objavljenima u literaturi. Praćene su rane postoperacijske i kasne postoperacijske komplikacije koje su nastale u razdoblju od siječnja 2000. do studenog 2010. godine.

METODE RADA

Ova retrospektivna analiza uključuje 50 bolesnika (33 muškarca, 17 žena, prosječna dob 62 godine) koji su podvrgnuti postavljanju katetera za peritonejsku dijalizu laparoskopskom tehnikom u Klinici za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka u navedenom razdoblju. Među uključenim bolesnicima bilo je i onih koji su ranije imali neki kirurški zahvat u trbušnoj šupljini.

Dva bolesnika koji su ranije laparoskopski kolecistektomirani također su uključeni, kao i 1 apendektomirani bolesnik. U tri bolesnika ranije je učinjena hernio-plastika preponske kile, u jednoga revaskularizacija miokarda, u jednoga obostrana operacija bubrežnih kamenaca, a u jednoga je ranije učinjena radikalna prostatektomija. Preostali bolesnici nisu imali raniji kirurški zahvat u trbušnoj šupljini.

U svih je ispitanika učinjena preoperativna priprema: određena je kompletna krvna slika, krvna grupa, faktori zgrušavanja, elektrokardiogram, rendgenska slika prsnog koša (srca i pluća) i ultrazvuk trbuha.

TEHNIKA OPERACIJE

Kirurški zahvat se izvodi u općoj anesteziji. Odabire se mjesto ulaska na stijenci abdomena koje se potom označava. Pneumoperitoneum se postiže insuffliranjem ugljičnog dioksida u peritonejsku šupljinu pomoću Veresove igle. Slijedi postavljanje troakara. Iznad pupka uvede se troakar od 10 mm za kameru, zatim pomoćni 5 mm-ski troakar pararektalno lijevo malo ispod razine pupka te radni 10 mm-ski troakar na istoj visini pararektalno desno. Kroz radni troakar uvede se Tenckhoffov kateter čiji se vrh uhvati i smj-

esti u optimalnu poziciju u zdjelici sa 5 mm-skom hvatalicom koja se uvede preko pomoćnog troakara. Slijedi vađenje radnog troakara te fiksiranje katetera za abdominalnu stijenu. Distalna obujmica smješta se u mišićni sloj preperitonejski, a proksimalna u supkutani tunel. U konačnici slijedi uklanjanje troakara i deflacija abdomena.

Nakon operacije bolesnici su smješteni u sobu za buđenje do povratka obrambenih refleksa. Ako nije bilo pojava postoperacijskih komplikacija, bolesnici su vraćeni na Zavod za nefrologiju Klinike za internu medicinu istog dana. Simptomi koje smo smatrali prediktorma razvoja komplikacija bili su temperatura, bol u abdomenu, odsutnost peristaltike crijeva i povraćanje, afunkcionalnost katetera te pojava krvi u kateteru ili oko njega.

U promatranoj skupini bolesnika analizirali smo uspješnost rezultata, rane i kasne postoperacijske komplikacije, konverzije u otvoren pristup i stopu reoperacija.

Učestalost peritonitisa izražena je kao 1 peritonitis na broj mjeseci liječenja PD.

REZULTATI

U razdoblju od siječnja 2000. do studenog 2010. učinili smo 50 implantacija peritonejskog katetera laparoskopskim pristupom. Zbog nemogućnosti laparoskopskog postavljanja katetera zbog priraslica od ranije operacije u 1 bolesnika kateter je postavljen klasičnim kirurškim načinom. Odnos spolova je 1,94:1 (33 muška – 66 % : 17 ženskih – 34 %). Srednja dob bolesnika bila je 62 godine (33-83 godine). Duljina kirurškog zahvata je bila od 22 do 54 min (prosječno 30,1 min).

U tablici 1. prikazan je odnos ranih postoperacijskih komplikacija koje su nastale unutar 4 tjedna od postavljanja peritonejskog katetetera i kasnih postoperacijskih komplikacija koje su se javljale nakon 4 tjedna od operacije i tokom cijelog razdoblja praćenja od 12 godina.

Akutni peritonitis po postavljanju peritonejskog katetera razvio se u 7 bolesnika. U 2 bolesnika peritonitis se razvio nakon dvanaest mjeseci, a u 2 bolesnika dvije godine nakon postavljanja peritonejskog katetera. U 2 bolesnika se peritonitis razvio unutar sedam dana od postavljanja peritonejskog katetera a u jednog od njih razvio se recidiv akutnog peritonitisa nakon šest mjeseci. U 1 bolesnika se peritonitis razvio osam mjeseci nakon postavljanja, a dobio je i relaps peritonitisa nakon mjesec dana. Učestalost peritonitisa bila je 1 peritonitis na 18 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom.

Tablica 1.

Komplikacije nakon laparoskopskog postavljanja katetera za peritonejsku dijalizu

Parametri	Postkomplikacijske komplikacije	
	rane	kasne
Broj komplikacija	18	11
Infektivne		
Akutni peritonitis	2	5
Recidiv peritonitisa	0	1
Infekcija izlaznog mesta katetera	4	1
Mehaničke		
Krvarenje kroz ili oko katetera	4	1
Propuštanje dijalizata	3	1
Malpozicija katetera	2	1
Hernija	0	1
Ostale		
Ileus	2	0
Genitalni edemi	1	0

Iz dijalizata trbušne šupljine izoliran je *Staphylococcus epidermidis* u 3 bolesnika, MSSA u 2 bolesnika, *Streptococcus viridans* u 1 bolesnika i *Acinetobacter baumanii* u 1 bolesnika. U bolesnika koji je imao recidiv peritonitisa izolirana je *Escherichia coli*, dok je u bolesnika sa relapsom izolirana MSSA iz dijalizata trbušne šupljine. Svi bolesnici su uspješno liječeni antibiotskom terapijom.

Infekcija izlaznog mesta peritonejskog katetera nastala je u 5 bolesnika. U ranom postoperacijskom tijeku infekcija je bila prisutna u 4 bolesnika te su iz brisa izlazišnog mesta izolirane bakterije *Staphylococcus aureus* (2 *Methicillin-Sensitive Staphylococcus Aureus* - MSSA, 1 *Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus* - MRSA) i *Staphylococcus epidermidis*. U 1 bolesnika je pet godina nakon postavljanja peritonejskog katetera izoliran *Enterococcus faecalis*.

Rani postoperativni tijek kompliciran je krvarenjem kroz peritonejski kateter u 3 bolesnika te hematomom u trbušnoj stijenci u 1 bolesnika. Od toga je u 2 bolesnika učinjena laparoskopska revizija s eksploracijom peritonejske šupljine, a u jednog se krvarenje spontano zaustavilo. Hematom trbušne stijenke liječen je konzervativno. U 1 bolesnika se nakon 8 mjeseci od postavljanja katetera razvio hematoperitoneum, koji je liječen konzervativno.

Postoperativno propuštanje dijalizata oko peritonejskog katetera nakon uvođenja liječenja peritonejskom dijalizom bilo je prisutno u 3 bolesnika. U 1 bolesnika došlo je do propuštanja dijalizata oko peritonejskog

katetera nakon 5 godina. Ukupno se propuštanje dijalizata oko katetera javilo u 4 bolesnika. Ova komplikacija je rješavana kirurški stavljanjem šava oko katetera tako što se suzio otvor na koži.

U 3 bolesnika dogodila se malpozicija peritonejskog katetera u području tunela kroz kožu: u 2 bolesnika unutar dva mjeseca i u 1 bolesnika nakon osam mjeseci. Kod posljednjeg će biti potrebno postaviti novi peritonejski kateter. Reoperacija je učinjena u 2 bolesnika.

Hernija u području implantacije peritonejskog katetera razvila se u 1 bolesnika.

U 2 bolesnika postoperacijski tijek je kompliciran razvojem ileusa koji je riješen konzervativnom terapijom.

Lokalizirani genitalni edemi na početku liječenja peritonejskom dijalizom uočeni su u 1 bolesnika.

Bolesnici su praćeni od 15 mjeseci do 144 mjeseca, jer su praćeni 13 mjeseci dulje od postavljanja zadnjeg peritonejskog katetera (srednje vrijeme praćenja je bilo 59 mjeseci). U tom razdoblju umrlo je 12 bolesnika. Dvadeset i šest bolesnika i dalje se liječi peritonejskom dijalizom, dok se 10 bolesnika zbog nedovoljne peritonejske dijalize liječi peritonejskom i hemodializom ili isključivo hemodializom. U 2 bolesnika je transplantiran bubreg s kadavera. Dva bolesnika su nastavila liječenje peritonejskom dijalizom u drugoj ustanovi. Bolesnici i način dijalize nakon postavljanja peritonejskog katetera tijekom praćenja su prikazani u tablici 2.

Tablica 2.

Bolesnici i način dijalize nakon postavljanja peritonejskog katetera tijekom praćenja

Način dijalize	Br.	%
Isključivo peritonejska dijaliza	26	52
Kombinirano (peritonejska i hemodializa)	3	6
Isključivo hemodializa	7	14
Transplantirani	2	4
Umrli tijekom praćenja	12	24

RASPRAVA

Postavljanje katetera za PD laparoskopskom metodom primjenjuje se na našoj Klinici od siječnja 2000. godine. Ta se metoda pokazala vrlo uspješnom s obzirom da je učestalost opisanih komplikacija manja u usporedbi s drugim metodama (otvorena kirurška, slijepa perkutana, peritoneoskopska) (18). LAPD je jednostavna i sigurna tehnika, za bolesnike prihvatljivija i poštendnija metoda. Mi smo tu tehniku sigurno

primijenili i u bolesnika koji su već imali kirurški zahvat u abdomenu.

Među infektivnim komplikacijama najviše je bilo peritonitisa čija je učestalost u rasponu opisanom u literaturi (19-21). Wright i sur. su imali 1 peritonitis na 19 mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom (22). Također učestalost infekcija izlaznog mjesta katetera u našem istraživanju odgovara ranije opisanoj učestalosti (22, 23).

Među mehaničkim komplikacijama najviše je bilo krvarenja koja se javljaju kroz kateter ili oko katetera ili iz trbušne stjenke. U većini slučajeva bila su rana komplikacija. I u drugih autora je većinom uočena kao rana komplikacija sa sličnom učestalošću od 5-21,6 % (24,21). U 2 bolesnika je bilo potrebno kirurški intervenirati kao i kod dvije malpozicije peritonejskog katetera.

Propuštanje dijalizata oko peritonejskog katetera javilo se također u sličnom postotku kao u drugih autora, od 0 % (25) do 21,6 % (21). Da bi se izbjegla ova komplikacija treba biti pažljiv prilikom incizije kože za donji troakar da u konačnici otvor za kateter ne bude preširok, jer je veća vjerojatnost propuštanja uz njega. Isto vrijedi za herniju u području implantacije peritonejskog katetera (13, 26).

Paralitički ileus (4 %) kao komplikacija nije забијењен ni u jednoj analizi drugih autora nakon laparoskopskog postavljanja peritonejskog katetera. Jedino Lee i sur. (27) navode postoperacijski ileus u jednog bolesnika od trinaest ispitanika nakon laparoskopske omentektomije i fiksacije katetera tijekom revizije opstruiranih peritonejskih katetera.

Genitalni edemi opisani su kao komplikacije peritonejske dijalize u 10 % bolesnika i nisu direktna komplikacija kirurške tehnike (8, 28).

Tijekom praćenja umrlo je 12 bolesnika od raznih uzroka koji nisu povezani s postupkom postavljanja peritonejskog katetera (bolesti srca i vaskularnog sustava, cerebrovaskularni inzulti, pankreatitis, osteomijelitis ekstremiteta te razvoj sepsa) što čini ovu tehniku vrlo sigurnom.

Praćenje bolesnika bilo je tijekom vrlo dugog razdoblja pa je bilo teško usporediti rezultate s objavljenim podatcima u kojima je razdoblje praćenja bilo većinom maksimalno do 68 mjeseci (24) zbog čega se učestalost naših komplikacija čini visokom. Jedino u istraživanju Wright i sur. (22) razdoblje praćenja bilo je čak do 265 mjeseci što je čini jedinstvenom i također dokazuje povećanu učestalost komplikacija s obzirom na vrijeme praćenja.

Većina autora smatra ranom komplikacijom onu koja se dogodi unutar 4 tjedna od operacije, dok autori Wright i sur. (22) unutar 6 tjedana.

Dvadeset i šest bolesnika i dalje se liječi peritonejskom dijalizom, tri bolesnika kombinirano peritonejskom i hemodializom što ukazuje da je peritonejski kateter u 58 % bolesnika još u funkciji što je dobar rezultat u granicama opisanoga u literaturi (23).

Ozbiljnih postoperacijskih komplikacija vezanih za samu kiruršku tehniku bilo je vrlo malo (2 akutna peritonitisa te 3 rana krvarenja) što ovu metodu čini sigurnom.

ZAKLJUČAK

U liječenju bolesnika s terminalnim renalnim zatajivanjem treba razmotriti laparoskopsku tehniku postavljanja peritonejskog katetera kao metodu izbora zbog svoje dostupnosti i sigurnosti.

LITERATURA

1. Cronen PW, Moss JP, Simpson T, Rao M, Cowles L. Tenckhoff catheter placement: surgical aspects. Am Surg 1985; 51: 627-9.
2. Sennfalt K, Magnusson M, Carlsson P. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis-a cost-utility analysis. Perit Dial Int 2002; 22: 39-47.
3. Nijhuis PHA, Smulders JF, Jakimowicz JJ. Laparoscopic introduction of a continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) catheter by a two-puncture technique. Surg Endosc 1996; 10: 676-9.
4. Berlanga JR, Marrón B, Reyero A, Caramelo C, Ortiz A. Peritoneal dialysis retardation of progression of advanced renal failure. Perit Dial Int 2002; 22: 239-42.
5. Fleisher AG, Kimmelstiel FM, Lattes CG, Miller RE. Surgical complications of peritoneal dialysis catheters. Am J Surg 1985; 149: 726-9.
6. James LW, Kelly R. Acute abdominal emergencies in patients on long-term ambulatory peritoneal dialysis. Can J Surg 1993; 36: 522-4.
7. Jwo SC, Chen KS, Lin YY. Video-assisted laparoscopic procedures in peritoneal dialysis. Surg Endosc 2003; 17: 1666-70.
8. Kopecky RT, Funk MM, Kreitzer PR. Localized genital edema in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Urol 1985; 134: 880-4.
9. Lee H, Manns B, Taub K i sur. Cost analysis of ongoing care of patients with end-stage renal disease: the impact of dialysis modality and dialysis access. Am J Kidney Dis 2002; 40: 611-22.
10. Swartz RD. Chronic peritoneal dialysis: mechanical and infectious complications. Nephron 1985; 40: 29-37.

11. Flanigan M, Gokal R. Peritoneal catheters and exit-site practices toward optimum peritoneal access: a review of current developments. *Perit Dial Int* 2005; 25: 132-9.
12. Asif A. Peritoneal dialysis catheter insertion. *Minerva Chir* 2005; 60: 417-28.
13. Maio R, Figueiredo N, Costa P. Laparoscopic placement of Tenckhoff catheters for peritoneal dialysis: a safe effective and reproducible procedure. *Perit Dial Int* 2008; 28: 170-3.
14. Lund L. Peritoneal dialysis catheter placement: is laparoscopy an option? *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 625-8.
15. Crabtree J.H. The use of laparoscope for dialysis catheter implantation: valuable carry-on or excess baggage? *Perit Dial Int* 2009; 29: 394-406.
16. Ogunc G. Malfunctioning peritoneal dialysis catheter and accompanying surgical pathology repaired by laparoscopic surgery. *Perit Dial Int* 2002; 22: 454-62.
17. Blessing WD Jr, Ross JM, Kennedy CI, Richardson WS. Laparoscopic-assisted peritoneal dialysis catheter placement, an improvement on the single trocar technique. *Am Surg* 2005; 71: 1042-6.
18. Crabtree JH, Fishman A. A laparoscopic method for optimal peritoneal dialysis access. *Am Surg* 2005; 71: 135-43.
19. Pantea S, Luchian G, Pantea C i sur. The placement of Tenckhoff peritoneal dialysis catheter by laparoscopic approach our experience. *Chirurgia (Bucur)* 2008; 103: 669-72.
20. Gajjar AH, Rhoden DH, Kathuria P, Kaul R, Udupa AD, Jennings WC. Peritoneal dialysis catheters: laparoscopic versus traditional placement techniques and outcomes. *Am J Surg* 2007; 194: 872-5.
21. Jwo SC, Chen KS, Lee CC, Chen HY. Prospective randomized study for comparison of open surgery with laparoscopic-assisted placement of Tenckhoff peritoneal dialysis catheter--a single center experience and literature review. *J Surg Res* 2010; 159: 489-96.
22. Wright MJ, Belheid K, Johnson BF, Eadington DW, Sellars L, Farr MJ. Randomized prospective comparison of laparoscopic and open peritoneal dialysis catheter insertion. *Perit Dial Int* 1999; 19: 372-5.
23. Schmidt SC, Pohle C, Langrehr JM, Schumacher G, Jacob D, Neuhaus P. Laparoscopic-assisted placement of peritoneal dialysis catheters: implantation technique and results. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2007; 17: 596-9.
24. Lu CT, Watson DI, Elias TJ, Faull RJ, Clarkson AR, Bannister KM. Laparoscopic placement of peritoneal dialysis catheters: 7 years experience. *ANZ J Surg* 2003; 73: 109-11.
25. Tsimoyiannis EC, Siakas P, Glantzounis G i sur. Laparoscopic placement of the Tenckhoff catheter for peritoneal dialysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000; 10: 218.
26. Ayazi K, Atabak S, Saghebi R, Ayazi S, Aryasepehr S. Evaluation of efficacy, survival rate and complications of peritoneal catheter placement of patients with end-stage renal disease. *Saudi Med J* 2005; 26: 1391-3.
27. Lee M, Donovan JF. Laparoscopic omentectomy for salvage of peritoneal dialysis catheters. *J Endourol* 2002; 16: 241-4.
28. Adeniyi M, Wiggins B, Sun Y, Servilla KS, Hartshorne MF, Tzamaloukas AH. Scrotal edema secondary to fluid imbalance in patients on continuous peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2009; 25: 68-71.

SUMMARY

OUR RESULTS IN LAPAROSCOPIC-ASSISTED PLACEMENT OF PERITONEAL DIALYSIS CATHETERS: TEN-YEAR EXPERIENCE

M. GUDELJ, L. KUNIŠEK, M. ZELIĆ, G. BAČIĆ, D. MENDRILA, I. ĆEPIĆ, D. MIHALJEVIĆ, D. RAHELIĆ and H. GRBAS

Rijeka University Hospital Center, Department of Abdominal Surgery, Rijeka, Croatia

The aim was to analyze our results and complications in laparoscopic-assisted placement of the Tenckhoff catheter for peritoneal dialysis in comparison with results reported in the literature. Fifty patients were included in this retrospective analysis. From January 2000 to November 2010, they underwent laparoscopic-assisted placement of catheter for peritoneal dialysis at the University Department of Surgery, Rijeka University Hospital Center. The results of this approach, early and late postoperative complications, conversions to open technique, and reoperation rate were analyzed. The complications that occurred within the first 4 weeks were considered as early complications. In 23 patients, 29 complications were recorded. There were 18 early complications, of which 2 acute peritonitis, 2 ileus, 4 bleeding, 4 catheter infection, 3 fluid leakage, 2 catheter malpositioning and 1 genital edema. There were 11 late complications, of which 5 acute peritonitis, 1 recurrent peritonitis, 1 bleeding, 1 catheter infection, 1 catheter malpositioning, 1 fluid leakage and 1 port site hernia. There were no deaths after surgery or any complications disabling the implementation of peritoneal dialysis. In patients with end-stage renal disease, laparoscopic-assisted placement of catheter for peritoneal dialysis is a safe and appropriate method of treatment.

Key words: peritoneal dialysis, laparoscopic technique, complications

ENTERIČKA DUPLIKACIJSKA CISTA U NOVOROĐENAČKOM RAZDOBLJU

ZORA ZAKANJ

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za ginekologiju i porodništvo, Zagreb, Hrvatska

Dijagnostika novorođenačkih malformacija posljednjih desetljeća je sve uspješnija zahvaljujući napretku ultrazvučne dijagnostike. Cistične intra-abdominalne tvorbe mogu se uspješno dijagnosticirati već prenatalno, najčešće u trećem tromjesečju, uglavnom kao izolirane jednostrane lezije u inače zdravih fetusa. Uz postojanje intra-abdominalnih cista u novorođenčeta treba tragati za bolestima mokraćnog i probavnog sustava te anomalijama srca i kralježnice. Prikazani su dijagnostička obrada i perinatalni tijek u ženskog novorođenčeta s enteričkom duplikacijskom cistom.

Ključne riječi: ciste, ileum, novorođenče, perinatologija, ultrazvuk abdomena, magnetska rezonancija abdomena

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Zora Zakanj, dr. med.

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
Klinika za ginekologiju i porodništvo
Vinogradarska cesta 29
HR-10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 00385 1 378 72 95; e-pošta: zora.zakanj@hotmail.com

UVOD

Enteričke duplikacijske ciste (EDC) su prirođene anomalije koje se mogu naći u bilo kojem dijelu probavnog sustava od usta do anusa, najčešće u području ileuma. Etiološki gledano, radi se o poremećajima u embrionalnom razvoju probavnog sustava, najčešće zbog poremećene rekanalizacije crijevnog lumena. Postoji i teorija neurenteričke duplikacije, prema kojoj EDC mogu biti udružene s anomalijama kralježnice (1). Ne povoljni okolišni činitelji tijekom fetalnog razvoja, poput traume i hipoksije, mogu biti uzročno-posljedično povezani s multiplim duplikacijama, malrotacijama i atrezijama probavne cijevi (2). Ovisno o autorima, pojavnost se kreće od 1: 4500 - 5000 poroda (3).

Prvi UZV prikaz EDC ciste bilježi se 1984. godine, kada su ga opisali Dam i sur. (4), iako se kao klinički entitet u literaturi pojavljuje još sredinom 18. stoljeća (5). Sumnja na EDC u antenatalnom razdoblju postavi se u oko 20-30 % slučajeva (6), dok se ostatak zamjećenih cističnih promjena u trbuhi, posebno u ženskih fetusa, najčešće pripisuje cistama jajnika (7). Ako se ne dijagnosticiraju antenatalno, te tijekom dojenačkog razdoblja ostanu asimptomatske, mogu se dijagnosticirati kasnije u djetinjstvu (8). U blažim kliničkim

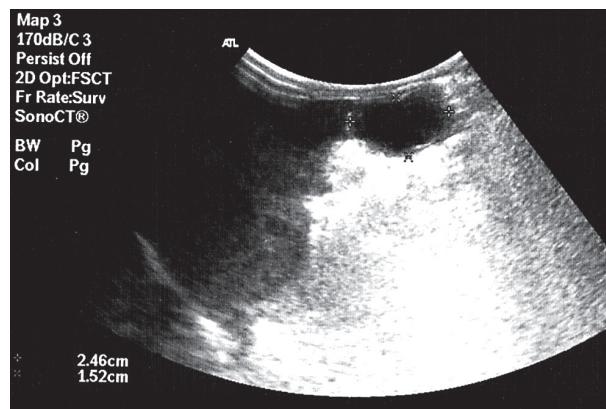
oblicima mogu uzrokovati nenapredovanje na težini jeteta ili konstipaciju, a u težim oblicima volvulus ili intususcepciju. Pojava simptoma ovisi o lokalizaciji, veličini, obliku i tipu EDC-a (9). U odnosu na lumen crijeva EDC se pojavljuju u dva oblika: komunikacijske i nekomunikacijske. Nekomunikacijske se u praksi češće viđaju. U preko 95 % slučajeva su solitarne, a znatno rjeđe se radi o multiplim EDC (10).

U diferencijalnoj dijagnozi treba misliti na malrotaciju, Meckelov divertikul, mezenterijske i medijastinalne ciste, biljarne ciste, ciste gušterice, displastični bubreg i tumore (limfangiom, adenokarcinom) (11).

Pri potvrđi dijagnoze EDC potrebno je pomno kliničko praćenje od ultrasoničara i dječjeg kirurga, te pravodobno kirurško liječenje resekcijom zahvaćenog segmenta. Od ranih komplikacija moguća su krvarenja, perforacija, fistule, ulceracije i opstrukcija, dok je maligna alteracija duplikacijski promijenjenog segmenta jedan od mogućih dugoročnih nepovoljnih ishoda. Stoga se većina autora slaže da je kirurško liječenje metoda terapijskog izbora, naročito u današnje vrijeme u kojem je moguće korištenje metoda minimalno invazivne kirurgije (12).

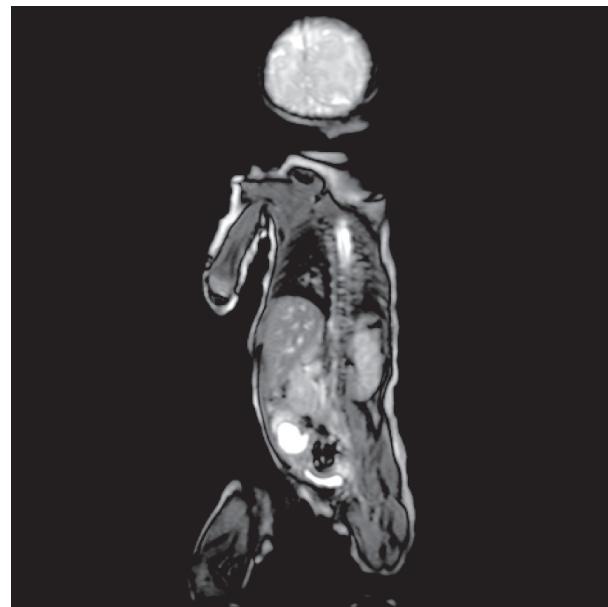
PRIKAZ BOLESNIKA

Žensko novorođenče M.N. rođeno je iz treće kontroliране trudnoće zdrave 28-godišnje majke. Obiteljska anamneza bila je uredna. Prenatalnim UZV praćenjem se od 22. tijedna gestacije sve do poroda prikazivala cistična tvorba u desnoj polovici trbuha, pod sumnjom na cistu desnog jajnika. Promjer tvorbe je u 22. tijednu bio 10 mm, a u 37. tijednu trudnoće iznosio 21 mm. Ostala fetalna morfologija, količina plodove vode i veličina posteljice su bili uredni. Porod je uslijedio na vrijeme, urednog tijeka i bez komplikacija. Porodna masa novorođenčeta bila je 3040 g, porodna duljina 49 cm, a ocjena vitalnosti prema Apgarovoju 10/10. Klinički pregled novorođenčeta, te njegov daljnji perinatalni tijek bili su bez odstupanja. S obzirom na anamnistički podatak o fetalnom UZV praćenju i činjenicu suspektne fetalne intraabdominalne tvorbe, u drugom danu života je u rodilištu učinjen UZV abdomena kojim je potvrđena cistična promjena subhepatično, promjera 25 x 15 mm, sa stijenkama debljine 2 mm i nešto ehogenijim, pretežno bistrim sadržajem unutar lumena (sl. 1.). Nalaz magnetske rezonancije (MR) je potvrdio postojanje bisagaste cistične promjene (sl. 2.), jednake veličine kao na UZV pregledu. Tvorba je bila smještena ispod i iza cekuma, u cijelosti okružena stijenkama. S obzirom da je opisana tvorba bila oštro ograničena, da se uz nju nije prikazivalo tkivo jajnika niti druge okolne promjene, postavljena je sumnja da se radi o EDC. Svi hematološki i biokemijski nalazi u djetetu, kao i UZV mozga i srca bili su bez odstupanja. Nisu nađene anomalije kralješnice. Nalaz rtg-a srca i pluća bio je uredan.



Sl. 1. Ultrazvučni prikaz enteričke duplikacijske ciste smještene subhepatično

Nakon otpusta iz rodilišta, dijete je upućeno dječjem kirurgu zbog daljne dijagnostičke obrade i praćenja. Ultrazvučno praćenje je pokazivalo smanjenje tvorbe čiji je promjer krajem prvog mjeseca iznosio 20 mm, a krajem trećeg mjeseca 12 mm. Promjer tvorbe se smanjuje, a dijete uredno napreduje uz praćenje dječjeg kirurga s ciljem postavljanja pravodobne indikacije za kirurško liječenje.



Sl. 2. MRI prikaz enteričke duplikacijske ciste smještene subhepatično

RASPRAVA

Suvremeni nadzor trudnoće, a posebno UZV praćenje fetalne morfologije, omogućilo je značajan napredak u ranom otkrivanju raznih anomalija, pa tako i cističnih promjena u trbuhu fetusa. Iako promjene nastaju između 6. i 8. tijedna gestacije, UZV se najčešće otkrivaju između 18. i 22. tijedna trudnoće (13). Chen i sur. su UZV postavili dijagnozu EDC već u 12. tijednu gestacije (14). U slučaju diferencijalno-dijagnostičkih dvojbji, pored UZV-a preporuča se učiniti pregled MR (15), koji je metoda izbora ne samo u dijagnostici EDC, već i mogućih pridruženih anomalija. S neonatološkog aspekta, prenatalno postavljena sumnja na EDCi zahtijeva detaljan klinički pregled novorođenčeta neposredno nakon rođenja, uz slikovnu dijagnostiku i isključivanje mogućih pridruženih anomalija. Obje metode koje smo koristili u našem slučaju, i UZV i MR, pokazale su gotovo jednake rezultate s obzirom na veličinu, oblik i sadržaj cistične promjene, dok je postojanje dvostrukog stijenke ukazivalo u prilog EDC. Većina autora u novijim izvještajima o EDC i usporedbi slikovnih dijagnostičkih metoda prikazuje gotovo identične rezultate u korištenju obiju navedenih metoda (16,17). Ultrazvučna metoda je dostupnija, jeftinija i praktičnija za izvedbu, dok je MR metoda izbora u konačnoj dijagnozi i isključivanju pridruženih anomalija.

Gotovo jedna trećina novorođenčadi s EDC ima pridružene anomalije od kojih su najčešći defekti kralješnice, sekvestracija pluća, kongenitalna cistična adenomatoidna malformacija i srčane greške (18).

U našem se slučaju radilo o izoliranoj EDC bez pri-druženih malformacija. Osim toga, dijete je bilo bez znakova koji bi upućivali na komplikacije povezane s EDC, uz postepenu, ali ne i cijelovitu regresiju EDC. Stoga se u našem slučaju još uvijek čeka na pravodobnu procjenu o izvođenju kirurškog zahvata s obzirom na dob djeteta, a zahvat se planira unutar prve godine života. Postoje izvještaji o masivnim EDC, koji su zahtijevali antenatalnu intervenciju (19). Međutim, u pretežitom broju slučajeva EDC se kirurški liječe u prvih nekoliko mjeseci života (20).

U prikazanom slučaju radilo se o antenatalno postavljenoj sumnji na EDC koja je dijagnosticirana UZV u drugom danu života, i potvrđena MR. Smatramo da je za neonatološko praćenje i perinatalni tijek izuzetno važno poznavanje činjenica iz antenatalnog razdoblja, što je važan čimbenik kvalitetne rane dijagnoze i kvalitetnog dalnjeg praćenja i liječenja.

LITERATURA

1. Puligandla PS, Nguyen LT, St-Vil D i sur. Gastrointestinal duplications. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 740-4.
2. Stern LE, Warner BW. Gastrointestinal duplications. *Semin Pediatr Surg* 2000; 9: 135-40.
3. Zahir I, Yusuf S, Zada F, Asif M, Akhtar N, Abbasi MZ. Duplication cyst in a newborn. *Int J Pathol* 2010; 8: 84-6.
4. Van Dam IJ, DeGroot CJ, Hazelbroek FW, Waldmireff JW. Case report: Intrauterine demonstration of bowel duplication by ultrasound. *Gynecol Reprod Biol* 1984; 18: 229-32.
5. Keckler SJ, Holcomb GW. Alimentary tract duplications. U: Holcomb GW and Murphy JP, eds. *Aschcrafts Paediatric Surgery*. 5th edition. Philadelphia, Pa, USA: Sanders Elsevier, 2010, pp 517-25.
6. Gul A, Tekoglu G, Asian H i sur. Prenatal sonographic features of esophageal and ileal duplications at 18 weeks gestation. *Prenatal Diagn* 2004; 24: 969-71.

7. Turgal M, Ozyuncu O, Yazicioglu A. Outcome of sonographically suspected fetal ovarian cysts. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 1728-32.

8. Bubnjar J. Pojava Meckelovog divertikulitisa u ranom post-operativnom tijeku nakon apendektomije. *Acta Med Croatica* 2013; 67: 65-8.

9. Somoncu S, Cakmak M, Caglayan E, Unal B. Intestinal duplication cyst associated with intestinal malrotation anomaly: report of case. *Acta Chir Belg* 2006; 106: 611-2.

10. Ben-Ishay O, Connolly SA, Buchmiller TL. Multiple duplication cysts diagnosed prenatally: case report and review of the literature. *Pediatr Surg Int* 2013; 29: 397-400.

11. Ozyuncu O, Canpolat FE, Ciftci AO, Yurdakok M, Onderoglu LS, Deren O. Perinatal outcomes of fetal abdominal cysts and comparison of prenatal and postnatal diagnoses. *Fetal Diagn Ther* 2010; 28: 153-9.

12. Lima M, Molinaro F, Ruggeri G, Gargano T, Randi B. Role of mini-invasive surgery in the treatment of enteric duplications in pediatric age: a survey of 15 years. *Pediatr Med Chir* 2012; 34: 217-22.

13. Teunissen J, Dams A, Bruneel E. Prenatal detection of an enteric duplication cyst. *Acta Chir Belg* 2013; 113: 355-6.

14. Chen M, Lam YH, Lin CL. Sonographic features of ileal duplication cyst at 12 weeks. *Prenat Diagn* 2002; 22: 1067-70.

15. Gupta P, Sharma R, Kumar S i sur. Role of MRI in fetal abdominal cystic masses detected on prenatal sonography. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281: 519-26.

16. Cheng G, Soboleski D, Daneman A, Poenaru D, Hurlbut D. Sonographic pitfalls in the diagnosis of enteric duplication cysts. *Am J Roentgenol* 2005; 184: 521-5.

17. Correia-Pinto J, Tavares ML, Monteiro J, Moura N, Guimaraes H, Estevao-Costa J. Prenatal diagnosis of abdominal enteric duplications. *Prenat Diagn* 2000; 20: 163-7.

18. Laje P, Flake AW, Adzick NS. Prenatal diagnosis and post-natal resection of intraabdominal enteric duplications. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 1554-8.

19. Ness A, Bega G, Wood DC, Baxter J, Weiner S, Berghella V. Massive fetal duplication requiring antenatal intervention. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 785-90.

20. Vivier PH, Beurdeley M, Bachy B i sur. Ileal Duplication. *Diagn Interv Imaging* 2013; 94: 98-100.

SUMMARY

ENTERIC DUPLICATION CYST IN NEONATAL PERIOD: CASE REPORT

Z. ZAKANJ

Sestre milosrdnice University Hospital Center, Clinical Department of Gynecology and Obstetrics, Zagreb, Croatia

In recent decades, diagnosis of neonatal malformations has shown growing success thanks to advances in ultrasound diagnostics. Intra-abdominal cystic formation can be successfully diagnosed prenatally, most often in the third trimester, mainly as isolated unilateral lesions in otherwise healthy fetus. With the existence of intra-abdominal cyst in neonate, it is necessary to exclude urinary tract anomalies and abnormalities of the heart and the spine. We present diagnostic procedure and perinatal outcome of a female newborn with enteric duplication cyst.

Key words: cyst, ileum, infant, perinatology, ultrasonography, abdominal magnetic resonance imaging

METODE OTKRIVANJA ANTITIJELA NA HLA ANTIGENE KOD BOLESNIKA KOJI ČEKAJU BUBREŽNU TRANSPLANTACIJU TE KOMBINIRANU TRANSPLANTACIJU GUŠTERAČA-BUBREG

MIRELA ANČIĆ, BLAŽENKO MARAVIĆ¹, MAJA RADMAN² i VEDRAN KOVAČIĆ²

Klinički bolnički centar Split, Odjel za transfuzijsku medicinu, ¹Odjel za urologiju i ²Klinika za unutrašnje bolesti, Split, Hrvatska

Najbolji način liječenja kronične terminalne bubrežne bolesti je bubrežna transplantacija. Kod transplantacije je osobito važan podatak postotak takozvanih panel reaktivnih antitijela (PRA) koja su usmjerena na ljudski leukocitni antigen (HLA, engl. *Human Leukocyte Antigen*). Za određivanje postotka PRA u senzibiliziranih bolesnika koji čekaju na bubrežnu transplantaciju danas koristimo više metoda od kojih su najvažnije CDC (engl. *Complement-Dependent Cytotoxicity*) odnosno citotoksičnost ovisna o komplementu. Što je veća PRA vrijednost, veća je vjerojatnost pozitivnog cross-match-a sa slučajnim donorom i niža vjerojatnost primanja transplantata. Usapoređujući osjetljivost laboratorijskih metoda za određivanje postotka PRA u serumu bolesnika može se zaključiti kako su se ELISA i protočna citometrija pokazali osjetljivijima i specifičnijima.

Ključne riječi: antitijela na HLA, transplantacija bubrega, transplantacija gušterača-bubreg

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Vedran Kovačić, dr. med.
Klinika za unutrašnje bolesti
KBC Split
Šoltanska 1
21 000 Split, Hrvatska
Tel: +38521557456; e-pošta: vedkovac@inet.hr

Kronična bubrežna bolest dovodi postupno do kronične terminalne bubrežne bolesti i potrebe za nadomeštanjem bubrežne funkcije dijalizom. Za ishod bolesnika najbolji način liječenja kronične terminalne bubrežne bolesti je transplantacija bubrega. Ima dokaza kako je vrijeme preživljjenja presatka bolje ako do bubrežne transplantacije dođe prije nego se započne liječenjem dijalizom (1).

Transplantacijski centri u kojima se izvode transplantacije bubrega s kadaveričnog davatelja moraju posjedovati točne i ažurirane podatke kao što su podudarnost ABO sustava krvnih grupa, tkivni antigeni sustava HLA (HLA-A, HLA-B, HLA-DR), podatci o transfuzijama, spolu, trudnoći (ako je mogući primatelj žena), podatci o prethodnim transplantacijama bubrega, uz osobne podatke iz pripadajućih dijalitičkih centara, a osobito važan podatak je postotak takozvanih panel reaktivnih antitijela (PRA) (2). PRA je zapravo rezultat imunoloških testova određivanja posebnih antitijela i izražava se kao postotak između 0 % i 99 %. Ta antitijela su usmjerena između ostalog i na ljudski leukocitni antigen (HLA, engl. *Human Leukocyte Antigen*), bjelančevinu koja postoji na većini stanica u tijelu. Svaka populacija će imati različite HLA antigene, pa se PRA test razlikuje od zemlje do zemlje. Danas oko 25 % bolesnika u SAD koji čekaju na bubrežnu transplantaciju ima PRA >10 % dok u zemljama Europske unije oko 14 % takvih bolesnika ima PRA >5 % (3).

Osnovni preduvjet za transplantaciju s kadaveričnog darivatelja je podudarnost tkivnih antigena sustava HLA i negativna križna reakcija (engl. *cross-match*) između serumu primatelja i HLA davatelja. Redovito praćenje senzibilizacije (četiri puta godišnje) mogućeg

Osnovni preduvjet za transplantaciju s kadaveričnog darivatelja je podudarnost tkivnih antigena sustava HLA i negativna križna reakcija (engl. *cross-match*) između serumu primatelja i HLA davatelja. Redovito praćenje senzibilizacije (četiri puta godišnje) mogućeg

primatelja bubrega koji se nalazi na listi čekanja je od iznimne važnosti. Do senzibilizacije može doći ako je primatelj prethodno primao krvne transfuzije, bio već prethodno transplantiran ili u slučaju trudnoće. Sve studije su dokazale kako je pretransplantacijski postotak panel reaktivnih antitijela (PRA) visoki rizični faktor za bolesnike nakon transplantacije kadaveričnog bubrega. Hrvatska je članica Eurotransplanta, koji klasificira bolesnike prema PRA: 0–5 % su neimunizirani, PRA 5–85 % imuniziran, PRA >85 % smatraju se visokoimuniziranim. Za skupinu visokoimuniziranih uveden je poseban alokacijski sustav prihvatljive nepodudarnosti (engl. *Acceptable Mismatch* – AM) gdje se određuju svi oni aleli HLA protiv kojih nema protutijela, pa se u slučaju postojanja mogućnosti nastoji transplantirati organ davatelja s takvom konstelacijom HLA alela (4).

Za određivanje postotka PRA kod senzibiliziranih bolesnika koji čekaju na bubrežnu transplantaciju danas koristimo više metoda, od kojih su najvažnije CDC (engl. *Complement-Dependent Cytotoxicity* (odnosno citotoksičnost ovisna o komplementu, što je serološka metoda, zatim metoda protočne citometrije (engl. *Flow Cytometry Crossmatch*, FCXM) i konačno metodu ELISA (engl. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), što je DNK tehnika. Pri tome se primjenjuju cijeli nizovi reagensa kojima je moguće odrediti sve HLA antigene što obično postoje u različitim etničkim skupinama (5).

Svrha testa ELISA je utvrđivanje je li određeni protein prisutan u uzorku i ako je, u kojem postotku. Postoje dvije glavne varijacije za ovu metodu: može se odrediti postotak antitijela u uzorku ili koliko je proteina vezano za antitijelo. Protočna citometrija je metoda kojom se mjeri fizikalna svojstva stanice. Mjerenje raspršenja svjetlosti i florescencije koja nastaje prolaskom kroz fokusnu lasersku zraku daje informacije o fizikalno kemijskim svojstvima stanice. Primjenjuje se za mjerenje koncentracije različitih autoantitijela.

Povijest kadaverične transplantacije bubrega seže davnih 60-ih godina prošlog stoljeća kada su Pate i Terasaki dokazali kako je nazočnost antitijela u serumu bolesnika koja su reagirala na HLA antigene donora bila veliki rizik za gubitak bubrežnog alografa (7). Tijekom proteklih 40 godina razumijevanje složenosti problematike postotka učestalosti PRA na ishod transplantacije bubrega znatno je uznapredovalo, uz otkrivanje sve senzitivnijih i složenijih metoda (8). Danas ima sve više dokaza o sve većoj učestalosti odbacivanja transplantata među bolesnicima s pozitivnim *cross-match-om* koji je otkriven bilo metodom CDC ili protočnom citometrijom (9). Što je veća PRA vrijednost, veća je vjerojatnost pozitivnog *cross-match-a* sa slučajnim donorom i niža je vjerojatnost primanja

transplantata. U SAD 12 % senzibiliziranih bolesnika (posebno oni s PRA >80 %) pripadaju jednoj od skupina primatelja na listi čekanja koje su u najnepovoljnijem položaju, te primaju manje od 5 % kadaveričnih bubrega (10).

Ipak, odabir metode otkrivanja PRA je sve veći izazov. Tako su Gebel i Bray (11) pokazali kako 25 % potencijalnih primalaca koji su CDC metodom bili nesenzibilizirani, ako se kod njih koristi protočna citometrija, može se dokazati senzibiliziranost ispitivanih bolesnika. Lee i sur. (12) proveli su retrospektivnu studiju koja je obuhvatila 529 bolesnika čiji su serumi testirani tehnikom ELISA (DNK tehnika) metodom i serološkom metodom CDC (citotoksičnost ovisna o komplementu). HLA antitijela pronađena ELISA metodom bila su u rasponu od 43–54 % što je uključivalo 24 % pacijenata sa slabom reaktivnošću, 17 % s jakom reaktivnošću. Autori su jasno pokazali kako je ELISA osjetljivija od CDC u detekciji PRA. Bray i sur. (13) su testirali u retrospektivnoj studiji 492 seruma da bi se odredilo imaju li bolesnici antitijela za HLA antigene i ako ih ima, koje su specifičnosti. Oko 25 % bolesnika imali su PRA >30 %, a od toga polovica PRA >80 %. Autori su dokazali kako je FCXM tehnika osjetljivija od CDC u detekciji PRA.

ELISA razlikuje IgG nasuprot IgM i ima prednost nad CDC metodom, jer pruža testove velikog broja uzorka na vremenski učinkovitiji način. Klinička procjena testova metode protočne citometrije dala je dobre rezultate temeljene na istodobnoj višestrukoj detekciji specifičnih antinuklearnih antitijela te rezultirala dobrim slaganjem s metodom ELISA koje su od neizmjerne važnosti u slučaju pozitivnog ili negativnog *cross-match-a* (14). U odnosu na metode CDC i ELISA protočna citometrija se pokazala najosjetljivijom metodom u što točnjem određivanju postotka PRA u bolesnika na listi čekanja.

Zaključno, otkrivanje postotka PRA je od važnosti za transplantaciju bubrega kod pripreme za transplantaciju bubrega. Metode koje koristimo moraju biti dovoljno osjetljive kako bismo dobili točne podatke o postotku PRA. Oni bolesnici kod kojih je otkriven visoki postotak PRA jednom od tih tehnika, u slučaju negativnog *cross-match-a* imaju prednost kod dobivanja bubrega, jer je to jedina mogućnost da će visoko-senzibilizirani pacijenti doći do transplantata.

LITERATURA

1. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. The European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation. Nephrol Dial Transplant 2002; (Suppl 4): 1-67.
2. Duquesnoy RJ, Witvliet M, Doxiadis de Fijter IIN, Frans HJ. Class HLA Matchmaker-based strategy to identify acceptable kidney transplant candidates. Transplant Int 2004; 17: 22-30.
3. Huber L, Lachmann N, Dürr M i sur. Identification and therapeutic management of highly sensitized patients undergoing renal transplantation. Drugs. 2012; 72: 1335-54.
4. Doxiadis I, Class FH. Transplantation of highly sensitized patients via the acceptable mismatch program or desensitization? We need both. Curr Opin Organ Transplant 2009; 14: 410-13.
5. Duquesnoy RJ. HLA Matchmaker: A Molecularly Based Algorithm for Histocompatibility. I. Description of the Algorithm. Hum Immunol 2002; 63: 339-52.
6. Hui-lin M, Xun-bo J, Xiang-tie L, Hong-wei W, Jia-ju L. Impact of human leukocyte antigen matching and recipients panel reactive antibodies on two year outcome in presensitized renal allograft recipients. Chin Med J 2009; 122: 420-6.
7. Pate R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. N Eng J Med 1969; 280: 735-9.
8. Mahoney RJ, Ault KA, Given SR i sur. The flow cytometric crossmatch and early renal transplant loss. Transplantation 1990; 49: 527-35.
9. Lazda VA, Mozes MF. An Evaluation of HLA Cross-Reactive Group Matching on Graft Survival in Deceased Donor Kidney Recipients. Transplant Proc 2005; 37: 661-3.
10. Cecka JM. Kidney transplantation in the United States. Clin Transplant 2008; 1-18.
11. Gebel HM, Bray RA. Approaches for transplanting the sensitized patient: biology versus pharmacology. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 2454-7.
12. Lee PC, Ozawa M, Hung CJ, Lin YJ, Chang SS, Chou TC. Reappraisal of HLA Antibody Analysis and Crossmatching in Kidney Transplantation. Transplant Proc 2009; 41: 95-8.
13. Bray RA, Nolen JDL, Larsen C i sur. Transplanting the Highly Sensitized Patient: The Emory Algorithm. Am J Transplant 2006; 6: 2307-15.
14. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA i sur. Deceased-Donor Characteristic and the Survival Benefits of Kidney Transplantation. JAMA 2005; 294: 2726-33.
15. Stratta RJ, Rohr MS, Sundberg AK i sur. Intermediate-term outcomes with expanded criteria deceased donors in kidney transplantation: a spectrum or specter of quality? Ann Surg 2006; 243: 594-601.

SUMMARY

METHODS FOR DETECTION OF ANTIBODIES TO HLA ANTIGENS IN PATIENTS AWAITING KIDNEY TRANSPLANTATION AND COMBINED PANCREAS-KIDNEY TRANSPLANTATION

M. ANČIĆ¹, B. MARAVIĆ¹, M. RADMAN² and V. KOVAČIĆ²

Split University Hospital Center, Department of Transfusion Medicine, ¹Department of Urology and ²University Department of Internal Medicine, Split, Croatia

The best possibility to treat chronic renal disease is renal transplantation. Especially important fact in transplantation is the percentage of so-called panel reactive antibody (PRA) that is focused on the human leukocyte antigen. There are several methods to determine the percentage of PRA in sensitized patients awaiting kidney transplants. The most important is the complement-dependent cytotoxicity. A higher value of PRA implies greater likelihood of positive cross-match with random donor and lower probability of receiving a transplant. Comparing the sensitivity of laboratory tests for determination of PRA percentage in patient serum, it is concluded that ELISA and flow cytometry proved to be more sensitive and specific.

Key words: HLA antigens, kidney transplantation, combined pancreas-kidney transplantation

PRVA OPERACIJA NA OTVORENOM SRCU U HIPOTERMIJI U HRVATSKOJ IZVEDENA 1957. GODINE

MIROSLAV HROMADKO¹ i STELLA FATOVIĆ-FERENČIĆ^{1,2}

¹*Akademija medicinskih znanosti Hrvatske i* ²*Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zavod za povijest i filozofiju znanosti, Odsjek za povijest medicinskih znanosti, Zagreb, Hrvatska*

U Zagrebu je na kirurškom odjelu kasnije Kirurškoj klinici Kliničke bolnice »Dr. O. Novosel« (sada Klinička bolnica Merkur) 25. listopada 1957. godine izvedena operacija na otvorenom srcu u kontroliranoj hipotermiji. Zahvat je učinjen na bolesnici sa stenozom valvule pulmonalne arterije pod kontrolom oka, uz prekid venozne cirkulacije. Bio je to prvi takav kirurški postupak u hipotermiji izvršen ne samo na području Hrvatske već vjerojatno i na području tadašnje Jugoslavije.

Ključne riječi: kirurgija - povijest, operacija u hipotermiji, kardiokirurgija -povijest, Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Stella Fatović-Ferenčić
 Zavod za povijest i filozofiju znanosti
 Odsjek za povijest medicinskih znanosti
 Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti
 Gundulićeva 24/III
 10 000 Zagreb, Hrvatska
 E-pošta: stella@hazu.hr

Zadivljujući je podatak iz povijesti medicine, da je u Antici Hippokrat znao i koristio hipotermiju i vjerojatno je to razlog zašto je Klio muza povijesti za ovaj rad izabrala pacijentu po imenu Atina rodom iz grada koji se je stoljećima nazivao Monastiri.

S. Fila

Hipotermija je stanje koje nastaje slučajno ili namjerno pothlađivanjem organizma ispod tjelesne temperature od 35 stupnjeva C.

Primjena inducirane hipotermije kao terapijskog postupka opisana je već u antičko doba. Poznato je, primjerice, da je Hipokrat liječio ranjene vojnike primjenom snižavanja tjelesne temperature uranjanjem u snijeg i led (1). Tijekom povijesti zabilježena su pojedinačna iskustva liječnika ili kirurga. Koncem 18. stoljeća James Currie (1756.-1805.) je proučavao postupke rashlađivanja organizma u tretmanu raznih bolesti osobito febrilnih stanja (2). Za vrijeme Napoleonove kampanje u Rusiji, Dominique Jean Larrey (1766.-1842.) uočio je, da su veći morbiditet i mortalitet imali ranjeni oficiri liječeni u toplim prostorijama nego u vojnici koji

su bili prepušteni lošim uvjetima na hladnoći (3). William Osler (1849.-1919.) je koristio hipotermiju u liječenju tifoida te je uz primjenu postupka zabilježio pad smrtnosti u bolnici Johns Hopkins. Alfred Blalock (1899.-1964.) koristi analgetično djelovanje lokalnog pothlađivanja za amputaciju gangrenoznog ekstremiteta kod starih rizičnih bolesnika (4), a hipotermija je zainteresirala i američkog neurokirurga Temple Faya (1895.-1963.) koji primjenom ovog postupka objavljuje dobre rezultate liječenja ozljeda glave. Ipak, pionirom uvođenja hipotermije u kardiokirurgiju pedesetih godina prošlog stoljeća smatramo Wilfreda Bigelowu (1913.-2005.), kirurga iz Toronto, koji je uz navedeno poznat i po invenciji električnog stimulatora srca (*pacemaker-a*). Operacije u hipotermiji omogućile su kirurzima 10 minutni kirurški zahvat pod kontrolom oka

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

Ovaj je članak pretisak originalnog članka objavljenog u Liječnikom vjesniku 2009; 131: 339-341, na temelju suglasnosti dobivene od Glavnog i odgovornog urednika Liječnikog vjesnika, prof. dr. sc. Branimira Anića.

na otvorenom srcu uz prekid cirkulacije, a da funkcija mozga zbog prolazne ishemije ne bude oštećena (5-7). Prvi zahvat zatvaranja septalnog defekta s prekidom venoznog krvotoka na otvorenom srcu u hipotermiji izveli su 1953.g. Lewis i Taufic (8). Korekciju sekundarnog defekta septuma i disciziju izolirane stenoze valvule pulmonalne arterije u hipotermiji objavili su iste godine H. Swan i sur. (9-11).

Pretećom kardiokirurgije u Hrvatskoj smatramo Miroslava Čačkovića (1865.-1930.) liječnika u Bolnici "Sestre milosrdnice" u Zagrebu, koji je 1908. g. uspješno izveo otvorenu masažu srca kao reanimacijski postupak prilikom intraoperativnog srčanog aresta (12). Uz navedeno nacionalnu stručnu literaturu obogatio je radovima o ozljedama srca koje je objavio u Lječničkom vjesniku u razdoblju od 1900. do 1915.g (13). Nakon tih početaka pojavljuju se radovi i ostalih liječnika koji se bave ovom problematikom pa su nam u hrvatskoj medicinskoj historiografiji ostali zabilježene operacije strijelnih rana i ozljeda na srcu koju je 1937. uspješno izveo Janko Komljenović, kao i četiri kirurški zbrinute ozljede srca karlovačkoga liječnika Ante Medanića (13). Operativno liječenje prirođenih srčanih anomalija počinje na našem području, prema podatcima koje objavljaju Branko Oberhofer (1913.-1985.) i sur., na Kirurškoj klinici Rebro 1950. godine kada u Zagreb na inicijativu Andrije Štampara dolazi tim stručnjaka SZO koji se bavio srčanim anomalijama (14). Branko Oberhofer i sur. potom objavljaju podatke o četiri slučaja operacije Fallotove tetralogije Blalockovom anastomozom (14). Uz navedeno ovaj kirurg je 1951. godine učinio prvu "zatvorenu" operaciju stenoze mitralnih zalistaka.

Bilo je to vrijeme u kojem kardikirurgija hvata zamah i kada u svijetu dominiraju operacije uz očuvan krvotok, tzv. zatvorene ili slijepе metode, a ulazu se napori da se svlada mogućnost operiranja »pod okom«, tj. na suhom, mirnom i otvorenom srcu. To se postizalo pomoću hipotermije i uz pomoć ekstrakorporalne cirkulacije. Bigelow, Lewis , Taufic i Swan dokazali su da se u hipotermiji može prekinuti krvotok za izvjesno ograničeno vrijeme bez oštećenja moždanih stanic. Organizam se može hladiti površinski (u hladnoj kupki ili s posebnim napravama), venozno-venoznim hlađenjem krvi i veno-arterijskim hlađenjem ili pak u kombinaciji s mašinom srce pluća. Liječnici u Hrvatskoj prate razvoj kardiokirurških metoda u svijetu, razmjenjuju iskustva i usvajaju pojedine postupke i u našim bolnicama.

Jedan od takvih zahvata u to vrijeme napravljen je 25. listopada 1957. godine na Kirurškoj klinici Bolnice «Dr. O. Novosel», danas Klinička bolnica Merkur. Riječ je o prvoj operaciji u kontroliranoj hipotermiji pod kontrolom oka uz prekid venozne cirkulacije bolesni-

ce sa stenozom valvule pulmonalne arterije. Bila je to prva takva operacija u hipotermiji na našem području. Operaciju je napravio kirurg Branko Oberhofer, a anesteziju s primjenom hipotermije vodio je specijalizant kirurgije Miroslav Hromadko (15).

Premda je riječ o prvoj primijenjenoj provociranoj kontroliranoj umjerenoj hipotermiji (32-28° C) postignutoj imerzijom bolesnice u hladnu vodu u nas, čime je pod kontrolom oka na otvorenom srcu s prekidom venozne cirkulacije prvi put učinjena discizija stenoziранe valvule plućne arterije. Ova operacija do sada nije opisana u hrvatskoj medicinskoj publicistici. Stoviše, napisi koji referiraju ovaj operativni postupak smještaju ga u 1960. godinu (16), dakle pune tri godine nakon stvarnog događaja.

Ovim smo radom, stoga, željeli skrenuti pozornost šire medicinske javnosti na usvajanje i primjenu kirurških postupaka na području Hrvatske koji nisu zaostajali za onima u vodećim evropskim i svjetskim klinikama. Uz navedeno na temelju sačuvanih povijesti bolesti Kliničke bolnice Merkur korigirali smo postojeću historiografiju datirajući izvedeni operacijski postupak u hipotermiji u 1957. godinu (sl. 1)



Sl. 1. Protokol Kirurške klinike »Dr. Ozren Novosel« iz 1957. Operaciju je izveo prof. dr. Branko Oberhofer, uz asistenciju dr. Ive Mlinarića i dr. Mladena Štulhofera. Anesteziju s hipotermijom vodio je dr. Miroslav Hromadko (ref. 15)

PRIKAZ BOLESNICE

Bolesnica A.S., u dobi od 21. godine iz Bitole, Republika Makedonija, primljena je na kirurški zahvat stenozu valvule plućne arterije. Dijagnoza je postavljena na temelju anamnističkih podataka i kliničke slike koje su ukazivale na prepreku u protoku krvi u području plućne arterije (15).

Klinički je bila vidljiva distenzija jugulnih vena, a kod fizičkog npora javljala se subungvalna cijanoza

prstiju. Iz anamneze se doznalo da je povremeno imala vrtoglavice, a u fizičkom naporu u nekoliko navrata i nesvijesticu.

Radioškim pretragama i kateterizacijom desnog dijela srca s mjeranjem pritiska u desnom ventrikulu i pulmonalnoj arteriji (koji je iznosio 160/5 mm Hg., dok je u pulmonalnoj arteriji bio 20/10 mm Hg) čime je dijagnoza bila potvrđena. Na temelju tih nalaza bolesnica je imala absolutnu indikaciju za operaciju.

U to vrijeme se operacija valvulotomije u bezkrvnom području i pod kontrolom oka mogla učiniti isključivo uz primjenu stroja za ekstrakorporealnu cirkulaciju ili u hipotermiji. Budući da Bolnica «Dr. O. Novosel», u koju je bolesnica zaprimljena tada nije posjedovala aparat za ekstrakorporealnu cirkulaciju, jedini izvedeni kirurški postupak bio je operacija u hipotermiji. Ohrabreni objavljenim iskustvima o kontroliranoj hipotermiji Blalocka, Swana Lewisa (8-10) odlučeno je da se zahvat na otvorenom srcu učini u provočiranoj kontroliranoj hipotermiji s namjerom da se temperatura tijela bolesnice spusti ispod 30 stupnjeva C čime je omogućen prekid cirkulacije tijekom 6 minuta, a tolerancija ishemije mozga produžena je bez opasnosti do 15 minuta.

Premedikacija: petantin, klorpromazin i fenergan. Indukcija kemital, sukcinilholin intubacija, nakon čega se je anestezija nastavila dušičnim oksidulom, kisikom i niskom koncentracijom etera. Površinsko hlađenje provedeno je uranjanjem bolesnice u hladnu kupelj u vodi u kojoj je bio led. Tjelesna temperatura mjerena je preko uvedene sonde u jednjak spojene s elektrotermometrom (Dameka), koji je u tu svrhu bio posuđen od Instituta Ruđer Bošković. Venski pristup za intravensku nadoknadu proveo se preko oba gornja ekstremiteta, jer infuzija ili transfuzija krvi preko donjih ekstremiteta u hipotermiji nije povoljna. Hladnoća uzrokuje jaku vazokonstrikciju vena, a put preko vena noge je i dulji, te se za nadoknadu uvijek koriste gornji ekstremiteti što se učinilo i u ovom slučaju. Nakon što je tjelesna temperatura pala na 31 stupanj C bolesnica je izvađena iz rashladne kupke poslije čega je naknadni pad temperature bio zabilježen na 29.5 stupnja C. Trajanje pothlađivanja do željene temperature trajao je oko 40 minuta.

Medijalnom sternotomijom u supinacijskom položaju prikazane su vene kave koje su obuhvaćene pupčanom trakom. Ascendentna aorta je bila oslobođena da se u danom momentu može okludirati. Na zid pulmonalne arterije postavljena je klema iznad koje se stijenka arterije pulmonalis incidira, a pošto je venozna cirkulacija prekinuta, klema ispod incidirane stijenke arterije se otvoriti kako bi se prikazala stenozišana valvula. Otvor na valvuli arterije pulmonalis

bio je promjera glavice pribadače. Valvula se discidira i otvori na normalni promjer. Potom se arterija i desni ventrikul ispunje Riengerovom otopinom i pusti protok venozne cirkulacije. Incidirana stijenka arterije se iznad kleme sašije tekućim šavom. Od zatvaranja krivotoka i presijecanja stenozišane valvule do ponovnog stezanja kleme na mjestu incidirane stijenke arterije prošle su nepune četiri minute.

Anestezija je nastavljena dok bolesnica nije bila prirodno zatopljena toplim pokrivačima na tjelesnu temperaturu od 36° C i do pojave spontane respiracije. Bolesnica se oporavila i zdrava otpuštena kući.

RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Jedan od važnijih koraka suvremene kirurgije srca učinjen je 1938. g. kada je u Bostonu s uspjehom prvi put podvezan i otvoren duktus arteriosus Botalli. Slijede operacije resekcije aorte kod prirođenog suženja u području istmusa, rješavanje pulmonalne stenoze pomoću dilatatora te operacije mitralne stenoze. Na prijelomu prošlog stoljeća intenzivira se proučavanje patološke anatomije i fiziologije srca posebno vezano uz prirođene bolesti te razvoj pristupa njihovom kirurškom liječenju. Važni pomaci na području istraživanja srčane dinamike događaju se nakon uvođenja kateterizacije srca, mjeranja tlaka u srčanim šupljinama, određivanja zasićenosti kisikom, uvodenja angioskardiografije, ali i stalnim usavršavanjem anesteziologije (17,18). Svoja iskustva o operaciji kongenitalne pulmonalne stenoze objavljuje Blalock 1946. godine (19), a transventrikularnu valvulotomiju pulmonalne arterije prvi je učinio Brock 1948. godine. On je kroz zid desnog ventrikula uveo valvulotom u pulmonalnu arteriju koji je na nivou stenoze otvorio i raskinuo suženu valvulu (20). Premda je kasnije valvulotom bio modificiran loši rezultati operacije, izvedeni „na slijepo“, naveli su brojne autore, na razmišljanje o operaciji pod kontrolom oka na beskrvnom terenu (21). Premda pionirom ideje operacija u hipotermiji smatrano Biglowa, prvu takvu operaciju na otvorenom srcu izveli su Lewis i Taufic 1952. g. zatvorivši defekt interatrijskog septuma, (22,23). Time je omogućena i izvedba otvorene pulmonalne valvulotomije u beskrvnom terenu prije pojave ekstrakorporealne cirkulacije pomoću aparata (24,25).

Tijekom pedesetih i šezdesetih godina prošloga stoljeća zabilježena su iskustva pojedinih kirurških timova (26) ali, i komplikacije koje se tijekom operacija u hipotermiji mogu javiti poput npr. tresavice, hemoraške dijateze, srčane aritmije, depresije SA čvora, bradicardije, ventrikularne fibrilacije s krajnjim ishodom srčanog aresta itd (26-30).

Operacije u hipotermiji se prezentiraju i na raznim kongresima te se od 1955. godine postupno počinju raditi i u europskim kirurškim klinikama (31). U Hrvatskoj se operativna iskustva u primjeni ovog postupka usvajaju isključivo kroz praćenje literature osobito radova Swana i Lewisa, pa je na temelju ovih radova i napravljena prva naša operacija u hipotermiji 1957. godine. Nemamo podataka o tome je li napravljena još koja slična operacija u kontroliranoj hipotermiji na našem području. (u tadašnjoj državi)

Hipotermija je tijekom kasnih šezdesetih godina postupno gubila na popularnosti, pa je djelomično i napuštena, da bi svoj povratak ponovno zabilježila razvitkom hladne kardioplegije sredinom 1970- tih godina (17).

Na području Hrvatske se u to vrijeme objavljaju eksperimentalni rezultati istraživanja na psima tijekom kojeg je repariran interventrikularni defekt septuma u hipotermiji i kardioplegiji. Polazeći od svojih rezultata i referirajući se na rezultate uglavnom japanskih autora koji su se bavili tom problematikom autori ukazuju na potrebu istraživanja ovog područja i na području Hrvatske kako bi one imale prednost u odnosu na primjenu ekstrakorporealne cirkulacije kod operacija na otvorenom srcu naročito kod male djece (32).

Razvidno je da i na području Hrvatske, premda u znatno manjem opsegu, pedesetih godina prošloga stoljeća prodiru novi operativni postupci liječenja kongenitalnih anomalija ali i drugih srčanih bolesti. Naši liječnici prate svjetsku literaturu usvajajući operativne postupke na otvorenom srcu, nimalo ne zaostajući za europskim kirurškim centrima (14).

Svrha ovoga rada je bila podsjetiti se na povijesni događaj prve učinjene operacije na otvorenom srcu u hipotermiji 1957. godine i time pridonijeti pozicioniranju hrvatske kardiokirurške histriografije u europski kontekst.

L I T E R A T U R A

1. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in ICU. *Intensive Care Med* 2004; 30: 556-75.
2. Forrester JM. The Origins and fate of James Currie's Cold Water Treatment for Fever. *Med Hist* 2000; 44: 57-74.
3. Fay T. Refrigeration therapy. U: Glaser O, ur. *Med. Physics*. Chicago Year Book Pub, 1947, 1224.
4. Blalock A. Effects of Lowering Temperature of an Injured Extremity to Which a Tourniquet has been Applied. *Arch Surg* 1943; 46: 167-73.
5. Bigelow WG, Callaghan JC, Hopps JA. General Hypothermia for Experimental Intracardiac Surgery: *Ann Surg* 1950; 132: 531-7.
6. Bigelow WG. Hypothermia. *Surgery* 1958; 43: 683-7.
7. Bigelow WG. *Cold Hearts: The Story of Hypothermia and the Pacemaker in Heart Surgery*. Toronto, ON: McClelland & Stewart, 1984.
8. Lewis FJ, Taufic M, Varco RL, Niazi S. The Surgical Anatomy of Atrial Septal Defects: Experiences with Repair Under Direct Vision. *Ann Surg* 1955; 142: 401-15.
9. Swan H, Blaunt SG, Virtue RW. Surgery by Direct Vision in the Open Heart during Hypothermia. *JAMA* 1953; 153: 1081-6.
10. Swan H, Blaunt SG, Virtue RW, Blount S, Kircher T. Hypothermia in Surgery – Analysis of 100 Clinical Cases. *Ann Surg* 1955; 142: 382-400.
11. Swan H. Current status of hypothermia. *Arch Surg* 1954; 69: 597-601.
12. Čačković M. O izravnoj masaži srca kao sredstvu oživljavanja. *Lijec Vjesn* 1908; 30: 193-201.
13. Poljak Ž, ur. *Bibliografija Liječničkog vjesnika* 1877-1977; 1978, 174.
14. Oberhofer B, Oberhofer T, Gvozdanović V. Kirurško liječenje prirođenih srčanih anomalija. *Lijec Vjesn* 1950; 72: 317-22.
15. Protokol Kirurške klinike Bolnice Merkur iz 1957.g. Arhiva Kirurške klinike.
16. Sutlić Ž. *Kardijalna kirurgija u Hrvatskoj danas i sutra. Klinička medicina u Hrvatskoj danas i sutra*. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2002, 149-67.
17. Cooley DA. Early Development of Congenital Heart Surgery: Open Heart Procedures. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1544-48.
18. Pasini M. Današnje stanje kirurgije srca. *Lijec Vjesn* 1962; 84: 1099-1111.
19. Blalock A. The Surgical Treatment of Congenital pulmonary Stenosis. *Ann Surg* 1946; 124: 879-85.
20. Potts WJ, Gibson S, Riker WL, Leninger CR. Congenital pulmonary stenosis with intact ventricular septum. *JAMA* 1950; 144: 8-12.
21. Himmelstein A, Jameson A, Fishman A, Hampshire G. Closed transventricular valvulotomy for pulmonic stenosis. Description of a new valvulotome and results based on pressures during operation. *Surgery* 1957; 42: 121-31.
22. Lewis JF. Hypothermia in Cardiac and General Surgery. *Minnesota Med* 1955; 38: 77-83.
23. Lewis FJ, Ring DM, Alden JF. Technique for total body cooling of febrile gravely ill patients. *Surgery* 1956; 40: 465-70.
24. Engel MA, Holswade GR, Goldberg HP, Lukas DS, Glenn F. Regression after Open Valvulotomy of Infundibular Stenosis Accompanying Severe, Valvular Pulmonic Stenosis. *Circulation* 1958; 16; 862-71.

25. Engel MA, Ito T, Goldberg HP: The Fate of the Patient with Pulmonic Stenosis. *Circulation* 1964; 30: 554-61.
26. Spencer FC, Bahnsen HT. Intracardiac surgery employing hypothermia and coronary perfusion performed on one hundred patients. *Surgery* 1959; 46: 987-95
27. Spencer FC, Bahnsen HT. The Present Role of Hypothermia in Cardiac Surgery. *Circulation* 1962; 26: 292-300.
28. Engle MA, Redo SF, Stewart HJ. Pulmonic stenosis: Direct surgical approach. *Surg Clin North Am* 1961; 41: 377-83.
29. Vandam LD, Burnap TK. Hypothermia. *New Engl J Med* 1959; 17: 595-603.
30. Smith RM, Stetson JB. Therapeutic Hypothermia. *New Engl J Med* 1961; 7: 1097-1103.
31. Rainer G. Interview with Gerhard Brom. www.ctsnet.org/selections/residents/pioneerinterviews/article-5.html
32. Kraljević Lj, Sokolić J, Ditrhić Z, Jakobušić A, Blažić J. Interventikularni defekt septuma u hipotermiji i kardioplegiji. *Lijec Vjesn* 1969; 91: 487-93.

S U M M A R Y

FIRST OPERATION ON OPEN HEART IN HYPOTERMIA PERFORMED IN CROATIA IN 1957

M. HROMADKO¹ and S. FATOVIĆ-FERENČIĆ²

¹*Academy of Medical Sciences of Croatia and ²Croatian Academy of Sciences and Arts, Institute for History and Philosophy of Sciences, Department for History of Medical Sciences, Zagreb, Croatia*

On October 25, 1957, the first open heart surgery in hypothermia was performed in Zagreb, at the Department of Surgery, Dr. Ozren Novosel University Hospital (now Merkur University Hospital), in a female patient with pulmonary valve stenosis under the control of the eye and with interruption of venous circulation. It was the first such operation performed in hypothermia not only in Croatia, but probably in the territory of former Yugoslavia.

Key words: Induced hypothermia – history, methods; pulmonary valve stenosis – history, surgery; cardiac surgery procedures – history, methods, Croatia

IZA KULISA STRUČNE RASPRAVA O USPJEŠNOSTI IMPLEMENTACIJE PROGRAMA ODGAĐANJA RANOGLIJENJA KOD MLADIH U HRVATSKOJ

Dne 12. svibnja 2014. na Školi narodnog zdravlja „Andrija Štampar“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu održana je stručna rasprava na temu “Uspješnost implementacije programa odgađanja ranog pijenja kod mladih u Hrvatskoj”. Za razliku od niza drugih tematskih skupova, na ovaj se hrvatsko javno zdravstvo nije došlo pojaviti ostvarenim rezultatima. Kako u Hrvatskoj ne postoji „public hearing“ (1,2) kao oblik traženja i dobivanja različitih mišljenja stručne javnosti u procesu političkog odlučivanja ovim smo skupom barem htjeli uvesti „professional hearing“ (koji ima veze sa sluhom no još više s etikom) (3). To bi trebalo predstavljati instrument okupljanja stručne javnosti s ciljem iskazivanja profesionalnog i akademskog mišljenja o zadanoj temi koje zatim politika može (ili ne mora) usvojiti, ali mi ga (moralno i etički) imamo dužnost izreći.

Čitatelj će se zapitati pa otkuda baš sada i to na ovu temu? Nekoliko je podloga za odgovor na to teško pitanje. Dio odgovora nalazi se u našim više desetljeća dugim naporima da izgradimo javnozdravstveni kapacitet lokalne samouprave (projektom Zdravi grad, programom Zdrave županije) kako bi kompetentno preuzeila lokalnu politiku planiranja za zdravlje (5,6). Drugi dio odgovora nalazi se u značenju problema mladih i ranog pijenja alkohola sa kojim zauzimamo (neslavno) treće mjesto u opijanju među mladima (6). I treće, moram naglasiti vrlo osobno, koliko smo već puta svjedočili (uz postojanje na dokazima temeljenog pristupa u javnom zdravstvu) diletantskom odabiru i još lošijoj implementaciji intervencija koje su postigle nikakve ili potpuno suprotne rezultate? No istina je da je „za tango potrebno dvoje“ pa se ne možemo „nabacivati krivnjom“ između nacionalne i regionalne politike i struke. I jednima i drugima ova je stručna rasprava bila prilika za otvaranje kvalitetnije komunikacije i međusobno učenje.

No krenimo od početka ... Kroz proces izrade gradskih i županijskih slika zdravlja (programi Zdravi grad i Zdrave županije) već 2005. godine postalo je vidljivo da veliki broj županija i gradova prepoznaje promjene u obrascu pijenja kod mladih i problem „ranog pijenja mladih“ artikulira kao jedan od lokalno vodećih javnozdravstvenih izazova. Početkom 2006. u okviru Mreže zdravih gradova i županija, pod vodstvom prof. emeritusa Silvija Vuletića i prof. Selme

Šogorić, okupljeno je dvanaest gradskih/županijskih interdisciplinarnih timova s ciljem pokretanja istraživanja „Mladi i rano pijenje alkohola“. Cilj ovog istraživanja bio je putem kvalitativno-naturalističkog pristupa prepoznati obrasce ponašanja mladih povezane s alkoholom, te na temelju njih prepoznati moguće intervencije i implementirati ih kako bismo smanjili broj mladih koji konzumiraju alkohol ili barem odgoditi početak pijenja kod mladih (7,8). Tijekom 2006. i 2007. proveden je prvi, istraživački dio aktivnosti. Tijekom 2007. odabrane su intervencije i 2008. započela je implementacija. Dio županija odabrao je svjetski poznate, na dokazima temeljene intervencije primarne prevencije. Primorsko-goranska i kasnije Zadarska županija odabrale su projekt „Trening životnih vještina“ (9-11). Grad Split, kasnije Dubrovačko-neretvanska županija implementirali su projekt Buba (Bistar um bez alkohola, inačica projekta Northland (12). Istarska županija se uz gradove Poreč, Labin i Zagreb odlučila za projekt PATHS-rastem (13,14). Županije su razvile i autentične, vlastite programe prevencije (15). Međimurska je županija intervencije temeljila na vršnjaci-ma edukatorima, Krapinsko-zagorska na kreativnom provođenju slobodnog vremena mladih (uz podršku jačanju i samo-organizaciji mladih (16), a zagrebačka je županija razvila svoju inačicu u školama baziranih preventivnih programa.

U jutarnjem dijelu programa 12. svibnja prikazana su, ranije u tekstu navedena, iskustva implementiranih županijskih programa (17) od podataka koje su prikupili (temelj za utvrđivanje potreba i odabir intervencija) do opisa odabranih intervencija i rezultata njihove primjene. Zatim je prikazan nacionalni program „Zdrav za 5“. Povijest njegovog razvoja nešto je kraća. Nakon što su „posložene“ Nacionalne strategije i akcijski planovi „suzbijanja ... sprječavanja“ 2012. (18), na poticaj Ministarstva unutarnjih poslova, uveden je „Zdrav za 5“ kao program „prevencije pijenja alkohola, uzimanja psihoaktivnih droga i kockanja među učenicima“. Program je uz Ministarstvo zdravlja (koje je trebalo biti provoditelj kroz mrežu Zavoda za javno zdravstvo) podržalo i Ministarstvo zaštite okoliša i prirode te, s nešto zadrške, i Agencija za odgoj i obrazovanje Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta. Za razliku od mukotrpнog puta koji su odabrali gradovi i županije - rad s učenicima 5., 6. i 7. razreda osnovne škole u slučaju BUBE ili već od vrtićke dobi

u slučaju PATHS-rastem, ovaj je program obećao dobiti rezultate već s pet edukativnih PP prezentacija (19,20). Bez obzira što program „Zdrav za 5“ nije bio pilotiran, ni validiran pritiskom na zavode za javno zdravstvo inzistiralo se na njegovoj hitnoj implementaciji. Protivnici (validiranih, kontinuiranih, dugotrajnih, zahtjevnih i skupih) lokalnih programa napokon su „došli na svoje“. Postojanje nacionalnog programa bio je odličan povod za ukidanje finansijske i ne pomoći lokalnim i županijskim programima ... čime se vraćamo deset godina unazad. Na stranu uloženi trud i znanje, ključno je pitanje kakvi su očekivani trendovi povezani s ranim pijenjem mladih, odnosno posljedica ove odluke.

Opisom svega što je prethodilo događaju dolazimo i do razloga otvaranja poslijepodnevne stručne rasprave na temu „Kako djelovati zajedno“ ili „Definiranje mehanizama suradnje različitih upravnih razina pri odabiru i implementaciji javnozdravstvenih intervencija“. Od profesionalaca smo čuli da intervencije trebaju biti efikasne, da ne smiju štetiti te da trebaju biti održive. Oni smatraju da (u ovome trenutku i vezano uz raspoložive resurse) nije uputno razvijati nove intervencije. Potrebne su barem tri do četiri godine da se intervencija razvije i bude evaluirana u smislu postojanja znanstvenog dokaza o učinkovitosti i neškodljivosti. Stoga smatraju da je uputnije preuzeti već evaluirane i dokazano prikladne intervencije te ih prilagoditi lokalnim uvjetima i kao takve primijeniti. Iako postoji cijeli niz vjerodostojnjih baza evaluiranih intervencija poradi vlastite specifičnosti (barijere stranog jezika i generalno niske javnozdravstvene pismenosti čimbenika koji o projektima odlučuju), Hrvatsko društvo za javno zdravstvo na 2. hrvatskom kongresu preventivne medicine i unaprjeđenja zdravlja 2010. (21) odlučilo je da treba uspostaviti hrvatski registar javnozdravstvenih, validiranih projekata. To se - nije dogodilo. Barijera nije nepostojanje web platforme nego značajno više pisanje (prijavljivanja projekata) i validacija (recenzija i postavljanje čvrstih kriterija mjerjenja uspješnosti) programa. Intervencija može biti (unutar kratkog vremena) evaluirana procesnim pokazateljima i pokazateljima promjene no nikako nije valjana ako ne sadrži pokazatelje ishoda (za koje treba vremena). I tu se vraćamo na izvorište sukoba politike i struke. Politika bi htjela vidjeti rezultate odmah, a mi (dokazano) znamo da takva mogućnost postoji samo stvaranjem legislativnog premoštenja (što je u našem slučaju bio Zakon o trgovini - zabrani prodaje alkoholnih pića i duhanskih proizvoda maloljetnicima (22) uz uvjet da se strogom kontrolom provođenja isti zakon i primjenjuje.

Iz svega do sada rečenog jasno je da izazov nije samo u odabiru intervencija nego i u održivosti njihove provedbe. Ključ za održivost intervencija je suradnja. Vertikalna (među različitim upravnim razinama) i

horizontalna (među sektorima na istim razinama) suradnja vodeći je čimbenik uspješnosti implementacije intervencija. Dokazi koji potkrepljuju navedenu tvrdnju dobiveni su u istraživanjima provedenim u sklopu izrade Strategije Zdravlje 2020. Svjetske zdravstvene organizacije (23) i evaluacijom programa Zdrave županije (5). Mukotrpni radom razvijene komunikacijske kanale i međusektorsku suradnju potrebno je njegovati i koristiti kao medij u razvoju i provedbi novih aktivnosti, a ne uporno kretati iz početka (kao da prije nas ništa nije postojalo). Praksa pilotiranja intervencija lokalno nije se desila slučajno. To je model koji u Hrvatskoj preko Mreže zdravih gradova i županija uspješno razvijamo već više desetljeća (17). Lokalno potvrđene uspješne intervencije moguće je „dići“ na nacionalnu razinu i uz podršku diseminirati u drugim lokalnim sredinama. Osim osiguranja ljudskih i materijalnih resursa ovaj model „rasta“ omogućava i lakšu provedbu jer ne treba na svakoj stepenici puta od početka objašnjavati zašto, kako i zbog čega ... Stoga „guranje“ vlastite ideje koja „mete“ postojeće projekte nanosi trostruku štetu lokalnoj zajednici – ne donosi (nego upravo obrnuto - odnosi) korist ciljanoj populaciji i „ubija“ kreativnost i osjećaj „vlasništva“ čimbenika zajednice.

I horizontalna je suradnja, kako pokazuje i ovaj slučaj, bremenita izazovima. Škola, kao vodeće okruženje za promicanje zdravlja djece i mladih, pretrpana je različitim sadržajima usmjerenim zdravlju. U šumi ponuđenih programa koji se često preklapaju, a čiji su autori ponekad izrazito netrpeljni prema konkurenciji, škole ostaju zbijene. Nema adekvatne koordinacije ni nacionalno ni lokalno, nisu provjerene stvarne vrijednosti predavača i voditelja, a o uvažavanju ideja koje dolaze od strane djece i mladih da i ne govorimo. Većina se intervencija svodi na patroniziranje (držanje predavanja) odraslih, a malo ih se oslanja na vršnjačko znanje koje je prihvatljivije mladima. Da bi intervencije bile uspješne neophodno je da ih provode odgovarajući stručnjaci na visokoj razini provedbe. Koji? Ni na to baš nemamo odgovor. Da li su to djelatnici Zavoda za javno zdravstvo i ako da koje službe - školska medicina (liječnici) ili mentalno zdravlje (psiholozi)? Da li su to stručni suradnici u školama – nastavnici ili razvojni timovi? Vezano uz novije spoznaje o značenju ranog razvoja dio se intervencija pomiče na raniju, vrtićku dob (24) što osim boljih rezultata daje i veću mogućnost „vlasništva“ lokalnih zajednica (gradova, osnivača vrtića).

No, na kraju što smo naučili? Cilj je skupa bio saslušati profesionalce, njihova iskustva i primjere dobre prakse i na tome graditi osmišljenu strategiju razvoja intervencija. Na modelu „ranog pijenja mladih“ dijagnosticirali smo cijeli niz izazova koji obilježavaju proces odabira i implementacije intervencija.

Kako i javnozdravstvena medicina nije iznimka od ostatka profesije (uvijek nam ide bolje s postavljanjem dijagnoze nego s liječenjem) postavlja se pitanje „Što možemo učiniti da se ista situacija sutra ne ponovi?“

Tu se vraćam na konstataciju da je „za tango potrebno dvoje“. Neću „pametovati“ o propustima struke nego će citirati zaključke usvojene 2010. na već spomenutom 2. hrvatskom kongresu preventivne medicine i unaprjeđenja zdravlja: „Naše djelovanje (intervencije) zahtijevaju znanje, vještine, suradljivosti i trajnu predanost. Najčešće spominjane, kao one koje trebamo izgrađivati, su vještine poticanja međusektorske suradnje i umrežavanja, podizanja razine motiviranosti za promjenu (strukte, politike, građana), postizanja održivosti, osiguravanja sustavnosti i kontinuiteta djelovanja. Trebamo izgraditi sistematičnost u pristupu - razraditi i objediniti instrumente i vodiče za primjenu (postupnici, algoritmi, smjernice rada), formirati Registar preventivnih projekata i osigurati implementaciju preventivnih programa koji su usvojeni i preporučeni od struke. Treba donijeti jedinstvene postupnike za vodeće javnozdravstvene probleme djece i mladih (prehrana, reproduktivno zdravlje, preventivni programi). Programi (nacionalni i regionalni) trebaju jasno definirati nositelje aktivnosti, sredstva za provođenje (prilagoditi financijskim i kadrovskim resursima i lokalnim specifičnostima), pokazatelje procesa i ishoda.“ Dakle sve je rečeno. A nije se desilo.

Iskreno se nadam da će ovo pismo inicirati otvorenu, argumentiranu i profesionalnu raspravu o tome kako sistematičnim pristupom unaprijediti kvalitetu preventivnih intervencija u Hrvatskoj. I ne manje važno proširiti granice odgovornosti javnozdravstvene (i ne samo liječničke) profesije.

LITERATURA

1. Public hearing Cambridge dictionary <http://dictionary.cambridge.org/dictionary/business-english/public-hearing>
2. EU Health and Consumers Scientific Committees http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/events/ev_20140327_en.htm
3. Health & care professions councils <http://www.hpc-uk.org/>
4. Šogoric S, Rukavina TV, Mujkic A, Dzakula A. Formulating a health strategy at the local level using the "Urban Health Profile" and "Urban Health Planning". Lijec Vjesn 2003; 125: 334-8.
5. Šogorić S, Džakula A, Vukušić Rukavina T, Grozić-Živolić S i sur. Evaluation of Croatian model of polycentric health planning and decision making. Health Policy 2009; 89: 271-8.
6. The 2011 ESPAD Report (page 79) http://www.can.se/PageFiles/2619/The_2011_ESPAD_Report_FULL.pdf?epslanguage=sv
7. Uvodić-Đurić D. Mladi i alkohol - prikaz rezultata kvalitativnog istraživanja pijenja alkohola među djecom i mladima Međimurske županije. U: Vuletić, S. urednik. Qualia javnog zdravstva. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet; 2013. Str. 57-72. <http://bib.irb.hr/prikazi-rad?&rad=670009>
8. Džono Boban A, Čale Mratović M. Primjena kvalitativne metode istraživanja u javnozdravstvenom pristupu ranog pijenja alkohola među djecom i mladima u Dubrovačko-neretvanskoj županiji. U: Vuletić S, ur. Qualia javnog zdravstva. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2013, str. 73-80. <http://bib.irb.hr/prikazi-rad?&rad=670115>
9. Škrugatić M, Mesić M. Program primarne prevencije "Treninj životnih vještina". U: Vuletić S, ur. Qualia javnog zdravstva. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2013, str. 101-124 <http://bib.irb.hr/prikazi-rad?&rad=670139>
10. Petrović Ljubotina R, Matajia Redžović A, Roviš D. Program promocije zdravlja i osobnog razvoja. Epoha zdravlja 2013; 6: 28. http://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=181601
11. Krajnović F. Prevencija ovisnosti u zadarskoj županiji. Epoha zdravlja 2013; 6: 27.
12. Milić R. Split: Projekt BUBA - kako je sve počelo? Epoha zdravlja 2006; 2: 4-5.
13. Puhar I, Mikulčić T. Tragom zajednice koja brine. Epoha zdravlja 2013; 6: 8. http://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=181613
14. Krušelj Lj. PATHS-RASTEM - program socijalnog i emocionalnog učenja djece predškolske dobi. Epoha zdravlja 2014; 7: 5-6. http://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=181625
15. Roviš D, Jaška Z, Josipović I. Program samoorganiziranja mladih u Primorsko-goranskoj županiji. Epoha zdravlja 2014; 7: 9-10. http://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=181628
16. Koražija N. Krapinsko zagorska županija: Zelena dvrana. Epoha zdravlja 2014; 7: 13.
17. Hrvatska mreža zdravih gradova <http://www.zdravigradovi.com.hr/home/povezani-zdravljem/rano-pijenje.aspx>
18. Ministarstvo zdravlja RH. Nacionalna strategija za sprečavanje štetne uporabe alkohola i alkoholom uzrokovanih poremećaja 2011.-2016. http://www.zdravljje.hr/programi_i_projekti/nacionalne_strategije
19. Zdrav za 5 <http://www.zdravza5.com/>
20. Edukacijska knjižica projekta Zdrav za 5 – Alkohol i mladi http://www.zdravza5.com/sites/99/upload/userfiles/1398278040_knjizica_-alkohol.pdf

21. Šogorić S. Javnozdravstvena praksa u Hrvatskoj danas.
Acta Med Croatica 2010; 64: 313-5.

<http://bib.irb.hr/prikazi-rad?&rad=535763>

22. Zakon o trgovini <http://www.zakon.hr/z/175/Zakon-o-trgovini>

23. SZO Euro Health 2020. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/169803/RC62wd09-Eng.pdf

24. SZO Euro Early years, family and education task group: report <http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/early-years,-family-and-education-task-group-report>

Prof. dr. sc. Selma Šogorić, dr. med.
Škola narodnog zdravlja Andrija Štampar
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Rockefellerova 4, 10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: ssogoric@snz.hr



Planning Committee

Honorary President

G. ABATANGELO

President

M. ROMANELLI

Vice President

A. PEGHETTI,
G. GUARNERA

Secretary General

E. RICCI

Treasurer

C. DURANTE

Chair of International Advisory Board

V. FALANGA,
G. MOSTI

Executive Board WUWHS

President

S. AKITA (JAPAN)

President Elect

M. ROMANELLI (ITALY)

Past President

G. SIBBALD (CANADA)

Secretaries

H. SANADA (JAPAN)

M. TACHI (JAPAN)

V. DINI (ITALY)

B. PAGGI (ITALY)

Treasurer

R. VAN DEN BULCK (BELGIUM)

External Advisor

L. TEOT (FRANCE)

Pisa, March 31st 2015

PRESS RELEASE

The WUWHS President Elect, Prof. Marco Romanelli, is glad to announce that the 5th edition of the World Union of Wound Healing Societies Congress will take place in beautiful Florence (Italy) on Sept 25th-26th 2016.

During the 4th WUWHS Congress in Yokoama (Japan 2012), Italy won the BID 2016 with a large majority of votes, proudly bringing the WUWHS Congress back to Europe after Paris 2004.

The Congress will be held in cooperation with the local A.I.U.C. (Associazione Italiana Ulcere Cutanee) and A.I.S.Le.C (Associazione Infermieristica per lo Studio delle Lesioni Cutanee) together with the European E.P.U.A.P. (European Pressure Ulcer Advisory Panel) and E.T.R.S. (European Tissue Repair Society) and will be supported and promoted by many national and international "Sister" and Supporting Societies.

Over 4,000 attendees and over 200 speakers are expected at the '**Fortezza da Basso**', the incomparable congress venue in the very centre of Florence, a unique example of military Renaissance architecture, which forms, together with the **Palazzo dei Congressi** and the **Palazzo degli Affari**, the Firenze Fiera Congress & Exhibition Center, one of the most well-known and prestigious locations for large-scale events in Italy.

For more information about the 'Fortezza da Basso', please visit: <http://www.firenzefiera.it/en>

The theme of the 5th WUWHS Conference, "**One Vision, One Mission**", has been leading the Italian Planning Committee since the candidature of Italy to host the 5th WUWHS Congress and conveys the determined purpose of the Organizer to promote greater aggregation and integration within the World Union of Wound Healing Societies.

The main aim of the WUWHS Italian management is to promote a 'shared project' in the Wound Healing area to be developed right from the moment of assignment of the Congress, in order to build, in synchronization with the actions of the Japanese colleagues, a long-term process of increased participation within the WUWHS.

stay tuned



www.wuwhs2016.com
info@wuwhs2016.com

Congress Secretariat



Tel. +39 011.2446911
Fax +39 011.2446950
info@congressiefiere.com
www.congressiefiere.com

Planning Committee

Honorary President
G. ABATANGELO

President
M. ROMANELLI

Vice President
A. PEGHETTI,
G. GUARNERA

Secretary General
E. RICCI

Treasurer
C. DURANTE

Chair of International Advisory Board
V. FALANGA,
G. MOSTI

Executive Board WUWHS

President
S. AKITA (JAPAN)

President Elect
M. ROMANELLI (ITALY)

Past President
G. SIBBALD (CANADA)

Secretaries
H. SANADA (JAPAN)
M. TACHI (JAPAN)
V. DINI (ITALY)
B. PAGGI (ITALY)

Treasurer
R. VAN DEN BULCK (BELGIUM)

External Advisor
L. TEOT (FRANCE)

The 5th Congress will, therefore, be just an intermediate stage in a large-scale process of universal reinforcing and consolidation of the WUWHS role and activities whose financial needs will be met by the economic results of the Conference.

The WUWHS 2016 Congress President, Prof. Marco Romanelli, and the Planning Committee are currently working on the Faculty and on the development of an innovative and complete Scientific Program which will be mostly defined by the next Summer. A list of topics and general information is already available in the 'Second Announcement' published on the dedicated website www.wuwsh2016.com.

Florence, the Italian Renaissance capital, is one of the most attractive and renowned travel destinations in the world, a must-see city at least once in a lifetime. It's easy to fall in love with its magnificent monuments and lively atmosphere as well as to discover the Tuscan Medieval heritage sites, located nearby, together with other Italian cities such as Rome, Venice, Naples, Milan, which are easily reachable by High Speed Trains. Attendees need just to make their choice among the wide range of leisure options the Congress Secretariat proposes consisting of both pre/post Congress tours and guided visits to the city.

For further information about leisure time in Florence, please download the Second Announcement here:

http://www.wuwhs2016.com/clients/www.wuwhs2016.com/public/files/WUWHS_prog_20150210.pdf

In addition, Pope Francis recently announced an extraordinary Jubilee that will take place from Dec 8th 2015 until Nov, 20th 2016. This important event may represent another reason for people coming from all over the world to join the Conference and take the chance to visit Italy.

Here are some relevant dates:

- Hotel Reservation Center is now open.
- Deadline for Early Registration is Dec 31st 2015.
- Abstract submission is from June 15th 2015 to Dec 23rd 2015

stay tuned



www.wuwhs2016.com
info@uwuh2016.com

Congress Secretariat



Tel. +39 011.2446911
Fax +39 011.2446950
info@congressiefiere.com
www.congressiefiere.com



WORLD UNION OF WOUND HEALING SOCIETIES

5TH CONGRESS OF
WUWHS

One Vision, One Mission

FLORENCE, ITALY
SEPTEMBER 25-29, 2016

www.wuwhs2016.com
info@wuwhs2016.com

HOSTING SOCIETIES



A.I.U.C.
ASSOCIAZIONE ITALIANA
ULCERE CUTANEE - ONLUS
www.aiuc.it



A.I.S.LE.C.
ASSOCIAZIONE INFERNIERISTICA
PER LO STUDIO DELLE LESIONI CUTANEE
www.aislec.it

CO-HOSTING SOCIETIES



E.P.U.A.P.
EUROPEAN PRESSURE ULCER
ADVISORY PANEL
www.epuap.org



E.T.R.S.
EUROPEAN TISSUE REPAIR
SOCIETY
www.etsr.org

Congress Secretariat



Centro Congressi Internazionale srl
Tel. +39 011.2446911 Fax +39 011.2446950
info@congressiehere.com

stay tuned



PREDMETNO KAZALO

- A**cidobazni status u bolesnika liječenih metodom peritonejske dijalize 85
Albuminurija – hiperfiltracija procijenjena serumskim kreatininom je rizični čimbenik razvoja u normoalbuminuričnih bolesnika s tipom I šećerne bolesti II-20
Algoritam dijagnostike rezistentne hipertenzije – važnost sistemskog probira 111
Algoritam postupaka sestre/medicinskog tehničara pri debridmanu I-103
Algoritam prevencije i liječenja dekubitus-a I-109
Algoritam prevencije i skrbi potkoljeničnog vrijeda I-117
Algoritam primjene debridmana I-95
Amniocenteza – diseminirana intravaskularna koagulacija i akutno zatajenje bubrega 179
Amputacija dijabetičkog stopala- što nakon? I-87
ANCA pozitivni vaskulitisi – ishodi liječenja u O.B. Zadar tijekom 10-godišnjeg perioda II-25
Anderson-Fabryjeva bolest – smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje 223
Antitijela na HLA antigene kod bolesnika koji čekaju bubrežnu transplantaciju te kombiniranu transplantaciju gušterača-bubreg – metode otkrivanja 4121
Atorvastatin i ciklosporin – oštećenje jetre u bolesnika s transplantiranim bubregom 175
Autoimune bolesti i kronična bubrežna bolest – kardiovaskularni rizik u bolesnika II-39
- B**ioški slični lijekovi – što bi liječnici trebali znati? 201
Bubrežna insuficijencija kronična – dijabetička nefropatija kao uzrok H375
- C**eljakija neprepoznata u bolesnika s bubrežnim transplantatom – prikaz slučaja i pregled literature II-180

- Ciroza jetre alkoholna – omjer broja trombocita i veličine slezene ima nisku specifičnost u neinvazivnoj predikciji i karakterizaciji varikoziteta jednjaka kod bolesnika s alkoholnom cirozom jetre 353
Cista enterička duplikacijska u novorođenackom razdoblju 417
- D**abigatran – nefropatija kao posljedica primjene II-185
Debridman – algoritam postupaka sestre/ medicinskog tehničara I-103
Debridman – algoritam primjene I-95
Dekubitus – algoritam prevencije i liječenja I-109
Denervacija renalna – rezistentna hipertenzija i razlozi isključivanja za postupak 117
Dekubitus – uloga sestrinske dokumentacije u analizi rizika za nastanak 21
Dijabetičko stopalo – što nakon amputacije? I-87
Dijaliza peritonejska asistirana 91
Dijaliza peritonejska – acidobazni status u liječenih bolesnika 75
Dijaliza peritonejska – diferencijalna dijagnoza peritonitisa II-168
Dijaliza peritonejska – 11-godišnje iskustvo u postavljanju katetera laparoskopskom tehnikom 411
Dijaliza peritonejska i hipertenzija II-75
Dijaliza peritonejska – leukopenija i trombocitopenija kao posljedica primjene icodextrina u bolesnika koji se liječi postupcima peritonejske dijalize II-164
Dijaliza peritonejska – mogućnosti obnove programa II-194
Dijaliza peritonejska – procjena nutričijskog statusa u bolesnika s bubrežnom bolesti koji se liječe peritonejskom dijalizom II-15
Dijaliza peritonejska – uloga dislipidemije u aterogenezi bolesnika II-69
Diseminirana intravaskularna koagulacija i akutno zatajenje bubrega nakon amniocenteze 179
Dislipidemija i moždani udar u kroničnih bubrežnih bolesnika 141

Dislipidemija – uloga u aterogenezi bolesnika na peritonejskoj dijalizi II-69
Dokumentacija sestrinska – uloga u analizi rizika za nastanak dekubitus-a 21
Dokumentacija medicinska i sestrinska elektronička – uloga bolničkog povjerenstva u stvaranju pravila za upravljanje 61

E-zdravlje – savjetodavna uloga medicinskih sestara 65

Edukacija kontinuirana medicinskih sestara s ciljem unaprjeđenja kvalitete zdravstvene njegе I-13

Edukacija strukturirana predijalizna u Kliničkom bolničkom centru Rijeka II-49

Epidermoliza bulozna nasljedna - njega kože i zbrinjavanje rana u bolesnika I-31

Elektronički zdravstveni zapis u medicinskoj edukaciji osoba sa šećernom bolesti 49

Encefalitis krpeljni – virus: epidemiološka i klinička slika, dijagnostika i prevencija 393

Eradikacija poliomijelitisa – korak do cilja 327

Europske smjernice za skleroterapiju kroničnih venskih poremećaja I-127

Gležanjski indeks – mjerjenje I-123

Hemodijafiltracija online – poboljšavamo li preživljjenje kroničnih dijaliznih pacijenata u usporedbi s visoko-protočnom hemodijalizom II-55

Hemodijaliza – kontinuirano mjerjenje arterijskog tlaka u bolesnika II-58

Hemodijaliza kronična – spontani hemotoraks i upala pluća u bolesnice sa šećernom bolešću liječene kroničnom hemodijalizom II-156

Hemodijaliza kronična – utjecaj stanja uhranjenosti na preživljjenje bolesnika koji se liječe postupcima kronične hemodijalize tijekom 18-mjesečnog praćenja II-9

Hemoliza - menadžment bolesnika korištenjem jednostavnih informatičkih programa 43

Hemodijaliza – petnaestogodišnje preživljavanje tuneliranog (Tesio-twin) katetera u bolesnika na liječenju hemodijalizom II-159

Hemodijaliza – primjena trajnih i privremenih centralnih venskih katetera 167

Hemodializa redovita – procjena nutricijskog statusa u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti koji se liječe hemodializom 97

Hemodializa – trajni dijalizni kateter i ishod liječenja II-63

Hepatitisi virusni – evaluacija u transplantaciji solidnih organa 151

Hiperparatiroidizam sekundarni – liječenje malim dozama sinakalceta i parikalcitolom II-34

Hiperparatiroidizam sekundarni u starijih osoba – paricalcitrol u liječenju II-30

Hipertenzija – liječenje u posebnim stanjima II-101

Hipertenzija – sekundarni uzroci II-96

Hipertenzija i peritonejska dijaliza II-75

Hipertenzija rezistentna i razlozi isključivanja za postupak renalne denervacije 117

Hipertenzija rezistentna – je li indicirana renalna denervacija kao metoda liječenja II-88

Hipertenzija rezistentna – osvrt na kroničnu bubrežnu bolest II-80

Hipertenzija rezistentna – važnost sistemskog probira u algoritmu dijagnostike 111

Hipotermija prva kontrolirana u Hrvatskoj 1957. godine – reminiscencije 425

Icodextrin – leukopenija i trombocitopenija kao posljedica primjene u bolesnika koji se liječi postupcima peritonejske dijalize II-164

Imunosupresivi generički – stav Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju prema uporabi u transplantaciji bubrega 211

Informacijske i komunikacijske tehnologije u sestrinstvu 3

Informacijski sustav u jedinici intenzivnog liječenja kliničkog odjela kardijalne kirurgije 15

Informacijski sustav u radu kardiološke poliklinike 37

Informatizacija zdravstvene njegе 55

Internet – istraživanje čimbenika nastanka ovisnosti 361

Jedinica intenzivnog liječenja kliničkog odjela kardijalne kirurgije – informacijski sustav 15

- K**arcinom štitnjače medularni – preoperacijska dijagnostika s osvrtom na citomorfološke značajke i diferencijalnu dijagnozu primarnih i sekundarnih tumora štitnjače 383
- Kardiorespiratori sindrom tip 2 – pregled literature 161
- Kateter centralni venski – infekcije II-138
- Kateter centralni venski – uloga medicinske sestre u multidisciplinarnom timu skrbi II-134
- Kateter peritonejski – sestrinska skrb II-143
- Kateter trajni dijalizni i ishod liječenja hemodializom II-63
- Kateter tunelirani (Tesio-twin) – petnaestogodišnje preživljavanje u bolesnika na liječenju hemodializom II-159
- Kateteri centralni venski trajni i privremeni – primjena za hemodializu 167
- Kirurgija kardijalna – informacijski sustav u jedinici intenzivnog liječenja – informacijski sustav 15
- Komunikacija virtualna u sestrinstvu – jesmo li spremni? 7
- Kongres 5. WUWHS, Firenca, Italija, 25.-29- rujna 2016. - vijest 435
- Kongres 7. hrvatski nefrologije, dijalize i transplantacije II-1
- Kontracepcija – korištenje u žena Zaprešića i okolicu čimbenici koji utječu na izbor metode: presječno istraživanje 337
- Kronična bolest bubrega – anesteziološki pristup bolesniku 129
- Kronična bolest bubrega – kako prevenirati i liječiti proteinsko-energetsku pothranjenost – osvrt Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju na preporuke Međunarodnog društva za prehranu bubrežnih bolesnika 191
- Kronična bolest bubrega – stav Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju i osvrt na preporuke KDIGO i ERBP na liječenje anemije 215
- Kronična bolest bubrega – procjena nutricijskog statusa u bolesnika koji se liječe redovitom hemodializom 97
- Kronična bolest bubrega – što znamo početkom 21. stoljeća? 75
- Kronična bubrežna bolest i autoimune bolesti – kardiovaskularni rizik u bolesnika II-39
- Kronična bubrežna bolest – primjena antidiabetika u bolesnika II-111
- Kronična rana – trajna izobrazba liječnika opće/ obiteljske medicine u zbrinjavanju bolesnika I-17
- Kronične rane kao javnozdravstveni problem I-5
- Kronične rane – važnost edukacije za unaprjeđenje skrbi I-9
- L**abije u prepubertetskim djevojčica – mogućnosti liječenja adhezija 389
- Laparoskopska tehnika – 11-godišnje iskustvo u postavljanju katetera za peritonejsku dijalizu 411
- Leukopenija i trombocitopenija kao posljedica primjene icodextrina u bolesnika koji se liječe postupcima peritonejske dijalize II-164
- M**edicina komplementarna i alternativna – upotreba kod pacijenata u obiteljskoj medicini – primjer grada Čakovca 345
- Medicinske sestre – kontinuirana odgovornost za profesionalnost i informacijsku pismenost 33
- Medicinske sestre – savjetodavna uloga za E-zdravlje 65
- Međunarodno društvo za prehranu bubrežnih bolesnika – preporuke – osvrt Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju – kako prevenirati i liječiti proteinsko-energetsku pothranjenost bolesnika s kroničnom bolešću bubrega 191
- Menadžment bolesnika na hemodializi korištenjem jednostavnih informatičkih programa 43
- Moždani udar i dislipidemija u kroničnih bubrežnih bolesnika 141
- N**efrologija – proteomika u nefrologiji 233
- Nefropatija dijabetička kao uzrok kronične bubrežne insuficijencije 375
- Nefropatija dijabetička – patofiziološki čimbenici razvoja – nove spoznaje 135
- Nefropatija kao posljedica primjene dabigatrana II- 185
- Nutricijski status – procjena u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti koji se liječe peritonejskom dijalizom II-15

Nutričijski status – procjena u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti koji se liječe redovitom hemodijalizom 97

Njega kože i zbrinjavanje rana u bolesnika s nasljednom buloznom epidermolizom I-31

Njega zdravstvena- kontinuirana edukacija medicinskih sestara s ciljem unaprjeđenja kvalitete 13

Obiteljska medicina – upotreba komplementarne i alternativne medicine – primjer grada Čakovca 345

Oksimetrija transkutana – između teorije i prakse I-59

Opekline – psihološka podrška bolesnika I-39

Oxiris[®] membrana – liječenje septičkih bolesnika u Kliničkom bolničkom centru Rijeka II-149

Ovisnost o internetu – istraživanje čimbenika 361

Parikalcitol u liječenju sekundarnog hiperparatiroidizma u starijih osoba, preliminarni rezultati II-30

Parikalcitol i sinakalcet u malim dozama – liječenje sekundarnog hiperparatiroidizma II-34

Peritonejska dijaliza – 11-godišnje iskustvo u postavljanju katetera laparoskopskom tehnikom 411

Peritonejska fistula i graft – sestrinska skrb II-127

Pijenje rano mladih u Hrvatskoj – iza kulisa stručne rasprave o uspješnosti implementacije programa odgađanja – pismo Urednici 431

Poliklinika kardiološka – informacijski sustav u radu 37

Poliomijelitis – eradikacija – korak do cilja 327

Pismenost informacijska i profesionalnost medicinskih sestara – kontinuirana odgovornost 33

Pneumotoraks spontani i upala pluća u bolesnice sa šećernom bolešću liječene kroničnom hemodijalizom II-156

Policistična bolest bubrega autosomno dominantna – priprema bolesnika za transplantaciju II-122

Pothranjenost proteinsko-energetska u bolesnika s kroničnom bolešću bubrega – kako

prevenirati i liječiti - osvrt Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju na preporuke Međunarodnog društva za prehranu bubrežnih bolesnika 191

Proteomika u nefrologiji 233

Rana kronična – prepoznavanje i liječenje infekcije I-51

Rana kronična – trajna izobrazba liječnika opće/ obiteljske medicine u zbrinjavanju bolesnika I-17

Rana kronična u čekaonici I-91

Rana – skrb u ordinaciji liječnika obiteljske medicine I-63

Rane – njega kože i zbrinjavanje rana u bolesnika s nasljednom buloznom epidermolizom I-31

Rane kronične kao javnozdravstveni problem I-5

Rane kronične na potkoljenici – diferencijalna dijagnoza i dijagnostički postupci I-25

Rane kronične posttraumatske – primjena novih materijala u liječenju I-75

Rane kronične – važnost edukacije za unaprjeđenje skrbi I-9

Rane – pogreške pri zbrinjavanju I-69

Registrar laringektomiranih osoba u Republici Hrvatskoj 29

Sestrinstvo – informacijske i komunikacijske tehnologije 3

Sestrinstvo – virtualna komunikacija – jesmo li spremni? 7

Skleroterapija – Europske smjernice kod kroničnih venskih poremećaja I-127

Skleroterapija proširenih vena – informirani pristanak bolesnika I-145

Smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje Anderson-Fabryjeve bolesti 223

Stres – utjecaj na krvni tlak II-45

Šećerna bolest – spontani pneumotoraks i upala pluća u bolesnice liječene kroničnom hemodijalizom II-156

Šećerna bolest- uloga elektroničkog zdravstvenog zapisa u medicinskoj edukaciji osoba 49

Šećerna bolesti tip I – hiperfiltracija procijenjena serumskim kreatininom je rizični čimbenik razvoja albuminurije u normoalbuminuričnih bolesnika II-20

Transplantacija bubrega – akutno odbacivanje II-176
Transplantacija bubrega – infektivne komplikacije u primatelja bubrega tijekom prve godine nakon transplantacije: iskustvo Županijske bolnice Šibenik 121

Transplantacija bubrega i kombinirana transplantacija gušterača-bubreg – metode otkrivanja antitijela na HLA antigene kod bolesnika na čekanju 421

Transplantacija bubrega ortotopna – naša prva iskustva II-172

Transplantacija bubrega – stav Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju prema uporabi generičkih imunosupresiva 211

Transplantacija i retransplantacija – utjecaj na emocionalno stanje 207

Transplantacija – priprema bolesnika s autosomnom dominantnom policističnom bolesti bubrega II-122

Transplantacija solidnih organa – evaluacija virusnih hepatitisa 151

Transplantat bubrežni – neprepoznata celijakija u bolesnika – prikaz slučaja i pregled literature II-180

Transplantirani bubreg – uspješna terapija akutnog odbacivanja u toku trudnoće II-189

Trombotička trombocitopenička purpura – bubrežna funkcija u bolesnika 183

Tumori kosti gigantocelularni: rezultati i komplikacije liječenja 405

Uhranjenost – utjecaj na preživljjenje bolesnika koji se liječe postupcima kronične hemodialize tijekom 18-mjesečnog praćenja II-9

Varikoziteti jednjaka – omjer broja trombocita i veličine slezene ima nisku specifičnost u neinvazivnoj predikciji i karakterizaciji varikoziteta jednjaka kod bolesnika s alkoholnom cirozom jetre 353

Vježbanje – učinak intradijaliznog programa na kvalitetu života i fizičke mogućnosti hemodializiranih pacijenata 79

Vrijed potkoljenični – algoritam prevencije i skrbi I-117

Vrijed potkoljenični miješane etiologije – personalizirani pristup bolesnika I-81

Zatajenje bubrežne funkcije – osobitosti nutritivnog statusa bolesnika sa završnim stadijem liječenih različitim modalitetima nadomještanja bubrežne funkcije 3

Zatajenje bubrežno akutno tijekom petogodišnjeg razdoblja u Zavodu za nefrologiju i dijalizu Kliničkog bolničkog centra Rijeka 103

Zatajenje bubrežno akutno i diseminirana intravaskularna diseminacija nakon amniocenteze 179

Zdravstvena njega – informatizacija 55

Zdravstvena njega – kontinuirana edukacija medicinskih sestara s ciljem unaprjeđenja kvalitete I-13

AUTORSKO KAZALO

- A**janović S. 79
Ančić M. 421
Anić K. II-164, II-180
Antolić S. 289, 307, I-5, I-51
- B**abić V. II-164
Bačak Kocman I. 129
Bačić B. 273
Bačić G. 411
Bakota B. I-75
Balenović D. 111, II-96
Banić M. 353
Barbić Lj. 393
Bartolek D. 111
Bašić S. 223
Bašić-Jukić N. 85, 129, 141, 161, 167, 175, 179, 191, 201, 211, 215, 223, 233, II-75, II-122
Bećiragić A. 79
Belavić Ž. 215
Benčić M. 337
Bergman-Marković B. 345
Bergovec M. 405
Bešlić J. 253
Bielen I. 223
Bilić B. 121, 353
Blaslov K. 85, 135, II-20
Brajan D. I-13, I-103
Brkić L. 405
Brunetta-Gavranić B. 167
Bubić I. 97, 211, 215, II-143
Bubić-Filipi N. 211
Budinčević H. 289, 307
Bulum T. 111, 135, II-20
- C**aktaš K. II-3
Cavrić G. 111, 117
- Cesarik M. 223
Cikojević D. 247
Colić M. II-143, II-164
- Ć**orić A. 79
- Č**elik D. 79
Čepić I. 411
Čivljak R. 121
Čukelj F. I-75
- D**elić-Brkljačić D. 223
Demarin V. 223
Detelić D. II-30, II-58
Devčić B. 43, II-15, II-127, II-134, II-143, II-149, II-164
Dits S. II-34
Djurđević-Mirković T. II-189
Doković J. 15
Dominis M. 299
Duvnjak L. 135, II-20
Džemidžić J. II-69
- E**ržen G. 167
- F**atović- Ferenčić S. 425
Filipović M. I-9, I-69
Francetić I. 167
Fruk Marinković M. 33
Fumić N. I-9, I-75, I-95, I-103
Furić-Čunko V. 141
- G**aćina S. 49
Gajić A. I-109
Gledović B. 179, 183
Glić Šipicki L. II-25
- Golubić S. 103
Grbas H. 411
Grgas-Bile C. 55
Grgurević I. 353
Gudelj M. 411
Gudelj Gračanin A. 295
Gulin M. 121, 191, 215
Gulin T. II-58
Gunjača I. 353
Gunjača M. II-63
- H**alilčević A. II-176
Hodžić E. II-176
Horvat I. II-96
Hromadko M. 425
Hršak Puljić I. II-34
Husar H. I-31
- I**vančić A. I-95
Ivandić E. 175, II-122
Iveljić I. II-176
Iveta I. 21
Ivković A. 289, 307
Ivković-Jureković I. 283
- J**akić M. 191, 215, 223
Jakšić B. 299
Janev Holcer N. 345
Jelaković B. 167
Jelić I. 43, II-49, II-168
Josipović J. II-58
Jukić Z. 223
- J**urin M. II-39
Jurina A. II-96
Jurišić I. 361

- K**ablar A. 79
Kaić B. 327, 393
Kalogjera M. 21
Kapun S. II-55
Kasumović D. II-39, II-96, II-101
Katalinić L. 85, II-20
Keselj Leskovec N. I-117
Kern J. 3, 7
Kes P. 75, 85, 141, 167, 191, 201,
211, 215, 223, II-75
Kičić M. 65
Klarić D. 91, 191, 207, 215, II-45,
II-75
Klarić M. 273
Klarić V. 207, II-45
Kljenak A. I-31
Knotež M. 211, II-63
Kojić Katović S. 383
Kolić M. I-5
Kolundžić R. 405
Kos I. 311, 375
Kovačević J. I-17, I-81, I-127, I-145
Kovačić V. 421
Kožul D. II-88
Krečak A. 21
Krištofić J. I-9
Krnić M. 247
Krpina K. II-172
Kučišec-Tepeš N. I-3, I-51
Kudumija B. 34
Kujundžić M. 353
Kukavica N. 79
Kundrata D. 55
Kunišek L. 411
Kurtović B. 55
- L**aginja S. I-87, I-91, I-95
Lanča N. 103
Leder N. 117
- Lesar T. 389
Lojo N. 289, 307
Lončarić K. 103
Lovčić V. 191, 215
Lukenda V. 151, II-180
Lukinac P. II-9
- Lj**ubin-Sternak S. 327
Ljutić D. 191, 215
- M**akar K. 167
Makarović S. 161
Makarović Z. 161
Maksimović B. II-63
Maleta I. II-127, II-138, II-159
Marasović Šušnjara I. 243
Maravić B. 421
Marčina S. 247
Marić J. 273
Marinović B. I-31
Marinović M. I-13, I-75, I-87,
I-91, I-95, I-103
Markić D. II-172
Martinac I. I-31
Mašnić F. 79
Mateljić M. 49
Matić I. 7
Matić N. 7
Matić V. 353
Mendrila D. 411
Mesar I. 141, 191, 233
Mešić E. II-176
Mihalović M. 37
Mihaljević D. 411
Mihovilović K. II-34, II-63
Mikolašević I. 97, 103, 151, II-15,
II-49, II-127, II-138, II-149,
II-164, II-168, II-180,
II-185
- Miličević M. 103
Milić Đ. 21
Milić S. 151
Mioč T. 103
Mitić I. II-189
Mlinarić-Galinović G. 327, 393
Morović-Vergles J. 295
Mršić V. 307
Mundar R. 345
Murat-Sušić S. I-31
Muslimović A. II-69
Mužić K. II-159
- N**akić D- II-25
Nizić D. 311
Novak A. II-111
Novinčak T. I9, I-69
Novosel D. 161
- O**berhofer D. 289
Orlić D. 405
Orlić L. 97, 103, 151, 191, II-149,
II-159, II-164, II-168, II-
180, II-185
- P**ajek J. II194
Pandak N. 393
Pasini E. 85
Pašara V. II-63
Pavlić B. 29
Pavlović D. II-30, II-34, II-58
Pehar M. 215
Pem-Novosel I. 393
Perić M. 129
Perković L. 259
Pervan M. 311
Petković M. 405
Petričević N. 361

- Pin M. I-75
Pjevač Na. 253
Pjevač Ne. 253
Planinc-Peraica A. 299
Planinšek Ručigaj T. I-123
Počanić D. 117
Podobnik D. I-63
Poje B. 97
Potočki Rukavina V. 253
Pranjić I. K. II-80, II-88
Premužić V. 167
Prkačin I. 91, 111, 117, 215, 375,
II-39, II-80, II-88, II-96,
II-101
Puharić Z. 361

Rački S. 43, 97, 103, 151, 191,
201, 211, 215, 223, II-80
Radić J. 191, 215, II-3, II-111, II-
156
Radman M. 421
Radunović D. 179, 183
Rahelić D. 411
Rašić S. II-69
Ratković M. 179, 183
Rebić D. II-69
Redžepi G. I-5
Reihel M. II-30
Resić H. 79
Ropac D. 259, 317, 361
Rora M. 353
Rundić A. II-15

Santini Dušević D. II-25
Seiwerth S. 405
Sinožić T. I-17, I-81
Skerlev M. I-31
Sladoje-Martinović B. 151
Smerdelj M. 405
Sokol S. 353
Soldo-Butković S. 223
Sović S. 345
Srna A. II-69
Stašević I. 259, 361
Sušić E. 121
Stevanović V. 393
Stojčić N. 259
Stojčić Ž. 259
Sutić A. 295
Svetić Čišić R. 7

Šain M. II-3, II-156
Šakić V. 253
Šantek I. II-96, II-101
Šefer S. 215, II-30, II-58
Šeremet J. I-87
Šerić V. 223
Šimunović M. 311
Šitum M. I-5
Škunca Ž. 299
Šogorić S. 431
Španjol D. II-172
Španjol J. I-75
Špehar B. I-87, I-91
Špoljar S. I-25
Štimac D. 151

Štulhofer-Buzina D. I-31
Tomašević B. 167
Topalović Grković M. 129
Toplek G. I-9
Trajbar T. 289, 307
Trkanjec Z. 223
Trnačević S. II-176

Valent Morić B. 389
Vargek Solter V. 223
Vasilj A. 383
Vavra-Hadžiahmetović N. 79
Vidjak V. 117
Vidrih S. 97
Vilibić-Čavlek T. 327, 393
Vitale K. 345
Vižintin K. 61
Vlastelica M. I-39
Vrcić-Keglević M. 337
Vujičić B. 97, 191, 215, II-49, II-
164

Zakanj Z. 417
Zaletel-Kragelj L. 317
Zavoreo I. 223
Zelić M. 411
Zibar L. 211, II-9

Živković M. 37
Žulec M. I-51
Župan Ž. 151

Recenzenti objavljenih i odbijenih radova u 2014. godini

Nikolina Bašić Jukić (3 x)	Tatjana Juren	Drago Prgomet
Biserka Bergman Marković	Dragam Jurčić	Željko Puljiz
Vlaho Brailo	Duška Kaliterna Martinović	Dinko Puntarić
Iva Bubić	Božica Kanceljak Macan	Sanjin Rački (5 x)
Ana Budimir	Ika Kardum (2 x)	Mirjana Sabljar Matovinović
Vedrana Bulat	Milica Katić	Lea Smirčić Duvnjak
Iva Butić	Josipa Kern (8 x)	Novak Srđan
Svetlana Čala (2 x)	Petar Kes (17 x)	Ranko Stevanović (2 x)
Vesna Čolić Cvrlje	Dragutin Košuta	Mirna Sučić
Josip Čulig (3 x)	Luka Kovačić (5 x)	Veljko Šantić
Branimir Čvorišćec (2 x)	Nastja Kučišec-Tepeš	Velimir Šimunić
Ivan Dobrić	Ilija Kuzman	Višnja Škerk
Boris Dželalija	Marina Kuzman	Jasenka Škrlin
Damir Eljuga	Dragan Lepur	Andrija Škopljjanac Mačina (2 x)
Krešo Galešić	Vesna Lovčić (2 x)	Arjana Tambić Andrašević
Ivan Gilja	Ivo Lovričević	Goran Tešović
Ira Gjenero Margan	Amarela Lukić	Melita Valentić Peruzović
Ante Grga	Dragan Ljutić (14 x)	Mladenka Vrcić Keglević
Goran Grubišić	Branka Marinović	Josip Vincelj
Miroslav Hašpl	Ratko Matijević (2 x)	Boris Vučelić
Jasminka Horvatić	Ljiljana Mišić Majerus	Goran Vujić
Marina Ivanišević (2 x)	Damir Nemet	Vlasta Vuković Perković
Davor Ivankačić	Slobodanka Ostojić Kolonić	Silvije Vuletić (7 x)
Marko Jakić (2 x)	Josip Pasini	Zoran Zoričić
Nikola Janković (8 x)	Marina Payerl-Pal (2 x)	Lidija Žele Starčević
Vjekoslav Jerolimov	Željko Poljak	Dubravka Županić Krmek

UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodnike, izvorne radove, pregledne, klinička zapažanja, osvrte, primjere iz kontinuirane medicinske edukacije, sažetke radova s kongresa i simpozija, pisma uredništvu, prikaze knjiga i drugo. Objavljuje i tematske brojeve časopisa uz gosturednika. Prihvaćanje kategoriziranog članka obvezuje autora da isti članak ne smije objaviti na drugome mjestu bez dozvole Uredništva.

Upute autorima u skladu su s tekstom International Committee of Medical Journals of Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (N Engl J Med 1997; 336: 305-15).

Oprema rukopisa

Članci i svi prilozi dostavljaju se na hrvatskom jeziku u tri istovjetna primjerka i na disketi u Wordu. Rad ne smije imati više od 20 stranica, tipkanih dvostrukim proredom (najviše 30 redaka na jednoj stranici). S obje strane teksta valja ostaviti bijeli rub širine 3,6 cm.

Izvorni radovi sadrže ove dijelove: uvod, cilj rada, metode rada, rezultati, rasprava i zaključci. Uvod je kratak i jasan prikaz problema, cilj sadrži kratak opis svrhe istraživanja. Metode se prikazuju tako da čitatelju omoguće ponavljanje opisana istraživanja. Poznate se metode ne opisuju, nego se navode izvorni literaturni podaci. Ako se navode lijekovi, rabe se njihova generička imena (u zagradi se može navesti njihovo tvorničko ime). Rezultate treba prikazati jasno i logički, a njihovu značajnost dokazati odgovarajućim statističkim metodama. U raspravi se tumače dobiveni rezultati i uspoređuju s postojećim spoznajama na tom području. Zaključci moraju odgovoriti postavljenom cilju rada.

Naslov rada, puna imena i prezimena autora, ustanova u kojoj je rad napravljen te adresa prvoga autora dostavljaju se na posebnom listu papira.

Sažetak na hrvatskom jeziku prilaže se u obimu od najviše 200 riječi na posebnom listu papira.

Prilog radu je i prošireni strukturirani sažetak (cilj, metode, rezultati, rasprava, zaključak) na engleskom jeziku (Summary) (500-600 riječi) uz naslov rada, inicijale imena i prezime autora te naziv ustanova na engleskom jeziku.

Ispod sažetka (i summary-ja) navode se ključne riječi koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada. Tablice se prikazuju na posebnom listu papira. Moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekstrom i naslovom. I svaka slika treba imati svoj redni broj prema redoslijedu kojim se pojavljuje u tekstu i ime prvog autora rada. Opis slike (legenda) tiska se također na posebnom listu papira prema svom rednom broju. Fotografije se primaju crno-bijele na sjajnom papiru. Crteži se mogu izraditi tušem na bijelom papiru ili otisnuti na računalnom laserskom ili tintanom štampaču grafičkim tehnikama visoke rezolucije.

Popis literature

Piše se na posebnom papiru s rednim brojevima prema redoslijedu kojim se citat pojavljuje u tekstu. Literatura se cитира prema dogovoru postignutom u Vancouveru, a za naslo-

ve časopisa treba rabiti kraticu navedenu u Index medicus. Uz rad je obvezno priložiti izjavu o suglasnosti koautora o publiciranju rada te o nepostojanju sukoba interesa. *Članak u časopisu* (navedite sve autore ako ih je 6 ili manje; ako ih je 7 ili više, navedite prva tri i dodajte: i sur.: Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

Suplement časopisa

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

Knjige i monografije

Mould RF. Introductory medical statistics. Turnbridge Wells: Pitman Medical, 1976.

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

Poglavlje u knjizi

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

Disertacija ili magistarski rad

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

Citiranje literature objavljene u elektroničkom formatu Web

Hoffman DI, St John's Wort. 1995; [4 stranice]. Dostupno na URL adresi: <http://www.healthy.net/library/books/hoffman/materiamedical/stjhns.htm>. Datum pristupa informaciji: 16. srpnja 1998.

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emrg Infect Dis [elektronički časopis na internetu] 1995; [24 ekrana/stranice] Dostupno na URL adresi: <http://www/cdc/god/nsidoc/EID/eid.htm>. Datum pristupa informaciji 26. prosinca 1999. Knjiga na CD-ROM-u

The Oxford English dictionary [knjiga na CD-ROMu]. II. izdanje. New York, N. Y: Oxford University Press, 1992.

Gershon ES. Antisocial behavior. Arch Gen Psychiatry [časopis na CD-ROM-u]. 1995; 52: 900-1.

Softver (program)

Epi Info [kompjutorski program]. Verzija 6. Atlanta, GA. Center for Disease Control and Prevention, 1994.

Radovi se šalju na adresu Uredništva časopisa. Urednički odbor šalje prispjeli rad na anonimnu recenziju (dva recenzenta). Ako recenzent predlaže promjene ili dopune rada, kopija recenzije dostavlja se autoru radi konačne odluke i ispravka teksta. Autor dobiva probni otisak rada na korekturu. Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu.

Rukopisi se ne vraćaju.

NOTES FOR CONTRIBUTORS

ACTA MEDICA CROATICA publishes leading articles/editorials, original articles, reviews, case reports, annotations, examples of continuing medical education, abstracts from congresses and symposia, letters to the Editor, book reviews and other contributions. Issues dedicated to a topic chosen by guest-editors are also published. All manuscripts should be written in Croatian. Acceptance of a categorized manuscript precludes its submission/ publication elsewhere.

Manuscript preparation

All manuscripts should be submitted in Croatian in three hard copies and on diskette in Word. Original papers should not exceed 20 double space pages (maximum 30 lines *per page*).

Original papers should contain: Introduction, Objective(s), Methods, Results, Discussion and Conclusions. In the Introduction section, the issue should be clearly and concisely presented. In Objective(s), the aim of the study is briefly described. In the Methods section, the methodology, apparatus and procedures used in the study should be identified in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Widely known methods need not be described but original references should be used. For drugs, generic names should be used (trade names can be mentioned in parentheses). Results should be clearly and logically presented, and their significance should be demonstrated by appropriate statistical methods. In Discussion the results obtained are discussed against the existing state of the art. Conclusions should correspond with the aim(s) set in the Objective(s).

The title, first and last name(s) of the author(s), institution(s) and address of the corresponding author should be submitted on a separate sheet of paper. Synopsis written in Croatian should contain maximum 200 words on a separate sheet of paper.

Typescript should contain extended structured [Objective(s), Methods, Results, Discussion, Conclusion(s)] abstract (500-600 words) with title of the manuscript, initials of authors' first name(s), full last name(s) and institution(s) in English.

Below the Abstract, key words that will assist indexers in cross indexing the article should be provided.

Each table is presented on a separate sheet. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text and supply a brief title for each. The same applies to figure legends. On the back of each figure put the name of the first author, the figure number and the «top», preferably with a soft pencil. Black-and-white glossy photographs should be submitted. Drawings should be made by Indian ink on white paper or printed by laser or ink jet printer using high resolution graphic techniques.

References are submitted on separate pages in the numbered sequence following their mention in the text. References are cited according to the «Vancouver style» proposed by the International Committee of Medical Journals Editors (N Engl J Med 1991; 324: 421-8 and BMJ 1991; 302: 338-41). The titles of journals should be abbreviated according to Index Medicus.

The manuscript must be accompanied by a statement on all authors' agreement on paper publication as well as on nonexistence of conflict of interest. *Article in the journal* (if there are six or less authors, they should all be mentioned; if there are seven or more authors, the first three should be mentioned and the «*et al.*» should be added.

Example: Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

Supplement

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

Books and monographs

Mould RF. Introductory medical statistics. Turnbridge Wells: Pitman Medical, 1976.

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

Chapter (of a book)

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

Disertation or MA Thesis

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

Citation of literature published in electronic format Web, Electronic journal, Book on CD-ROM, Journal on CD-ROM, Softver (program)

Examples done in Notes for Contributors in Croatian (preceding page).

Manuscripts should be sent to the Address of the Editorial Board. Upon the receipt, the manuscript is forwarded by Editorial Board for anonymous review (two reviewers). If changes or ammendments of the manuscript are proposed by the reviewer(s), a copy of the reviewer's report is sent to the author for final correction of the text. Galley proofs are sent to the author for correction.

The Editorial Board is not obliged to publish the manuscripts in order of their receipt and acceptance.

Manuscripts are not returned to the authors.



Desart

Na Osnovnoj listi lijekova HZZO-a.

80 mg filmom obložene tablete
160 mg filmom obložene tablete
valsartan

Terapijske indikacije: liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih osoba te hipertenzije u djeci i adolescencetu u dobi od 6 do 18 godina; liječenje klinički stabilnih bolesnika sa simptomatskim zatajivanjem srca ili asimptomatskom sistoličkom disfunkcijom lijevog ventrikula nakon nedavnog infarkta miokarda; liječenje simptomatskog zatajivanja srca u odraslim kada se ne mogu primjeniti ACE inhibitori ili kao dodatna terapija ACE inhibitorima kada se ne mogu primjeniti β-blokatori. **I Doziranje:** Hipertenzija: preporučena doza Desarta je 80 mg jedanput na dan. Antihipertenzivni učinak se javlja unutar 2 tjedna, a maksimalni učinak postiže se nakon 4 tjedna. U bolesnika u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola krvnog tlaka doza se može povećati do 160 mg, odnosno najviše do 320 mg/dan. • Nedavni infarkt miokarda: u klinički stabilnih bolesnika s liječenjem se može započeti već 12 sati nakon infarkta miokarda. Nakon početne doze od 20 mg* dva puta na dan (*najmanja doza valsartana koja se može postići Desart tabletama, dijeljenjem tablete od 80 mg, je 40 mg), tijekom idućih nekoliko tjedana, dozu valsartana treba povećati na 40 mg, 80 mg i 160 mg dva puta na dan. Najveća preporučena doza je 160 mg dva puta na dan. • Zatajivanje srca: preporučena početna doza valsartana je 40 mg dva puta na dan. Titriranje doze do 80 mg, odnosno 160 mg, dvaput dnevno, treba provesti u intervalima od najmanje dva tjedna, ovisno o tome kako bolesnik podnosi lijek. Najveća dnevna doza primjenjena u kliničkim ispitivanjima iznosi je 320 mg u podijeljenim dozama. • Oštećenje funkcije bubrega: u odraslim bolesnika sa stupnjem glomerularne filtracije (GFR) >10 ml/min nije potrebna prilagodba doze. • Oštećenje funkcije jetre: u bolesnika s blagim do umjerenog oštećenjem funkcije jetre, bez kolestaze, doza valsartana ne smije biti veća od 80 mg. Valsartan je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, biljarnom cirozom i u bolesnika s kolestazom. • Starje osobe: nije potrebna prilagodba doze. • **Pedijatrijska hipertenzija:** Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 18 godina: početna doza je 40 mg (polu tabletu od 80 mg) jednom dnevno za djecu težine ispod 35 kg, te 80 mg jednom dnevno za djecu težine 35 kg i više. Dozu treba prilagoditi vrijednostima krvnog tlaka. Najveća ispitivana doza za djecu težine do 80 kg je 160 mg, a za djecu težine do 160 kg 320 mg valsartana. • **Djeca mlađa od 6 godina:** sigurnost i djelotvornost valsartana u djeci u dobi od 1 do 6 godina nisu utvrđene. • **Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 do 18 godina s oštećenjem bubrega:** primjena valsartana se ne prepričava u bolesnika s GFR<30 ml/min te u pedijatrijskih bolesnika na dializiji. Nije potrebno prilagođavanje doze za pedijatrijske bolesnike s GFR>30 ml/min. Treba pažljivo pratiti funkciju bubrega i kaliju u serumu. • **Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 do 18 godina s oštećenjem jetre:** u pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenog oštećenjem jetre, doza valsartana ne smije biti veća od 80 mg. Valsartan je kontraindiciran u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem jetre, biljarnom cirozom te u bolesnika s kolestazom. • **Zatajivanje srca i nedavni infarkt miokarda u djeci:** Desart se ne prepričava za liječenje zatajivanja srca ili nedavnog infarkta miokarda u djeci i adolescencetu mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti. • **Način primjene:** Desart tablete se mogu uzimati neovisno o jelu. Tablete treba uzeti s tekućinom. • **Kontraindikacije:** preosjetljivost na valsartan ili neku od pomoćnih tvari; teško oštećenje funkcije jetre, biljarna ciroza i kolesterolazna trudnoća (drugo i treće tromjesječe) i dojenje. • **Posebna upozorenja i mjere oprezne pri uporabi:** **Hiperkalijemija:** istodobna primjena s nadomjescima kalija, diureticima koji štede kalij, nadomjescima soli koji sadržavaju kalij ili drugim lijekovima koji mogu povisiti razinu kalija (heparin, itd) se ne prepričuje. Potrebno je prema potrebi kontrolirati razinu kalija. • **Bolesnici s manjkom natrija i/ili hipovolemijom:** u bolesnika s izraženim manjkom natrija i/ili hipovolemijom, kao što su bolesnici koji primaju visoke doze diuretika, u rijetkim se slučajevima, na početku terapije valsartanom može pojavit simptomatska hipotenzija. Manjak natrija i/ili hipovolemiju treba korigirati prije nego se započne

terapija s valsartanom (npr. smanjenjem doze diuretika). • **Stenoza bubrežne arterije:** Sigurnost primjene valsartana u bolesnika s obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenoza jednog bubreg-a nije utvrđena. Međutim, budući da drugi lijekovi koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron mogu u bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije povisiti razinu ureje u krvi i kreatinina u serumu, prepričava se liječnički nadzor tih bolesnika. • **Presadivanje bubrega:** još uvijek nema kliničkih podataka o sigurnoj primjeni valsartana u bolesnika s presadanim bubregom. • **Primarni hiperaldoesteronizam:** Bolesnici s primarnim hiperaldoesteronizmom ne smiju se liječiti valsartanom budući da primarna bolest utječe na njihov sustav renin-angiotenzin. • **Stenoza aortalnog i mitralnog zališka, opstrukтивna hipertrofija kardiomiopatija:** kao što je to slučaj i s drugim vazodilatatorima, potreban je poseban oprez u bolesnika sa stenozom aortalnog ili mitralnog zališka te opstrukтивnom hipertrofijom kardiomiopatijom. • **Nedavni infarkt miokarda:** potreban je oprez na početku liječenja u bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda. Primjena valsartana u bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda obično dovodi do blagog pada krvnog tlaka. Prilikom ocjene stanja bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda uvijek treba ocijeniti i funkciju bubrega. • **Zatajivanje srca:** primjena valsartana u bolesnika sa srčanim zatajenjem obično dovodi do blagog pada krvnog tlaka. Potreban je oprez na početku liječenja u bolesnika sa zatajenjem srca. U bolesnika čija funkcija bubrega ovisi o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron. (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca), ne može se isključiti da primjena valsartana može uzrokovati oštećenje funkcije bubrega. • **Angioedem u anamnesi:** primjenu valsartana u bolesnika u kojih se razvija angioedem treba odmah prekinuti, te se u tih bolesnika ne smije ponovno primjeniti. • **Pomoćne tvari:** Desart filmom obložene tablete sadrže sorbitol i laktozu. Bolesnici s rijetkim naslijednim poremećajem nepodnošenja fruktoze te galaktoze, nedostatom Lapp laktaze ili glukoza/galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek. • **Trudnoća i dojenje:** Primjena antagonista angiotenzina II se ne prepričuje tijekom prvog trimestra trudnoće. Primjena je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg trimestra trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje antagonistima angiotenzina II treba odmah prekinuti te započeti s drugom antihipertenzivnom terapijom. S obzirom da nisu dostupne informacije o primjeni valsartana tijekom dojenja, primjena valsartana se ne prepričuje, te se savjetuje primjena druge antihipertenzivne terapije koja ima bolje utvrđenu sigurnost primjene. • **Najčešće nuspojave:** Sigurnosni profil uočen u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika nakon infarkta miokarda i/ili zatajenja srca rezlikuje se od ukupnog sigurnosnog profila uočenog u hipertenzivnih bolesnika. • **Hipertenzija:** manje često: vrtoglavica, kašalj, bol u trbuhi, umor. • **Infarkt miokarda i/ili zatajivanje srca:** često: omaglica, posturalna omaglica, hipotenzija, ortostatska hipotenzija, zatajivanje i oštećenje bubrega; manje često: hiperkalemija, sinkopa, glavobolja, vrtoglavica, zatajivanje srca, kašalj, mučnina, proljev, angioedem, akutno zatajivanje bubrega, porast vrijednosti kreatinina u serumu, astenija i umor. • **Način izdavanja:** lijek se izdaje na recept. • **Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:** JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka, Hrvatska. • **Klasa Rješenja o odobrenju za stavljanje gotovog lijeka u promet:** Desart 80 mg filmom obložene tablete: UP/I-530-09/12-01/493 i Desart 160 mg filmom obložene tablete: UP/I-530-09/12-01/494 • **Datum prvog odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet/ datum obnove odobrenja:** 28.11.2013. / - Ovaj promotivni materijal sadrži bitne podatke o lijeku istovjetne onima iz Sažetka opisa svojstava lijeka, sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima i homeopatskim proizvodima ("Narodne Novine" broj 118/2009). • Za potpun uvid u informacije o lijeku, pogledati odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku. • Samo za zdravstvene radnike. • Datum stavljanja oglasa: ožujak 2015.

acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Acta Med. Croatica • Vol. 68 No. 4-5 • pp 325-450 Zagreb, December 2014.

Table of Contents

- Leading Article**
- 327 **Poliomyelitis eradication – one step to achieve the goal**
S. Ljubin-Sternak, B. Kaić, T. Vilibić-Čavlek, G. Mlinarić-Galinović
- Original Papers**
- 337 **Use of contraception in women from the Zaprešić area and factors influencing the choice of method: a cross-sectional study**
M. Benčić, M. Vrcić-Keglević
- 345 **Use of complementary and alternative medicine among family medicine patients – example of the town of Čakovec**
K. Vitale, R. Mundar, S. Sović, B. Bergman-Marković, N. Janev Holcer
- 353 **Low specificity of platelet to spleen ratio for noninvasive prediction and characterization of esophageal varices in patients with alcoholic liver cirrhosis**
I. Grgurević, I. Jukić, S. Sokol, M. Banić, B. Bilić, I. Gunjača, M. Kujundžić, M. Rora, V. Matić
- 361 **A study investigating the factors of Internet addiction**
Z. Puharić, I. Stašević, D. Ropac, N. Petričević, I. Jurišić
- Reviews**
- 375 **Diabetic nephropathy as a cause of chronic kidney disease**
I. Kos, I. Prkačin
- 383 **Preoperative diagnostics of thyroid medullary carcinoma with emphasis on cytomorphological features and differential diagnosis of primary and secondary thyroid tumors**
S. Kojić Katović, A. Vasilj
- 389 **Treatment modalities of labial fusion in prepubertal girls**
B. Valant Morić, T. Lesar
- 393 **Tick-borne encephalitis virus: epidemiological and clinical picture, diagnosis and prevention**
T. Vilibić-Čavlek, Lj. Barbić, N. Pandak, I. Pem-Novosel, V. Stevanović, B. Kaić, G. Mlinarić-Galinović
- Clinical Observations**
- 405 **Giant cell tumor of bone: results and treatment complications**
M. Bergovec, M. Petković, M. Smerdelj, S. Seiwerth, L. Brkić, R. Kolundžić, D. Orlić
- 411 **Our results in laparoscopic-assisted placement of peritoneal dialysis catheters: ten-year experience**
M. Gudelj, L. Kunišek, M. Zelić, G. Baćić, D. Mendrila, I. Čepić, D. Mihaljević, D. Rahelić, H. Grbas
- Case Report**
- 417 **Enteric duplication cyst in neonatal period**
Z. Zakanj
- Annotations**
- 421 **Methods for detection of antibodies to HLA antigens in patients awaiting kidney transplantation and combined pancreas-kidney transplantation**
M. Ančić, B. Maravić, M. Radman, V. Kovačić
- 425 **First operation on open heart in Croatia in hypothermia performed in Croatia in 1957**
M. Hromadko, S. Fatović-Ferenčić
- Letter to the Editor**
- 431 **Behind the scenes of expert discussion on efficiency of implementation program of delaying of early drinking in adolescents in Croatia**
S. Šogorčić
- News**
- 435 **The 5th WUWHS Congress, Florence, Italy, September 25-29, 2016**
- 438 **Subjects and Authors Index for Volume 68/2014**
- 446 **Reviewers of Articles Published in 2014**
- 448 **Notes for Contributors**

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med. Croatica • Vol. 68 No. 4-5 • str. 325-450 Zagreb, prosinac 2014.

Sadržaj

Uvodnik

- 327 **Eradikacija poliomijelitisa – korak do cilja**
S. Ljubin-Sternak, B. Kaić, T. Vilibić-Čavlek, G. Mlinarić-Galinović
- 337 **Izvorni radovi**
337 **Korištenje kontracepcije u žena Zaprešića i okolice i čimbenici koji utječu na izbor metode: presječno istraživanje**
M. Benčić, M. Vrcić-Keglević
- 345 **Upotreba komplementarne i alternativne medicine kod pacijenata u obiteljskoj medicini – primjer grada Čakovca**
K. Vitale, R. Mundar, S. Sović, B. Bergman-Marković, N. Janev Holcer
- 353 **Omjer broja trombocita i veličine slezene ima nisku specifičnost u neinvazivnoj predikciji i karakterizaciji varikoziteta jednjaka kod bolesnika s alkoholnom cirozom jetre**
I. Grgurević, I. Jukić, S. Sokol, M. Banić, B. Bilić, I. Gunjača, M. Kujundžić, M. Rora, V. Matić
- 361 **Istraživanje čimbenika nastanka ovisnosti o internetu**
Z. Puhačić, I. Stašević, D. Ropac, N. Petričević, I. Jurišić
- 375 **Pregledi**
375 **Dijabetička nefropatija kao uzrok kronične bubrežne insuficijencije**
I. Kos, I. Prkačin
- 383 **Preoperacijska dijagnostika medularnog karcinoma štitnjače s osrvtom na citomorfološke značajke i diferencijalnu dijagnozu primarnih i sekundarnih tumora štitnjače**
S. Kojić Katović, A. Vasilj
- 389 **Mogućnosti liječenja adhezija labija u prepubertetskih djevojčica**
B. Valent Morić, T. Lesar
- 393 **Virus krpeljnog encefalitisa: epidemiološka i klinička slika, dijagnostika i prevencija**
T. Vilibić-Čavlek, Lj. Barbić, N. Pandak, I. Pem-Novosel, V. Stevanović, B. Kaić, G. Mlinarić-Galinović
- 405 **Klinička zapažanja**
405 **Gigantocelularni tumori kosti: rezultati i komplikacije liječenja**
M. Bergovec, M. Petković, M. Smerdelj, S. Seiwerth, L. Brkić, R. Kolundžić, D. Orlić
- 411 **Naše 11-godišnje iskustvo u postavljanju katetera za peritonejsku dijalizu laparoskopskom tehnikom**
M. Gudelj, L. Kunišek, M. Zelić, G. Bačić, D. Mendrić, I. Čepić, D. Mihaljević, D. Rahelić, H. Grbas

Prikaz bolesnika

- 417 **Enterička duplikacijska cista u novorođenačkom razdoblju**
Z. Zakanj

Osvrti

- 421 **Metode otkrivanja antitijela na HLA antigene kod bolesnika koji čekaju bubrežnu transplantaciju te kombiniranu transplantaciju gušterača-bubreg**
M. Ančić, B. Maravić, M. Radman, V. Kovačić
- 425 **Prva operacija na otvorenom srcu u hipotermiji u Hrvatskoj izvedena 1957. godine**
M. Hromadko, S. Fatović-Ferenčić

Pismo Urednici

- 431 **Iza kulisa stručne rasprave o uspješnosti implementacije programa odgađanja ranog pijenja kod mlađih u Hrvatskoj**
S. Šogorić

Vijest

- 435 **Peti kongres Svjetske unije društava za liječenje rana**
- 438 **Predmetno i autorsko kazalo za volumen 68/2014.**
- 446 **Recenzenti radova tiskanih u 2014. godini**
- 448 **Upute autorima**