

# Acta Medica Croatica

Vol. 69 2015.

Broj 4

Zagreb

UDC 61 • AMCREF 69 (4)

229–412 (2015)

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**

*Gošća-urednica – Guest-Editor*  
**BISERKA BERGMAN MARKOVIĆ**

*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 five 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*

# **acta medica croatica**

**Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske**

Acta Med Croatica • Vol. 69 Br. 4 • Str. 229-412 • Zagreb, studeni 2015.

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

## **BOLESNIK S GASTROINTESTINALNIM POREMEĆAJIMA U OBITELJSKOJ MEDICINI**

*Indexed/abstracted in:*

*Biosis Previews*

*Cancerlit*

*Embase/Excerpta Medica*

*Health Planning and Administration*

*Medline/Index Medicus*

*Toxline*

*EBSCO*

## UVODNA RIJEČ

Poštovani kolege liječnici i poštovani drugi sudionici u zdravstvu,

Liječnik obiteljske medicine (LOM) u svom svakodnevnom radu, posvećen svojim bolesnicima, vrlo često susreće probleme vezane uz bolesti probavnog sustava koje obuhvaćaju bolesti usta, jednjaka, želuca, gušterića, žući, jetre i crijeva. LOM sagledava probleme bolesnika cijelovito u kontekstu njihovog načina života i rada, što jako utječe na smetnje u funkciji probavnog sustava i to neovisno o dobi. Vrlo često mala djeca odlaskom u vrtić ili boravkom u školi reagiraju bolovima u trbuhi. Takva vrsta funkcionalnih poremećaja svojom dugotrajnošću kao rezultat nerješavanja problema u okruženju mogu se pretvoriti i u organsku bolest. Tu svakako po učestalosti i važnosti treba istaći sindrom iritabilnog kolona. Ne samo zbog neugodne boli koja se uz taj poremećaj javlja, već i zbog zabrinutosti pacijenta. Smetnje su dugotrajne i nedovoljno dobro reagiraju na medikamentnu terapiju. Psihološka pozadina problema dovodi nas do uloge liječnika obiteljske medicine „liječnik kao lijek“ gdje je suportivna i savjetodavna uloga liječnika presudna.

Među najčešćim bolestima probavnog sustava treba svakako istaknuti poremećaje i bolesti povezane s izlučivanjem želučane kiseline (dispepsija, GERB i ulkusna bolest). Najčešći simptomi vezani uz te poremećaje su žgaravica, promuklost, pečenje, mučnina, smetnje sna i bol koja ne mora biti nužno vezana uz trbušni već se može pojaviti i u prsnom košu, imitirajući bol vezan uz bolesti srca ili pluća. Važnost tih promjena je i u mogućnosti da ih se može zamijeniti s navedenim bolestima drugih organa. Utjecaj na liječenje uz medikamentnu terapiju svakako imaju promjene ponašanja (prestanak pušenja, smanjenje ili prestanak konzumacije alkohola, promjena prehrane uz smanjenje tjelesne težine, ako je potrebno). Potrebno je istaknuti ulogu i nekih lijekova koji često mogu dovesti do navedenih poremećaja (ascetilsalicilna kiselina i nesteroidni antireumatici). Današnjim načinom me-

dikamentnog liječenja smanjila se učestalost ulkusne bolesti i znatno ublažili simptomi. Bolesnici uz lijekove danas lakše i sigurnije žive.

Današnjim načinom života upalne bolesti crijeva dobivaju sve veće značenje s obzirom na učestalost i težinu kliničke slike. Upotreba bioloških lijekova još uvijek nije dovoljno zaživljela. U konačnici takvi bolesnici završavaju s velikim mutilacijama kao posljedicom kirurških zahvata. Uz promjene ponašanja (konzumacija alkohola i masne hrane) vezane su i bolesti jetre, gušterića, koje u svojoj konačnici mogu dovesti i do smrti bolesnika. Stoga je poznavanje načina života presudno kako bismo pomogli bolesniku u njegovoj odluci o promjeni načina života. Poznato je da bolesnici puno jednostavnije i lakše prihvataju cjeloživotnu medikamentnu terapiju nego promjenu životnih navika. Svojim savjetima, nemametljivo, ali često (što u kontaktima s pacijentom LOM ima mogućnost) ipak su takve odluke moguće, a uz stalnu kontrolu i psihološku pomoć, lakše ih je provesti.

Na kraju, prema težini problema treba navesti važnost malignih bolesti probavnog trakta. Iako današnje kirurške tehnike ne mutiliraju organizam jako, ipak posljedice kirurških zahvata mogu biti teške, primjerice stalna prisutnost stome. Uz onkološku terapiju bolesniku je potrebna stalna potpora. Ovdje je potrebno istaknuti i važnost enteralne prehrane ne samo kod malignih bolesti već i kod malnutricija koje u starijoj dobi mogu biti pogubne. Ne tako često, ali povećanjem upotrebe nesteroidnih antireumatika povećava se i broj hitnih stanja u obiteljskoj medicini vezanih uz bolesti probavnog sustava. Sve to zajedno, dio je svakodnevnog rada LOM-a pa je potrebno lijećnicima na jednostavan i dostupan način omogućiti informiranost o novostima u medicinskoj znanosti s obzirom za bolesti i poremećaje probavnog sustava. Upravo to jest i cilj ovog tematskog broja.

BISERKA BERGMAN MARKOVIĆ

## INTRODUCTORY WORD

Dear fellow physicians and respected other participants in health care,

In their daily work, family medicine physicians, dedicated to their patients, very often encounter problems related to diseases of the digestive system, including diseases of the mouth, esophagus, stomach, pancreas, gallbladder, liver and intestine. General practitioners perceive patient problems comprehensively in the context of their life and work, which really affects interference in the digestive system function, regardless of age. Very often, small children respond with stomach pain to going to kindergarten or school. This type of functional disorders of prolonged duration, which occur as a result of ignoring some environmental challenges, may transform to organic disease, particularly irritable colon syndrome as the most important sequel not for dull pain associated with this disorder but also because of causing serious patient concern. The interference is fixed and non-responding to pharmacological therapy. The psychological background of the problem leads us to the role of family physician, 'doctor as a medicine', where supportive and advisory role of the physician is crucial.

The most common diseases of the digestive system are those associated with gastric acid secretion (dyspepsia, gastroesophageal reflux disease and peptic ulcer). The most common symptoms associated with these disorders are heartburn, hoarseness, burning, nausea, sleep disturbances, and pain which need not be linked to the stomach but may also occur in the chest, imitating the pain associated with heart or lung disease. These changes can be mistaken for those indicating diseases of other organs. Pharmacological therapy should certainly be combined with behavioral changes (smoking cessation, reduction or cessation of alcohol consumption, dietary change with weight reduction, if necessary). Some medicines can often lead to the above mentioned disorders (acetylsalicylic acid and nonsteroidal antirheumatics). Current pharmacological treatment has reduced the prevalence of ulcer dis-

ease and significantly reduced the symptoms, so patients on medication now have by far less discomforts.

Considering today's lifestyle, inflammatory bowel disease is gaining importance for its prevalence and severity of clinical picture. The use of biological drugs has not yet been introduced at large scale. Eventually, these patients suffer severe consequences of surgical procedures. Diseases of the liver and pancreas are also related to unhealthy behaviors (consumption of alcohol and fatty foods), which ultimately can lead to patient death. Therefore, due knowledge of healthy lifestyle is crucial to help the patient decide on changing the way of life. It is known that patients are more ready to accept life-long pharmacological therapy than change of habits. Here, general physician's advice quite often proves useful (as in frequent contacts with the patient). However, such a decision is possible with constant follow up and psychological help, making it easier for the patient to comply with it.

In the end, considering the severity of the problem, the importance of malignant disease of the gastrointestinal tract should be addressed. Although today's operative surgical techniques do not mutilate the body as much as before, the consequences of surgical procedures can be severe, such as constant presence of stoma. Oncologic therapy requires constant support. Here I have to mention the importance of enteral nutrition, not only in malignant diseases but also in malnutrition, which can be devastating in old age. The increasing use of nonsteroidal antirheumatics increases the number of emergencies in family medicine-related diseases of the digestive system. All these make part of daily routine of family physicians; thus, there is the need for a simple and available mode for them to be informed about the latest news in medical science related to diseases of the digestive system. That is why this issue is dedicated to this topic.

BISERKA BERGMAN MARKOVIĆ

# PALIJATIVNA SKRB BOLESNIKA S RAKOM PROBAVNOG SUSTAVA U OBITELJSKOJ MEDICINI

MILICA KATIĆ, ĐURĐICA KAŠUBA LAZIĆ i DRAGAN SOLDO

*Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Katedra za obiteljsku medicinu, Dom zdravlja Zagreb-Centar, Zagreb, Hrvatska*

Palijativna skrb je potpuna skrb za bolesnika čiju bolest više nije moguće aktivno liječiti. Svrha palijativne skrbi je kontrola simptoma, produženje života uz postizanje najveće moguće kvalitete života za bolesnike i članove njihovih obitelji. U završnom razdoblju bolesti bolesnici 90 % vremena zadnje godine života provode u svom domu u skrbi obiteljskog liječnika i njegovih suradnika te obitelji bolesnika. Bolesnici koji boluju od raka u posljednja tri mjeseca života imaju prosječno 11,9 simptoma. Najčešće su prisutni simptomi probavnog trakta te bol. Rast i širenje raka kao i poduzeti terapijski postupci su najvažniji uzroci simptoma. Najčešći simptomi u bolesnika s rakom probavnog sustava su mučnina, povraćanje, konstipacija, bol, kaheksija i anoreksija te psihološki problemi. Ovi najčešći, ali i drugi simptomi bit će različitog intenziteta i pojavnosti ovisno o sijelu i agresivnosti raka probavnog sustava, oblika liječenja te kondicije bolesnika. Bolesnici s uznapredovalim rakom preživljavaju sve dulje i svi zdravstveni profesionalci uključeni u skrb bolesnika trebaju imati sve više znanja i vještina nužnih za učinkovito suzbijanje raznolikih simptoma. Koordinacija, organizacija i provođenje palijativne skrbi u obiteljskoj medicini kada se veliki dio skrbi pruža u domu bolesnika je jedan od najkompleksnijih zadataka liječnika obiteljske medicine Taj zadatak zahtijeva od liječnika obiteljske medicine specifična znanja i vještine kako bi znao i mogao učinkovito pomoći u kontroli brojnih simptoma te pružiti primjerenu potporu bolesniku i njegovoj obitelji. Komunikacija između liječnika i bolesnika koji boluje od uznapredovalog raka probavnog sustava je temeljni aspekt skrbi. Kvaliteta komunikacije značajno utječe na tok liječenja, dobrobit bolesnika i njegove obitelji, odluke o izboru liječenja i suradljivost u liječenju te na planiranje skrbi u budućnosti. U zbrinjavanju bolesnika s uznapredovalim rakom probavnog sustava liječnik obiteljske medicine treba osigurati holistički pristup te uvažavati bolesnika kao osobu i poštivati njegove odluke.

**Ključne riječi:** palijativna skrb, bolesnici s rakom probavnog sustava, obiteljska medicina

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Milica Katić, dr. med.  
Katedra za obiteljsku medicinu  
ŠNZ «A Štampar»  
Rockefellerova 4  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: mkatic@snz.hr

## UVOD

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji palijativna skrb osigurava sustav podrške da bi se bolesnicima pomoglo živjeti aktivno u zadnjem razdoblju života koliko god je to moguće. Palijativna skrb je potpuna skrb za bolesnika čiju bolest više nije moguće aktivno liječiti. Svrha palijativne skrbi je postizanje najveće moguće kvalitete života za bolesnike i članove njihovih obitelji. Temeljne sastavnice holističkog pristupa u palijativnoj skrbi su: kontrola boli i ostalih simptoma; vještine komunikacije; psihološka podrška; duhovna podrška; komplementarno liječenje; osposobljavanje obitelji za

pružanje skrbi, zaštita obitelji i onih koji pružaju skrb; koordinacija i integracija skrbi te podrška u žalovanju. Bitni je preduvjet palijativne skrbi timski i multidisciplinarni pristup (1).

Iako se po učestalosti zločudne bolesti nalaze na četrnaestom mjestu u zabilježenom morbiditetu u Hrvatskoj, te su bolesti drugi uzrok smrtnosti u populaciji. Prema podatcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) 2013. godine dijagnosticirano je 20.905 novih bolesnika od raka (invazivni oblici raka bez raka kože) odnosno oboljelo je 11.136 muškaraca i 9.769 žena. Opća stopa incidencije iznosila je 487,9/100.000; 538,9/100.000 za

muškarce i 440,3/100.000 za žene. Pet najčešćih sijela raka u muškaraca, koji čine ukupno 57 % u incidenciji su: traheja, bronhi i pluća (18 %), prostata (15 %), kolon (10 %), mokračni mjeđuh (7 %) i rektum i rektosigma (7 %). Pet najčešćih sijela raka u žena su: dojka (26 %), kolon (8 %), traheja, bronhi i pluća (7 %), tijelo maternice (6 %) i rektum i rektosigma (5 %). Tih pet sijela sudjeluje sa 52 % u ukupnoj incidenciji raka u žena. Rak debelog crijeva (kolon i rektum zajedno) dolazi na drugo mjesto kod muškaraca s udjelom u incidenciji od 16 %, a kod žena od 13 %. U Hrvatskoj je prema podatcima Registra za rak u 2013. godini dijagnosticirano 11.136 novooboljelih muškaraca s rakom, a 3.414 (30,6 %) ih je oboljelo od raka probavnog sustava. Među 9.769 novooboljelih žena s rakom 2.459 (25,2 %) je oboljelo od raka probavnog sustava. Najčešća sijela raka probavnog sustava su kolon i rektum zajedno sa 3.070 novooboljelih te potom karcinom želuca sa 908 novooboljelih (2).

Rak je drugi najznačajniji uzrok smrti u Hrvatskoj, od kojeg umire svaki četvrti stanovnik. U 2013. godini umrlo je zbog raka 13.788 osoba, 7.888 muškaraca i 5.900 žena. Ukupne stope mortaliteta od raka bile su 321,8/100.000, odnosno 381,7/100.000 za muškarce i 265,9/100.000 za žene. U djelatnosti obiteljske medicine 2014. godine radilo je 2.273 liječnika koji su imali u skribi 4.180.118 osiguranika odnosno 97,5 % stanovništva Hrvatske. Prosječni broj osiguranika u skribi liječnika obiteljske medicine bio je 1.868 osoba. Prema stopama incidencije raka liječnik obiteljske medicine može u populaciji za koju skribi očekivati godišnje prosječno oko šest do deset novo otkrivenih bolesnika s rakom među kojima će dva ili više bolesnika imati rak probavnog sustava. Zavisno od dobne strukture populacije koju liječnik ima u skribi taj broj može znatno varirati. Godišnje će četiri do sedam bolesnika umrijeti zbog raka (3). U zadnjoj godini života ti će bolesnici 90 % preostalog vremena provesti u svom domu, a dvije trećine njih će u tom razdoblju koristiti dežurnu službu kad se unatoč planiranju i programiranju skribi pojave neočekivane poteškoće i pogoršanja stanja (4).

Sadržaj, intenzitet i trajanje palijativne skribi bolesnika koji boluju od raka probavnog sustava u obiteljskoj medicini ovisiće o sijelu i drugim značajkama raka, stanju bolesnika i uvjetima u kojima se skrib pruža. Prema epidemiološkim podacima o preživljaju bolesnika s rakom probavnog sustava za očekivati je da će bolesnici koji boluju od raka debelog crijeva poživjeti duže, bolest će sporije napredovati, simptomi će se postupnije pojačavati, a razdoblje palijativne skribi će biti dulje. Nasuprot tome, bolesnici s rakom jetre, pankreasa ili jednjaka će imati znatno kraće preživljjenje, simptomi će se naglo pojačavati, razdoblje palijativne skribi će biti također kraće, a zbog prirode i izraženosti simptoma ti će bolesnici u završnoj fazi bolesti biti znatno češće zbrinjavani u bolnici.

## POJAVNOST SIMPTOMA U BOLESNIKA S RAKOM

Na pojavnost simptoma bitno utječe nekoliko čimbenika, a to su napredovanje bolesti, pridružene bolesti, poduzeti terapijski zahvati i njihove posljedice, ali i stručna sposobljenost i senzibiliziranost liječnika za prepoznavanje simptoma te sposobljenost obitelji za prepoznavanje novog simptoma. Principi kontrole simptoma su: pravodobna i ispravna dijagnoza uzroka, objašnjavanje simptoma bolesniku i rasprava s njim o mogućnostima suzbijanja simptoma uz postavljanje realističnih ciljeva. Vrlo važan čimbenik u kontroli simptoma je i predviđanje toka bolesti i pojava novih problema koji bi mogli nastati jer svaka daljnja faza može dovesti do novih znakova, te ih ako je moguće, treba na vrijeme spriječiti. Simptomi koji se javljaju su mnogostruki i međusobno se isprepliću, te se mogu brzo mijenjati. Prema podatcima istraživanja provedenog u Nizozemskoj u skupini od 1.608 bolesnika u kojih se provodila palijativna skrib u kući do njihove smrti, 38 % ih je umrlo u svom domu. Bolesnici koji su bolovali od raka u posljednja tri mjeseca života imali su prosječno 11,9 simptoma, a najčešće su bili prisutni simptomi probavnog trakta u 59 % ispitanika te bol u 56 % ispitanika. Kako bi liječnici obiteljske medicine uspijevali uspješno provoditi palijativnu i potpornu skrib u domu bolesnika moraju biti primjereni sposobljeni i blisko surađivati sa svim drugim sudionicima u palijativnoj skribi te imati mogućnost po potrebi konzultirati se sa specijaliziranim službama i stručnjacima za palijativnu skrib i dobiti od njih stručnu pomoć (5).

## SIMPTOMI U BOLESNIKA S RAKOM PROBAVNOG SUSTAVA I NJIHOVO SUZBIJANJE

Simptomi probavnog trakta, primjerice mučnina, povraćanje, konstipacija i ostali su česti u svih bolesnika s rakom. Rast i širenje raka kao i poduzeti terapijski postupci su najčešći uzroci tih simptoma. Ovisno o sijelu i agresivnosti raka probavnog sustava pojedini simptomi će biti različitog intenziteta i pojavnosti. Zbog različite duljine preživljaja bolesnika pojavnost i trajanje simptoma bit će različiti. Najčešći simptomi probavnog trakta inducirani liječenjem uključuju mukozitis, mučninu, povraćanje, dispepsiju, konstipaciju, dijareju. Ove nuspojave su često povezane s klasičnim kemoterapeutima a njihova izraženost ovisi o terapijskom protokolu. Zahvaljujući novotokrivenim lijekovima i korištenju kombinirane polikemoterapije, kirurškim tehnikama i radioterapiji omogućena je uspješnija kontrola raka i dulje preživljjenje bolesnika s uznapredovalim rakom. Jedna od neželjenih poslje-

dica je veći broj i jači intenzitet nuspojava liječenja s obzirom na duljinu primjene raznolikih terapijskih postupaka. Probavni se trakt više ne promatra odvojeno prema zasebnim anatomskim lokalizacijama s obzirom na patofiziologiju. Stoga se nuspojave liječenja raka probavnog sustava ne razmatraju kao zaseban fenomen nego kao skup simptoma (6).

### *Mukozitis*

Mukozitis usne šupljine je bolna upalna reakcija sluznice usne šupljine, nepca, uvule, te ždrijela i larinksa. Očituje se kao eritem, ulceracija ili nekroza. Najčešći uzroci su kemoterapija i radioterapija posebno kod liječenja raka glave i vrata. Posljedica je nemogućnost gutanja krute hrane, a u uznapredovalom mukozitisu bolesnik ne može progutati niti tekućinu. Za ublažavanje simptoma oralnog mukozitisa potrebno je bolesnika savjetovati o važnosti održavanja higijene usne šupljine, o potrebi čišćenja zubi nakon svakog jela te o redovitom ispiranju usne šupljine. Za ispiranje je najbolje upotrijebiti čaj od kamilice ili kadulje, otopinu bikarbonata, fiziološku otopinu, umjetnu slinu ili običnu vodu. Preporučuje se mehaničko čišćenje usne šupljine s gazom na prstu umočenom u dezinfekcijsko sredstvo, odnosno blagi oralni antiseptik. Treba uzimati polutekuću neutralnu hranu ugodno hladnu u više malih obroka a izbjegavati vruću, ljutu i krutu hranu. Zbog nedostatnog izlučivanja sline izlučivanje se može potaknuti pastilama s mentolom i gumama za žvakanje. Kod bolne sluznice pomaže viskozni oralni gel s natrij-hijaluronatom pola sata prije svakog obroka. Također se preporučuju preparati cinka jer imaju antioksidativni učinak i poboljšavaju cijeljenje tkiva.

Sličan oralnom mukozitisu je mukozitis jednjaka i crijeva koji nastaje kao rezultat direktnе i indirektnе lezije sluznice probavnog sustava pri čemu dolazi do smrti stanica u kriptama, sloma mukozne barijere i upale sluznice. Promjene u stanicama sluznice crijeva vidljive su već prvi dan kemoterapije. Kako sluznica ima veliki kapacitet oporavka nakon petog dana kemoterapije dolazi do postepene normalizacije tkiva i do reepitelizacije. Najčešći simptomi mukozitisa crijeva su bolovi, nadutost, mučnina, povraćanje i proljev. Mukozitis jednjaka se često previdi jer se većina simptoma pripisuje gastroezofagealnoj reflusnoj bolesti. Mukozitis probavnog sustava može dovesti i do za život ugrožavajućih stanja s obzirom na gubitak velike količine tekućine, metaboličkih promjena te posljedičnog zatajenja bubrega (7).

### *Mučnina i povraćanje*

Mučnina i povraćanje pojavljuju se u bolesnika zbog različitih uzroka, a njih mogu izazvati napredovanje osnovne bolesti, nuspojave liječenja te druge bolesti.

Mozak i gastrointestinalni trakt su ključni organi uključeni u nastanak mučnine i povraćanja. Neurorotransmiterski receptori koji uzrokuju mučninu i povraćanje su receptori za serotonin, dopamin, acetilkolin i histamin, pa se stoga u terapiji koriste lijekovi koji djeluju na te supstancije.

Brojni su uzroci mučnine i povraćanja vezani uz rak ili prateće bolesti, primjerice poremećaj probavnog trakta (iritacija gastrične sluznice, gastrična staza, opstrukcija gornjeg probavnog trakta, distenzija jetre, ascites, teška konstipacija, poremećaj motiliteta crijeva, ileus), poremećaj metabolizma (hiperkalcemija, hiponatremija, uremija), infekcije (bakterijske infekcije, sepsa, gljivične infekcije), poremećaj centralnog nervnog sistema (povišeni intrakranijski tlak, metastaze u mozgu, karcinomatozni meningitis). Često su mučnina i povraćanje uzrokovani lijekovima, posebice kemoterapijom, ali i opioidima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima, te antibioticima. I radioterapija može izazvati mučninu i povraćanje, a liječenje se ne razlikuje od liječenja mučnine izazvane kemoterapijom.

Mučninu i povraćanje ima 70 % do 80 % bolesnika liječenih kemoterapijom i izrazito su neugodni za bolesnika. Mogu uzrokovati i ili potencirati gubitak tjelesne tekućine, neravnotežu elektrolita, metaboličku alkalozu, pothranjenost, oštećenje stijenke želuca i jednjaka s mogućim krvarenjem te pridružene psihičke probleme.

Za suzbijanje mučnine i povraćanja uzrokovanih emetogenim učinkom kemoterapije u bolnici se istodobno ili neposredno nakon aplikacije tih lijekova daju antagonisti acetilkolina, antagonisti 5-HT3 serotoninskih receptora (ondansentron, gransentron, dolasentron, palonosentron), antagonisti neurokininskih receptora NK-1 (aprepitant), glukokortikoidi (deksametazon), antagonisti dopaminskih receptora (klorpromazin, metoklopramid), benzodiazepini (lorazepam, diazepam).

Antihistaminici su učinkoviti u suzbijanju mučnine kao i antikolinergici. Kanabinoidi i oktreetid se rjeđe primjenjuju (8).

Liječnik obiteljske medicine mora prema uzroku mučnine i povraćanja odabrati odgovarajući lijek. Dostupni su antagonisti dopamina, blokatori H1 histamin receptora, antagonisti serotoninina i acetilkolina koji se primjenjuju prema preporuci onkologa. Uz te se lijekove mogu koristiti kortikosteroidi, anksiolitici, oktreetid, te kanabinoidi koji su nedavno odobreni za medicinsku uporabu.

Specifično djelovanje na probavni trakt imaju prokinetički lijekovi, antacidi, blokatori H2 receptora, inhibitori protonске pumpe, te laksativi i spazmolitici.

U svakodnevnoj praksi obiteljskog liječnika mučnina se najčešće suzbija perifernim antiemetikom metoklopramidom 3x 10 mg/dan do maksimalno 120 mg u 24 sata. Učinkovit je i glukokortikoid deksametazon u dozi od 4 mg ujutro 5 dana, a zatim se može postepeno smanjivati dozu. Pomažu i benzodiazepini (primjerice lorazepam), a njihov antiemetički mehanizam djelovanja je rezultat kombiniranog učinka sedacije, redukcije anksioznosti i moguće depresije centra za povraćanje. Učinkoviti su i centralni antiemetici tietilperazin i haloperidol u dozi od 0,5 do 1 mg. Rijetko je potrebno više od 5 mg haloperidola u 24 sata. Uvijek treba voditi računa o mogućim neželjenim učincima antiemetika te njihovim mogućim interakcijama s ostalim lijekovima. Predmet brojnih istraživanja su i nefarmakološki postupci koji pokazuju određeni antiemetički učinak. Oni se primjenjuju uz standardnu farmakološku terapiju kako bi pojačali njezin učinak. To su: akupresura i akupunktura, psihološke tehnike (progresivna mišićna relaksacija, vođena mentalna imaginacija), te transkutana električna živčana stimulacija. Liječnik obiteljske medicine treba bolesniku i njegovoj obitelji savjetovati i dijetne mjere za ublažavanje mučnine i povraćanja: eliminacija neugodnih mirisa, isključiti zvukove i mirise pripremanja hrane, izbjegavati hranu koja potiče mučninu i povraćanje, čista tekuća dijeta se najbolje podnosi, hladna hrana može biti podnošljivija od tople/vruće, kisela hrana, kao i ispiranje usta blagom otopinom limunova soka mogu umanjiti mučninu, a preporučuju se manji obroci umjesto obilnih (9).

Povraćanje i mučnina uzrokovane opstrukcijom probavne cijevi su najteže svaldivi simptomi. U takvim slučajevima nužno je uputiti bolesnika u odgovarajuću ustanovu kako bi se palijativnim zahvatom razriješila opstrukciju. Tradicionalni pristup za rješavanje opstrukcije u području želuca bila je otvorena operacija kojom se uspostavlja gastrojejunostoma. Sada se sve više koriste postavljanje stenta i laparoskopska operacijska tehnika. Endoskopske metode sve više dobivaju na značenju, jer su jednako uspješne u omogućavanju prohodnosti probavne cijevi kao i otvoreni kirurški postupci, ali uz manji broj komplikacija, manji mortalitet te kraći boravak bolesnika u bolnici. Stoga se takvi postupci preporučuju kao palijativni zahvati u bolesnika s inoperabilnim rakom probavnog sustava koji izaziva opstrukciju probavne cijevi (10).

### Konstipacija

Konstipacija je subjektivni simptom koji uključuje potешkoće koje nastaju zbog smanjene učestalosti pražnjenja crijeva, a stolica je suha i tvrda. Uz to mogu se javiti distenzija, nadutost, grčevi ili ispunjenost rektuma stolicom. Konstipacija može biti simptom raka, može se pojaviti kasnije kao popratna pojавa rastućeg

raka ili kao nuspojava liječenja raka ili opioidne terapije. U bolesnika s rakom probavnog sustava konstipacija može nastati kao posljedica organskog zatajivanja, smanjene pokretljivosti bolesnika i popratne depresije. Intraluminalno i ekstraluminalno oštećenje crijeva uzrokovano rakom, postoperativne adhezije, volvulus crijeva ili inkarcerirane hernije mogu poremetiti peristaltiku i onemogućiti normalnu funkciju crijeva. U etiologiji konstipacije važni čimbenici su dijeta, promjena funkcije crijeva, nedovoljan unos tekućine, nedostatak fizičke aktivnosti kao i drugi fiziološki čimbenici, primjerice dehidracija. Valja upozoriti da brojni lijekovi koji su neophodni za suzbijanje drugih simptoma ili bolesti koje ima bolesnik s rakom probavnih organa mogu utjecati na pojavu konstipacije. To su kemoterapeutici, potom opioidi i sedativi. Antikolinergici koji se daju za ublažavanje spazma probavnog trakta mogu također izazvati konstipaciju kao i brojni drugi lijekovi (fenotiazini, antacidi, antiparkinsonici, antidepresivi, diuretici, hipnotici) te posebice ekscesivna uporaba laksativa. Konstipaciju mogu uzrokovati i/ili pogoršati bolesti ili oštećenja metabolizma kao što je hipotireoidizam, dijabetes s autonomnom neuropatijom, uremija, dehidracija, hiperkalcemija, hipokalijemija i hiponatremija (11).

Okolinski čimbenici, primjerice nemogućnost samostalnog odlaska u toaletu, strana okolina, nedostatak privatnosti mogu pridonijeti razvitku ili pogoršanju konstipacije. Za utvrđivanje mogućih uzroka konstipacije nužno je uzeti detaljnu anamnezu o pražnjenju crijeva, promjenama u hranjenju, uzimanju lijekova uz temeljiti fizikalni pregled. Fizikalnim pregledom će se utvrditi prisutnost ili odsutnost peristaltike, postojanje plinova u crijevima ili distenzije abdomena. Bolesnicima treba savjetovati odgovarajuću prehranu bogatu sirovim voćem i povrćem uz dostatan unos vlakana i dovoljno tekućine. Također treba preporučiti takozvane prirodne laksativne pripravke od suhih šljiva, smokava, grožđica. Korisno je uzeti topli napitak pola sata prije uobičajenog vremena defekacije. Kad god je to moguće treba nastojati da bolesnik ima punu privatnost pri obavljanju nužde i koliko god je to moguće treba izbjegavati obavljanje nužde u ležećem položaju u krevetu. Terapija laksativima mora biti individualno prilagođena svakom bolesniku posebno, terapija mora biti kontinuirana i dobro titrirana. Adekvatna doza je ona doza koja osigurava funkciju crijeva. Laksative dijelimo na volumne, osmotičke, omešivače stolice i podražajne ili sekrecijske laksative. Daju se u obliku tableta, sirupa, praška, otopina ili rektalno u obliku čepića i klizmi. Volumni laksativi omešavaju stolicu, čine je voluminoznjom i mekšom. U ovu skupinu spadaju sušene šljive i smokve, sjeme psilija, makinje i metilceluloza. Ipak, volumni laksativi nisu najbolji izbor u palijativnom liječenju onkoloških bolesnika pri uznapredovalom karcinomu i u onih koji su na terapi-

ji opioidima. U osmotske laksative pripada laktuloza. U skupinu omekšivača stolice spadaju tvari koje vlaže stolicu (dokusat) i mineralna ulja (parafin), djeluju polako i primjenjuju se u bolesnika koji imaju hemoroide, analne fisure i bolne defekacije ili dugotrajno leže u krevetu. Podražajni ili kontaktni laksativi stimuliraju propulziju crijevnog sadržaja a učinak im nastupa nakon 6-12 sati. To su antrakinonske supstancije (sena, dantron, rabarbara) koje se primjenjuju oralno i rektalno. Bisakodil se također primjenjuje *per os* i rektalno i to 5-10 mg peroralno ili jedan supozitorij od 10 mg. Glicerol (glicerin) također spada u skupinu podražajnih laksativa, blagi je irritans i preporuča se u obliku čepića kod teških bolesnika i starijih osoba (12).

U terapiji opstipacije primjenjuju se i klizme koje mogu biti vodene ili na bazi maslinova ulja, natrijeva sulfata i glicerina. Ponekad je potrebna manualna evakuacija suhe, tvrde stolice koju bolesnik nema snage potisnuti kroz analni sfinkter ili je zbog pojačanog tonusa sfinktera uzrokovanog lijekovima evakuacija stolice fiziološkim načinom onemogućena. Kod jake opstipacije uzrokovane opioidima preporuča se metilnaltrekson - antagonist opioida koji ne prolazi moždano krvnu barijeru. Kontraindikacije za uporabu laksativa je sumnja na crijevnu opstrukciju, perforaciju crijeva, upalu crvuljka te pri impaktiranoj stolici. Pomoći može i psihološka podrška u obliku bihevioralne terapije (13). Za bolesnike koji uzimaju opioide preporučeno je uzimanje laksativa odmah na početku terapije opioidima. U slučaju zastoja stolice uz pojavu distenzije abdomena ili osjetljivosti i napetosti trbušne stijenke uz odsutnost ili izrazito glasne tonove peristaltike može se posumnjati na impakciju stolice. Prolazak stolice oko impaktirane mase može rezultirati proljevom koji može biti vrlo jak, eksplozivan. Impakcija stolice može uzrokovati nevoljno curenje stolice pri naprezanju odnosno povišenju intrabdominalnog tlaka primjerice kod kašlja. Ako impakcija pritišće sakralni pleksus može uzrokovati jake boli u ledjima, a pri pritisku na okolne strukture može uzrokovati poremetnje mokrenja. Impakcija se može komplikirati razvojem infekcije, opstrukcije ili perforacije crijeva. Pogoršanje stanja bolesnika zahtijeva laboratorijsku i rendgensku obradu te upućivanje u bolnicu.

Opstrukcija crijeva je uzrokovana infiltracijom tumora u šupljinu crijeva ili prodom tumora iz okoline crijeva. Opstrukciju crijeva najčešće izazivaju rak debelog i završnog crijeva, rak želuca i rak jajnika. Impakcija stvrđnutog fecesa može također biti uzrok opstrukcije crijeva. Nadalje, bolesnici u kojih je učinjena operacija u abdomenu ili su primali radioterapiju imaju veći rizik za razvoj opstrukcije crijeva. U slučaju naglo nastale opstrukcije praćene dehidracijom, oligurijom ili šokom može nastati perforacija crijeva i bolesnika je nužno hitno uputiti u bolnicu.

U nekim se bolesnika opstrukcija crijeva razvija postupno te je moguće pokušati ublažiti simptome nadoknadom tekućine i korekcijom elektrolita. Ako je opstrukcija crijeva djelomična i progredira može se postaviti nazogastrična sonda. Postavljanje samoširećih stentova u bolnici može osigurati prohodnost probavnog puta. Ako nije moguć kirurški zahvat koji je najučinkovitiji, može se pokušati liječiti bol opioidima, mučnina antiemeticima, a kolike - hioscin butilbromidom (14).

### Proljev

Iako je učestalost proljeva manja od učestalosti konstipacije proljev je ozbiljan problem za bolesnika s racom. Bolesnici imaju tri ili više mekših stolica dnevno praćenih nelagodom, urgentnošću i osjećajem napestosti, a kad to traje više od dva mjeseca govori se o kroničnom proljevu. Gotovo svi bolesnici u kojih se provodi zračenje abdomena, zdjelice ili rektuma imaju simptome akutnog enteritisa. Oko 5 % do 15 % tih bolesnika će razviti kronični proljev. Bolesnici koji boluju od raka debelog i završnog crijeva i liječe se kombiniranim polikemoterapijom su u najvećem riziku za razvoj kemoterapijom induciranih enteritisa. Proljev može biti posljedica uzimanja antacida, antibiotika i nesteroidnih antireumatika te neadekvatne primjene laksativa. Proljev može biti uzrokovan parcijalnom intestinalnom opstrukcijom, impakcijom fekalnih masa, insuficijencijom gušterače, infekcijom bakterijom *Clostridium difficile*, a može biti posljedica malapsorpcije, gastrektomije ili resekcije želuca.

U liječenju je najvažnija rehidracija. Oralna rehidracija se provodi blagim izotoničnim otopinama koje sadržavaju glukozu, natrij, kloride, kalij, bikarbonate, citrate, a ponekad i aminokiselinu glicin. Parenteralne otopine su otopine 0,9 % natrijeva klorida odnosno fiziološka otopina ili 5-10 % otopina glukoze odnosno otopina Ringerova laktata.

Od adsorbensa se primjenjuje medicinski ugljen, kolestiran - smola kao ionski izmjenjivač, te bizmut salicilat koji ima i dodatni antimikrobi učinak. Daju se antimotiliteti lijekovi kao što su opioidni antidiaroioci koji su zlatni standard u terapiji proljeva u onkoloških bolesnika. Glavni lijek je loperamid koji izravno usporuje pasažu crijevnog sadržaja te dovodi do pojačane resorpcije vode i elektrolita kao i povećanja viskoznosti fecesa. Među opioidnim preparatima preporuča se kodein (*codeini phosphatis*) a daje se u dozi od 10 mg tri puta/dan (do 60 mg svaka 4 sata), ako bolesnik već nema uveden neki drugi opioid. Ne smije se davati bolesnicima koji imaju pseudomembranozni ili ulcerozni kolitis. Primjena oktreetida koji je analog somatostatina je opravdana u liječenju bolesnika s karcinoidnim sindromom i kod ozbiljne perzistira-

juće dijareje. Postoje dokazi kako u liječenju proljeva pomažu i probiotici. Kortikosteroidi smanjuju edem koji nastaje pri opstrukciji crijeva ili u kolitisu nakon radioterapije (12).

### Kaheksija i anoreksija

Procjenjuje se da gotovo polovica svih bolesnika s rakom razvijaju sindrom kaheksije s anoreksijom. Kaheksija u bolesnika s rakom karakterizirana je sistemskom upalom, negativnim balansom proteina i energije i nenamjernim gubitkom tjelesne mase. Anoreksija je nedostatno uzimanje hrane u prvom redu uzrokovano smanjenjem teka. Kaheksija u bolesnika s rakom je složeni sindrom koji se očituje anoreksijom, gubitkom težine, gubitkom masnog i mišićnog tkiva, anemijom, hiperlipidemijom (hipertrigliceridemijom), drugim metaboličkim poremećajima i astenijom. Anoreksija u bolesnika s rakom dijeli se na onu povezanu s bolesću, povezanu s postupcima liječenja i prolaznu anoreksiju uzrokovana bolnim emocionalnim proživljavanjem stanja u kojem se bolesnik nalazi. Promjena okusa povezana s nepoznatim učinkom samog raka te kao nuspojava kemoterapije i radioterapije dovodi do izbjegavanja uzimanja hrane, induciranih gubitka težine i anoreksije i sve to ima značajne posljedice na kvalitetu života bolesnika. Procjenjuje se da promjenu okusa ima oko 60 % bolesnika koji su liječeni kemoterapijom. Kaheksija i anoreksija su posredovane citokinima koji imaju važnu ulogu kao molekularni medijatori te u bolesnika prevladavaju katabolički procesi. Antineoplastična terapija, kao kemoterapija i radioterapija praćene anoreksijom/anosmijom, mučninom i ulceracijama i infekcijom sluznice mogu biti uzročnici kaheksije.

Kaheksija nema samo dramatičan utjecaj na kvalitetu života bolesnika nego je povezana i s vrlo slabim odgovorom na kemoterapiju i značajno smanjuje preživljjenje bolesnika. Kaheksija je još uvijek značajno podcijenjen i nedovoljno suzbijan simptom. Terapija kaheksije uključuje stimulaciju apetita, te je više usmjerenja na suzbijanje simptoma i redukciju distresa kako u bolesnika tako i u članova obitelji nego na produljenje života. Kaheksija i anoreksija dio su završnog stadija raka i glavni uzrok mortaliteta. Kaheksija uzrokovana rakom smatra se neizlječivim stanjem i procjenjuje se da je uzrok smrti u preko 20 % bolesnika s rakom (15).

Kad kaheksija jednom započne, iznimno ju je teško zaustaviti i često nezaustavljivo vodi u smrt. Početni simptomi na koje treba obratiti posebnu pozornost su osjećaj napetosti, punoće i nadutosti u trbuhi, promjene okusa i osjećaj suhoće u ustima. Svrha liječenja kaheksije i malnutricije je spriječiti daljnji gubitak tjelesne mase kao i nadoknada gubitka koji je već nastao. Od odlučujućeg značenja je specifično tumorsko

liječenje, a prehrambene mjere obuhvaćaju dva načina prehrane, enteralnu i parenteralnu prehranu čiji je cilj osigurati povećani unos kalorija i dušičnih spojeva te svih bitnih sastojaka hrane. Temeljna mjera u zbrinjavanju bolesnika s kaheksijom je primjena pojačane prehrane enteralnim putem brojnim pripravcima koji osiguravaju dostatnu količinu kalorija i uravnoteženost svih važnih nutrijenata. Među tim pripravcima izdvajaju se oni koji sadrže omega-3 masne kiseline. Omega-3 masne kiseline spadaju u esencijalne nutrijente, jer se iako neophodne za ljudsko zdravlje ne sintetiziraju u organizmu, već ih se mora unositi putem hrane. Posebice je učinkovita eikozapentaenočna masna kiselina (EPA). Pomoći mogu i nesteroidni protuupalni lijekovi blokiranjem enzima ciklooksigenaze. Stimulatori apetita imaju u ovih bolesnika simptomatsko, a ne etiološko djelovanje. To su derivati progesterona (megestrol u dozi od 400 do 800 mg/dan i medroksiprogesteron 100 mg/dan), glukokortikoidi (deksametazon 2-4 mg/dan tijekom 3-5 dana pa ako nema učinka treba prekinuti primjenu), te prokinetici (metoklopramid). Nuspojave derivata progesterona su porast rizika razvoja tromboembolije, periferni edemi, hipertenzija i hiperglikemija, a rizik su za razvoj peptičnog ulkusa, delirija, osteoporoze i imunosupresije.

Primjena potpune parenteralne prehrane odnosno intravenska primjena visokokaloričnih, za tu svrhu pripremljenih otopina, jedina je mogućnost prehrane u bolesnika s ozbiljnim poremećajima u funkciji probavnog trakta i primjenjuje se u bolničkim uvjetima u vrlo selezioniranoj skupini bolesnika.

U kućnom liječenju liječnik obiteljske medicine bolesniku i obitelji treba savjetovati kako je važno da bolesnik jede u društvu, češće, male atraktivne obroke. Prehranu treba planirati prema načelima nutritivne potporne terapije. Preporučuje se enteralna prehrana putem probavnog trakta kad god je to moguće jer je to fiziološki put. Na tržištu postoje brojni enteralni pripravci namijenjeni za prehranu takvih bolesnika, a dostupni su bolesniku na teret zdravstvenog osiguranja (16).

### Bol

Bol se javlja u oko 75 % bolesnika s rakom u nekom razdoblju bolesti. Uz današnje mogućnosti suzbijanja boli primjerno liječenje boli moguće je postići u 75–85 % bolesnika s rakom. Bol ometa život bolesnika u različitim domenama življena kao što je sposobnost za rad, uredan san i slično. Bol nastaje kao posljedica rasta tumora i njegova širenja na okolna tkiva i oštećenja koje uzrokuje. Potom bol nastaje i kao posljedica primjene različitih postupaka koji se koriste u liječenju raka. Bol u bolesnika s rakom može nastati i kao posljedica drugih bolesti od kojih bolesnik boluje. Druga kronična bolest može se pogoršavati zbog kroničnog

progresivnog toka (primjerice dijabetička neuropatija), potom zbog širenja raka ili pak zbog lošije regulacije bolesti koja je uvjetovana primjenom specifičnih lijekova za kontrolu raka. U bolesnika s rakom javlja se nocicepcijska bol koja može biti somatska i visceralka bol, potom neuropatska bol i često miješana nocicepcijska i neuropatska bol. Somatska bol koja se sporo razvija je po svojim značajkama mukla, žareća ili režuća. Visceralka bol nastaje oštećenjem unutarnjih organa i rezultat je grčenja i rastezanja glatkih mišićnih slojeva u stijenci šupljih organa ili rastezanja ovojnica parenhimskih organa. Visceralka je bol difuzna, slabo lokalizirana, može biti iradirajuća i pobuduje i osjetni, motorički i autonomni sustav. Prenesena bol visceralknim se živčanim vlaknima provodi u stražnje rogove kralješnične moždine, ali se dio bolnoga impulsa prenosi u udaljena tjelesna područja putem drugih živčanih vlakana koja pripadaju istom segmentu. Neuropatska bol nastaje kao rezultat oštećenja centralnog ili perifernog živčanog tkiva. Bolesnici najčešće opisuju neuropatske boli kao pečenje, žarenje, trnce, mravinjanje, iznenadne bolne napadaje nalik udaru struje, bolne odgovore na primjenu topline, hladnoću te osjećaj umravljenosti (17). Razumijevanje temeljnih mehanizama nastanka boli značajno se proširilo posljednjih godina. Poznato je kako su fizička ozljeda, obrasci boli i osobna emocionalna obrada tih informacija međusobno povezani u živčanom sustavu. Anksioznost, strah, nesanica „hrane“ limbički sustav kore velikog mozga. Zauzvrat mozak vraća te informacije do kralješnične moždine i nastane povratna veza.

Zdravstveno osoblje je nedostatno svjesno važnosti boli u bolesnika te često manjkavog znanja o zbrinjavanju boli. Stoga se u praksi bol ne liječi sukladno specifičnim smjernicama što dovodi do neprimjerenog zbrinjavanja bolesnika. Znanje liječnika o principima liječenja boli istraživano je u Finskoj u skupini od 720 liječnika koji sudjeluju u skrbi bolesnika s rakom. U istraživanju je sudjelovalo 59 onkologa, a ostali liječnici su bili internisti, specijalisti gerijatrije i liječnici obiteljske medicine. U istraživanju skupini liječnika je samo 46 % onkologa i 32 % ostalih liječnika ( $P < 0,0001$ ) znalo principe zbrinjavanja boli prema smjernicama, odnosno stepenice u liječenju boli (18).

Istraživanja provedena među liječnicima obiteljske medicine u Hrvatskoj također potvrđuju kako se u liječenju boli u bolesnika s rakom nedostatno primjenjuju stručne smjernice (19).

Svjetska zdravstvena organizacija (World Health Organization - WHO) je 1986. godine izradila i preporučila „tri stepenice liječenja boli“ (engl *analgesic ladder*) kojom se određuje terapija prema intenzitetu boli. U nas se još koristi naziv „trostupanska analgoscala“. WHO stepenice liječenja boli ostaju glavni pristup za anal-

geziju medikamentima, ali i za korištenje dodatnih kirurških, radioterapijskih i ostalih postupaka koji se koriste u terapiji boli. Takav kombinirani pristup može dovesti do optimalne analgezije s minimalnim popratnim nuspojavama. Izbor lijekova protiv boli koje preporuča WHO treba biti utemeljen na jačini boli, a ne na stadiju osnovne bolesti. Najčešće se u procjeni intenziteta boli koriste vizualno analogna ljestvica (*Visual Analog Scale - VAS*) i numerička ljestvica (*Numeric Rating Scale - NRS*). Intenzitet boli prema ljestvicama razvrstavamo na blagu bol (NRS 1 - 4), umjereni jaku bol (NRS 5 - 6) i jaku bol (NRS 7 - 10). Lijekovi se daju u standardnim dozama, pravilnim intervalima i postupnoj primjeni sve jačih lijekova. Pozornost se mora обратити на doze u svakoj formulaciji lijeka, potom na kombinacije koje nisu preporučljive ili koje su štetne. U prvoj stepenici primjenjuju se paracetamol i nesteroidni protupalni lijekovi. Ako se bol ne može kupirati tim lijekovima dodaje se slabiji opioid, a kod jake boli označene na NRS 7 i više daje se jaki opioid. Adjuvantni lijekovi su lijekovi za koje bol nije primarna indikacija nego nešto drugo, ali imaju analgetski učinak na neka bolna stanja bilo sinergističkim učinkom s opioidom bilo djelovanjem na povišenje praga boli. Adjuvantni lijekovi se daju u svakoj stepenici WHO stepenica liječenja boli (20). WHO stepenice liječenja boli temelje se na pet preporuka za primjerenu upotrebu analgetika kako bi propisano liječenje bilo učinkovito. Prva je preporuka oralna primjena lijekova kad god je moguće. Druga preporuka ističe davanje analgetika u pravilnim intervalima uvažavajući osobine lijeka i duljinu njegova djelovanja. Stoga lijek treba propisati u intervalima i dozama koje će omogućiti olakšanje bolesniku. Treća preporuka je propisivanje lijeka u odgovarajućoj dozi u odnosu na intenzitet boli. Četvrta preporuka naglašava važnost individualnog doziranja analgetika, jer je odgovarajuća ona doza koja bolesnika oslobođa boli. I na kraju peta preporuka naglašava kako je važno stalno pratiti učinak lijeka te izraditi plan primjene lijekova za tog bolesnika i dati ga u pisanim obliku bolesniku (21).

U nekim se bolesnika javljaju jake boli već u početku bolesti, a u nekim nastaje brza progresija bolesti s naglim porastom intenziteta boli te se primjenom WHO stepenica liječenja boli ne uspijeva postići dobro liječenje boli. Stoga je Međunarodno udruženje za istraživanje boli (engl. *International Association for the Study of Pain - IASP*) izradilo modifikaciju WHO stepenica liječenja boli, a za tu preporučenu shemu se koristi naziv „analgetski lift“. Osnovna je razlika što se preporuča primjena niske doze jakih opioida već u prvoj stepenici, ako su boli jakog intenziteta. U drugoj se stepenici uz slabe opioide daju i male doze jakog opioida, a u trećoj stepenici jaki opioidi. Za suzbijanje boli nastalih zbog metastaza u kostima uz opioid treba koristiti nesteroidne protupalne lijekove, palijativnu

radioterapiju te bisfosfonate (22). U bolesnika s rakom jednjaka, pankreasa i želuca bol se naglo pojačava pa je nužno u terapiji boli primijeniti već u početku bolesti jake opioide. U suzbijanju boli uvjetovane spazmom glatke muskulature crijeva učinkoviti su antikolinergici (hioscin butilbromid).

Primjena opioida je nužna u bolesnika s rakom probavnog sustava, jer bolesnici trpe jaku viscerálnu bol. Kada se prvi put uvodi opioid treba poštivati princip postupnog uvođenja opioida titracijom doze uz upotrebu kratkodjelujućeg morfija. Konstipacija je neizbjegljiva nuspojava koja ovisi o dozi i vrsti opioida te je važno odmah u početku liječenja opioidima, bolesnicima dati dosta upute o higijensko-dijetetskom režimu te odgovarajuće laksative. To je posebice važno u bolesnika s rakom probavnih organa kad je zbog samog raka rizik konstipacije znatno povećan. Probavni sustav ima najznačajniju ulogu u razvoju opioidom izazvanih nuspojava, jer su opioidni receptori rasprostranjeni u crijevu. Aktivacija opioidnih receptora egzogeno unešenim opioidom poremećuje pokretljivost crijeva i sekreciju iz crijeva i tako inhibira normalnu funkciju crijeva. Primarna nuspojava opioida često dovodi do sekundarnih komplikacija uključujući znakove i simptome koje zajednički imenujemo opioidom izazvana disfunkcija crijeva (engl. *Opioid-Induced Bowel Dysfunction - OIBD*). OIBD je karakteriziran konstipacijom, anoreksijom, mučninom i povraćanjem, gastro-ezofagealnim refluksom, odgođenom digestijom hrane, bolovima u abdomenu, nadutušću, tvrdom stolicom, naprezanjem tokom peristalitike i inkompletnom evakuacijom stolice. U oko 90 % bolesnika koji koriste opioidne pojave se OIBD. U nekim slučajevima može doći do mnogo ozbiljnijih komplikacija kao što su impakcija stolice, pseudo-opstrukcija crijeva (koja izaziva mučninu, povraćanje, anoreksiju), poremećaj u apsorpciji lijekova, retencija i inkontinencija urina. Ovi simptomi dodatno smanjuju kvalitetu života bolesnika (23). U svrhu smanjivanja nuspojava probavnog trakta koje su inducirane opioidima, razvijena je fiksna kombinacija oksikodona s naloksonom u omjeru 2:1. Nalokson je antagonist opioidnih receptora s vrlo niskom bioraspoloživošću (<3 %), a u oralnoj uporabi ima visok kapacitet prvog prolaza kroz jetru. Štoviše, inhibira vezanje oksikodona na opioidne receptore u crijevu, jer ima veći afinitet od oksikodona za vezanje na te receptore. S druge strane, niska razina naloksona u serumu ne interferira s aktivnošću oksikodona na opioidne receptore u središnjem živčanom sustavu. Rezultati brojnih istraživanja pokazali su kako je učinkovitost kombinacije oksikodona s naloksonom u suzbijanju boli jednaka učinkovitosti drugih opioida, ali uz znatno manje nuspojava (24,25).

### Osjećaj slabosti i kronični umor

Osjećaj slabosti i kronični umor (engl. *fatigue*) je najčešći simptom koji je teško suzbijati i za bolesnika i za liječnika je najveći problem. Uspješno suzbijanje i kontrola ostalih simptoma ublažavaju osjećaj nemoći i kroničnog umora. Kronični umor i slabost su najčešće nuspojava kemoterapije i radioterapije. Uglavnom se simptomi ublažavaju nakon završetka terapije, iako neki stupanj kroničnog umora i slabosti može trajati i godinama nakon inicijalnog liječenja. Kronični umor i slabost se često pojavljuju u bolesnika s rakom u kojih je prisutna anemija, endokrinološke promjene, respiratorna opstrukcija i u bolesnika s uznapredovalim rakom u kojih nije provedeno aktivno liječenje.

Intenzitet kroničnog umora i slabosti procjenjuje se prema iskazu bolesnika. Bolesnici to stanje opisuju kao umor, slabost, iscrpljenost, lijenos, usporenost, kao da nemaju energije ni za što. Uz svu suportivnu terapiju u suzbijanju sindroma kroničnog umora fizička aktivnost primjerena kondiciji bolesnika može pomoći te je liječnik obiteljske medicine treba preporučiti (12).

### Ostali simptomi

U bolesnika s uznapredovalim rakom probavnog sustava javljaju se i ostali simptomi probavnog sustava, primjerice disfagija, štucanje, te simptomi drugih organa i sustava primjerice dispneja, inkontinencija, metastaze u kostima, kronične rane, svrbež i ostalo.

Disfagija se očituje otežanim prolaskom hrane ili tekućine kroz usta, ždrijelo i jednjak. Može je uzrokovati napredovanje raka u hipofarinksu, jednjaka ili u području vrata i prsišta, potom dehidracija, gljivične infekcije: orofaringealna kandidijaza i kandidijaza jednjaka, mukozitis, hiperkalcemija. Ona može nastati i kao posljedica radioterapije i kemoterapije. Kada je gutanje posve onemogućeno, uvodi se prehrana putem perkutane endoskopske gastrostome – PEG, nazogastične sonde ili centralnog venskog katetera.

Prolongiranu štucavicu najčešće uzrokuju distenzija želuca, uremija, iritacija diafragme, hepatomegalija i aerofagija. Liječi se zaustavljanjem daha, ispijanjem hladne vode, stavljanjem na jezik par kapi limuna, masažom nepca. Može pomoći i pepermint, zatim lijekovi za smanjenje nadutosti (simetikon) i prokinetik metoklopramid, haloperidol i anksiolitici (diazepam).

Rak različitih organa može uzrokovati svrbež kože, a najčešće rak želuca, pankreasa, jetre, kolona, dojke, pluća i prostate. Generalizirani svrbež je najviše izražen na nogama, gornjem dijelu trupa i ekstenzornim stranama ruku. U suzbijanju svrbeža korisni su opio-

idi, acetilsalicilna kiselina, kortikosteroidi, fenotiazini i antihistaminici koje treba uzeti u duploj dozi prije spavanja. Olakšanje svrbeža kože može se postići vlaženjem kože, primjenom emolijenta i blagih sapuna, ograničenjem trajanja kupanja, korištenjem ulja za kupanje i provođenjem osnovne njage kože. Važno je nadalje koristiti odjeću i rublje napravljenu od pamuka i održavati vlažnost zraka. Blaži topički kortikosteroidi također imaju dobar učinak na svrbež (12).

#### *Psihološki simptomi*

Psihološki simptomi poput straha, depresije, nesanice se često previde, jer su fizički simptomi vidljivi, a i liječnici te ostali zdravstveni profesionalci su pozorniji na te simptome. Uvriježeno je gledište kako je pojava straha, depresije, nesanice uobičajena i "normalna" u bolesnika u završnoj fazi bolesti. No obiteljski liječnik mora biti pozoran na te kao i na sve ostale simptome te uz odgovarajuće lijekove koristiti i metode površinske psihoterapije odnosno koristiti postupak koji se kolokvijalno naziva "liječnik kao lijek" (26).

#### **HITNA STANJA U PALIJATIVNOJ SKRBI BOLESNIKA S RAKOM PROBAVNOG SUSTAVA**

Pojava hitnih stanja u bolesnika s uznapredovalim rakom probavnog trakta neizbjegna je u terminalnoj fazi. Ta stanja uzrokuju strah ne samo u bolesnika nego i u onih koji o njemu skrbe. U zdravstvenih profesionalaca izazivaju visoku razinu stresa. Iako je smrtni ishod očekivan s obzirom na progresiju osnovne bolesti koja više ne odgovara na aktivno liječenje, akutno pogoršanje stanja bolesnika i smrt je za obitelj događaj koji zahtijeva hitno zbrinjavanje i vrlo često obitelj zahtijeva od liječnika da se bolesniku održi život pod svaku cijenu. Hitna stanja u bolesnika s uznapredovalim rakom probavnog sustava u terminalnoj fazi su krvarenje iz probavnog trakta, ekscesivno povraćanje, opstrukcija ili perforacija želuca, crijeva, akutna smetenost, konvulzije, te naglo pogoršanje drugih simptoma. Za zbrinjavanje hitnih stanja u terminalnoj fazi bolesti kao i u cijelokupnoj palijativnoj skrbi nužno je osigurati pomoć bolesniku, voditi računa o potrebama drugih članova obitelji koji promatraju hitni događaj, objasniti što se događa i što se poduzima, uključiti druge članove tima, te pokušati što više umiriti bolesnika i obitelj. U tim trenutcima obiteljski liječnik treba biti uz obitelj i bolesnika te svojom nazočnošću iskazati razumijevanje i brigu (27).

#### **KOMUNIKACIJA OBTELJSKOG LIJEČNIKA I BOLESNIKA S UZNAPREDOVALIM RAKOM PROBAVNOG SUSTAVA**

Skrb usmjerena na bolesnika naglašava značenje odnosa liječnika i bolesnika te liječnika i bolesnikove obitelji kao terapijskog oruđa koje omogućava zajedničko donošenje odluka kao ključnu komponentu skrbi te razumijevanje bolesnikovih briga i potreba za informacijama. Iako brojni bolesnici imaju velike potrebe za informacijama neki bolesnici žele manje informacija. Brojna istraživanja potvrđuju kliničko iskustvo kako se bolesnici razlikuju prema želji koliko informacija o svojoj bolesti žele znati. Dodatno, potrebe bolesnika za informacijama se mijenjaju ovisno o fazi bolesti. Bolesnici koji imaju uznapredovalu bolest žele manje informacija o svojoj bolesti i ponekad je liječniku teško procijeniti količinu i vrstu informacija koje bolesnik želi znati. Stoga liječnik treba nužno procijeniti koliko bolesnik želi znati. Napredovanje raka i spoznaja liječnika, bolesnika i njegove obitelji o tome izazivaju često osjećaj nemoći, beznadnosti i tuge. No dužnost je liječnika pomoći bolesniku i obitelji u suočavanju s naravi bolesti i neizbjegnim smrtnim ishodom (12). Ospozobljavanje bolesnika da se suoči s bolesti i svim problemima koje ona donosi jedna je od temeljnih zadaća liječnika obiteljske medicine (28). Osnovna pravila komunikacije s bolesnikom koji boluje od raka nalaže liječniku davanje jasnih i točnih informacija o bolesti i njenom napredovanju, učinkovitosti liječenja i o prognozi ako ga se upita o tome. Liječnik treba osigurati vrijeme i uvjete za takav razgovor, a bolesniku dati priliku da u tom razgovoru izrazi svoju zabrinutost te pita o svemu što ga zanima. Kako bi liječnik olakšao razgovor temeljno je pravilo postavljanja otvorenih pitanja bolesniku, primjerice „Što vas najviše zabrinjava u vašoj bolesti“ ili „Kad mislite o budućnosti što je za vas najvažnije?“ Nakon toga slijede pitanja o simptomima i rasprava o suszbijanju simptoma. Vrlo je važno bolesniku objasniti kako se osigurava najbolja moguća skrb i da će se o njemu stalno brinuti bez obzira na stanje u kojem će se nalaziti. Bolesnicima u završnoj fazi bolesti najveća je briga da će zdravstveno osoblje od njih „dići ruke“. Velika je pomoć obitelji i ključan član obitelji na kojeg se obiteljski liječnik može osloniti i koji će sudjelovati u donošenju odluka o liječenju i zbrinjavanju bolesnika. Liječnik treba prikupiti informacije o tome koliko bolesnik razumije svoje stanje, objasniti poduzete postupke, potrebe i prioritete u skrbi te raspraviti ciljeve skrbi s bolesnikom ili obitelji ili zajedno. U suočavanju i savladavanju fizičkih simptoma treba raspraviti i objasniti bolesniku i obitelji što se poduzima i zašto, te koliko oni sami mogu nešto učiniti. Liječnik uvijek treba ponuditi mogućnost razgovora kako s bolesnikom tako i s obitelji te u sklopu multidisciplinarnog pristupa potražiti pomoći psihologa, psihijatra, duhov-

nika i svih onih koji mogu biti od koristi u uočavanju i savladavanju psiholoških simptoma. U suočavanju i savladavanju socijalnih poteškoća treba omogućiti bolesniku otvorenu komunikaciju i izražavanje njegovih strahova i osjećaja u odnosima s drugim bliskim osobama i okolinom naročito u okolnostima kad se dotiče tema umiranja i smrti. Tu se naravno mora na obziran način raspraviti i praktična pitanja koja se tiču organizacije života obitelji i nakon smrti bolesnika (29). Timski rad posebice u trajnoj potpornoj i palijativnoj skrbi za bolesnika s rakom je neophodan. Medicinske sestre i drugi članovi liječničkog tima te svi drugi koji sudjeluju u širem timu posjeduju specifične vještine i vrijeme koje je potrebno kako bi se bolesnicima pružila potpora u savladavanju kompleksnog procesa samozbrinjavanja i pomoglo u kontroli bolesti. Komunikacija bolesnika i njegove obitelji s medicinskim sestrama, posebice u fazi kad je bolesnik trajno vezan uz kuću je od iznimne važnosti i često sve ono što se ne usude pitati liječnika smatrajući to nečim što je za liječnika i njegovu stručnost nevažno pitaju i raspravljaju s medicinskim sestrama (26). Poseban je zadatak liječnika obiteljske medicine pomoći članovima obitelji ili drugima koji nose najveći teret zbrinjavanja bolesnika da bi se smanjio psihosocijalni, radni i ekonomski teret pružanja skrbi (30).

## ZAKLJUČAK

Koordinacija, organizacija i provođenje palijativne skrbi u obiteljskoj medicini kad se veliki dio skrbi pruža u domu bolesnika zahtijeva od liječnika obiteljske medicine specifična znanja i vještine kako bi znao i mogao učinkovito pomoći u kontroli brojnih simptoma te pružiti primjerenu potporu bolesniku i njegovoj obitelji. Komunikacija između liječnika i bolesnika koji boluje od uznapredovalog raka probavnog sustava je temeljni aspekt skrbi koja značajno utječe na tijek liječenja, dobrobit bolesnika i njegove obitelji, odluke o izboru liječenja i suradljivost u liječenju te na kapacitet bolesnika i obitelji kako planirati skrb u budućnosti i eventualno koristiti alternativne modalitete liječenja. Ta je vještina od posebne važnosti u situacijama koje su nabijene emocijama kao što je razdoblje kada se bolesnik i njegova obitelj suočavaju s ulaskom u palijativnu skrb te potom u fazi skrbi na kraju života. Usprkos važnosti u medicinskoj izobrazbi je komunikacija između liječnika, njegovih suradnika i bolesnika i njegove obitelji podcijenjena pa je zbog toga često neadekvatna pri pružanju palijativne i potporne skrbi. U liječenju bolesnika s uznapredovalim rakom probavnog sustava kao uostalom u svakom segmentu skrbi koji liječnik obiteljske medicine pruža treba osigurati holistički pristup te uvažavati bolesnika kao osobu i poštivati njegove odluke.

## LITERATURA

1. Katić M. Palijativna skrb-izazov liječnicima obiteljske medicine. U: Zbornik. XII Kongres Hrvatske udružbe obiteljske medicine, Zadar. Hrvatska udružba obiteljske medicine . 2005, 26- 40.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013., Bilten 38, Zagreb, 2015.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014. godinu. Zagreb, 2015.
4. Worth A, Boyd K, Heaney D i sur. Out-of-hours palliative care: a qualitative study of cancer patients, carers and professionals. Br J Gen Pract 2006; 56: 6-13.
5. Borgsteede SD, Deliens L, Beentjes B i sur. Symptoms in patients receiving palliative care: a study on patient-physician encounters in general practice. Palliat Med 2007; 21: 417-23.
6. Aprile G, Rihawi K, De Carlo E, Sonis ST. Treatment-related gastrointestinal toxicities and advanced colorectal or pancreatic cancer: A critical update. World J Gastroenterol 2015; 41: 11793-803.
7. Rajesh VL, Bowen J, Barash A i sur. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer 2014; 120: 1453-61.
8. Perwitasari D.A, Gelderblom H, Atthobari J i sur. Anti-emetic drugs in oncology: pharmacology and individualization by pharmacogenetics. Int J Clin Pharm 2011; 33: 33-43.
9. Šimunović R. Potporno liječenje onkoloških bolesnika u obiteljskoj medicini U: Bergman-Marković B. ur: Zbornik VI. Kongresa društva nastavnika opće/obiteljske medicine. Terapijska prevencija neuroloških, psihičkih i onkoloških bolesti u obiteljskoj medicini. Zagreb, 2015. Društvo nastavnika obiteljske medicine 2015, 279-293.
10. Ly JI, O'Grady G, Mittal A, Plank L, Windsor JA. A systematic review of methods to palliate malignant gastric outlet obstruction. Surg Endosc 2010; 2: 290-7.
11. Rhondali W, Nguyen L, Palmer L, Kang DH, Hui D, Bruera E. Self-Reported Constipation in Patients With Advanced Cancer: A Preliminary Report. J Pain Symptom Manage 2013; 45: 23-32.
12. PDQ® Cancer Information Summaries: Supportive and Palliative Care. <http://www.cancer.gov/publications/pdq/information-summaries/supportive-care>. Pridstupljeno 15. listopada 2015.
13. Miles CL, Fellowes D, Goodman ML, Wilkinson S. Laxatives for the management of constipation in palliative care patients. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct 18;(4):CD003448.
14. Ripamonti C, Mercadante S, Groff L, i sur. Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: a prospective randomized trial. J Pain Symptom Manage 2000; 19: 23-34.

15. Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, Matsubara H, Takabe K. Cancer cachexia, mechanism and treatment World J Gastrointest Oncol 2015; 7: 17-29.
16. Juretić A. Kaheksija i anoreksijska u okoloških bolesnika.U: Šamija M, Nemet D i sur. Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika. Zagreb: Medicinska naklada, 2010, 66-75.
17. Katić M. Bol u bolesnika koji boluju od zločudnih tumora.U: Vrdoljak D, Kranjčević K, Stojanović-Špehar S, ur: Zbornik V. Kongresa društva nastavnika opće/obiteljske medicine Bol-peti vitalni znak. Zagreb: Društvo nastavnika obiteljske medicine 2014,285-309.
18. Silvoniemi M, Vasankari T, Vahlberg T, Vuorinen E, Clemens KE, Salminen E. Physicians' self-assessment of cancer pain treatment skills-more training required. Support Care Cancer 2012; 20: 2747-53.
19. Hižman B, Soldo D, Cerovečki-Nekić V i sur. Palijativna skrb - najučestaliji simptomi kod pacijenata i mogućnosti liječenja na području grada Varaždina U: Zbornik IX.Kongresa Hrvatskog društva obiteljskih doktora - Hrvatskog liječničkog zbora. Rovinj: Hrvatsko društvo obiteljskih doktora, 2009, 119-135.
20. Fallon M, Hanks G, Cherny N. ABC of palliative care. BMJ 2006; 332: 1022-4.
21. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. Can Fam Physician 2010; 56: 514-17.
22. Persoli Gudelj M, Juretić A, Lončarić Katušin M. Smjernice za liječenje karcinomske boli odraslih. Bol 2011; 1: 2-14.
23. Morlion B, Clemens KE, Dunlop W. Quality of Life and Healthcare Resource in Patients Receiving Opioids for Chronic Pain: A Review of the Place of Oxycodone/Naloxone. Clin Drug Invest 2015; 35: 1-11.
24. Lazzari M, Greco MT, Marcassa C, Finocchi S, Caldarulo C, Corli O. Efficacy and tolerability of oral oxycodone and oxycodone/naloxone combination in opioid-naïve cancer patients: a propensity analysis. Drug Des Devel Ther 2015; 9: 5863-72.
25. Ahmedazi SH, Leppert W, Janecki M i sur. Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain. Support Care Cancer 2015; 23: 823-30.
26. Katić M. Specifičnost pristupa onkološkom bolesniku u obiteljskoj medicini. U: Bergman-Marković B, ur: Zbornik VI. Kongresa društva nastavnika opće/obiteljske medicine. Tercijarna prevencija neuroloških, psihičkih i onkoloških bolesti u obiteljskoj medicini. Zagreb: Društvo nastavnika obiteljske medicine, 2015, 225-238.
27. Lovasić S. Hitna stanja u onkoloških bolesnika.U: Bergman-Marković B, ur: Zbornik VI. Kongresa društva nastavnika opće/obiteljske medicine. Tercijarna prevencija neuroloških, psihičkih i onkoloških bolesti u obiteljskoj medicini. Zagreb: Društvo nastavnika obiteljske medicine, 2015, 295-307.
28. Ožvačić Adžić Z, Katić M, Kern J, Lazić D, Cerovečki Nekić V, Soldo D. Patient, physician, and practice characteristics related to patient enablement in general practice in Croatia: cross-sectional survey study. Croat Med J 2008; 49: 813-23.
29. Osoba D. Health-related quality of life and cancer clinical trials. Ther Adv Med Oncol 2011; 3: 57-71.
30. Grunfeld E, Coyle D, Whelan T i sur. Family caregiver burden: results of a longitudinal study of breast cancer patients and their principal caregivers. CMAJ 2004; 170: 1795-801.

## S U M M A R Y

### PALLIATIVE CARE OF PATIENT WITH GASTROINTESTINAL CANCER IN FAMILY MEDICINE

M. KATIĆ, Đ. KAŠUBA LAZIĆ and D. SOLDO

*University of Zagreb, School of Medicine, Department of Family Medicine,  
Zagreb-Centar Health Center, Zagreb, Croatia*

Palliative care is defined as the care for patients whose disease is not responsive to curative treatment. The goals of palliative care are symptom control, life prolongation and enabling the best possible quality of life for patients and their families. For most patients with an advanced progressive incurable disease, 90% of care in their last year of life is provided at home by family physician and his team and patient family. Patients suffering from cancer have a mean of 11.9 symptoms in the last three months of life. The most common symptoms are digestive tract symptoms and pain. The growth and spread of cancer, as well as the therapeutic procedures applied are the most important causes of symptoms. The most common symptoms in patients with cancer of digestive system are nausea, vomiting, constipation, pain, cachexia, anorexia, and psychological problems. These most common symptoms and many others will be of varying intensity and appearance depending on localization and aggressiveness of digestive system cancer, modality of treatment and patient condition. Patients with advanced cancer have longer survival and all health care professionals involved in the care of patients should have more knowledge and skills necessary to effectively treat various symptoms. Coordination, organization and implementation of palliative care in family medicine, when large part of care is provided at patient home, are one of the most complex tasks of family physician. This task requires a family practitioner with specific knowledge and skills to know how effectively control a number of symptoms and to provide adequate support to the patient and his family. Communication between doctor and patient suffering from advanced cancer of digestive system is a fundamental aspect of care. The quality of communication significantly affects the course of treatment, the benefit to patients and their families, the choice of treatment and adherence to treatment, as well as care planning. In the management of patients with advanced cancer of the digestive system, family physician should use holistic approach and respect the patient as a person and his decision.

**Key words:** palliative care, gastrointestinal cancer patients, family medicine

# STAVOVI I ZNANJA LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE O SINDROMU IRITABILNOG CRIJEVA

IVANA KELAVA<sup>1,4</sup>, VEDRAN KARABEG<sup>2</sup> i STANISLAVA STOJANOVIĆ ŠPEHAR<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Dom zdravlja Zagreb Zapad, Ordinacija opće medicine Prilaz Baruna Filipovića 11, <sup>2</sup>Dom zdravlja Zagreb Centar, Ordinacija opće medicine Kruge 44, <sup>3</sup>Privatna specijalistička ordinacija obiteljske medicine doc. dr. sc. Stanislava Stojanović-Špehar, Zagreb i <sup>4</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, Katedra obiteljske medicine, Zagreb, Hrvatska

Dijagnosticiranje sindroma iritabilnog crijeva (SIC) je često problem liječniku obiteljske medicine (LOM) jer se oslanja na simptome bez konkretnih bioloških biljega. Cilj rada bio je ispitati stavove i znanja LOM u prepoznavanju i liječenju pacijenata oboljelih od SIC-a. Ispitivanje je provedene na 51 LOM koji u skrbi imaju 87.000 pacijenata od kojih oko 1.530 sa SIC-om, iz dva doma zdravlja u Zagrebu, temeljem upitnika sastavljenog za ovo istraživanje. Upitnik je sadržavao pitanja o stavovima LOM-a, znanju o SIC-u temeljem vignette i općenito. U usporedbi s drugim bolnim stanjima, LOM imaju najmanje samopouzdanja, najmanje zadovoljstva, troše puno vremena i najteže im je dijagnosticirati i liječiti pacijente oboljele od SIC-a. U prikazu slučaja temeljem vignette LOM su točno odgovorili da se radi o SIC-u (84 %) i najviše bi ih dalo dijetetski savjet i pratili pacijenta (67 %). Za dijagnozu SIC-a najveći dio liječnika smatra nužnim uzeti u obzir dijagnostičke kriterije, isključiti alarmantne simptome i napraviti osnovne laboratorijske pretrage (39 %). Većina LOM smatra SIC funkcionalnim poremećajem crijeva (92 %), 63 % liječnika koristi dijagnostičke kriterije za SIC, a 61 % ih je upoznato s Rimskim III kriterijima za SIC. Gastroenterologa bi konzultiralo 53 % LOM u slučaju nesigurnosti u dijagnozi i 35 % LOM kod neučinkovitosti liječenja. Većina (51 %) u liječenju SIC-a prepisuje farmakoterapiju za funkcionalne poremećaje crijeva. LOM su pokazali veliko znanje u prepoznavanju i dijagnosticiranju SIC-a, ali u odnosu na druga bolna stanja imaju malo samopouzdanja, malo zadovoljstva, troše puno vremena i najteže im je dijagnosticirati i liječiti pacijente oboljele od SIC-a. Potrebna je daljnja edukacija s aktivnjijim pristupom u obliku radionica koje bi uz unaprjeđenje znanja mogle utjecati i na promjenu stavova.

**Ključne riječi:** sindrom iritabilnog crijeva, liječnici obiteljske medicine, stavovi, znanje

**Adresa za dopisivanje:** Ivana Kelava, dr. med.  
Ambulanta opće medicine  
Gandhijeva 5  
10 090 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: ivana.kelava@yahoo.com

## UVOD

Sindrom iritabilnog crijeva (SIC) je funkcionalni poremećaj crijeva koji se prikazuje bolovima u trbušu, poremećajima u pražnjenju crijeva, napuhanošću bez prisustva organske bolesti (1). Pacijenti sa sindromom iritabilnog crijeva (SIC) vrlo su česti posjetioci ambulantliječnika obiteljske medicine (LOM) (2), a budući da je SIC kronična, recidivajuća, a često i doživotna bolest, koja počinje u mlađoj životnoj dobi, važan je zdravstveni problem. Prevalencija u zapadnim zemljama svijeta je 10-15 % (3). Kod gotovo 50 % pacijenata SIC se javlja prije 35. godine života, a čak dvije treći-

ne oboljelih su žene (3-5). Unatoč visokoj prevalenciji bolesti liječničku pomoć potraži samo 30 % pacijenata (3,6-9).

Dijagnosticiranje funkcionalnih bolesti crijeva i diferencijalna dijagnoza prema upalnim bolestima crijeva vrlo je često problem liječniku obiteljske medicine i ne postavlja se s velikom sigurnošću zbog više razloga. Jedan od razloga je da se prigodom postavljanja dijagnoze oslanjamо isključivo na simptome bez konkretnih bioloških biljega ili dijagnostičkih pretraga. Iako istraživanja pokazuju da pacijenti koji ispunjavaju dijagnostičke kriterije za SIC, u manje od 1 % slučajeva imaju

neku drugu bolest, kao npr. upalnu bolest crijeva, karcinom kolona ili infektivni proljev, dijagnoza se i dalje često postavlja tek nakon brojnih dijagnostičkih pretraga (10,11). Yale i sur. navode kako je samo malom broju pacijenata, kojima je dijagnoza SIC-a unešena u medicinski karton, SIC dijagnosticiran prema važećim dijagnostičkim kriterijima, ukazujući da su postavljenje dijagnoze upitne (12). Studija iz Velike Britanije pokazuje da manje od 50 % liječnika obiteljske medicine poznaje Rimske kriterije (13), iako prema važećoj literaturi Rimski kriteriji imaju pozitivnu prediktivnu vrijednost za SIC 98 % kada su isključeni alarmantni simptomi (14).

Upotreba Rimskih III kriterija može smanjiti nesigurnost liječniku u dijagnosticiranju SIC-a, bez upućivanja pacijenta na nepotrebne dijagnostičke pretrage. Rimski III dijagnostički kriteriji su: rekurentne abdominalne boli koje traje barem 3 dana/mjesec tijekom proteklih tri mjeseca udružena s dva ili više simptoma: popuštanje bolova nakon defekacije, pojave boli povezana s promjenama u učestalosti pražnjenja stolice, pojave boli povezana s promjenama u obliku stolice. Prilikom postavljanja dijagnoze SIC-a treba isključiti simptome alarma „crvene zastave“ za moguće organske bolesti (krv u stolici, anemija, febrilitet, gubitak tjelesne težine, bolovi ili proljevi koji bolesnika bude noću)(15).

Istraživanja pokazuju da pacijenti sa SIC-om, nezadovoljni ishodima liječenja ili u strahu od težih bolesti, učestalo koriste zdravstvenu zaštitu obilazeći liječnike obiteljske medicine i sekundarne zdravstvene zaštite, što može rezultirati nezadovoljstvom i frustracijom i liječnika i pacijenta (16,17). Također, liječnici mogu razviti negativne stereotipe za pacijente sa SIC-om (17,18), što može ozbiljno poremetiti odnos liječnik-pacijent, povjerenje pacijenta, a na kraju dovesti i do bespotrebnog multipliciranja dijagnostičkih pretraga. Istraživanje Dixon-Woods i Crichtley je pokazalo da liječnici obiteljske medicine mogu razviti čak i neprijateljski stav prema pacijentima sa SIC-om koji često posjećuju njihove ambulante i kod kojih nije došlo do poboljšanja stanja (16).

U Hrvatskoj do sada nisu provođena istraživanja o znanju i stavovima LOM u svezi prepoznavanja i liječenja pacijenata oboljelih od SIC-a, te je to cilj našeg probnog istraživanja među LOM u domovima zdravlja Zagreb Zapad i Zagreb Centar.

## ISPITANICI I METODE

Prospektivno presječno istraživanje provedeno je tijekom listopada 2015. godine među 51 liječnikom obi-

teljske medicine Doma zdravlja Zagreb Zapad i Doma zdravlja Zagreb Centar, koji u skrbi imaju oko 87 000 pacijenta, anonimnim upitnikom putem elektroničke pošte.

### Ispitanici

Upitnik je poslan na 130 adresa elektroničke pošte, od toga 60 LOM-a Doma zdravlja Zagreb Zapad i 70 Doma zdravlja Zagreb Centar. Na upitnik je odgovorilo 51 LOM iz oba doma zdravlja.

**Tablica 1.**  
*Karakteristike liječnika obiteljske medicine i ordinacija*

Karakteristike	N (%)
Spol	
M	11 (22)
Ž	40 (78)
Spec. obit .med	31 (61)
Radni staž (godine)	
<5	11 (22)
5-15	19 (37)
16-25	12 (23)
>25	9 (18)
Broj pacijenata	
<1500	16 (31)
1500-2000	25 (49)
>2000	10 (20)

### Metoda

Upitnik je sastavljen za ovo istraživanje, a sastojao se od četiri skupine pitanja.

Prva skupina pitanja su sociodemografski podatci ispitanika (dob, spol, godine rada, specijalizacija) te karakteristike pojedinih ordinacija (tablica 1). U drugoj skupini pitanja ispitivani su stavovi LOM u liječenju pet bolnih sindroma (artralgije, bolova u leđima, glavobolje, žgaravice i SIC) pitanjima ocijenjenima na ljestvici od 1 do 5 (1 - najviše, 5 - najmanje) : S koliko samopouzdanja postavljate dijagnozu pacijentu?, Koliko Vam je teško učiniti pacijenta zadovoljnim?, Koliko vremena potrošite na brigu o pacijentu?, Koliko Vam pričinja zadovoljstvo raditi s takvim pacijentom?, Koliko Vam je teško odlučiti se za daljnju dijagnostičku obradu ili liječenje? Treća skupina pitanja procjenjivala je znanje LOM-a temeljem prikaza slučaja (*vignette*). Četvrta skupina pitanja ispitivala je znanje o SIC-u, korištenju dijagnostičkih kriterija i dijagnostičkih postupaka te potrebu za dalnjom edukacijom iz tog područja.

Ordinacije su grupirane po veličini temeljem odredbe HZZO o prosječnom broju pacijenata od oko  $1700 \pm 20\%$ , te su manjim ordinacijama smatrane ispod 20 % od normativna, tj. do 1500 pacijenata, a većim s više od 20 % od normativa, tj. preko 2000 pacijenata.

### Statistička analiza

Socio-demografske karakteristike LOM-a (spol, specijalizacija, radni staž, broj pacijenata), procjena znanja općenito i temeljem *vignette* prikazani su absolutnim i relativnim frekvencijama. Dob pacijenta, broj pacijenata sa SIC-om s obzirom na veličinu ordinacija, stavovi LOM u svezi liječenja artralgije, križobolje, glavobolje, žgaravice i SIC prikazani su srednjim vrijednostima i standardnim devijacijama. Statistička analiza je rađena na programu Statistika 10 Stat Soft.

### REZULTATI

Od oko 87 000 pacijenta u skrbi 51 liječnika obiteljske medicine koji su ispunili upitnik, po slobodnoj procjeni samih liječnika, 1530 pacijenata boluje od SIC-a, tj. oko 1,76 %.

**Tablica 2.**

Raspodjela pacijenata sa sindromom iritabilnog crijeva na temelju veličine ordinacije

Broj pacijenata sa SIC				
Broj pacijenata u ordinaciji	Ȑ	sd	Minimum	Maksimum
Do 1500	21,06	26,188	3	100
1500-2000	31,16	41,709	2	200
više od 2000	41,9	30,395	14	100
Ukupno	30,1	35,519	2	200

S porastom veličine ordinacije raste i broj pacijenata sa SIC-om. U ordinacijama s brojem pacijenata do 1500, prosječan broj pacijenata sa SIC je oko 21 ( $\bar{x} = 21,06$ ;  $sd = 26,19$ ), dok je u najvećim ordinacijama s preko 2000 pacijenata prosječan broj pacijenata sa SIC dvostruko veći - oko 42 ( $\bar{x} = 41,9$ ;  $sd = 30,39$ ). Prosječan broj pacijenata sa SIC-om u ordinacijama LOM u našem istraživanju bio je 30 ( $\bar{x} = 30,01$ ;  $sd = 35,52$ ) (tablica 2).

LOM imaju najmanje samopouzdanja u dijagnostiranju SIC-a, te najviše poteškoća u donošenju odluka o dijagnozi i liječenju i ujedno potroše najviše vremena za skrb. Po poteškoćama u postizanju zadovoljstva pacijenta, SIC je rangiran na 2. mjestu, a po zadovoljstvu u radu koji pričinjava LOM na zadnjem, 5. mjestu (tablica 3).

LOM se osjećaju najsamopouzdaniji u dijagnostiranju križobolje, a u svezi poteškoća u postizanju zadovoljstva pacijenata križobolja je na 4. mjestu, a isto tako je rangirana i u svezi potrošnje vremena za skrb, dok je na 2. mjestu po pričinjenom zadovoljstvu u radu, a na zadnjem, 5. mjestu po poteškoćama u dijagnosticiranju i liječenju (tablica 3).

Najviše poteškoća u postizanju zadovoljstva pacijenta LOM pričinjava žgaravica, ali ujedno i najviše zadovoljstva u radu LOM. Prema samopouzdanju u dijagnosticiranju žgaravica je rangirana na 3. mjestu, dok je temeljem poteškoća u odlučivanju o dijagnozi /liječenju na 4. mjestu, a na zadnjem je mjestu prema potrošnji vremena za skrb o pacijentima sa žgaravicom (tablica 3).

Glavobolja je rangirana na 4. mjestu po samopouzdanju u dijagnosticiranju, ali stvara najmanje poteškoća u postizanju zadovoljstva pacijenta te je na 2. mjestu po potrošenom vremenu i poteškoćama u odlučivanju o dijagnozi i liječenju, a na 3. mjestu po zadovoljstvu u radu koje pričinjava LOM (tablica 3).

Artralgija je rangirana na 2. mjestu po samopouzdanju u dijagnosticiranju, a na 3. mjestu po poteškoćama u postizanju zadovoljstva pacijenta, potrošenom vremenu i poteškoćama u odlučivanju o dijagnozi i liječenju, dok je na 4. mjestu po zadovoljstvu koje pričinjava u radu LOM (tablica 3).

**Tablica 3.**  
 Usporedba procjena stavova liječnika obiteljske medicine (n=51) u svezi liječenja križobolje, artralgije, žgaravice, glavobolje i SIC-a

Samopouzdanje u dijagnosticiranju			Poteškoće u postizanje zadovoljstva pacijenta			Potrošeno vrijeme			Zadovoljstvo u radu			Poteškoće o odluci o dijagnozi/liječenju		
Stanje	Ȑ	sd	stanje	Ȑ	sd	stanje	Ȑ	sd	stanje	Ȑ	sd	stanje	Ȑ	sd
Križobolja	1,97	1,42	žgaravica	2,71	1,45	SIC	1,94	0,95	žgaravica	2,35	0,87	SIC	3,04	1,06
Artralgija	2,08	1,07	SIC	2,73	0,94	glavobolja	2,71	0,92	križobolja	2,71	1,06	glavobolja	3,31	1,12
Žgaravica	2,1	1,33	artralgija	2,73	0,87	artralgija	2,78	0,9	glavobolja	2,8	0,96	artralgija	3,35	1,16
Glavobolja	2,27	1,2	križobolja	2,8	1,11	križobolja	2,82	1,05	artralgija	2,82	0,77	žgaravica	3,45	0,97
SIC	2,69	0,93	glavobolja	2,88	0,86	žgaravica	3,06	1,1	SIC	2,88	1,03	križobolja	3,47	1,11

**Tablica 4.**

Procjena znanja liječnika obiteljske medicine o sindromu iritabilnog crijeva na temelju vignette

Pitanja	N	%
Najvjerojatnija dijagnoza	SIC	43 84
	Upalna bolest crijeva	0 0
	Kronična opstipacija	6 12
	Nešto drugo	1 2
	Ne znam	1 2
Daljnje postupanje	Konzultacija gastroenterologa	2 4
	Sami napravili daljnju obradu	15 29
	Dijetetski savjeti i praćenje pacijenta	34 67
Daljnja obrada	Kolonoskopija	4 8
	UZV abdomena	4 8
	tTG / EMA	13 25
	Stolica na parazite	0 0
	Test na okultno krvarenje	9 18
	Dodatni testovi	3 6
	Bez daljnje obrade	18 35

Procjena znanja LOM o hipotetskom slučaju pacijentice (*vignette*) pokazalo je da je većina liječnika procijenila da se radi o SIC (84 %) te o kroničnoj opstipaciji (12 %). Podjednaki broj liječnika je procijenio da se radi o nečem drugom osim ponuđenog ili nisu mogli donijeti odluku na osnovi iznesenih podataka (2 %). Nitko od ispitanih liječnika nije procijenio da se radi o upalnoj bolesti crijeva (tablica 4).

U svezi dalnjih postupanja preko polovice liječnika se odlučilo za dijetetske upute i praćenje pacijenata (67 %), dok se za daljnju obradu odlučila gotovo trećina (29 %). Najmanji broj liječnika bi se odlučio za konzultaciju sa specijalistom gastroenterologom (4 %) (tablica 4).

U svezi daljnje obrade, najviše liječnika (oko trećine) je odlučilo da nije potrebno provesti dodatnu dijagnostičku obradu (35 %). Od ponuđenih dodatnih mogućnosti četvrtina (25 %) bi se odlučila za dodatne testove dokazivanja celijakije (tTG/ EMA), potom ih 18 % za test na okultno krvarenje. Podjednaki broj liječnika (8 %) se odlučio za kolonoskopiju odnosno UZV pregled abdomena. Dodatne testove osim ponuđenih bi napravilo 6 %. Nitko od ispitanih liječnika nije se odlučio za parazitološku obradu (tablica 4).

**Tablica 5.**

Procjena znanja liječnika obiteljske medicine o sindromu iritabilnog crijeva

Pitanje	N	%
Dijagnoza SIC-a se postavlja na osnovi:	Dijagnostički kriteriji i isključenje alarmantnih simptoma	15 29
	Dijagnostički kriteriji, isključenje alarmantnih i osnovne laboratorijske obrade	20 39
	Isključivanje drugih bolesti	16 31
	Kolonoskopija	0 0
	Na drugi način	0 0
Sindrom iritabilnog crijeva je:	Organska bolest crijeva	0 0
	Funkcionalna bolest crijeva	47 92
	Psihička bolest	4 8
Korištenje dijagnostičkih kriterija za SIC	32 63	
Poznavanje Rimskih kriterija za dijagnosticiranje SIC-a	31 61	
Alarmantni simptomi („crvene zastave“) kod SIC-a?	Nenamjerni i neobjašnjivi gubitak tjelesne težine	4 8
	Rektalno krvarenje	0 0
	Bolovi u trbuhi ili proljevi koji bolesnika bude noću	1 2
	Pozitivna obiteljska anamneza na tumore crijeva ili ovarija	0 0
	Svi navedeni simptomi	27 53
	Prva tri navedena simptoma	19 37
	Uvijek	1 2
Konzultacija gastroenterologa	Na zahtjev pacijenta	4 8
	Nesigurnost u svezi dijagnoze	27 53
	Neučinkovitost liječenja	18 35
	Nikada	1 2
Samostalno propisivanje terapije	47 92	
Vrsta terapije	Probiotici	3 6
	Kortikosteroidi	0 0
	Laksativi	0 0
	Antidepresivi	0 0
	Spazmolitik- mebeverin	11 21
	Ostali lijekovi za funkcionalne crijevne poremećaje (dimetikon, simetikon, alverim + simetikon,	26 51
	Nešto drugo	4 8
	Određena dijeta / s fibrinskim vlaknima i /ili bez gluteneba, i /ili bez laktoze	7 14

Za dijagnozu SIC-a najveći dio liječnika smatra da je nužno uzeti u obzir dijagnostičke kriterije, isključiti alarmantne simptome i napraviti laboratorijske nalaze

(39 %), dok 29 % smatra da je samo nužno slijediti dijagnostičke kriterije i isključiti alarmantne simptome. Temeljem isključivanja drugih dijagnoza 31 % LOM postavlja dijagnozu SIC. Samo temeljem kolonoskopije nitko ne bi postavio dijagnozu SIC-a (tablica 5).

Većina LOM SIC smatra funkcionalnim poremećajem (92 %), a tek 8 % psihičkom bolesti.

U svom svakodnevnom radu 63 % liječnika koristi dijagnostičke kriterije za SIC, a 61 % ih je upoznato s Rimskim III klasifikacijskim kriterijima za SIC (tablica 5).

Za alarmantne simptome SIC-a, oko polovica (53 %) ispitivanih liječnika smatraju sve navedene simptome: nenamjerni i/ili neobjašnjivi gubitak tjelesne težine, krvarenje, pozitivna obiteljska anamneza, noćni bolovi u trbuhu, dok ih oko trećine (37 %) smatra da su alarmantni simptomi: nenamjerni i/ili neobjašnjivi gubitak tjelesne težine, rektalno krvarenje i noćni bolovi u trbuhu bez pozitivne obiteljske anamneze. Samo gubitak tjelesne težine je alarmantni simptom u SIC-u za 8 % ispitivanih LOM, dok ih 2 % uvažava samo noćne bolove u trbuhu kao alarmatni simptom. Nitko od ispitivanih liječnika ne misli da su rektalna krvarenja i pozitivna obiteljska anamneza bez drugih simptoma dovoljno alarmantni za SIC (tablica 5).

Nešto više od polovine ispitivanih liječnika (53 %) bi se konzultiralo sa specijalistom - gastroenterologom u svezi potvrđivanja dijagnoze SIC-a, a u slučaju potrebe korigiranja neučinkovite terapije 35 %. Na inzistiranje pacijenta 8 % LOM bi uputilo pacijenta gastroenterologu. Podjednaki je udio liječnika koji ne bi nikad ili koji bi svakog pacijenta uputili specijalistu gastroenterologu (2 %) (tablica 5).

Većina ispitivanih liječnika (92 %) propisuju terapiju samostalno i to u najvećem udjelu (51 %) simptomatsku, tj. dimetikon, simetikon ili u kombinaciji. Potom slijedi spazmolitička terapija u 21 % ispitivanih liječnika, dok ih 14 % liječenje provodi određenim dijetama. Probiotici su zastupljeni u terapijskom izboru kod 6 % ispitivanih liječnika, dok bi ih 8 % izabralo neke druge terapijske opcije (tablica 5).

Tablica 6.

Oblik daljnje edukacije o sindromu iritabilnog crijeva

Oblik edukacije	N	%
Općenito o SIC-u	1	2,0
Radionice ili peer grupe s analizama različitih slučajeva iz prakse	24	47,1
Više informacija o dijagnostičkim testovima	8	15,7
Više informacija o smjernicama	14	27,5

Velika većina, 47 (92 %) LOM se izjasnila da bi željeli više naučiti o SIC-u i to 24 (47 %) putem radionice ili izjednačene (*peer*) grupe s analizama različitih slučajeva iz prakse te 14 (27 %) više informacija o smjernicama i 8 (16 %) LOM više informacija o dijagnostičkim testovima (tablica 6).

## RASPRAVA

U našem istraživanju, na upitnik poslan električkom poštom odgovorilo je oko 40 % liječnika obiteljske medicine što je usporedivo s istraživanjima o SIC-u u Njemačkoj gdje je stopa odgovora bila 46 % liječnika (14), a u Islandu 41 % (19).

Liječnici obiteljske medicine prema našem istraživanju imaju u svojim ordinacijama u prosjeku 30 pacijenata oboljelih od SIC-a s velikim rasponom od 2 do 200 pacijenata, što bi bilo manje od prevalencije SIC-a za opću populaciju u zapadnim zemljama koja je 10-15 % (3). Manja prevalencija u svakodnevnom radu, između 1-10 %, dobivena je i u istraživanju među liječnicima opće medicine u Njemačkoj (14), dok u Velikoj Britaniji liječnici obiteljske medicine imaju između 5-8 pacijenta sa SIC-om/tjedan (14,20). Ti rezultati bi potkrepljivali podatak da se samo jedna trećina pacijenata sa sindromom SIC-a javlja svom liječniku (3,6-9). U našem istraživanju, u usporedbi SIC-a s drugim bolnim stanjima (artralgije, križobolje, glavobolje, žgaravice), liječnici obiteljske medicine imaju najmanje samopouzdanja u dijagnosticiranju SIC-a, najviše poteškoća u donošenju odluka o dijagnozi i liječenju i ujedno potroše najviše vremena za njihovu skrb. Prema poteškoćama u postizanju zadovoljstva pacijenta, SIC je rangiran na 2. mjestu, a po zadovoljstvu u radu koji pričinja LOM na zadnjem, 5. mjestu. Stavovi naših liječnika u usporedbi s američkim istraživanjem (21) pokazuju vrlo slične rezultate. I američkim liječnicima najteže se odlučiti za daljnju dijagnostičku obradu ili liječenje SIC-a, vrlo im je teško zadovoljiti takvog pacijenta i imaju najmanje zadovoljstva u radu s njima.

Može postojati više razloga takvih stavova liječnika obiteljske medicine u odnosu pacijenata sa SIC-om i pacijenata s drugim bolnim stanjem. Neki od razloga sigurno bi bili oslanjanje liječnika na dijagnostičke testove u dijagnosticiranju SIC-a, nerealna očekivanja pacijenata, kronicitet SIC-a, te povezanost psihosocijalnih faktora sa SIC-om (17,22,23). Križobolja i žgaravica su ocijenjene kao stanja kod kojih liječnici imaju najviše samopouzdanja, potroše najmanje vremena, imaju najviše zadovoljstva u radu i najlakše im se odlučiti za daljnju obradu i liječenje, a razlog tome bi bio vjerojatno jednostavniji simptomi i bolji odgovor na farmakoterapiju u odnosu na pacijente sa SIC-om što ih čini lakšim pacijentima (21).

Smatramo da prikaz pacijentice sa SIC-om iz *vignette* nije bio težak, jer je u prikazu upotrijebljena opšežna dijagnostička obrada, što je pokazao i rezultat sa 84 % točnih odgovora ispitanika, dok su u međunarodnom istraživanju 31 % liječnika prepoznali SIC temeljem *vignette* kad se radilo o obliku sa opstipacijom, a oblik s dijarejom je prepoznao 72 % (29).

Što se tiče daljnje dijagnostike većina ispitanika samo bi pratila bolesnicu bez dalnje obrade, dok bi 25 % ispitanika uputilo pacijentiku na testiranje na celijaku. Recentna literatura pokazuje da bi svakog pacijenta sa SIC-om koji ima učestale proljeve ili miješani oblik SIC-a, odnosno izmjenjuju se proljevi i optipacije trebalo poslati na testiranje na celijaku (24,25). S obzirom da naša pacijentica ima oblik SIC-a s konstipacijom, nije ju potrebno uputiti na testiranje na celijaku. Kao što je i naše istraživanje pokazalo, većina liječnika smatra savjetovanje i dijetetski savjet najvažnijim u procesu liječenja SIC-a kod ove pacijentice u prikazu slučaja, što bi bio i točan odgovor. Bijekerk i sur. u svom radu pokazali su da dijetetski savjet nije cijenjen među pacijentima, jer ih je većina prije dolaska liječniku već isprobala neke dijetetske mjere (26), što nas opet vraća na stavove liječnika koji doživljavaju obolele od SIC-a kao teške i zahtjevne pacijente.

Trećina naših ispitanika odgovorila je da se dijagnoza SIC-a postavlja isključenjem drugih dijagnoza, što se može objasniti tradicionalnim strahom liječnika da ne previde neku težu organsku bolest (14,20). Najveći broj ispitanika (39 %) smatra da se dijagnoza može postaviti na temelju simptoma, isključenjem alarmantnih simptoma i osnovnom laboratorijskom obradom. Prema preporuci Američkog gastroenterološkog društva, u početnoj fazi se preporučuje učiniti i osnovne laboratorijske nalaze (24), dok za dalnjom obradom nema potrebe s obzirom na visoku prediktivnu vrijednost Rimskih III kriterija (10,27,28).

U našem istraživanju, gotovo su svi ispitanici (92 %) prepoznali SIC kao funkcionalnu bolest crijeva. Većina ih (63 %) poznaje i služi se (61 %) Rimskim III kriterijima prilikom dijagnosticiranja SIC-a te prepoznaće alarmantne znakove. Ovi rezultati dosta odudaraju od literature gdje uglavnom manje od polovice liječnika poznaje, a još manje koristi Rimske III kriterije u dijagnosticiranju SIC-a (14,26,29). Razlog tako dobroj educiranosti naših ispitanika možda je u tome što oko 60 % ispitanika koji su ispunili upitnik ima specijalizaciju iz obiteljske medicine, na što ukazuju i literaturni podatci, tj. da uz više obrazovanje ide i bolje znanje (29).

Samo mali broj ispitanika u našem istraživanju šalju pacijente gastroenterologu i to polovica kada su nesigurni u dijagnozu, trećina kada nema dobrog odgo-

vora na terapiju. Ovi rezultati se slažu s drugim rezultatima u literaturi, i mogu se objasniti činjenicom da gastroenterolozi vide uglavnom teže oblike SIC-a kao i one pacijente koje je teže zadovoljiti (14,20,30).

U liječenju pacijenata oboljelih od SIC-a vrlo je važan individualni pristup, ovisno o vrsti, težini i trajanju simptoma, prisutnosti psihosocijalnih poteškoća i bolesti ostalih organskih sustava. Prvi korak u liječenju SIC-a trebao bi biti objašnjavanje prirode bolesti, promjene u načinu života, izbjegavanje stresa, tehnike relaksacije i dijetetski savjet (25). Unatoč tome većina liječnika u našem istraživanju prepisuje farmakoterapiju pacijentima, a najviše ih propisuje lijekove za funkcionalne poremećaje crijeva. Razlog tome mogao bi ležati u istraživanju koje je potvrdilo da većina pacijenata sa SIC-om očekuje nekakvu farmakoterapiju (26), a i liječnici u drugim istraživanjima potvrdili su da kod oboljelih od SIC-a uvode farmakoterapiju (14,31).

U našem istraživanju većina liječnika (92 %) izrazila je želju za dodatnom edukacijom o SIC-u, što je vjerujemo povezano sa stavovima u kojima su izrazili najmanje samopouzdanja u liječenje i dijagnosticiranju SIC-a nego u drugim bolnim stanjima.

Prednost ovog istraživanja je što je to po našim saznanjima prvo istraživanje u Hrvatskoj o znanju i stavovima LOM o SIC-u s obzirom da većinu pacijenata sa SIC-om dijagnosticiraju i liječe liječnici obiteljske medicine (20). Nedostatak ovog istraživanje je mali uzorak od svega 51 LOM koji nije ni slučajan ni reprezentativan pa se daljnja istraživanja treba napraviti na većem uzorku.

## ZAKLJUČAK

Liječnici obiteljske medicine pokazali su razmjerno veliko znanje u prepoznavanju i dijagnosticiranju SIC-a, ali u odnosu na druga bolna stanja imaju malo samopouzdanja, malo zadovoljstva, troše puno vremena i najteže im je dijagnosticirati i liječiti pacijente oboljele od SIC-a. Stoga ne začuđuje njihova želja za dalnjom edukacijom i to s aktivnijim pristupom u obliku radionica koje bi uz unaprjeđenje znanja mogli utjecati i na promjenu stavova.

## L I T E R A T U R A

1. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-91.
2. Agarwal N, Spiegel BM. The effect of irritable bowel syndrome on healthrelated quality of life and health care expenditures. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011; 40: 11-9.
3. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 643-650.
4. Spiegel BM, Gralnek IM, Bolus R i sur. Clinical determinants of healthrelated quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 1773-80.
5. Mayer EA. Clinical practice. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358: 1692-9.
6. Wilson S, Roberts L, Roalfe A, Bridge P, Singh S. Prevalence of irritable bowel syndrome: A community survey. *Br J Gen Pract* 2004; 54: 495-502.
7. Malagelada JR. A symptom based approach to making a positive diagnosis of irritable bowel syndrome with constipation. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 57-63.
8. Mayer EA. Clinical practice. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358: 1692-9.
9. Jones R. IBS: Prime problem in primary care. *Gut* 2000; 46: 7-8.
10. Cash BD, Schoenfeld P, Chey WD. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2812-9.
11. Khan S, Chang L. Diagnosis and management of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 565-81.
12. Yale SH, Musana AK, Kieke A, Hayes J, Glurich I, Chyou PH. Applying case definition criteria to irritable bowel syndrome. *Clin Med Res* 2008; 6: 9-16.
13. Longstreth GF, Burchette RJ. Family practitioners attitudes and knowledge about irritable bowel syndrome: effect of a trial of physician education. *Fam Pract* 2003; 20: 670-74.
14. Franke A, Singer MV, Dumitrušcu DL. How general practitioners manage patients with irritable bowel syndrome. Data from a German urban area. *Rom J Intern Med* 2009; 47: 47-53.
15. Rome III diagnostic criteria for functional gastrointestinal disorders. U: Drossman D, Corazzini E, Delvaux M i sur. The functional gastrointestinal disorders. Lawrence, KS: Allen Press Inc., 2006, 885-915.
16. Dixon-Woods M, Critchley S. Medical and lay views of irritable bowel syndrome. *Fam Pract* 2000; 17: 108-13.
17. Casiday RE, Hungin AP, Cornford CS, de Wit NJ, Blell MT. Patients' explanatory models for irritable bowel syndrome: symptoms and treatment more important than explaining aetiology. *Fam Pract* 2009; 26: 40-7.
18. Casiday RE, Hungin AP, Cornford CS, de Wit NJ, Blell MT. GPs' explanatory models for irritable bowel syndrome: a mismatch with patient models? *Fam Pract* 2009; 26: 34-9.
19. Bjork Olafsdottir L, Gudjonsson H, Jonsdottir HH, Jonsson JS, Bjornsson E, Thjodleifsson B. Irritable bowel syndrome: Physicians' awareness and patients' experience. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3715-20.
20. Thompson WG, Heaton KW, Smyth GT, Smyth C. Irritable bowel syndrome: the view from general practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 689-92.
21. Longstreth GF, Burchette RJ. Family practitioners' attitudes and knowledge about irritable bowel syndrome. Effect of a trial of physician education. *Fam Pract* 2003; 20: 670-4.
22. Halder S, Macfarlane GJ, Thompson D, O'Brien SJ, Musleh M, McBeth J. Predictors of persistent gastrointestinal symptoms among new presenters to primary care. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22:296-305.
23. Farndale R, Roberts L. Long-term impact of irritable bowel syndrome: a qualitative study. *Prim Health Care Res Dev* 2011; 12: 52-67.
24. American College of Gastroenterology Task Force on IBS. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1-35.
25. Marušić M, Bilić A i sur. Sindrom iritabilnog crijeva: od proljeva do opstipacije. Dijagnostika i diferencijalna dijagnostika. Monografija. Zagreb: KB "Sveti Duh", 2014.
26. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Stalman WA, Knottnerus JA, Hoes AW, Muris JW. Irritable bowel syndrome in primary care: the patients' and doctors' views on symptoms, etiology and management. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 363-8.
27. Hamm LR, Sorrells SC, Harding JP i sur. Additional investigations fail to alter the diagnosis of irritable bowel syndrome in subjects fulfilling the Rome criteria. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1279-82.
28. Thompson WG, Hungin AP, Neri M i sur. The management of irritable bowel syndrome: a European, primary and secondary care collaboration. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 933-9.
29. Andresen V, Whorwell P, Fortea P, Auzière S. An exploration of the barriers to the confident diagnosis of irritable bowel syndrome: A survey among general practitioners, gastroenterologists and experts in five European countries. *United European Gastroenterol J* 2015; 3: 39-52.
30. Thompson WG, Heaton KW, Smyth GT, Smyth C. Irritable bowel syndrome in general practice: prevalence, characteristics, and referral. *Gut* 2000, 46: 78-82.
31. Al-Hazmi AH . Knowledge, Attitudes, and Practices of Primary Care Physicians About Irritable Bowel Syndrome in Northern Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol.* 2012; 18: 173-81.

## S U M M A R Y

### ATTITUDES AND KNOWLEDGE OF GENERAL PRACTITIONERS ABOUT IRRITABLE BOWEL SYNDROME

I. KELAVA<sup>1,4</sup>, V. KARABEG<sup>2</sup> and S. STOJANOVIĆ ŠPEHAR<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>General Practitioner Office, Zagreb West Health Center, <sup>2</sup>General Practitioner Office, Zagreb Health Center,

<sup>3</sup>Stanislava Stojanović-Špehar Private General Practitioner Office and <sup>4</sup>University of Zagreb, School of Medicine, Andrija Štampar School of Public Health, Department of Family Medicine, Zagreb, Croatia

Diagnosing irritable bowel syndrome (IBS) is often a problem for general practitioners (GPs) because they rely on symptoms without specific biological markers. The objective was to examine the attitudes and knowledge of GPs in identifying and treating patients with IBS. The study included 51 GPs who take care of 87,000 patients, approximately 1,530 of them with IBS, on the basis of a questionnaire developed for this study in two health centers in Zagreb. The questionnaire contained questions with a case vignette on GP attitudes and knowledge about IBS. In comparison with other pain conditions, GPs were found to have least confidence and pleasure, while spending a lot of time and finding it most difficult to diagnose and treat patients suffering from IBS. In the case vignette, GPs answered correctly that it was IBS (84%) and most of them would give dietary advice and follow up the patient (67%). For the diagnosis of IBS, most physicians considered necessary to take diagnostic criteria into account, exclude alarming symptoms and do basic laboratory tests (39%). Most GPs considered IBS to be a functional bowel disorder (92%), 63% used diagnostic criteria for IBS, and 61% were familiar with the Rome III criteria for IBS. Gastroenterologists would be consulted by 53% of GPs in case of uncertain diagnosis and 35% of GPs for therapeutic inefficiency. In the treatment of IBS, most GPs (51%) prescribe pharmacotherapy for functional bowel disorders. The authors conclude that GPs showed great knowledge in recognizing and diagnosing IBS, but compared to other painful conditions they have little self-confidence and pleasure. They spend a lot of time and find it most difficult to diagnose and treat patients suffering from IBS. Additional education is needed with a more proactive approach in the form of workshops, which may bring change in their attitudes and improve their knowledge.

**Key words:** irritable bowel syndrome, general practitioners, attitudes, knowledge

# FUNKCIONALNA NADUTOST, OPSTIPACIJA I DIJAREJA

SANJA BEKIĆ

*Sveučilište u Osijeku J. J. Strossmayera, Medicinski fakultet, Katedra za internu medicinu, obiteljsku medicinu i povijest medicine i Specijalistička ordinacija obiteljske medicine „Mr.sc.Sanja Bekić,dr. med.“, Zdravstvena stanica Višnjevac, Osijek, Hrvatska*

Funkcionalni poremećaji i bolesti uglavnom se dijagnosticiraju na osnovi isključenja, kada ne postoje jasni dokazi o prisutnosti upalnog, anatomskog, metaboličkog ili neoplastičkog procesa koji bi objasnio i opravdao simptome i poteškoće bolesnika. Rimski III dijagnostički kriteriji za funkcionalne poremećaje gastrointestinalnog sustava (engl. *Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders – FGIDs*) usvojeni su i primjenjuju se u kliničkoj i znanstvenoj medicini. Funkcionalni poremećaji gastrointestinalnog sustava za odrasle, prema III rimskim dijagnostičkim kriterijima svrstani su u šest skupina. U skupinu C uvršteni u funkcionalni poremećaji crijeva (engl. *functional bowel disorders*), a koja uključuje: sindrom iritabilnog kolona (C1), funkcionalnu nadutost (C2), funkcionalnu opstipaciju (C3) i funkcionalnu dijareju (C4). Simptomi funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja često su kombinacija raznih poremećenih fizioloških funkcija, kao što su povećana motorička reaktivnost crijeva, viscerala hipersenzitivnost, oštećena imunološka i inflamatorna funkcija crijevne sluznice sa posljedičnom promjenom bakterijske flore crijeva te poremećene CNS-ENS (engl. *Central Nervous System - Enteric Nervous System*) regulacije zbog izloženosti raznim psihosocijalnim i sociokulturološkim čimbenicima. Simptomi moraju biti prisutni barem šest mjeseci prije kliničke pojave bolesti i aktualno prisutni i dijagnostički potvrđeni u posljednja tri mjeseca. Dijagnostički postupci su individualno usmjereni, ovisno o dobi bolesnika, karakteru postojećih simptoma i ostalim kliničkim i laboratorijskim obilježjima. Liječenje se temelji na zdravstvenom odgoju, savjetovanju o prehrani, medikamentnom liječenju i psihološkoj potpori.

**Ključne riječi:** funkcionalni poremećaji crijeva, Rimski III dijagnostički kriteriji, obiteljski liječnik

**Adresa za dopisivanje:** Mr. sc. Sanja Bekić, dr. med.  
Specijalistička ordinacija obiteljske medicine  
N. Š. Zrinjskog 3  
ZS Višnjevac  
31 000 Osijek, Hrvatska  
Tel: 031 351 244; 091 2700027  
E-pošta: sanja.bekic@gmail.com

## UVOD

Tijekom medicinske izobrazbe liječnici stječu znanja i vještine koje su u dijagnostičkom i terapijskom smislu uglavnom usmjerene bolestima s poznatom patomorfološkom podlogom. Unatoč opsežnim dijagnostičkim postupcima ponekad se ne može naći „opipljiv“ razlog koji bi opravdao i objasnio bolesnikove smetnje, upravo zbog toga što bolesnici s funkcionalnim poremećajima imaju promijenjenu nocicepciju, a to znači da oni doživljavaju određene senzacije neugodnima, dok ih drugi ljudi tako ne doživljavaju. Upravo se funkcionalni gastrointestinalni poremećaji najčešće dijagnosticiraju na osnovi isključenja (1). Razumijevanje nastanka funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja bilo je

dugotrajno i postepeno. Prvi značajni čimbenik bila je spoznaja da centralni nervni sustav nije izolirani sustav - bez utjecaja na morfološka oštećenja i patogenezu pojedinih bolesti (2). Novija znanstvena istraživanja dokazuju da postoji tjesna interakcija između psihe i tijela, kako u očuvanju zdravlja, tako i u nastanku bolesti. Stoga simptomi bolesti ne moraju biti rezultat samo struktturnih organskih oštećenja već su oni modelirani sociokulturološkim i psihosocijalnim čimbenicima. Drugo važno saznanje u nastanku funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja jest mogućnost objektiviziranja navedenih smetnji različitim dijagnostičkim postupcima: bilo slikovnim prikazom ili mjenjem, što potvrđuje da je funkcija gastrointestinalnog sustava centralno modulirana te se funkcionalni

poremećaji crijeva mogu kvantificirati i kategorizirati pojedinim psihološkim dijagnostičkim postupcima (3). Treći važan čimbenik razumijevanja patogeneze i uspješnijeg liječenja funkcionalnih poremećaja crijeva jest otkriće i primjena lijekova koji djeluju agonistički ili antagonistički na vezanje neurotransmitera za crijevne receptore (4).

Danas su funkcionalni gastrointestinalni poremećaji prepoznati u znanstvenoj i kliničkoj medicini kao zaseban klinički entitet, za razliku od prvobitnog enigmatskog poimanja njihovih kliničkih manifestacija. Simptomi funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja manifestacija su kombinacije narušenih fizioloških funkcija kao što su visceralna hipersenzitivnost, povećana motorička aktivnost, oštećena imunološka i inflamatorna funkcija sluznice crijeva i oštećena CNS-ENS regulacija zbog utjecaja psihosocijalnih i socio-kulturoloških čimbenika. Odnos liječnik-bolesnik i uzajamno povjerenje ključni su za uspješnost liječenja, poglavito funkcionalnih poremećaja koji se još uvijek dijagnosticiraju na osnovi isključenja. Liječnik obiteljske medicine, s obzirom na holistički pristup bolesniku i njegovim teškoćama i poznavanje njegovog obiteljskog i profesionalnog okruženja, može jednostavnije i brže prepoznati bolesnikove smetnje i razlikovati ih prema tome spadaju li u bolesti s patomorfološkom osnovom ili se radi o funkcionalnim poremećajima, stoga će biti dovoljna minimalna, nužna dijagnostička obrada da bi se razlikovala navedena stanja. Pri inicijalnom pregledu pozornost treba obratiti na postojanje alarmantnih simptoma koji iziskuju neodgodivu dijagnostičku obradu radi započinjanja što ranijeg i učinkovitijeg liječenja. Važno je uočiti radi li se o bolesnicima starijim od 45 godina, postojanju maligniteta u obitelji, gubitku tjelesne mase i apetita, noćnim preznojavanjima, febrilnim stanjima, potrebi za noćnom defekacijom, prolongiranim proljevima. Bolesnicima s navedenim smetnjama vjerojatno će biti potrebna što ranija kolonoskopija, bez obzira o kojem se tipu funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja radi. Važan anamnestički podatak jest i način prehrane. Ako se bolesnici žale na nadutost i/ili proljevaste stolice bitno je naglasiti potrebu izbjegavanja teško probavljive hrane – FODMAPs (engl. *Fermentable Oligo-, Di-, And Monosaccharides And Polyols*) i prekomjernu konzumaciju slatkisa, umjetnih sladila (sorbitol), mlijecnih proizvoda (intolerancija laktoze). Intolerancija ugljikohidrata dokazuje se izdisajnim testom vodika, a kod sumnje na bilijarnu malapsorpciju, primjena kolestiramina *ex iuvantibus* pojasnit će prirodu proljevastih stolica.

Da bi se razlikovao funkcionalni proljev od onoga čija je osnova organsko oštećenje potrebna je osnovna laboratorijska obrada: kompletna krvna slika (KKS), GUP, TSH s ciljem isključenja infekcije, postojanja dijabetičke gastroenteropatije ili hipertireoidizam. Ukupan IgE,

antiendomizijska protutijela, protutijela protiv tkivne transglutaminaze, fekalni kalprotektin minimalan su probir na inflamatorne bolesti crijeva i kolagenoze koje mogu biti uzrokom prolongiranih proljevastih stolica. Ponekad je potrebno učiniti kolonoskopiju da bi se našao uzrok prolongiranom proljevu.

Kod opstipiranih bolesnika osnovna laboratorijska obrada je također nužna: KKS (mikrocitna anemija), TSH (hipotireoidizam). Važno je imati uvid u lijekove koje bolesnik uzima, primjerice diuretici mogu izazvati hipokalemiju s posljedičnom opstipacijom, blokatori kalcijskih kanala, koji su vrlo česti antihipertenzivni lijekovi smanjuju tonus crijeva, dok ga triciklički antidepresivi pojačavaju. Pretraga stolice na okultno krvarenje bitni je čimbenik za isključenje organske bolesti crijeva, poglavito onih malignog karaktera. Tumorski biljezi za probavni sustav: CEA, Ca 19-9, Ca 72-4, AFP, kromogranin A važne su smjernice liječniku prema konačnoj dijagnozi ili potrebi daljnje dijagnostičke obrade bolesnika. Maligne bolesti gastrointestinalnog sustava mogu se manifestirati i opstipacijom, nadušću i proljevom.

Navedene dijagnostičke metode i pretrage najčešće su liječniku obiteljske medicine dovoljne da bi zaključio radi li se o organskom ili funkcionalnom poremećaju gastrointestinalnog sustava.

Funkcionalni poremećaji gastrointestinalnog sustava za odrasle prema III rimskim dijagnostičkim kriterijima svrstani su u šest skupinama.

U skupinu C uvršteni su funkcionalni poremećaji crijeva: sindrom iritabilnog kolona (C1), funkcionalna napuhanost (C2), funkcionalna opstipacija (C3), funkcionalna dijareja (C4) i nespecificirani funkcionalni poremećaj crijeva (C5).

Cilj ovog preglednog rada jest objasniti sve veću zastrupljenost bolesnika s funkcionalnim poremećajima gastrointestinalnog sustava u ordinacijama obiteljskih liječnika, u svjetlu najnovijih znanstvenih dostignuća, poglavito otkrića novih lijekova i boljeg razumijevanja patogeneze pojedinih bolesti, sofisticirajih dijagnostičkih metoda i postupaka koji omogućuju lakše i brže dijagnosticiranje funkcionalnih poremećaja, ali i sedentarnog stila života i loših prehrabnenih navika bolesnika.

## C2. FUNKCIONALNA NADUTOST

Subjektivno se funkcionalna nadutost doživljava kao osjećaj napuhanosti trbuha, napetosti i težine u trbuhu. Potrebno je razlikovanje od distenzije koja podra-

zumijeva aktualno povećanje opsega trbuha (5). Ne moraju svi bolesnici s funkcionalnom nadutošću imati povećan opseg trbuha.

**Tablica 1.**

*Rimski III kriteriji za dijagnozu funkcionalne nadutosti*

Prisutnost sljedećih simptoma barem tri dana u mjesecu u posljednja tri mjeseca s početkom barem šest mjeseci prije dijagnosticiranja bolesti.
1. Ponavljajuće tegobe nadutosti s pridruženom distenzijom trbuha ili bez distenzije barem tri dana/mjesec tijekom tri mjeseca
2. Nedostatak dijagnostičkih kriterija za funkcionalnu dispepsiju, sindrom iritabilnog kolona ili drugi funkcionalni gastrointestinalni poremećaj

Funkcionalna nadutost zastupljena je u rasponu od 24 % i 97% bolesnika s funkcionalnim gastrointestinalnim poremećajima i u 15 % u općoj populaciji.

Plin se u crijevima normalno može naći gutanjem zraka prigodom uzimanja hrane, oslobađanjem ugljičnog dioksida i vodika koji nastaju pod utjecajem želučane kiseline i enzima na hranu u želucu, oslobađanjem HCO iz gušterice, razgrađivanjem ugljikohidrata i drugih organskih tvari djelovanjem bakterija te difuzijom plinova iz krvi u lumen crijeva (6).

#### *Patogeneza*

Nadutost nastaje kada je smanjena apsorpcija plinova iz crijeva, povećano stvaranje ili usporeno pražnjenje. Zrak se širi između lumena i krvi u smjeru koji ovisi o razlici parcijalnih tlakova. Prema tome veći dio dušika ( $N_2$ ) u lumenu potječe iz krvotoka dok veći dio vodika ( $H_2$ ) u krvotoku potječe iz lumena. Kod većine zdravih ljudi količina od 1 litre zraka na sat koja ulazi u crijevo može izazvati minimalne simptome. Vjetrovi su metabolički nusproizvod koliformnih i anaerobnih crijevnih bakterija i gotovo nikada ne potječu od progutanog zraka ili povratne difuzije plinova iz krvotoka. Bakterijski metabolizam proizvodi značajan volumen vodika, metana i ugljičnog dioksida.

Nadutost je češća kod žena srednje i starije dobi s funkcionalnom kolopatijom uz opstipaciju i meteorizam. Meteorizam se javlja ovisno o vrsti hrane koja se konzumira, vrsti bakterija u crijevima i pridruženim bolestima, najčešće funkcionalnim poremećajima. Većina tegoba povezana je sa modernim i užurbanim načinom života i prehrane: nedovoljno vremena za normalno konzumiranje hrane, sve veća sklonost „brzoj hrani“ i „bijelim otrovima civilizacije“ (brašno, sol, mast) koji tako postaju uzrokom različitim poremećajima ili bolesti. Nefunkcionalni spazmi mogu biti uzrok nadutosti, a javljaju se kod poremećene crijevne mo-

torike u sklopu opstipacije ili iritabilnog kolona s predominacijom proljeva kada zbog produženog spazma na dijelu debelog crijeva iznad mesta spazma nastaje nakupina zraka.

Nisu poznati uzroci zbog kojih dolazi do pojave viscerálnih simptoma. Hipersenzitivno crijevo može biti osnovni poremećaj kod bolesnika s tegobama koje su povezane s vjetrovima (7,8). Postoje pojedine psihološke teorije prema kojima bolesnici s funkcionalnim simptomima zadovoljavaju neke svoje psihološke potrebe.

Povećanje intraabdominalnog sadržaja kod zdravih osoba dovodi do relaksacije i podizanja ošta da bi se povećala trbušna šupljina i omogućila nesmetana peristaltika (5) i kontrakcija prednje skupine trbušnih mišića te na taj način sprječila prekomjerna trbušna distenzija i ekspanzija stijenke prsnog koša što bi moglo smanjiti vitalni kapacitet pluća uzrokovani podizanjem ošta. Kod bolesnika sa sindromom iritabilnog crijeva i funkcionalnom nadutošću stupanj trbušne distenzije je značajno veći u odnosu na zdrave ljude zbog poremećene kontrakcije pojedinih trbušnih mišića i posljedičnog sruštanja ošta. Uzrok ove abdominalno-freničke distenzije i ventro-kaudalne raspodjele sadržaja kod funkcionalnih abdominalnih poremećaja još uvek je nepoznat.

Mehanizam nastanka nadutosti:

#### 1. Aerofagija

Najčešće nastaje zbog nepravilnog načina žvakanja i gutanja hrane, s kojom se guta i veća količina zraka. Često je neurotska navika.

#### 2. Poremećaji crijevne pasaže

Mogu nastati zbog crijevnih priraslica, ali i funkcionalnih poremećaja kao što su crijevni spazmi, posebno lijeve fleksure – „sindrom lijeve fleksure“. Poznate su dnevne oscilacije u pasaži crijeva budući da simptomi nadutosti rastu prema kraju dana.

#### 3. Povećano umnožanje bakterija

Bakterije se brže umnožavaju kada je u hrani prevelika količina balastnih tvari, najčešće celuloze (kruh od punog zrna, kelj, kupus) ili ugljikohidrata, ako se prekomjerno konzumiraju dijetalna vlakna ili zlorabi sorbitol kao zamjena za šećer te u slučaju gastrointestinalne dispepsije izazvane netolerancijom na mlijeko i mliječne proizvode. Uporaba nekih lijekova (antibiotici, laksativi, preparati željeza) i infekcije mogu narušiti bakterijsku floru u crijevima uz nekontrolirano umnožanje patogenih bakterija (6). Bolesti debelog crijeva s

genetskom podlogom, praćene lošom apsorpcijom te poremećaji u radu gušterače također doprinose povećanom umnažanju bakterija i nadutosti.

#### 4. Smanjena resorpcija plinova iz crijeva: ileus, insuficijencija desnog srca, ciroza jetre

Najzastupljeniji plinovi u flatusu su vodik, ugljični dioksid i metan koji nastaju razgradnjom hrane i bakterijskim metabolizmom. Neki ljudi stalno izlučuju velike količine metana počevši u djetinjstvu s trajanjem cijelog života. Osobina je obiteljskog karaktera (6). U nekim slučajevima u plinu se može nalaziti povećana količina kombinacije vodika i metana koja tijekom boravka u sredini bogatoj kisikom ili pri nekim elektrokirurškim intervencijama može eksplodirati. Neugodan vonj u flatusu potječe od masnih kiselina niske molekularne težine i sumpora i njegovih spojeva, ali i od velikog broja bakterija prisutnih u rektumu. Općenito, funkcionalna nadutost, distenzija i vjetrovi su kroničnog karaktera.

#### Dijagnoza

Dijagnostika je individualizirana, ovisna o dobi bolesnika, simptomima, kliničkim i laboratorijskim obilježjima. Budući da funkcionalna nadutost nije prisutna ujutro, poželjno je bolesnika vidjeti dvaput tijekom dana. Od dijagnostičke obrade preporučuju se rđg trbuha nativno radi dokazivanja eventualne prisutnosti zraka u trbušnoj šupljini, UZV i CT trbuha, endoskopske pretrage, scintigrafija i izotopni biljezi kojima se provjerava pasaža crijeva te izdisajni testovi: test vodikom za dijagnostiku intolerancije ugljikohidrata i metan izdisajni test koji se koristi za dijagnostiku opstipacije.

#### Liječenje

Nema dokazano učinkovitog liječenja koje je više usmjereno na ublažavanje boli i distenzije nego na napuhanost. Temelji se na promjeni životnog stila što podrazumijeva povećanu fizičku aktivnost i prehrambene navike, medikamentno liječenje i psihoterapijsko liječenje. Regulacija pasaže crijeva je od iznimne važnosti. Treba poticati bolesnike na konzumiranje hrane bogate celulozom, integralnim žitaricama i kombinirati mesne obroke i obroke kuhanog povrća (9). Prigodom medikamentnog liječenja treba izbjegavati upotrebu velikog broja lijekova. Eksperimentalno je dokazano da inhibitori acetilkolinesteraze smanjuju i napuhanost i distenziju kod funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja sa izraženom povećanom retencijom plinova. Prokinetici poboljšavaju transport i ispuhanje plinova i ubrzavaju pražnjenje želuca, ali ako su bolesnici visceralno preosjetljivi, ubrzanje protoka crijevnog sadržaja ne dovodi do poboljšanja

(10). Laksativi se nisu pokazali učinkovitim dok antidepresivi modulirajući visceralnu osjetljivost imaju dvojben učinak. Primjena probiotika *Bifidobacterium infantis* i *Lactobacillus acidophilus* pokazala je poboljšanje simptoma napuhanosti i visceralne preosjetljivosti (11). Mogu se još primjenjivati i lijekovi koji vežu plinove, kao što je dimetikon, biljni preparati iz skupine karminativa koji smanjuju nadutost i pospješuju probavu te spazmolitici. Tople kupke, masaža trbuha u smjeru kazaljke na satu, čaj od kamilice i metvice s kuminom ili anisom također mogu biti od koristi. Neadsorbibilni antibiotik rifaksimin pokazao se učinkovitim u smanjenju simptoma napuhanosti. Općenito se kod bolesnika s funkcionalnim gastrointestinalnim poremećajima liječenjem poboljšavaju samo simptomi bolesti.

### C3. FUNKCIONALNA OPSTIPACIJA

Funkcionalna opstipacija pripada u skupinu funkcionalnih crijevnih poremećaja koji se manifestiraju kao teška, neredovita i nekomplentna defekacija. Javlja se u oko 20 % populacije. Teško je definirati što se podrazumijeva pod normalnim brojem i konzistencijom stolice. „Normalna“ frekvencija varira od tri stolice/dan do tri konzistentne stolice (ni tvrde, niobilne)/tjedan, bez napinjanja i neodgovivog poziva za defekacijom (12). Češća je kod žena, starijih osoba, osoba nižeg socijalno-ekonomskog statusa i nižeg stupnja obrazovanja. Narušava kvalitetu života (13, 14).

#### Patogeneza

Ni jedna crijevna funkcija nije variabilnija i podložnija vanjskim utjecajima od defekacije. Mnogi čimbenici utječu na refleks defekacije, ponajviše prehrambene navike, dob, sociokulturološki čimbenici, psihološko stanje osobe, ali vrlo često i zloraba laksativa, čepića, klizmi. Česta i neopravdانا upotreba laksativa može rezultirati inertnim debelim crijevom i patomorfološkim promjenama pri čemu debelo crijevo izgubivši hastracije izgleda poput cjevi. Opsesivno kompulzivni sindrom i depresija, uzročno-posjedičnom vezom s defekacijom mogu stvoriti začarani krug koji može dovesti do kronične opstipacije. Kod opstipiranih osoba podražaji kao što su hrana i fizička aktivnost ne djeluju propulzivno na peristaltiku pa ne dolazi do pražnjenja crijeva.

Inertno crijevo nastaje kada rektalna osjetljivost na fekalne mase oslabi opetovanim zanemarivanjem urgencije za defekacijom ili dužom upotrebotom laksativa ili klizmi. Smanjenje intrinzičkog refleksa uobičajeno je kod osoba starije dobi zbog smanjenog udjela vlakana u prehrani, nedostatka fizičke aktivnosti i upotrebe

lijekova koji dovode do opstipacije, kao što su antacidi koji sadrže aluminij, diuretici, opioidi, antidepresivi, spazmolitici, antikonvulzivi, beta blokatori, antagonisti kalcija (15-17).

Kod starijih osoba povećan je rektalni kapacitet, a motilitet smanjen, osobito pri dužem ležanju u krevetu ili smanjenoj fizičkoj aktivnosti. Bolesnik ima rektalnu bol i grčeve i ponavljanje, ali uzaludne pokušaje defekacije.

Kronična se opstipacija dijeli na funkcionalnu ili primarnu i sekundarnu.

Tablica 2.

Rimski III kriteriji za dijagnozu funkcionalne opstipacije

Simptomi moraju biti kontinuirano izraženi u zadnja tri mjeseca unazad barem šest mjeseci prije dijagnosticiranja bolesti	
1. Mora biti prisutno barem dvoje od navedenog:	
a) napinjanje u barem 25 % defekacija	
b) obilna ili tvrda stolica u barem 25 % defekacija	
c) osjećaj nepotpunog pražnjenja u barem 25 % defekacija	
d) osjećaj anorektalne opstrukcije ili blokade u barem 25 % defekacija	
e) digitalno potpomognuta defekacija u barem 25 % defekacija	
f) manje od tri defekacije/tjedan	
2. Kašaste stolice su rijetko prisutne bez upotrebe laksativa	
3. Nedostatak kriterija za sindrom iritabilnog crijeva	

Funkcionalna opstipacija dijeli se na normotoničnu, atoničnu i proktogenu ili opstipaciju disfunkcije dna zdjelice (18).

1. *Normotonična opstipacija.* Temelji se na bolesnikovom subjektivnom doživljavanju mada je pasaža crijevnog sadržaja kroz kolon uredna. Bolesnik se žali na bolove u trbuhi i napuhanost. Uglavnom je povezana sa utjecajem različitih psihosocijalnih čimbenika i dobro se lijeći promjenom prehrambenih navika, u smislu veće konzumacije vlaknaste hrane. Laksativi su vrlo učinkoviti u liječenju ove vrste opstipacije.

2. *Atonična opstipacija.* Obilježava je smanjenje broja i intenziteta defekacija nakon uobičajenih stimulansa, kao što su hrana ili fizička aktivnost. Dolazi do smanjenja ili potpunog gašenja defekacijskog refleksa pa bolesnici imaju rjeđe pozive na defekaciju. Primjena bisakodila (Dulcolax) i kolinergičkih lijekova ne potiču peristaltiku kao što to čine kod neopstipiranih osoba. Laksativi se nisu pokazali učinkovitim, a kod nekih bolesnika se biološka povratna veza (engl. *biofeedback*) pokazala djelomično učinkovita. Bolesnici se uglavnom žale na nadimanje i osjećaj nelagode u trbuhi.

3. *Proktogena opstipacija* (opstipacija disfunkcije dna zdjelice). Nastaje zbog poremećene koordinacije mi-

šića dna zdjelice tijekom ekspulzije fekalnih masa, a uzrok nisu neuromuskularne bolesti. Prilikom dospjeća fekalnih masa u rektum bolesnici nisu u mogućnosti evakuirati fekalni sadržaj iz rektuma. Egzogeni uzrok proktogene opstipacije je nepoznat. Bolesnici se žale na dugotrajna i bolna naprezanja, osjećaj nelagode u završnom crijevu i nemogućnost izbacivanja kašaste stolice. Proktogena opstipacija ne odgovara na uobičajene oblike liječenja, a biološka povratna veza (*biofeedback*) i relaksacijski trening mišića dna zdjelice mogu biti od pomoći (19). Dijagnoza se temelji na iscrpnoj anamnezi i kliničkom pregledu kako bi se prvo isključile bolesti i stanja koja zahtijevaju hitno zbrinjavanje, kao što su krvarenje iz gastrointestinalnog sustava, gubitak tjelesne težine nepoznatog uzroka, sideropenična anemija, rektalni prolaps, akutna opstipacija kod starijih osoba, noćni simptomi (20).

Tablica 3.  
Prikaz simptoma bolesti

Simptomi bolesti	
Rektalni	osjećaj punoče i pritiska u rektumu, bolno napinjanje
Abdominalni	epigasterična bol, žgaravice, povraćanje
Refleksi	ubrzan rad srca, vrtoglavica, glavobolja posljedica su nagomilavanja plinova u kolonu i nestaju nakon defekacije
Sistemni	vazomotorni poremećaji, anemije, psihoneuroze

Biokemijske analize krvi, rdg obrada i endoskopski postupci rutinski se ne preporučuju ako nisu prisutni simptomi bolesti koji zahtijevaju hitnu dijagnostičku verifikaciju (20). Od drugih dijagnostičkih postupaka mogu se primijeniti anorektalna manometrija, dinamička magnetska rezonancija dna zdjelice, a scintigrafijom i radioaktivnim biljezima može se verificirati pasaž crijevnog sadržaja kroz kolon. WMC (engl. *wireless motility capsule*) mjeri pH, temperaturu i tlak u crijevima i vrijeme prolaza crijevnog sadržaja kroz čitav gastrointestinalni sustav te je općenito pogodan način procjene crijevnog motiliteta (21).

### Liječenje

Liječenje treba započeti promjenom životnog stila koji podrazumijeva konzumaciju hrane bogate vlaknima (25-30 g/dan), povećanjem fizičke aktivnosti, optimalnim unosom tekućine u organizam (barem 8 čaša dnevno) (22,23). Kod bolesnika s disfunkcijom mišića dna zdjelice biološka povratna veza (*biofeedback*) se pokazala uspješnom u 35-90 % bolesnika (24). Ako ove preporučene mjere ne poluče rezultate, preporučuje se primjena osmotskih laksativa, kao što je magnezij-hidroksid ili laktuloza. Sljedeći korak je polietilenglikol (PEG) koji navlačeći vodu čini stolicu mekšom, ne utječući na elektrolitsku ravnotežu. Kontaktni laksat-

tivi, kao što su bisakodil, senozidi A i B iz biljke sene, kao i sredstva koja omekšavaju stolicu nisu laksativi prve linije za liječenje kronične opstipacije. Lubiproston, aktivator kloridnih kanala povećava peristaltiku i intraluminalnu sekreciju vode. Od kirurških metoda primjenjuje se sakralna nervna stimulacija – SNS, u prvom redu kod bolesnika s atoničnom opstipacijom

#### C4. FUNKCIONALNA DIJAREJA

Dijareja općenito podrazumijeva povećanje broja ili viskoznosti stolice. Akutna dijareja ne traje duže od dva tjedna, a kronična ne duže od četiri tjedna. Prevalencija bolesnika sa funkcionalnim dijarejama koji se obraćaju liječniku obiteljske medicine manja je od 2 %.

Prema definiciji, dijareja podrazumijeva više od tri i više od 200 g stolice/dan, konzistencije i oblika tipa 6 (kašasta) i 7 (vodenasta) prema Bristolskoj ljestvici gradacije oblika i konzistencije stolice (25,26). Oblik i konzistencija stolice pokazatelji su brzine prolaza himusa kroz crijevo. Kašaste stolice sadrže 85 % vode, a vodenaste 90 %, pri čemu je konzistencija stolice značajno promijenjena (27). Viskoznost stolice je bitna, budući da se vodenasta stolica prilikom kontakta sa sluznicom anusa ne može zadržati nego potiče na urgentnu defekaciju. Postoji subjektivno poimanje proljevastih stolica: dok ih neki bolesnici povezuju s pojmom vodenaste ili kašaste stolice, drugi bolesnici dijareju povezuju s učestalijim stolicama i neodgodivim pozivom za defekacijom. Urgencija ne mora imati obilježe dijareje, stoga samo oblik i konzistencija stolice, a ne učestalost obilježavaju dijareju.

#### Patogeneza

Osnova funkcionalnih dijareja su dispepsije jer nedovoljno probavljena hrana u donjim dijelovima tankog crijeva i debelom crijevu podliježe procesu truljenja pri čemu se oslobođaju tvari koje djelujući irritativno na stijenu crijeva pojačavaju peristaltiku i sekreciju tekućeg sadržaja intaluminalno.

Tri su vrste dispepsija koje uzrokuju funkcionalne dijareje:

1. *Dispepsija truljenja.* Zbog deficitata proteolitičkih enzima ili sekundarne bakterijske infekcije dolazi do procesa truljenja pri čemu se oslobođaju produkti kao što su indol, skatol. Stolica je tamnosmeđe boje, intenzivno neugodnog vonja. Analizom stolice mogu se naći nerazgrađene bjelančevine.

2. *Dispepsija vrenja.* Zbog deficitata glikolitičkih enzima i pod utjecajem bakterija dolazi do vrenja i oslobođa-

nja produkata kao što su octena i mlječna kiselina, a koje djelujući irritativno na stijenu crijeva dovode do dijareje. Stolice imaju vodenast, pjenušav izgled, oštrog su vonja. Prisutnost škroba u stolici dokaz je da se radi o dispepsiji vrenja.

3. *Dispepsija masti.* Nedostaju lipolitički enzimi. Stolice su obilne i masne.

#### Dijagnoza

**Tablica 4.**  
*Rimski III kriteriji za dijagnozu funkcionalne dijareje*

Simptomi moraju biti prisutni u zadnja tri mjeseca unazad barem šest mjeseci od dijagnosticiranja bolesti (18).
Kašaste ili vodenaste stolice, bez prisutnosti bolova u više od 75 % stolica.

Proljevaste stolice ne moraju biti kontinuirano prisutne već se mogu povremeno izmjenjivati s normokonzistentnim stolicama ili čak stolicama tvrde konzistencije.

Važno je funkcionalnu dijareju razlikovati od pseudodijareje koja podrazumijeva učestalu i urgentnu defekaciju čvrste stolice (26). Za procjenu konzistencije i oblika stolice koristi se Bristolska ljestvica gradacije od 1 do 7. Također je važno funkcionalne dijareje razlikovati od drugih kroničnih dijareja koje u osnovi imaju patomorfološke promjene, ali i od drugih funkcionalnih poremećaja gastrointestinalnog sustava, kao što je sindrom iritabilnog kolona.

Ovisno o simptomima indicira se dijagnostička obrada koja uključuje biokemijsku analizu krvi i stolice i sigmoidoskopiju. Dijagnoza funkcionalnih dijareja još uvijek je dijagnoza *ex iuvantibus*.

#### Liječenje

Liječenje ima individualni karakter i simptomatskog je i savjetodavnog karaktera. Preporučuje se promjena životnog stila i prehrabnenih navika, poglavito smanjenje unosa sorbitola i kofeina. Od pomoći mogu biti antidijalirealni lijekovi, kao loperamid ili difenoksilat, ali se ne savjetuje prolongirana uporaba. Kolestiramin, ionski izmjenjivač može biti od koristi vežući žučne kiseline i čineći ih inaktivnima. U liječenju se mogu primjenjivati i anksiolitici i antidepresivi. Prognoza funkcionalnih dijareja je nepredvidiva, a obično se radi o samolimitirajućoj bolesti (28).

## RASPRAVA

Ne postoji standardizirano liječenje funkcionalnih bolesti probavnog sustava. Liječenje je usmjereni na ublažavanje dominantnih simptoma. Optimalno liječenje podrazumijeva istodoban učinak na više simptoma i uzročno djelovanje. Cilj liječenja je upoznati bolesnika s prirodom bolesti, savjetovati ga o pravilnoj prehrani, mogućnostima kontrole stresa, pružiti psihološku potporu, a farmakološko liječenje primijeniti u krajnjoj nuždi i s oprezom. Liječenje je uspješnije ako kod bolesnika nisu previše naglašeni simptomi anksioznosti i depresije, ako crijevni simptomi traju kraće te ako ne postoje kontinuirani bolovi u trbuhu.

Još uvijek velik broj liječnika smatra funkcionalne smetnje gastrointestinalnog sustava teško razumljivima i liječivima, budući da je dijagnostika većinom usmjerena prema „opipljivom“, strukturnom poremećaju koji bi mogao biti uzrok bolesnikovih smetnji. Ta nesigurnost mogla bi dovesti do pogrešnih procjena liječnika, ali i obostranih frustracija, liječnika i bolesnika te tako narušiti neophodno obostrano povjerenje, nužno pri razrješavanju enigmatskih simptoma funkcionalnih poremećaja, a sve s ciljem što uspješnijeg liječenja. Nesigurnost liječnika može također biti razlogom provođenja opširne i nepotrebne dijagnostičke obrade, koja otežava i produljuje bolesnikovo ozdravljenje.

U cilju učinkovitijeg liječenja funkcionalnih bolesti postoje kliničke smjernice za liječenje funkcionalne nadutosti, opstipacije i dijareje.. Smjernice su utemeljene na meta-analizi postojeće literature i objavilo ih je Američko društvo za gastroenterologiju za liječenje sindroma iritabilnog crijeva i kronične idiopatske opstipacije. Razina dokaza i jačina preporuke svake medicinske intervencije stupnjevana je prema ljestvici GRADE (engl. *Grading of Recomendations Assessment, Development and Evaluation*) (29).

Prehrana siromašna glutenom i fermentabilnim supstancijama (FODMAPs) ne preporuča se bolesnicima sa funkcionalnom nadutošću, ali se preporuča opstipiranim bolesnicima (30,31) dok prehrana bogata vlaknatim tvarima (psilium, metilceluloza) poboljšava simptome opstipacije, ali izaziva nadutost i grčeve u trbuhu (32). Ove preporuke imaju nisku razinu dokaza. Osmotski (PEG) i kontaktni laksativi pokazali su se učinkovitim u liječenju funkcionalne opstipacije s minimalnim neželjenim učincima. Razina dokaza je također niska. Primjena osmotskih laksativa kontraindicirana je kod bolesnika kod kojih se očekuju smetnje pasaže (opstrukcija) ili krvarenja iz gastrointestinalnog sustava (33,34). Nedovoljno je dokaza za primjenu probiotika u liječenju funkcionalnih crijevnih poremećaja iako mogu smanjiti simptome na-

dutosti i proljeva (35,36) dok smjernice preporučuju upotrebu slabo adsorbibilnog antibiotika rifaksimina u liječenju funkcionalne dijareje (37). Tricikički antidepresivi i inhibitori ponovne pohrane serotoninu –SSRI (engl. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) pokazali su se učinkovitim u liječenju funkcionalnih bolesti crijeva, s visokom razinom dokaza, poglavito djelujući na ublažavanje boli, međutim potrebna je njihova selektivna primjena s obzirom na opstipaciju kao njihovu neželjenu nuspojavu. Biološka povratna veza (*biofeedback*) pomaže u liječenju opstipacije kojoj je uzrok disfunkcije dna mišića zdjelice (38).

Serotoninergička (5-hidroksitriptamin (5-HT)) skupina lijekova ima značajno mjesto u liječenju funkcionalnih poremećaja crijeva zbog njihovog utjecaja na gastrointestinalnu sekreciju, pasažu i visceralnu osjetljivost. Alosetron, selektivni 5-HT<sub>3</sub> antagonist smanjuje bolove u trbuhu, učestalost i urgentnost defekacije (39), ali ima usku terapijsku širinu zbog moguće nuspojave nastanka ishemijskog kolitisa te se preporuča samo ženama s funkcionalnom dijarejom. Tegaserod, selektivni 5-HT<sub>4</sub> agonist poboljšava simptome opstipacije, bolova u trbuhu i funkcionalne nadutosti (40) i smjernice ga preporučuju za liječenje prolongirane funkcionalne opstipacije kod žena. Noviji prosekretorni lijekovi: linaklotid i lubiproston vrlo su učinkoviti u liječenju funkcionalne nadutosti i opstipacije, djeluju lokalno na razini gastrointestinalnog sustava, ne apsorbiraju se u krvotok i vrlo se dobro podnose (41,42).

Lijekovi koji su još u fazi istraživanja i imali bi svoje mjesto u liječenju opstipacije su IBAT (engl. *Ideal Bile Acid Transporter*). IBAT inhibitor A3309 selektivno inhibira žučne kiseline u ileumu što rezultira povećanom intraluminalnom sekrecijom i kontrakcijom kolona (43). Analizi hormona rasta - leuprolid modificiraju osjet boli na razini crijeva, dok agonisti kappaopiodnih receptora - fedotozin smanjuje visceralnu percepciju, a agonisti kanabinoidnih CB<sub>1</sub> receptora usporavaju peristaltiku crijeva.

### Ključne poruke

- Dijagnostika i liječenje funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja unazad nekoliko desetljeća u velikom je prosperitetu
- Praćenje i poznavanje patogeneze funkcionalnih poremećaja povećava učinkovitost liječnika u smislu bržeg i jednostavnijeg dijagnosticiranja bolesti, ali i učinkovitijeg liječenja
- Sve je veći broj bolesnika s funkcionalnim smetnjama zbog sesilnog načina života i loših prehrabnenih navika, koje podrazumijevaju konzumaciju brze i rafinirane hrane što pogoduje nastanku funkcionalnih bolesti
- Promjena životnog stila i prehrabnenih navika osnova je kako u sprječavanju, tako i u liječenju funkcionalnih poremećaja crijeva

## ZAKLJUČAK

Funkcionalni gastrointestinalni poremećaji rezultat su kompleksne interakcije bioloških, psiholoških i socijalnih čimbenika i mogu biti uspješno liječeni samo ako se uzmu u obzir svi interpolirajući čimbenici. Holistički pristup bolesniku omogućuje liječniku obiteljske medicine povlašteni položaj u pravodobnom prepoznavanju simptoma, budući da se funkcionalne bolesti gastrointestinalnog sustava uglavnom prepoznaju na osnovi kliničke slike i minimalne dijagnostičke obrade. Veliko strpljenje i uzajamno povjerenje bolesnika i liječnika bit će od velike koristi na putu do pravodobne i valjane dijagnoze, ali i uspješnog i učinkovitog liječenja.

## LITERATURA

1. Drossman DA. Functional GI disorders: what's in a name? *Gastroenterology* 2005; 128: 1771-2.
2. Jones MP, Dilley JB, Drossman D, Crowell MD. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 91-103.
3. Drossman DA. Brain imaging and its implications for studying centrally targeted treatments in IBS: a primer for gastroenterologist. *Gut* 2005; 54: 569-73.
4. Sagami Y, Shimada Y, Tayama J i sur. Effect of a corticotrophin-releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2004; 53: 958-64.
5. Accarino A, Perez F, Azpiriz F, Quiroga S, Malafelada JR. Abdominal distension results from caudo-ventral distribution of contents. *Gastroenterology* 2009; 136: 1544-51.
6. Plin u digestivnom traktu (<http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/gas/index.htm>). Pristupljeno 17.10.2015.
7. Houghton L, Whorwell P. Towards a better understanding of abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 1-12.
8. Agrawal A, Houghton LA, Lea R, Morris J, Reilly B, Whorwell PJ. Bloating and distension in irritable bowel syndrome: The role of visceral sensation. *Gastroenterology* 2008; 134: 1882-9.
9. Rao SS. Belching, bloating and flatulence. How to help patients who have troublesome abdominal gas. *Postgrad Med* 1997; 101: 263-9.
10. Caldarella M, Serra J, Azpiroz F i sur. Prokinetic effects in patients with intestinal gas retention. *Gastroenterology* 2002; 122: 1748-55.
11. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S i sur. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea – predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 895-901.
12. Schiller LR. Definitions, pathophysiology, and evaluation of chronic diarrhoea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 551-62.
13. Chang L. Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(suppl 7): 31-9.
14. Wald A, Scarpignato C, Kamm MA i sur. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 227-36.
15. McCrea GL, Miaskowski C, Stotts NA, Macera L, Varma MG. A review of the literature on gender and age differences in the prevalence and characteristics of constipation in North America. *J Pain Symptom Manag* 2009; 37: 737-45.
16. Rao SS. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastroenterol Clin N Am* 2007; 36: 687-711.
17. Locke GR III, Pemberton JH, Philips SF. AGA technical review on constipation, American Gastroenterological Association, *Gastroenterology* 2000; 119: 1766-78.
18. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-91.
19. Bassotti G, Chistolini F, Sietchiping-Nzepa F, de Roberto G, Morelli A, Chiaroni G. Biofeedback for pelvic floor dysfunction in constipation. *BMJ* 2004; 328: 393-6.
20. Rao SS, Ozturk R, Laine L. Clinical utility of diagnostic tests for constipation in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1605-15.
21. American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force. An evidence-based approach to the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 Suppl 1: S1-4.
22. De Schryver AM, Keulemans YC, Peters HP i sur. Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 422-9.
23. Anti M, Pignataro G, Armuzzi A i sur. Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 727-32.
24. Chiaroni G, Heymen S, Whitehead WE. Biofeedback therapy for dyssynergic defecation. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7069-74.
25. Spiller RC, Thompson WG. Bowel disorders. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 775-85.
26. O'Donnell LJD, Virjee J, Healon KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *BMJ* 1990; 300: 439-440.
27. Kames LD, Rapkin AJ, Naliboff BD i sur. Effectiveness of an interdisciplinary pain management program for the treatment of chronic pelvic pain. *Pain* 1990; 41: 41-6.
28. Afzalpurkar RG, Schiller LR, Little KH, Santangelo WC, Fordtran JS. The self-limited nature of chronic idiopathic diarrhea. *N Engl J Med* 1992; 327: 1849-52.
29. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA i sur. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 383-94.

30. Vazquez Roque MI, Camilleri M, Smyrk T i sur. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea:effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013; 144: 903-11.
31. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ i sur. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 146: 67-75.
32. Moayyedi P, Quigley EM, Lacy BE i sur. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterology* 2014; 109(Suppl 1): 2-26.
33. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M i sur. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patient with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1508-15.
34. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A i sur. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 577-83.
35. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE i sur. Effect of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systemic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1547-61.
36. Begtrup LM, de Muckadell OB, Kjeldsen J i sur. Long-term treatment with probiotics in primary care patients with irritable bowel syndrome - a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 1127-35.
37. Menees SB, Maneerattanaporn M, Kim HM i sur. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 28-35.
38. Hart SL, Lee JW, Berian J i sur. A randomised controlled trial of anorectal biofeedback for constipation. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 459-66.
39. Cremonini F, Delgado-Aros S, Camilleri M. Efficacy of alosetron in irritable bowel syndrome; a meta-analysis of randomised controlled trials. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 79-85.
40. Evans B, Clark W, Moore D, Whorwell PJ. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD003960.
41. Camilleri M, McKinzie S, Fox J i sur. Effect of renzapride on transit in constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 895-904.
42. Barish CF, Drossman D, Johanson JF i sur. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1090-7.
43. Wong BS, Camilleri M, McKinzie S i sur. Effects of A3309, an ileal bile acid transporter inhibitor on colonic transit and symptoms in females with functional constipation. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2154-64

## S U M M A R Y

### FUNCTIONAL BLOATING, CONSTIPATION AND DIARRHEA

S. BEKIĆ

*Josip Juraj Strossmayer University, School of Medicine, Department of Internal Medicine, Family Medicine and History of Medicine, and Sanja Bekić Family Medicine Office, Osijek, Croatia*

Functional disorders and diseases are usually diagnosed by exclusion when there is no clear presence of inflammatory, anatomic, metabolic, or neoplastic processes which would explain the symptoms and difficulties of the patient. The Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders (FGID) are used in clinical and scientific medicine. Functional disorders of the upper gastrointestinal system in adults are classified into six groups. Group C are functional bowel disorders which include irritable bowel syndrome (C1), functional bloating (C2), functional constipation (C3) and functional diarrhea (4). The symptoms of functional gastrointestinal disorders are often a combination of disrupted physiological functions, such as an increase in motor reactivity of the intestine, visceral hypersensitivity, impaired immune functions and inflammatory intestinal mucosa followed by change in the intestinal bacterial flora and disrupted central nervous system-enteric nervous system regulation because of exposure to different psychosocial and sociocultural factors. The symptoms must be present for at least six months before clinical manifestation of the disease and also must be currently present and diagnostically confirmed in the last three months. Diagnostic procedures are targeted individually, depending on the patient age, nature of symptoms, and other clinical and laboratory characteristics. Treatment is based on health education, nutrition counseling, medication and psychological support.

**Key words:** functional bowel disorders, Rome III Diagnostic Criteria, general practitioner

# KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA S FUNKCIONALNIM BOLESTIMA PROBAVNOG SUSTAVA

NATAŠA MRDULJAŠ-ĐUJIĆ

*Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Katedra obiteljske medicine i  
Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Postira, Hrvatska*

Osnovna značajka funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja (engl. *Functional Gastrointestinal Disorder* – FGID) je da se njihovi simptomi (barem za sada) ne mogu objasniti strukturnim ili biokemijskim abnormalnostima. Najčešći funkcionalni gastrointestinalni poremećaji su funkcionalna dispepsija i sindrom iritabilnog crijeva. Stresom inducirane promjene u neuro-endokrino-imunološkim putevima djeluju na osovinu mozak-probavna cijev i uzrokuju pojave simptoma. Kvaliteta života ovih pacijenata znatno je narušena i povezana sa subjektivnom procjenom jačine simptoma i psihološkim faktorima. Za kontrolu simptoma FGID-a iznimno je važan kvalitetan odnos liječnika i pacijenta.

**Ključne riječi:** kvaliteta života, funkcionalne bolesti probavnog trakta, obiteljski liječnik, funkcionalna dispepsija, sindrom iritabilnog crijeva

**Adresa za dopisivanje:** Nataša Mrduljaš-Đujić, dr. med.  
22 lipnja 5  
21 410 Supetar, Hrvatska  
E-pošta: md.natasa@gmail.com

## UVOD

Funkcionalni gastrointestinalni poremećaji (engl. *Functional GastroIntestinal Disorder* – FGID) su skupina od više od dvadesetak kroničnih medicinskih stanja probavnog trakta od kojih su funkcionalna dispepsija (FD) i sindrom iritabilnog crijeva (SIC), uz konstipaciju i ezofagealne smetnje najzastupljenije bolesti ove skupine (1). Karakteristike funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja su da se njihovi simptomi ne mogu objasniti strukturnim ili biokemijskim abnormalnostima, svaki za sebe nema specifične objektivne nalaze i da se vrlo često međusobno preklapaju (2,3).

### Funkcionalna dispepsija (FD)

Dispepsija (grč. *pepsis*, kuhanje) najčešće bi se mogla prevesti kao loše kuhanje (probava, varenje). Dispepsija je najčešći poremećaj gornjeg GI trakta i uključuje simptome: epigastičnu bol, punoču, nelagodu, pečenje, ranu sitost, mučninu, povraćanje i podrigivanje. Dijagnosticira se kada endoskopski nema organske lezije kojom možemo objasniti simptome. Prevalencija FD u općoj populaciji je 11,5 – 14,7 %. FD dijelimo na dva različita podtipa: postprandijalni distres sindrom

(PDS) i epigastični bolni sindrom (EPS). PDS je definiran dispeptičkim simptomima koji su nastali nakon obroka, inducirani hranom, kao što su postprandijalna punoča i rana sitost, dok je EPS karakteriziran postojanjem epigastične boli ili senzacije pečenja (4).

### Sindrom iritabilnog crijeva (SIC)

SIC je najčešća kronična kontinuirana ili remitirajuća funkcionalna gastrointestinalna bolest donjeg dijela GI trakta koja obuhvaća statistički 11,2 % opće populacije. Karakterizirana je bolom u trbuhi ili nelagodom koja je povezana s promjenom u konzistenciji ili frekvenciji stolice, ali bez velikih abnormalnosti. Uz to se često može naći nadutost, distenzija trbuha i slično, što nije nužno za postavljanje dijagnoze SIC-a. Komorbiditet SIC-a i psihološkog distresa je uobičajen i prevalencija barem jednog psihijatrijskog poremećaja kreće se od 40 do 60 %, ponegdje i do 80 %. Uočena je također visoka korelacija između jačine SIC-a i njegovih komorbidnih psihijatrijskih poremećaja, posebno depresije i anksioznosti (5).

U dijagnostici SIC-a danas su važeći Rimski III kriteriji koji omogućavaju bolje kliničko definiranje bo-

lesti i praćenje bolesnika. Obuhvaćaju ponavljaču abdominalnu bolnost ili nelagodu najmanje tri dana mjesečno tijekom zadnjih tri mjeseca, povezanu s barem još dva od sljedećih simptoma: olakšanjem boli nakon defekacije, pojavljivanjem boli s promjenama u učestalosti stolice i/ili s promjenom oblika stolice. Kriteriji su ispunjeni ako tegobe traju barem tri mjeseca tijekom zadnjih šest mjeseci prije postavljanja dijagnoze (6). Smatra se da 10 % do 20 % odraslih i adolescenata ima simptome SIC-a, a poremećaj zahvaća sve rase s predominacijom ženskog spola u omjeru 1,5:1. Prevalencija u Europi iznosi 6 do 22 % i nema većih varijacija među zemljama. Tako visoka razlika u otkrivenoj prevalenciji nastaje zbog nedovoljno jasnih dijagnostičkih kriterija. Bolest se javlja kod mlađih osoba, obično prije 50. godine života. Češća je u nižoj socio-ekonomskoj grupaciji, samo manji dio svih oboljelih zaista traži liječničku pomoć zbog crijevnih simptoma (22-50 %), a žene to čine češće od muškaraca (6).

Prevalencija dispepsije/FD i SIC-a dijagnosticiranih prema Rimskim III kriterijima u općoj populaciji je 5,3 – 20,4 % i 1,1 – 29,2 %, s prevladavanjem žena (2). Simptomi gornjeg GIT-a kao što su žgaravica, postprandijalna punoča, rana sitost ili pečenje i simptomi donjeg GIT-a kao opstipacija i dijareja često koegzistiraju, prema nekim podatcima od 11 % do 27 %. Kada se preklapaju, prisutni su intenzivniji simptomi nego kada su prisutni svaki za sebe (7).

## PATOFIZIOLOGIJA

Tradicionalno, FGID-ovi se smatraju poremećajima osovine mozak – probavna cijev čime se intenzivnije bavi neurogastroenterologija. Prije svega, istražuje se bidirekcijska komunikacija od središnjeg živčanog sustava (engl. *central nervous system*, CNS) do probavnog živčanog sustava (engl. *enteric nervous system*, ENS), koji još nazivaju i drugim mozgom) i obrnuti. ENS kontrolira motilitet, gastroenterološki osjet, regulaciju izmjene tekućine, lokalni protok krvi, gastričku sekreciju i sekreciju pankreasa, gastrointestinalnu endokrinu funkciju, obrambene reakcije i entero-enteričke refleksе (8).

Komunikacija se odvija putem neurotransmitera kao što su vazointestinalni peptid (engl. *vasointestinal peptide*, VIP) hormon koji otpušta tireotropin (engl. *thyrotropin releasing hormone*, TRH), serotonin (engl. *5-hydroxytryptamine*, 5-HT), kolecistokinin (engl. *cholecystokinin*, CCK), tvar P (neuropeptid), enkefali (endogeni opioidni peptidi) itd. Jedan od glavnih posrednika stresnog mehanizma je faktor koji otpušta kortikotropin (engl. *corticotropin-releasing factor*, CRF) koji se otpušta u mozgu kao odgovor na stres

i ima glavnu ulogu u aktivaciji hipotalamus-hipofiza-adrenalne osi (engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA). CRF djeluje i kao neurotransmiter koji modulira ponašanje i aktivnost autonomnog živčanog sustava. Crijeva sadrže periferni signalni put CRF koji zajedno s moždanim CRF-om može doprinijeti stresom uvjetovanoj progresiji SIC-a putem modulacije autonomnog i enteričkog živčanog sustava (npr. najznačajnije promjene u motilitetu uočavaju se oslobođanjem CRF-a, a smanjuju davanjem njegovih antagonista). Mikrobijska disbioza povezana je s gastrointestinalnim i metaboličkim poremećajima. Veliki broj dokaza ukazuje da interakcija domaćin - mikrobi može rezultirati disregulacijom neuroimunih funkcija djelujući i na ponašanje. Stres i emocije mogu biti odraz promjena fiziologije i simptoma od strane probavne cijevi (8,6). Drugi istraživači impliciraju događaje (stresove) u djetinjstvu, autoimune poremećaje, atopiju, infekcije i poremećaj u mukoznoj imunoj aktivaciji u pacijenata sa SIC-om i FD-om (9).

Izlaganje stresu rezultira promjenama osovine mozak-probava dovodeći do razvoja širokog spektra gastrointestinalnih poremećaja među kojima su i funkcionalni poremećaji. Najvažniji utjecaji stresa na fiziologiju probavne cijevi uključuju: promjene motiliteta, porast visceralne percepcije – osjetljivosti, promjene u gastrointestinalnoj sekreciji, porastu crijevne permeabilnosti, negativnom djelovanju na regenerativne kapacitete gastrointestinalne mukoze i mukozni protok krvi te na intestinalnu mikrobiotu (10).

Kod FD današnja saznanja o uzrocima bolesti mogu se svesti na sljedeće: pitanje poremećaja lučenja kiseline ili poremećaja reakcije probavnog sustava na izlučenu kiselinu; poremećaj u interpretaciji senzoričkih ili motoričkih podražaja s izraženom hiperosjetljivošću na podražaje; poremećaj u motilitetu specifičnih dijelova želuca i/ili na različita postupalna stanja (infekcija bakterijom *Helicobacter pylori*, gastritis, slobodni radikali) (10).

Kod SIC-a psihološki stres (akutni ili kronični, koji se dogodio u djetinjstvu ili adolescenciji) je važan faktor za razvoj ovog biopsihosocijalnog poremećaja. Sve više istraživanja pokazuju da je SIC kombinacija iritabilnog crijeva i iritabilnog mozga. Psihološki stresori značajno utječu na intestinalnu osjetljivost, motilitet, sekreciju i permeabilnost i podležeći mehanizam je u bliskoj korelaciji s imunom aktivacijom mukoze, promjenama u CNS-u, perifernim neuronima i gastrointestinalnoj mikrobioti. Stresom inducirane promjene u neuro-endokrino-imunološkim putevima djeluju na osovini crijevo-mozak i uzrokuju pojave simptoma i pogoršanja u SIC-u (5,11,12).

## DIJAGNOSTIKA

Dijagnozu kod funkcionalnih bolesti obično postavljamo isključivanjem organskih bolesti gastrointestinalnog sustava. U bolestima gornjeg dijela probavnog trakta testiranje uglavnom uključuje krvne pretrage i gastroskopiju, da se isključe GERB i ulkusna bolest. Dijagnostički testovi za pacijente sa SIC-om uključuju rutinske krvne testove, obradu stolice, serologiju za celijakiju, UZ abdomena, testove na intoleranciju ugljikohidrata i sl. Kolonoskopija se preporuča u prisustvu simptoma alarma ili radi biopsije debelog crijeva, posebno kod pacijenata sa SIC-om uz dijareju (10).

Kod mjerjenja kvalitete života u bolesnika s funkcionalnim bolestima gastrointestinalnog trakta u istraživanjima su korišteni različiti upitnici: opća mjera kvalitete života-SF-36 (viši rezultat upućuje na bolju kvalitetu života vezanu uz zdravlje), upitnik kvalitete života za sindrom iritabilnog crijeva-IBS 36 (IBS 36 je samoprocjenski instrument. Sastoji se od 36 čestica, a odgovori se bilježe na ljestvici Likertovog tipa od sedam stupnjeva. Čestice se odnose na utjecaj crijevnih simptoma na kvalitetu života bolesnika u vremenskom rasponu od dva mjeseca), indeks težine funkcionalnih bolesti – FBDSI (od 0 do 216, gdje viši broj znači nižu kvalitetu života) (6).

Koncept kvalitete života ovisne o zdravlju (engl. *Health Related Quality of Life - HRQOL*) opisuje pacijentovu percepciju zdravstvenog statusa i mjeri utjecaj kronične bolesti na tjelesno, socijalno i emocionalno funkcioniranje. HRQOL spaja objektivnu procjenu zdravstvenog statusa i subjektivnu percepciju zdravlja (zadovoljstvo s tjelesnim, psihičkim i socijalnim funkcioniranjem) koja je često zanemarena u okviru zdravstvene zaštite bolesnika. Koncept HRQOL integriranjem objektivnog zdravstvenog statusa sa subjektivnim doživljajem zdravstvenog stanja daje cjelovit uvid u utjecaj bolesti i modalitet liječenja na zdravlje pojedinca. HRQOL upitnici su mjera ishoda koja se temelji na individualnoj procjeni bolesnika o tome što osjeća prema zdravstvenom stanju i vlastitom funkcioniranju. Svoje zadovoljstvo može iskazivati prema objektivnim znakovima narušenosti zdravlja, ali i subjektivnim, koje nisu dostupne kliničaru, poput boli i njezinom utjecaju na svakodnevno funkcioniranje (13,14).

## KLINIČKA SLIKA

Za većinu pacijenata kojima su dijagnosticirane funkcionalne bolesti GIT-a karakteristično je da nisu zadovoljni objašnjenjem svojih tegoba. U nevjericu su i stalno sumnjaju da se kod njih ipak događa nešto loše što se do sada nije uspjelo dijagnosticirati. I zato vrlo često

posjećuju ambulante obiteljske medicine kao i gastroenterološke ambulante te obavljaju dosta nepotrebnih dijagnostičkih pretraga, od krvnih, do CT-a, magnetske rezonancije i sl. To je skupina bolesnika koja je jasno nezadovoljna negativnim rezultatom dijagnostike, jer sve je u redu, a njih ipak boli. U pacijenata s funkcionalnom dispepsijom simptomi bolesti mogu biti različiti. U praksi ih dijelimo u nekoliko skupina - simptomi nalik na ulkusnu bolest (neulkusna dispepsija), na refluksnu bolest (neerozivni ezofagitis) i dismotilitetu dispepsiju. Jedan bolesnik iz svake skupine može imati neki od simptoma, ali se kod ponavljanih smetnji bolesnici žale uglavnom na isti tip tegoba: nadutost u gornjem dijelu trbuha, osjećaj punoće, povremene mučnine, osjećaj da želudac "ne radi", bol u žličici, osjećaj brze sitosti, grčevi u želucu (4).

U bolesnika sa SIC-om bol ili nelagoda obično se olakšavaju nakon defekacije, a pojavi boli obično prethodi povećanje ili smanjenje broja stolica te promjene u konzistenciji stolice. Bol obično nije jasno lokalizirana, javlja se u različitim dijelovima trbuha, ponekad se pogoršava unosom hrane. Tipično je pogoršanje boli vezano uz stresne životne događaje. Bolesnici sa SIC-om imaju opstipaciju, dijareju, ili izmjenu dijareje s opstipacijom. Najčešćim podtipom smatra se SIC s dijarejom. Uz ove glavne simptome bolesnici često navode nadutost trbuha koja se ponekad čak i vidi, ali je to najčešće subjektivni osjećaj bolesnika. Ponekad se u bolesnika mogu naći i ekstraintestinalni simptomi kao što su mučnina, glavobolja, bol u leđima, poremećaji sna i sl. (6).

## TERAPIJA

U terapiji funkcionalnih bolesti probavnog trakta prije svega je važno izgraditi povjerenje između liječnika i bolesnika, što je donekle otežano činjenicom da se radi o funkcionalnim bolestima i da u podlozi ne postoji jasni organski supstrat. Unatoč različitim i novijim medikamentima koji se nude na tržištu, čini se da je ipak ključ uspjeha u odnosu liječnik-pacijent (23). U pacijenta postoji stalna bojazan da neće naići na razumijevanje, te da će se njihove tegobe relativizirati. Dobar odnos liječnik pacijent rezultira manjim brojem liječničih pregleda i dijagnostičkih pretraga, pa time između ostalog i smanjuje troškove liječenja. Individualizirani pristup je neophoran za svakog pacijenta da se utvrdi aktualni fizički i psihološki status. U pristupu liječenju koristi se nekoliko mogućnosti: modifikacija načina ishrane i životnih navika, medicamentna terapija koja je prije svega simptomatska i odnosi se na farmakoterapiju dominantnog simptoma, edukaciju i na kraju različite tehnike psihoterapije (5,12).

U medikamentnoj terapiji FD-a uglavnom se utječe na smanjivanje izlučivanja želučane kiseline inhibitorima protonske pumpe i, ako je potrebno, eradicira se HP. Gotovo 40 % pacijenata nije zadovoljno terapijskim opcijama u SIC-u, posebno oni koji pate od kronične opstipacije. Kod SIC-a s opstipacijom i u kroničnoj idiopatskoj opstipaciji (engl. *Chronic Idiopathic Constipation* – CIC) fokus je na prosekretornim agensima: laksativi mogu pomoći opstipaciji, ali ne pomažu boli u abdomenu i nelagodi. Spazmolitici mogu kratkotrajno pomoći u pacijenata sa SIC-om, ali njihovo je korištenje limitirano antikolinergičkim nuspojavama (osim mebeverina koji je ne-antikolinergički spazmolitik). U SIC-u s dijarejom koristi se loperamid, a u središte terapijskog zanimanja dolaze probiotici zbog povezivanja upalnih promjena crijeva, promjena mikrobiote (fiziološke mikroflore) i djelovanja na os crijevo mozak (10,23).

Razumijevanje osovine mozak – crijeva ključno je u razvijanju učinkovite terapije za SIC. Brojni neurotransmiteri u mozgu i crijevima reguliraju probavne aktivnosti, uključujući: 5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin) i njegove 5-HT3 i 5HT4 receptore. Noviji pristupi terapiji uključuju visceralne analgetike i agoniste i antagoniste serotoninu. U pacijenata s jačim dijarejama indicirani su antagonisti 5-HT3 receptora (npr. alosetron) i antikolinergici selektivnog M3-tipa, u opstipaciji agonisti 5-HT4 (npr. tegaserod), i u boli alfa2-adrenergici (npr. klonidin), antagonisti kolecistokinina, kappa opioidni agonisti (npr. fedotozin) i antagonisti neurokinina, od kojih su neki još u ispitivanju (11). Antagonist 5-HT3 receptora, alosetron, zbog nuspojava kao što su ishemični kolitis i teški oblici opstipacije, ograničen je na bolesnike koji ne reagiraju na konvencionalne načine liječenja. Agonist 5-HT4 receptora, tegaserod, koji se koristio kod opstipacijskog oblika SIC-a u žena, također je povučen iz uporabe zbog povećanja incidencije kardiovaskularnih događaja (6,9,24).

Triciklički antidepresivi, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninu i inhibitori ponovne pohrane serotoninu – noradrenalina pokazali su se dobrim u općem poboljšanju simptoma i poboljšanju abdominalne nelagode, ali su potrebna daljnja istraživanja. Faza III kliničkog istraživanja pokazala je učinkovitost lubiprostona i linaclotida u odnosu na placebo za kratkotrajnu terapiju SIC-a s opstipacijom i CIC-a, s poboljšanjem u frekvenciji defekacija, jačini opstipacije i boli i nelagodi u trbušu. Visoka cijena i nuspojave lubiprostona i linaclotida svrstavaju ove lijekove u drugu liniju liječenja tih bolesti. Dobar potencijal kao terapijske opcije pokazuju: Prucalopride, Plecanatide, Elobixibat i Tenapanor (25).

Gotovo 60 % pacijenata s funkcionalnim gastrointestinalnim poremećajima pati i od psihosocijalnih proble-

ma, pa su prema tome i kandidati za integrirani psihosomatski tretman ili psihoterapiju, ako je indicirano. Najviše istraživanja odnosi se na SIC (KBT, dinamska psihoterapija, hipnoterapija i relaksacija). Randomizirane kontrolirane studije pokazale su da je u tim poremećajima psihoterapija bolja od konvencionalne medikamentne terapije u ovim poremećajima. Hipnoterapija je korisna ne samo za SIC, već i za funkcionalnu dispepsiju. Pozitivan odgovor na terapiju očekuje se kod onih koji su svjesni uloge stresa, pate od anksioznosti i depresije, predominantni crijevni simptomi su bol u trbušu ili dijareja, a ne opstipacija, bol u trbušu nastaje i nestaje u odnosu na hranjenje, defekaciju ili stres, prije nego što je konstantna i simptomi su relativno kratkotrajni. Korist od terapije traje godinama, a gledajući na dulje, moguće je smanjiti nepotrebne kliničke posjete i poboljšati zdravstvenu skrb (1,26).

Kognitivno-bihevioralna terapija (KBT) u terapiji SIC-a sastoji se od pristupa osnovanog na klasičnom KBT modelu emocionalnog stresa predloženog od Becka koji razlikuje razvojne predispozicije i precipitatore (stresni životni događaji) i njegove kognitivne, bihevioralne, afektivne i fiziološke perpetuirajuće faktore. Katastrofične misli povezane s boli ovise o intenzitetu GI simptoma i identificirane su kao ključna kognitivna varijabla koja posreduje vezi između depresije i iskustva boli u pacijenata sa SIC-om. Odnos kognicije i boli je dvosmjeren, pa tako kognicijom možemo modulirati visceralnu bol, čime jasno pokazujemo korist za pacijente sa SIC-om. Promjena afektivnog stanja reducira simptome. Premisa je da su psihološki, kognitivni/afektivni i bihevioralni odgovori međuzavisni i odgovorni za održavanje poremećaja, pa se njihovim promjenama indirektno djeluje na simptome (12).

Povezano s terapijskim pokušajima, pokazalo se da kognitivno-bihevioralna terapija (KBT) pozitivno utječe na promjenu kognitivnih varijabli (kognicije) u pacijenata sa SIC-om, dok ne djeluje na simptome anksioznosti i depresije (raspoloženja). Pokazalo se da je važan terapijski mehanizam promjena negativne percepcije SIC-a (27).

Veći gastroenterološki centri spominju koncept integriranog psihosocijalnog gastroenterološkog servisa gdje su pacijenti poslani od svog gastroenterologa na psihološku terapiju. U današnje vrijeme takva je terapija komplementarna uobičajenoj terapiji u mnogih kroničnih bolesti probavnog trakta. KBT i hipnoza usmjerena prema crijevu iskustveno su podržane intervencije za SIC od Udruženja američkih gastroenterologa, u prvom redu za pacijente s umjerenim do značajnijim tegobama. Hipnoterapija se pokazala uspješnom terapijom za funkcionalnu dispepsiju, nekardiogenu bol u prsim i gastro-ezofagealni refluki.

Mnogi od tih pozitivnih ishoda odnose se na osposobljenost pacijenata da se nose sa svojim problemom i tako dijele skrb s liječnikom ili nekim drugim tko mu pomaže. Npr., troškovi liječenja i korištenja medicinske skrbi smanjuju se kod korištenja relaksacijskog treninga i psiholoških tretmana kod pacijenata sa SIC-om. Rezultati studije jasno pokazuju korist od psihološkog tretmana funkcionalnih poremećaja probavnog trakta, terapija je isplativa i izvodljiva. Za razliku od tradicionalnih stavova, sadašnji stav je da svaki pacijent koji prilično dobro emocionalno funkcioniра može imati koristi do tih terapija. Da je tome tako, potvrdili su i sami pacijenti – većina pacijenata iz ove studije identificirala je stres kao faktor koji doprinosi njihovim probavnim poteškoćama, ali nije patila od psihološkog poremećaja. Nadalje, pacijenti s funkcionalnim poteškoćama probavnog trakta koji su sudjelovali u psihološkoj terapiji nisu trebali daljnje medicinske postupke za svoje probavne smetnje. KBT je kratkotrajna, na vještini zasnovana terapija kojom se pacijenta uči samopomoći. Terapeuti su psiholozi s posebnom edukacijom i iskustvom u gastroenterologiji. Da bi ta usluga bila uspješna, potrebno je da je integrirana u skrb pacijenata s probavnim poteškoćama, plaćena preko medicinskog osiguranja i upućena i od gastroenterologa direktno (istodobno odvojena od odjela za mentalno zdravlje – destigmatizirana) (28).

## RASPRAVA

Funkcionalni gastrointestinalni poremećaji (FGIDSs) heterogena su skupina kroničnih smetnji koje smatramo važnima za javno zdravstvo jer su dosta česte, uključuju radnu nesposobnost i uvjetuju visoko socijalno i ekonomsko opterećenje. Kvaliteta zbrinjavanja pacijenata s FIGDS-om još uvijek nije dovoljno razrađena unatoč velikom broju pacijenata koje viđamo u primarnoj i sekundarnoj zaštiti. Uz to, puno je na simptomima zasnovanih stanja i komorbiditeta koji se preklapaju s osnovnim – definiranim funkcionalnim stanjima koja se ne mogu jednostavno objasniti koegzistirajućom somatizacijom. Definicijom jačine bolesti bolje bismo razumjeli javno zdravstveni utjecaj ovih stanja. Jačina bolesti je vjerojatno pod utjecajem simptoma, psihološkog distresa i utjecaja na kvalitetu života, ali njihova interakcija nije još sasvim jasna (15).

Različite psihoterapijske tehnike u određenoj mjeri pomažu pacijentima s FIGD-som. Praktički nemaju nuspojave i ne uzrokuju interakcije s farmakološkim tretmanom, već su u funkciji koterapije. Pomažu u smanjivanju simptoma i doprinose pozitivnim ishodima kao što je bolja kvaljeta života, poboljšano emocionalno stanje i životno funkcioniranje, nošenje s bolesti i smanjeno traženje zdravstvene skrbi i medikacije (1).

Brojni aspekti kvalitete života povezane sa zdravljem u pacijenata s gastrointestinalnim poremećajima su kompromitirani, bez obzira na dijagnozu. Čini se da pacijenti s funkcionalnim poremećajima pokazuju više emocionalnog distresa nego oni s organskim poremećajima. Kako postoji značajno preklapanje ovih skupina poremećaja, nije iznenadujuće da ove smetnje imaju sličan utjecaj na percepciju zdravstvenog statusa i kvalitete života. Ključni faktori povezani sa stupnjem percipiranog stresa i disfunkcije odnose se na jačinu bolesti i postojanje simptoma boli u abdomenu (16).

U bolesnika s funkcionalnom dispepsijom kvaliteta života osjetno pada, kao i sposobnost za rad. Troškovi ponavljane obrade i liječenja su visoki, stoga i iznimno finansijski opterećuju zdravstveni sustav. Bolesnici su često nezadovoljni liječenjem klasičnim lijekovima pa posežu za brojnim pripravcima koji se nude u slobodnoj prodaji (komplementarna medicina, alternativa). Depresivno raspoloženje značajno je povezano s funkcionalnom dispepsijom (FD) i FD-SIC preklapajućim sindromom za razliku od samog SIC-a, prema Rimskim III kriterijima. FD-SIC pacijenti imaju lošiju kvalitetu života nego ostale skupine pacijenata (17).

Istražujući ulogu nekih psiholoških i fizičkih faktora u SIC-u i njezinu vezu s kvalitetom života pacijenata u primarnoj skrbi, studija Lee, Guthri i dr. potvrdila je značajnu povezanost tih faktora s kvalitetom života. Navedeno se posebno odnosi na ukupni skor psiholoških simptoma, jačinu dijareje, abdominalnu bol dulju od 12 tjedana i abdominalnu distenziju. Malo varijabli, s iznimkom frekvencija defekacije ima bitan utjecaj na broj posjeta obiteljskom liječniku (16).

Prevalencija sindroma iritabilnog kolona (SIC-a) i njegovog utjecaja na kvalitetu života povezana sa zdravljem mjerenu upitnikom HRQOL (engl. *Health Related Quality of Life*) važna je mjera koja se odnosi na opterećenje društva ovom u velikoj mjeri subjektivnom, nefatalnom bolešću. Prema podatcima iz literature postoji jaki dokaz da osobe s umjerenim do jakim SIC-om koje traže pomoći stručnjaka pokazuju snažene vrijednosti skora HRQOL-a, a time i nižu kvalitetu života. Simptomi bolesti (bolovi u trbuhi i poremećen motilitet crijeva), utjecaj psiholoških faktora i ekstraintestinalnih simptoma negativno djeluju na vrijednosti HRQOL-a. Terapijski odgovor u SIC-u korespondira s višim skorom upitnika HRQOL (18). SIC negativno djeluje na: opće zdravlje, vitalnost, socijalno funkcioniranje, tjelesnu bol, dijetu, seksualnu funkciju, spavanje i povezan je s izostancima s posla ili radnom nefunkcionalnošću. Psihosocijalni problemi povezani su i sa SIC-om u odnosu na korištenje zdravstvene zaštite. Unatoč svemu tome, samo 25-60 % pojedinaca koji pate od SIC-a odlaze liječniku po pomoći (19).

S obzirom na veliki broj oboljelih, bolesnici sa SIC-om troše veliku količinu medicinskih resursa, gotovo 50 % više nego zdrave osobe. Potrošnja je potaknuta prisutnom komorbidnom somatizacijom, a to je osobina koju pronalazimo kod trećine oboljelih. Oboljeli su skloni naglašeno interpretirati fiziološke procese. Smatra se da je 25 % kolonoskopija učinjenih kod mlađih od 50 godina uzrokovano simptomima SIC-a. Postoje dokazi da su kod bolesnika sa SIC-om u usporedbi s kontrolnom skupinom znatno češći kirurški zahvati. Navodi se da kod oboljelih od SIC-a ima više kolecistektomija (12 % nasuprot 4 %) i apendektomija (21 % nasuprot 12 %) nego u kontrolnoj skupini. Uz izravne medicinske troškove tu treba ubrojiti troškove za izgubljene radne dane i smanjenu produktivnost u razdobljima pojačane aktivnosti bolesti (6).

Spiegel, Gralnek i dr. su izdvojili fizičke i mentalne prediktivne faktore za SIC prema komponentama upitnika Kvaliteta života povezana sa zdravljem (HQOL). Prediktivni faktori koji se odnose na fizičke komponente obuhvaćaju: više od 5 posjeta liječniku godišnje, lakše umaranje, nisku energiju, jače simptome, dominantno bolne simptome, osjećaj da se „nešto ozbiljno događa s tijelom“ i simptome koji traju više od 24 sata. Prediktivni faktori koji neovisno opisuju mentalne komponente su: osjećaj napetosti, nervoze, beznađa, poteškoće spavanja, brzo umaranje, niska seksualna želja. U zaključku se navodi da je kvaliteta života u pacijenata sa SIC-om primarno povezana s ekstraintestinalnim simptomima u odnosu na tradicionalno uvriježene gastrointestinalne simptome što upućuje na terapijski pristup prema jačini simptoma, anksioznosti i eliminaciji faktora koji doprinose kroničnom stresu u pacijenata sa SIC-om (13). Slični nalazi su u istraživanju Rey, García-Alonso i dr. u kojem je skor upitnika HQOL snižen u pacijenata sa SIC-om na račun jakosti simptoma i psiholoških faktora (hipochondrijaze i anksioznosti) (14). Nadalje, u usporedbi skora upitnika HQOL, afektivnog statusa i osobnosti između SIC-a i upalne bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel disease* – IBD), pokazalo se da su pacijenti sa SIC-om podložniji djelovanju psihosocijalnih varijabli na gastrointestinalne simptome u odnosu na one s organskom gastrointestinalnom bolešću kao što je IBD. SIC pacijenti izražavaju više razine anksioznosti i neuroticizma kao crte osobnosti u odnosu na IBD pacijente (6,20). Bolesnici s funkcionalnim bolestima crijeva imaju podjednako, a u nekim aspektima i značajnije narušenu kvalitetu života od bolesnika s upalnim bolestima crijeva, a to djelomično opovrgava uvriježeno mišljenje da se radi o manje značajnom poremećaju probavne funkcije (6).

Zanimljiv je rezultat da duljina trajanja kronične bolesti, poglavito organske, upalne bolesti nije povezana sa smanjenom kvalitetom života. Viša depresivnost i an-

sioznost ispitanika povezana je s lošjom specifičnom kvalitetom života. Primjetne su bolje korelacije rezultata na ljestvici depresivnosti i podljestvica mjere specifične kvalitete života, nego što je slučaj za korelacije između anksioznosti i podljestvica specifične kvalitete života čime se depresija nameće kao možda najznačajniji psihosocijalni čimbenik za narušavanje kvalitete života (6).

Za mentalnu komponentu opće kvalitete života depresivnost i anksioznost bili su značajni prediktori, a anksioznost je bila značajan prediktor i za tjelesnu komponentu opće kvalitete života. Oboljeli od SIC-a koji su imali izraženiju anksioznost imali su značajnije narušenu opću kvalitetu života. Depresivnost je utjecala na nižu mentalnu komponentu opće kvalitete života, a kod depresivnijih bolesnika zabilježen je i veći broj stresnih događaja (6).

U smislu bioloških parametara, sedimentacija eritrocita značajno je povezana sa sniženom kvalitetom života specifičnom za bolest, što je bio na neki način neočekivani rezultat, ako postoji jasna granica funkcionalnog i organskog. Uz to, pacijenti s težim oblikom bolesti imaju nižu kvalitetu života vezanu uz zdravlje, mjerenu upitnikom specifičnim za funkcionalne poremećaje, te sniženu kvalitetu života povezanu sa zdravljem u aspektu tjelesnog funkcioniranja (otežano svakodnevno funkcioniranje, umor, ograničenje u obavljanju poslova, izražene bolove, simptome od strane crijeva i sl.). S obzirom da se jasno uočava značajnije snižavanje kvalitete života, nužna je procjena biopsihosocijalnih parametara u svakodnevnom radu s oboljelima (6).

Jačina crijevnih simptoma i psihološki faktori glavne su odrednice kvalitete života u bolesnika sa SIC-om. Psihološki faktori imaju čak i jači direktni utjecaj na kvalitetu života, izraženu skorom upitnika HQOL, nego crijevni simptomi. Uz to, crijevni simptomi indirektno djeluju na kvalitetu života, izraženu skorom upitnika HQOL posredstvom psihološkog distresa. Jačina crijevnih simptoma čini se da je jači prediktor fizičkog funkcioniranja, dok su psihološki faktori, poput anksioznosti i depresije, jači prediktori psihološkog funkcioniranja mjereno upitnicima SF-12 i SF-36 (21).

Dosadašnja istraživanja nisu odgovorila na pitanje utječe li pojačana skrb od primarnog liječnika na pozitivan ishod u pacijenta s funkcionalnim somatskim simptomom. Moguće je da bi odgovor bio pozitivan kada bi se radilo o definiranoj skupini s određenim zahtjevima. Potrebno je obratiti pozornost na poteškoće koje se odnose na limitirano vrijeme za konzultaciju, nedostatak vještina i pacijentove otpore prema psihosomatskim atributima. Čini se da su intenzivnije intervencije uspješnije u promjeni ishoda za pacijenta (22).

## ZAKLJUČAK

Izgradnja kvalitetnog odnosa liječnik-pacijent je uvjet bez kojeg se ne može u uspješnoj kontroli simptoma u pacijenata s funkcionalnim bolestima probavnog trakta. Zadatak liječnika je pronaći način da pacijent razumije da su funkcionalne bolesti probavnog trakta visoko prevalentna stanja koja smanjuju kvalitetu života povezana sa zdravljem, nemaju organsku podlogu i nisu životno ugrožavajuće. Djelujući na razumijevanje i prihvatanje bolesti i stanja, direktno utječemo na kvalitetu života naših pacijenata.

## LITERATURA

1. Palsson OS, Whitehead WE. Psychological Treatments in Functional Gastrointestinal Disorders: A Primer for the Gastroenterologist. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 208-16.
2. Oshima T, Miwa H. Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 320-9.
3. Corazziari E. Definition and epidemiology of functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 613-31.
4. Fujiwara Y, Arakawa T. Overlap in Patients With Dyspepsia/Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20: 447-57.
5. Qin HY, Cheng ChW, Tang XD, Bian ZhB. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20:14126-31.
6. Hauser, G. Usporedba psihološkog profila bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva i funkcionalnim boleštinama gastrointestinalnog trakta (dizertacija). Rijeka: Medicinski fakultet; 2010, 114.
7. Suzuki H, Hibi T. Overlap Syndrome of Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome - Are Both Diseases Mutually Exclusive? *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 360-5.
8. Saulnier DM, Ringel Y, Heyman MB i sur. The intestinal microbiome, probiotics and prebiotics in neurogastroenterology. *Gut Microbes* 2013; 4: 17-27.
9. Talley NJ, Holtmann G, Walker MM. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on pathophysiology. *J Gastroenterol* 2015; 50: 601-13.
10. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 591-9.
11. Mach T. The brain-gut axis in irritable bowel syndrome--clinical aspects. *Med Sci Monit* 2004; 10: 125-31.
12. Hauser G, Pletikosic S, Tkalcic M. Cognitive behavioral approach to understanding irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6744-58.
13. Spiegel BM, Gralnek IM, Bolus R i sur. Clinical determinants of health-related quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1773-80.
14. Rey E, García-Alonso MO, Moreno-Ortega M, Alvarez-Sánchez A, Diaz-Rubio M. Determinants of quality of life in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 1003-9.
15. Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 121-9.
16. Lee V, Guthrie E, Robinson A i sur. Functional bowel disorders in primary care: factors associated with health-related quality of life and doctor consultation. *Psychosom Res* 2008; 64: 129-38.
17. Lee HJ, Lee SY, Kim JH i sur. Depressive mood and quality of life in functional gastrointestinal disorders: differences between functional dyspepsia, irritable bowel syndrome and overlap syndrome. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; 32: 499-502.
18. El-Serag HB. Impact of irritable bowel syndrome: prevalence and effect on health-related quality of life. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3: 3-11.
19. Luscombe FA. Health-related quality of life and associated psychosocial factors in irritable bowel syndrome: a review. *Qual Life Res* 2000; 9: 161-76.
20. Tkalcic M, Hauser G, Stimac D. Differences in the health-related quality of life, affective status, and personality between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 862-7.
21. De Gucht V. Illness perceptions mediate the relationship between bowel symptom severity and health-related quality of life in IBS patients. *Qual Life Res* 2015; 24: 1845-56.
22. Rosendal M, Blankenstein AH, Morriss R, Fink P, Sharpe M, Burton C. Enhanced care by generalists for functional somatic symptoms and disorders in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD008142.
23. Furnari M, De Bortoli N, Martinucci I i sur. Optimal management of constipation associated with irritable bowel syndrome. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015; 11: 691-703.
24. Bravo JA, Julio-Pieper M, Forsythe P i sur. Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12: 667-72.
25. Thomas RH, Luthin DR. Current and emerging treatments for irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation: focus on prosecretory agents. *Pharmacotherapy* 2015; 35: 613-30.
26. Moser G. Psychotherapy in somatic diseases--for example gastrointestinal disorders. *Psychiatr Danub* 2007; 19: 327-31.
27. Chilcot J, Moss-Morris R. Changes in illness-related cognitions rather than distress mediate improvements in irritable bowel syndrome (IBS) symptoms and disability following a brief cognitive behavioural therapy intervention. *Behav Res Ther* 2013; 51: 690-5.
28. Kinsinger SW, Ballou S, Keefer L. Snapshot of an integrated psychosocial gastroenterology service. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1893-9.

## S U M M A R Y

### **QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH FUNCTIONAL DISORDERS OF THE GASTROINTESTINAL SYSTEM**

N. MRDULJAŠ-ĐUJIĆ

*University of Split, School of Medicine, Department of Family Medicine and Private Family Medicine Office,  
Postira, Island of Brač, Croatia*

The characteristic of functional gastrointestinal disorders (FGID) is that, at least for now, their symptoms cannot be explained by structural or biochemical abnormalities. The most common functional gastrointestinal disorders are functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. Stress-induced changes in the neuro-endocrine-immune pathways act on the brain-gut axis and cause symptoms. In these patients, the quality of life is significantly impaired and is associated with subjective assessment of symptom severity and psychological factors. Good doctor-patient relationship is important to control the symptoms of FGIDs.

**Key words:** quality of life, functional diseases of gastrointestinal tract, family physician, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome

# PRISTUP BOLESNIKU S DISPEPSIJOM U OBITELJSKOJ MEDICINI

INES DIMINIĆ-LISICA, BISERKA BERGMAN MARKOVIĆ<sup>1</sup>, LEONARDO BUKMIR,  
NINA BAŠIĆ MARKOVIĆ<sup>2</sup>, NIVES RADOŠEVIĆ QUADRANTI<sup>3</sup> i IVA LISICA<sup>3</sup>

*Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za obiteljsku medicinu, Rijeka,*

*<sup>1</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Katedra za obiteljsku medicinu, Zagreb,*

*<sup>2</sup>Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Nina Bašić-Marković, Rijeka i*

*<sup>3</sup>Dom zdravlja Primorsko goranske županije, Rijeka, Hrvatska*

Dispepsija je čest simptom u bolesnika koji posjećuju ordinaciju obiteljske medicine. Prevalencija u odrasloj populaciji iznosi oko 40 %. Dvije trećine bolesnika ima funkcionalnu dispepsiju. Klinička procjena, dijagnostički postupak i liječenje bolesnika ovisi o dobi, simptomima i infekciji bakterijom *Helicobacter pylori*. U bolesnika s dispepsijom neophodno je procijeniti mogući učinak drugih istodobnih bolesti i lijekova koje bolesnik redovito koristi. Promptna ili rana endoskopija preporučuje se bolesnicima sa simptomima alarma i starijima od 50 godina s novonastalom dispepsijom. U mladim od 50 godina preporučena strategija je „testiraj i tretiraj“. U dijelu bolesnika liječenje se provodi supresijom kiseline. U bolesnika u kojih se ne postiže uspjeh, provodi se daljnja endoskopska dijagnostika. Ultrazvučna dijagnostika na razini primarne zdravstvene zaštite može značajno doprinijeti u dijagnostičkoj procjeni i ranom liječenju bolesnika s bolestima hepatobilijarnog trakta i pankreasa, a koji se prezentiraju simptomima dispepsije. Liječenje istodobnog psihičkog poremećaja može unaprijediti simptome dispepsije. Liječenje bolesnika koji ne odgovaraju na preporučene strategije liječenja izazov je za obiteljskog liječnika. Redoviti posjeti i psihoterapijska potpora u ovih bolesnika mogu reducirati razinu anksioznosti te ohrabriti bolesnika u liječenju prikrivenog psihološkog morbiditeta kao i u njegovim nastojanjima zdravog ponašanja.

**Ključne riječi:** dispepsija, obiteljska medicina, dijagnostička procjena, liječenje

**Adresa za dopisivanje:** Ines Diminić-Lisica, dr. med.

Sveta Lucija 51b

51 221 Kostrena, Hrvatska

E-pošta: ines.diminic.lisica@medn.uniri.hr

## UVOD

Dispepsija je česti simptom u bolesnika koji posjećuju ordinaciju obiteljske medicine; 2-5 % svih posjeta godišnje u primarnoj zdravstvenoj zaštiti povezano je s dispepsijom kao razlogom posjeta. Prema različitim studijama prevalencija dispepsije kreće se od 25 % do 41% u općoj populaciji (1,2).

Manje od 50 % bolesnika s dispepsijom traži medicinsku pomoć, a psihološki distres kod tih bolesnika često je dodatni uzrok traženja pomoći u ordinaciji obiteljske medicine. Bolesnici s dispepsijom često pate od kroničnih tegoba s povremenim remisijama, imaju smanjenu kvalitetu života, a troškovi liječenja i teret ove zdravstvene tegobe su značajan ekonomski problem za zajednicu. Prema podatcima za Veliku Britaniju godišnje se za liječenje dispepsije potroši 1,1

milijarda funti (3-5). Zbog toga je unaprjeđenje liječenja provođenjem medicinski i ekonomski opravdanih strategija iznimno važno za rad u obiteljskoj medicini.

## DEFINICIJA

Dispepsija je sindrom gornjeg dijela gastrointestinalnog (GI) sustava koji potječe od anatomske i funkcionalne poremećaje. Po definiciji stručnih društava dispepsiju čine bol ili neugoda u gornjem dijelu trbušne šupljine, napuhnutost, brzo zasićenje hranom, postprandijalna punoća, podrigivanje, regurgitacija, osjećaj nagrizanja ili pečenja, gubitak apetita. Rimski III kriteriji definiraju dispepsiju kao pojavu jednog ili više od sljedećih 3 simptoma u trajanju od 3 mjeseca unutar početnih 6 mjeseci od nastupa simptoma: 1. po-

stprandijalna punoča, 2. rana sitost, 3. epigastrična bol ili pečenje (6). Nelagoda označava negativan osjećaj u gornjem dijelu abdomena koji ne doseže razinu boli. Mučnina i žgaravica u odsutnosti boli u abdomenu ne definiraju se kao dispepsija. U jednog dijela bolesnika s dispepsijom endoskopski se verificiraju različiti oblici oštećenja sluznice gornjeg dijela probavnoga trakta i tada je riječ o struktornoj, anatomskoj ili organskoj dispepsiji, najčešće uzrokovanoj ulkusom ili tumorm. No, velik je i broj bolesnika, gotovo dvije trećine s normalnim endoskopskim nalazom za koje držimo da imaju funkcionalnu dispepsiju (FD). U literaturi se navodi i pojam nediferencirana dispepsija za poremećaj u bolesnika čiji simptomi nisu dostigli razinu kod koje bi daljnji dijagnostički postupci bili opravdani (1). Dispepsija nije vezana samo uz postprandijalne simptome, jer bolesnici često imaju simptome koji se javljaju za vrijeme gladovanja. Stručni kriteriji funkcionalnu dispepsiju nadalje dijele na postprandijalni distres sindrom (PDS) te s hranom nepovezana epigastrična bol (engl. *Epigastric Pain Syndrome - EPS*). Ovi sindromi se preklapaju u više od polovine bolesnika i u kliničkoj praksi ih je često teško jasno razlikovati (7). U svakodnevnoj praksi među bolesnicima je uvriježen naziv „gastritis“ pri opisivanju subjektivnih tegoba koje se najčešće odnose na ono što zovemo dispepsijom. Pojmovi gastritis i gastropatije odnose se isključivo na patohistološke promjene i u svakodnevnoj praksi trebali bi se koristiti isključivo kao patohistološka dijagnoza. Gastritis je uglavnom uzrokovana infektivnim agensom, autoimunim poremećajima ili hipersenzitivnom reakcijom. Gastropatija je obično uzrokovana irritansima želučane sluznice, vaskularnom kongestijom ili ishemijom (8). Upalne promjene na sluznici jednjaka, želuca i dvanaesnika, a ponekad čak i ulkus želuca ili dvanaesnika nađu se u bolesnika koji nemaju nikakve simptome (6). Dispepsija se prema naravi simptoma može razvrstati i u sljedeće podskupine: dispepsija nalik ulkusnoj, neulkusnoj ili dismotilitetnoj i refluksnoj dispepsiji (9). Takva podjela uvedena je i zbog praktičnih terapijskih razloga: dismotilitetni dispeptičari trebali bi imati terapijski odgovor na prokinetičke lijekove, a dispepsija nalik ulkusu i refluksna dispepsija na antisekretorne lijekove. Između pojedinih podskupina postoje preklapanja (9).

## UZROCI NASTANKA DISPEPSIJE I PREKLAPAJUĆE BOLESTI

*Organske bolesti probavnog sustava kao uzroci dispepsije*

Dispepsija može biti posljedica različitih organskih bolesti: peptička ulkusna bolest kao najčešći uzrok strukturne ili anatomske dispepsije, tumori želuca,

bolesti bilijarnog trakta, bolesti gušterića te refluksna bolest jednjaka. Kronična primjena nesteroidnih antiupalnih lijekova uključujući i acetilsalicilnu kiselinu (ASK) i infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* (HP), među najvažnijim su uzrocima oštećenja sluznice gastroduodenalnog (GD) segmenta (2). Bolesti bilijarnog trakta često su asimptomatske, a u dijelu bolesnika prezentiraju se simptomima dispepsije. Prema nekim istraživanjima u 19 % bolesnika dijagnosticiranih kao funkcionalna dispepsija nakon ultrazvučnog pregleda otkriveni su žučni kamenci (10). Bolesti pankreasa, među kojima su najčešći pankreatitisi, mogu dovesti do dijagnostičkih nedoumica. Ultrazvučna dijagnostika na razini primarne zdravstvene zaštite može značajno doprinijeti u dijagnostičkoj procjeni i ranom liječenju bolesnika s bolestima pankreasa i hepatobilijarnog trakta koji se prezentiraju simptomima dispepsije (11). Endoskopski negativna refluksna bolest jednjaka kao uzrok dispepsije dolazi u obzir kod bolesnika koji uz dispepsiju imaju i žgaravicu sa širenjem u grlo. Prema jednoj studiji čak u oko 20 % bolesnika s nerazjašnjениm uzrokom dispepsije nalazi se pozitivan gastroezofagealni refluks (12).

## Metabolički poremećaji i dispepsija

Bolesnici koji boluju od šećerne bolesti i neovisno o nuspojavama primijenjenog lijeka, posebice metforminom, često imaju postprandijalnu nadutost, ranu sitost, mučninu i povraćanje. Dispepsija je češća u bolesnika s dijabetesom nego u nedijabetičnih bolesnika, a simptomi se mogu tumačiti u sklopu autonomne dijabetične neuropatije. Dijabetička radikulopatija torakalnih živčanih korjenova može izazvati bol u abdomenu (13). Hipotireoidizam i hiperkalcemija mogu dovesti do distresa gornjeg segmenta probavne cijevi (14).

## Srčane bolesti i dispepsija

Ishemična bolest srca ponekad dovodi do abdominalne boli u naporu te može biti ozbiljan diferencijalno dijagnostički problem. Intestinalna angina pojavljuje se u starijih bolesnika, posebice pušača, karakteristično se manifestira postprandijalnom boli te kao posljedica toga ponekad i strahom od uzimanja hrane, a pojavljuje se i gubitak tjelesne težine. U bolesnika s dokazanom koronarnom bolešću srca značajno je veća učestalost dispepsije nego u općoj populaciji. Pritom gotovo 2/3 bolesnika s dispepsijom ima i endoskopska oštećenja GD segmenta. Postojanje 3 i više simptoma dispepsije, kronična primjena niskih doza ASK, pušenje, šećerna bolest i mučnina kao simptom koji se češće javlja u bolesnika s organskom dispepsijom, prema istraživanju domaćih autora, kriteriji su koji povećavaju vjerojatnost gastroduodenalnog oštećenja te su i indikacija za endoskopiju (2). Atrijska fibrilacija često je udružena s dispepsijom (15).

### *Neuromišićne bolesti i dispepsija*

Bol u abdomenu koja je posljedica naprezanja mišića, uklještenja živaca ili miozitisa može se također interpretirati kao FD. Kod takvih stanja obično postoji lokalna palpatorna osjetljivost, a klinički pregled temelj je za postavljanje dijagnoze (9).

### *Mentalne bolesti i dispepsija*

U usporedbi s općom populacijom bolesnici s dispepsijom imaju veću razinu anksioznosti, napetosti, neprijateljskog ponašanja, hipohondrije i pesimističkog stava. Opći anksiozni poremećaj, panični poremećaj, poremećaji hranjenja mogu se manifestirati dispepsijom ili biti udruženi s dispepsijom. Stanje akutne anksioznosti u zdravim osobama i komorbidni anksiozni poremećaji utječu na gastričnu senzomotoričku funkciju, želučanu prilagodbu i usporeno pražnjenje (16,17). Bolesnici s dugotrajnim bolima u gornjem dijelu abdomena često imaju sindrom kronične boli, a ne funkcionalnu dispepsiju, a u bolesnika s multisistemskim tegobama najčešće je prisutna depresija ili somatoformni poremećaj te liječenje osnovne bolesti može dovesti do regresije simptoma dispepsije (9).

## FUNKCIONALNA DISPEPSIJA

### *Dispepsija inducirana lijekovima*

Različiti lijekovi kao što su bisfosfonati, preparati kalia, digitalis, teofilin, oralni antibiotici, posebno ampicilin i eritromicin, kortikosteroidi, preparati željeza, metformin, nesteroidni antiinflamatorični lijekovi (NSAIL) mogu dovesti do nastanka dispepsije. Izostavljanjem navedenih lijekova iz terapije ili reduciranjem doze dolazi do promptnog poboljšanja (1).

Kava i alkohol stimuliraju sekreciju kiseline te mogu tako dovesti do nastanka dispepsije, a isto tako pospešuju gastroezofagealni refluks u nekim bolesnika s dispepsijom (9).

### *Poremećaj gastroduodenalnog motiliteta*

Uloga poremećene motoričke funkcije želuca u patogenezi FD odavno je poznata. Naime, oko 50 % bolesnika s FD ima odgođeno želučano pražnjenje krute hrane, a sličan postotak ima oslabljen antralni motilitet u postprandijalnom razdoblju. Takvi poremećaji češći su u žena s dispepsijom koje u postprandijalnom razdoblju navode nadutost. Ambulantna intestinalna manometrija otkrila je da bolesnici s FD često imaju poremećaje motiliteta tipa izbijanja šiljaka te retrogradnu i nepropulzivnu III. fazu motoričke aktivnosti.

U bolesnika s FD primjenom elektrogastrografije (EGG), često se može utvrditi tahiaritmija i tahigastrija. Želučane aritmije registriraju se i u bolesnika s teškim mučninama koje su posljedica refluksne bolesti jednjaka (1).

### *Visceralna hipersenzitivnost*

Visceralna hiperalgezija, prisutna u bolesnika s FD, mogla bi biti posljedica hiperekscitabilnosti neurona stražnjih rogova kralježnične moždine. Potencijalna mjesto djelovanja senzoričke modulacije uključivala bi aferentne živčane završetke, vertebralne ganglije, kralježničnu moždinu, produljenu moždinu i korteks. Ekstraintestinalne komplikacije, kao što su bol u leđima i glavobolja, tumače se poremećajem procesuiranja informacija u središnjem živčanom sustavu (1). Poremećaj funkcije vagusa dokazan je u bolesnika s FD kao i u bolesnika s iritabilnim kolonom. U bolesnika s dispepsijom povećan je dijametar antruma što je također povezano s vagusnom funkcijom koja se indirektno procjenjuje varijabilnošću srčane frekvencije.

### *Infekcija bakterijom *Helicobacter pylori**

Ova je infekcija povezana s organskim i funkcionalnim oblikom dispepsije. Oko 50 % svjetske populacije inficirano je s *H. pylori*. Infekcija neizbjježno rezultira razvojem različitih stupnjeva gastritisa u 80-100 % osoba, među kojima će oko 80 % tijekom života biti bez znatnijih gastrointestinalnih tegoba. U oko 10 % inficiranih osoba razvit će se peptički ulkus. Prisutnost infekcije *H. pylori* (HP) i uzimanje NSAR (nesteroидni antireumatici) izrazito utječu na nastanak peptičke ulkusne bolesti (9). U oko 1 % inficiranih javlja se karcinom želuca, a u manje od 0,1 % MALT limfom. Prema različitim studijama bolesnici s infekcijom *H. pylori* u 10-godišnjem razdoblju imaju 6 puta veći rizik od nastanka nekardijalnog karcinoma želuca (9). Ova gram-negativna bakterija prisutna je u oko polovine svjetske populacije, ali je češće prisutna u stanovnika zemalja u razvoju (18). Točan mehanizam kojim ova bakterija uzrokuje FD nije jasan. Pretpostavlja se da ulogu ima upala, dismotilitet, visceralna hipersenzitivnost, promjena u lučenju kiseline (19). Eradikacija infekcije HP-om dovodi do regresije intestinalne metaplazije i kroničnoga gastritisa (9).

### *Disfunkcionalni intestinalni epitel*

U patofiziologiji FD danas se razmatra i disfunkcionalni intestinalni epitel. Istraživači tvrde da određene namirnice, toksini, infekcija i / ili drugi stresori doveđe do povećanja crijevne permeabilnosti te stimulacije imunosnog odgovora. Ove teorije mogu dovesti do novih načina liječenja FD koji se temelje na probioticima, maslinovom ulju u mediteranskoj dijeti (20).

### Modulirajuća uloge središnjega živčanog sustava

Veća učestalost mentalnih poremećaja posebice anksioznih, somatoformnih, depresivnih te poremećaja hranjenja u bolesnika s FD koji dolaze tražiti medicinsku pomoć ukazuju u prilog modulirajuće uloge središnjeg živčanog sustava.

### DIJAGNOSTIČKI PRISTUP I PROCJENA BOLESNIKA S DISPEPSIJOM U OBITELJSKOJ MEDICINI

Dijagnostička evaluacija bolesnika s dispepsijom temelji se na detaljnoj anamnezi, kliničkom pregledu, laboratorijskoj analizi krvi, dodatno ultrazvučnoj dijagnostici i testovima na HP te endoskopiji koja je uz druge specifične postupke u domeni gastroenterologije. U bolesnika s dispepsijom neophodno je procijeniti mogući učinak drugih istodobnih bolesti i lijekova koje bolesnik redovito koristi. U procjeni bolesnika bitna su tri parametra: dob, dominantni simptomi i infekcija HP. Incidencija organskih bolesti kao uzroka dispepsije raste s dobi. Najčešće se navodi dob od 50 godina kao granična za dijagnostičku i terapijsku strategiju dispepsije, a u nekim preporukama i radovima američkih autora dob iznad 55 godina (6). Bolesnici stariji od te dobi, s novonastalim dispeptičkim tegobama, moraju biti podvrgnuti endoskopiji gornjeg dijela probavnog trakta. U odnosu na simptome mogu se razlikovati tri podskupine: ulkusna slična dispepsija, neulkusna ili dismotilitetna dispepsija i refluksna dispepsija. U dispepsiji nalik ulkusnoj dominira bol u gornjem dijelu abdomena koja popušta nakon uzimanja hrane, na antacide, H<sub>2</sub>-blokatore, IPP blokatore, često se pojavljuje na prazan želudac, povremeno budi bolesnika iz sna, periodična je s remisijama i relapsima. U dismotilitetnoj dispepsiji bol nije dominantan simptom, ali nelagoda u gornjem dijelu abdomena prisutna je u svih bolesnika. Može biti kronične naravi i karakterizirana ranom sitosti, postprandijalnom nadutosti, mučninom, podrigivanjem ili povraćanjem rekurentne naravi i često je izazvana hranom. Dispepsija nalik refluksu karakterizirana je simptomima žgaravice i regurgitacije kiseline. Intenzitet simptoma nije povezan s većom učestalosti organske bolesti (21). Procjena bolesnika započinje određivanjem jesu li u bolesnika prisutni znaci alarma (u engl. literaturi znaci crvene zastavice „red flags“) koji nas mogu uputiti na težu, posebice malignu bolest (tablica 1).

**Tablica 1.**  
*Simptomi alarma u bolesnika s dispepsijom*

Simptomi alarma
1. Krvarenje iz gastrointestinalnog trakta
2. Gubitak na tjelesnoj težini (neočekivan)
3. Progresivna disfagija
4. Odinofagija, disfagija
5. Nejasna sideropenična anemija
6. Bolesnici s novootkrivenom dispepsijom u dobi iznad 50 godina
7. Familijarna sklonost karcinomu gornjeg dijela probavnog trakta
8. Učestalo povraćanje
9. Palpabilna masa ili limfadenopatija
10. Ikterus

Pojava jednog ili više simptoma alarma nalaže promptnu endoskopiju (6). Iako fizički pregled abdomena često rezultira normalnim nalazom, ponekad možemo detektirati osjetljivost epigastrija ili bolesnik tek tijekom palpacije abdomena može locirati svoju bol retrosternalno uz pogoršanje smetnji uz žgaravicu u horizontalnom položaju. Laboratorijski nalazi krvi imaju ograničenu dijagnostičku vrijednost, ali u inicijalnoj procjeni dispepsije potrebno je učiniti krvnu sliku radi eliminiranja moguće anemije te ostale biočemski pretrage sukladno podatcima iz anamneze i fizičkog pregleda. Procjena moguće infekcije s HP u dispeptičnog bolesnika daljnji je korak. Preporučljiva je i ekonomski opravdana strategija inicijalnog testiranja osoba s visokim rizikom za infekciju s HP. Rizik za infekciju uključuje prethodno poznatu infekciju, život u institucijama i lošim životnim uvjetima te aktualna infekcija u nekog člana obitelji. Preporuke su različite za različite zemlje i područja s obzirom na prevalenciju infekcije. U stanovnika zemalja u razvoju prevalencija je značajno viša nego u razvijenim zemljama Zapada (22). Za Hrvatsku, zbog visoke prevalencije HP vrijedi preporuka testiranja (22). Za dijagnostiku HP-a preporučuje učiniti izdisajni test ili određivanje antigena u stolici. Prethodno je potrebno obustaviti uzimanje inhibitora protonke pumpe (IPP) najmanje 2 tjedna jer ti lijekovi inhibiraju ureazu i daju lažno negativne rezultate. Bolesnici također trebaju biti bez antibiotika najmanje 4 tjedna. Test antigena u stolici nepouzdan je u slučajevima krvarenja iz GI trakta. Serološki test prikladan je samo za bolesnike koji nisu prethodno testirani niti liječeni zbog infekcije HP. Ostali testovi temelje se na biopsiji (ureaza test, histološki test i kultura). Ultrazvuk abdomena često se koristi u dijagnostičkoj evaluaciji dispepsije kao rutinska metoda. Pri-

mjena ultrazvučne dijagnostike u ordinaciji obiteljske medicine uz druge komplementarne dijagnostičke postupke može značajno unaprijediti procjenu i liječenje dispepsije (11). Endoskopska dijagnostika u domeni je gastroenterologa, a u novijim radovima izvještava se o integriranoj gastroenterološkoj službi i direktnom upućivanju na endoskopiju od strane obiteljskog liječnika kao obliku unaprjeđenja rane dijagnostike i liječenja uz dodatnu ekonomsku opravdanost. Takva organizacija uključuje veći stupanj integracije i koordinacije zdravstvene službe na primarnoj i sekundarnoj razini (23).

## LIJEČENJE BOLESNIKA S DISPEPSIJOM U OBITELJSKOJ MEDICINI

U bolesnika starijih od 50 godina u kojih je zbog novonastale dispepsije ili prisutnih znakova alarma promptno učinjena endoskopija, liječenje se provodi sukladno nalazu. Prema preporuci američkih autora iz 2015. godine pacijentima s dispepsijom koji su mlađi od 50 godina i bez prisutnosti alarmantnih simptoma, obično se pristupa prema jednoj od sljedećih metoda:

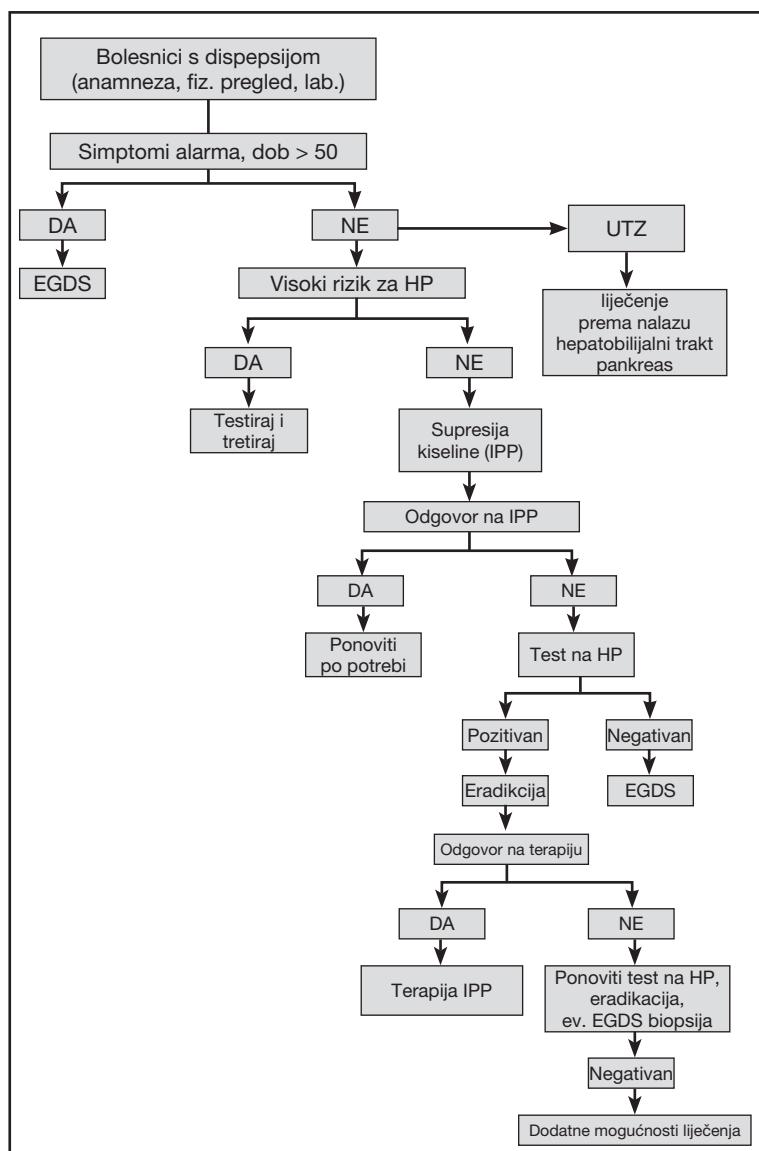
1. Metoda „*Test and treat*“ za bolesnike koji imaju rizik HP infekcije. U slučaju pozitivnog testa provodi se liječenje eradikacijom

2. Inicijalno liječenje supresijom kiseline u bolesnika bez rizika za infekciju HP.

U bolesnika niskog rizika za HP infekciju u kojih se inicijalnom supresijom ne postignu rezultati provodi se testiranje na HP. U bolesnika koji su testirani, ali su negativni također se provodi liječenje supresijom kiseline (1).

U Hrvatskoj se, sukladno preporukama koje vrijede za zemlje s prevalencijom HP iznad 20 %, u bolesnika mlađih od 50 godina bez znakova alarma preporučuje strategija „testiraj i liječi“ (engl., „*test and treat*“) (18,22). Nakon uspješne eradikacije HP ne može se očekivati redukcija simptoma u svih bolesnika zbog multiplih čimbenika u etiologiji FD. Ipak, u dijelu bolesnika eradikacija dovodi do trajnog rješenja dispeptičkih tegoba. Za liječenje dispepsije supresijom kiseline inhibitori protonске pumpe (IPP) pokazali su se učinkovitijima od H2 blokatora ili liječenja antacidima. H2 blokatori također imaju nedostatak zbog razvoja tahifilaksije unutar 2-4 tjedna te nisu pogodni za dugotrajnije liječenje (1). Bolesnici koji ne reagiraju na primjenjenu terapiju trebaju biti podvrgnuti endoskopiji. U slučaju urednog nalaza potencijalna korist je smanjena anksioznost i sigurnost bolesnika (6). Za bolesnike koji imaju pozitivan odgovor na liječenje IPP, liječenje

se nakon 4-8 tjedana može prekinuti. U slučaju ponovnog javljanja tegoba liječenje se može ponoviti pri čemu treba kontrolirati mogućnost nastanka nepoželjnih učinaka dugotrajnog liječenja IPP: sideropenije, deficita vitamina B12, hipomagnezijemije i hipokalcijemije, veća učestalost infekcija, infekcija *Clostridium difficile*, frakture, aritmije (24,25). Eradikacija HP provodi se trojnom terapijom ili četverostrukom terapijom u trajanju 10-14 dana. Izbor antibiotika obvezno je vođen razinom osjetljivosti antibiotika, a u prvom redu razinom primarne rezistencije na klaritromicin koji je različit za pojedine zemlje i područja. U Hrvatskoj zbog rezistencije koja je viša od 20 %, više se ne preporuča kombinacija s klaritromicinom. U prvoj liniji preporučuje se trojna terapija: IPP, amoksicilin i metronidazol ili sekvencijska terapija: 5 dana IPP uz amoksicilin, potom sljedećih pet dana IPP, metronidazol i klaritromicin. U drugoj liniji preporučeni su trojna terapija s levofloksacinom (IPP+amoksicilin+levofloksacin) što za sada u Hrvatskoj nije odobreno za primjenu u primarnoj zdravstvenoj zaštiti ili četverostruka terapija s bizmutom (bizmut+metronidazol+tetraciklin) što također nije za sada primjenjivo zbog nedostatka preparata bizmuta. U slučaju perzistiranja tegoba provodi se retestiranje, najranije 4-6 tjedana nakon završene terapije te se provodi druga linija eradikacije. U slučaju uspješne eradikacije i perzistiranja dispepsije neophodno je provesti endoskopiju i biopsiju. Liječenje bolesnika s dispepsijom nakon nepostignutog učinka je daljnji izazov za liječnika obiteljske medicine. U tim je situacijama potrebno inzistirati na promjenama načina jedenja (jesti polagan, male zalogaje, dobro sažvakane), vrsti hrane (primjena mediteranske dijete). Također je potrebno inzistirati na prestanku konzumiranja alkohola, cigareta, kofeina i gaziranih pića. Potrebno je ponovno revidirati listu lijekova koje bolesnik uzima te izostaviti one koji mogu uzrokovati simptome. U nekim se studijama navode pozitivni učinci nakon uzimanja ulja mente, crnog kima i probiotika (1). Istraživanja pokazuju i pozitivan učinak akupunkture (26). Za primjenu spazmolitika, antiemetika, sukralfata za sada nema dovoljno konzistentnih dokaza i provedenih studija o učinkovitosti, iako se koriste u kliničkoj praksi i u nekim bolesnika mogu biti od koristi (27). U pacijenata s refraktornom FD može se razmotriti primjena pankreasnih enzima, ali za rutinsku preporuku neophodna su daljnja istraživanja (28). Među antidepresivima navode se dokazi o učinkovitosti amitriptilina i mirtazapina ali ne i escitaloprama (29,30). U bolesnika koji postižu poboljšanje uz primjenu anksiolitika, antidepresiva te uz psihoterapiju, učinak se može protumačiti liječenjem istodobnog, prikrivenog i neprepoznatog psihološkog poremećaja (31,32). Algoritam procjene i liječenja bolesnika s dispepsijom prikazan je na sl. 1.



Sl. 1. Algoritam procjene i liječenja bolesnika s dispepsijom u obiteljskoj medicini

Liječnik obiteljske medicine ima značajnu ulogu u ranoj dijagnostičkoj procjeni bolesnika s dispepsijom, posebice u ranom detektiranju alarmantnih simptoma i upućivanju na endoskopsku gastroenterološku dijagnostiku, ali i u provođenju dijagnostike i cijelovitog liječenja bolesnika bez alarmantnih simptoma.

## ZAKLJUČAK

U inicijalnoj kliničkoj procjeni bolesnika s dispepsijom u obiteljskoj medicini ključna su tri parametra: dob bolesnika, alarmantni simptomi i moguća infekcija HP. Bolesnika starijeg od 50 godina s novonastalom dispepsijom i bolesnika s alarmantnim znacima bolesti neophodno je uputiti na endoskopski pregled. U bole-

nika mlađeg od 50 godina i bolesnika bez znakova alarma, nakon dijagnostičke evaluacije, isključivanja bolesti hepatobilijarnog trakta i pankreasa, neophodno je primijeniti metodu „testiraj i tretiraj“. Pozitivne bolesnike treba liječiti u svrhu eradikacije HP, a negativne lijekovima za supresiju kiseline. U slučaju nepostizanja poboljšanja provedenu eradikaciju treba provjeriti ponovnim testiranjem 4-6 tjedana po završetku terapije te po potrebi provesti drugu liniju liječenja. Bolesnika u kojih nije postignut terapijski učinak neophodno je uputiti na endoskopiju. U slučaju perzistiranja tegoba unatoč negativnom endoskopskom nalažu liječenje treba usmjeriti na način i vrstu ishrane, konzumaciju štetnih tvari, liječenje istodobnih psiholoških poremećaja ako su prisutni te alternativne mogućnosti i prirodne pripravke. U bolesnika s FD, a posebice u onih koji ne odgovaraju na uobičajene postupke i metode liječenja od posebnog je značenja cijelovit pristup u liječenju. Potrebno je da bolesnik ima postavljene realistične terapijske ciljeve. Posebno je bitno da bolesnik bude partner u liječenju, a redoviti posjeti i psihoterapijska potpora mogu reducirati razinu anksioznosti te ohrabriti bolesnika u liječenju prikivenog psihološkog morbiditeta kao i u njegovim nastojanjima zdravog ponašanja.

## LITERATURA

1. Malone M. Managing dyspepsia. *J Fam Pract* 2015; 64: 350-7.
2. Fabijanić D, Slavić K, Kardum D i sur. Učestalost i karakteristike dispepsije u bolesnika s koronarnom bolešću srca. *Lijec vjesn* 2010; 132: 222-7.
3. Lacy BE, Weiser KT, Kennedy AT, Crowell MD, Talley NJ. Functional dyspepsia: the economic impact to patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 170-7.
4. Lane JA, Murray LJ, Noble S i sur. Impact of Helicobacter pylori eradication on dyspepsia, health resource use, and quality of life in the Bristol helicobacter project: randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 199-204.
5. Moghimi-Dehkordi B, Vahedi M, Khoshkrood Mansoori B i sur. Economic burden of gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia: A community-based study. *Arab J Gastroenterol* 2011; 12: 86-9.

6. Shaukat A, Wang A i sur. The role of endoscopy in dyspepsia. *Gastrointest Endosc* [elektronički časopis na internetu] 2015;[6 stranica]. Dostupno na URL adresi: <http://www.giejournal.org/article/S0016-5107%2815%2902311-1/pdf>. Datum pristupa informaciji: 25. rujna 2015.
7. Carbone F, Holvoet L, Tack J. Rome III functional dyspepsia subdivision in PDS and EPS: recognizing postprandial symptoms reduces overlap. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1069-74.
8. Opačić M. Gastritis i gastropatijske podjelu i dijagnostika. 2014;[11stranica]. Dostupno na: URL adresi: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/9627/Gastritis-i-gastropatijske-podjelu-i-dijagnostika.html>. Datum pristupa informaciji: 01.listopada.2015.
9. Jurčić D, Bilić A. Racionalan pristup bolesniku s dispepsijom. *Medicus* 2006; 15: 15-23.
10. Froutan Y, Alizadeh A, Mansour-Ghanaei F i sur. Gallstone disease founded by ultrasonography in functional dyspepsia: prevalence and associated factors. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 11283-8.
11. Salihefendic N, Zildzic M, Cabric E. A new approach to the management of uninvestigated dyspepsia in primary care. *Med Arch* 2015; 69: 133-4.
12. Song HJ, Choi KD, Jung HY i sur. Endoscopic reflux esophagitis in patients with upper abdominal pain-predominant dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2217-21.
13. Osipenko MF, Zhuk EA, Medvedeva OV. Clinical characteristics of dyspepsia in patients with diabetes mellitus type 2. *Ter Arkh* 2013; 85: 43-7.
14. Ebert EC. The thyroid and the gut. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 402-6.
15. Kinoshita Y, Dibonaventura M, Rossi B, Iwamoto K, Wang EC, Briere JB. Burden of comorbidities among Japanese patients with atrial fibrillation: a case study of dyspepsia. *Clin Exp Gastroenterol* 2013; 6: 51-9.
16. Ly HG, Weltens N, Tack J, Van Oudenhove L. Acute Anxiety and Anxiety Disorders Are Associated With Impaired Gastric Accommodation in Patients With Functional Dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1584-91.
17. Santonicola A, Siniscalchi M, Capone P, Gallotta S, Ciacci C, Iovino P. Prevalence of functional dyspepsia and its subgroups in patients with eating disorders. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4379-85.
18. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA i sur. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report Gut 2012; 61: 646-64.
19. O'Morain C. Role of Helicobacter pylori in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2677-80.
20. Ianiro G, Pizzoferrato M, Franceschi F, Tarullo A, Luisi T, Gasbarrini G. Effect of an extra-virgin olive oil enriched with probiotics or antioxidants on functional dyspepsia: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 2085-90.
21. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB i sur. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA* 2006; 295: 1566-76.
22. Katičić M, Duvnjak M, Filipec Kanižaj T i sur. Hrvatski postupnik za dijagnostiku i terapiju infekcije Helicobacterom pylori. Lijec Vjesn [elektronički časopis na internetu] 2014; [17 stranica]. Dostupno na URL adresi: <http://lijecnicki-vjesnik.hzl.hr/attachments/article/661/Hrvatski%20postupnik%20za%20dijagnostiku%20i%20terapiju%20infekcije%20Helicobacterom%20pylori.pdf>. Datum pristupa informaciji: 25.rujna 2015.
23. Niv Y, Dickman R, Levi Z. Establishing an integrated gastroenterology service between a medical center and the community. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2152-8.
24. Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, Drenth JP. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 405-13.
25. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011; 124: 519-26.
26. Lima FA, Ferreira LE, Pace FH. Acupuncture effectiveness as a complementary therapy in functional dyspepsia patients. *Arq Gastroenterol* 2013; 50: 202-7.
27. Loyd RA, McClellan DA. Update on the evaluation and management of functional dyspepsia. *Am Fam Physician* 2011; 83: 547-52.
28. Scott GN. Can pancreatic enzymes be used to treat indigestion? *Medscape Pharmacists*. 2014;[3 stranice]. Dostupno na URL adresi :<http://www.medscape.com/viewarticle/821278>. Datum pristupa informaciji :20.listopada 2015.
29. Talley NJ, Locke GR, Saito YA. Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized Controlled Study. *Gastroenterology* 2015; 149: 340-9.
30. Vanheel H, Tack J. Therapeutic options for functional dyspepsia. *Dig Dis* 2014; 32: 230-4.
31. Pinto-Sanchez MI, Ford AC, Avila CA. Anxiety and Depression Increase in a Stepwise Manner in Parallel With Multiple FGIDs and Symptom Severity and Frequency. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1038-48.
32. Faramarzi M, Azadfallah P, Book HE, Tabatabaei KR, Taheri H, Shokri-Shirvani J. A randomized controlled trial of brief psychoanalytic psychotherapy in patients with functional dyspepsia. *Asian J Psychiatry* 2013; 6: 228-34.

## S U M M A R Y

### APPROACH TO A PATIENT WITH DYSPEPSIA IN FAMILY MEDICINE PRACTICE

I. DIMINIĆ-LISICA, B. BERGMAN MARKOVIĆ<sup>1</sup>, L. BUKMIR, N. BAŠIĆ MARKOVIĆ<sup>2</sup>,  
N. RADOŠEVIĆ QUADRANTI<sup>3</sup> and I. LISICA<sup>3</sup>

*University of Rijeka School of Medicine, Department of Family Medicine, Rijeka, <sup>1</sup>University of Zagreb School of Medicine, Department of Family Medicine, Zagreb, <sup>2</sup>Nina Bašić Marković Family Medicine Office, Rijeka and*

*<sup>3</sup>Health Center of Primorje Gorski Kotar County, Rijeka, Croatia*

Dyspepsia is a common symptom among patients in family medicine practice. The prevalence in adult population is about 40%. Two-thirds of patients have functional dyspepsia. Clinical assessment, diagnostic procedures and treatment of patients depend on the age, symptoms and *Helicobacter pylori* infection. In patients with dyspepsia, it is necessary to assess the potential impact of other concurrent diseases and medications that the patient regularly uses. Prompt or early endoscopy is recommended in patients with newly detected dyspepsia older than 50 and presenting with alarming symptoms. In persons younger than 50, the recommended strategy is 'test and treat'. In some patients, treatment is carried out by acid suppression. In patients failing to achieve success in treatment, further endoscopic diagnosis is indicated. Ultrasound diagnostics in primary care can significantly contribute to diagnostic evaluation and early treatment in patients with hepatobiliary and pancreas diseases presenting with symptoms of dyspepsia. Treatment of concurrent mental disorders can improve the symptoms of dyspepsia. Treatment of patients who do not respond to the recommended treatment strategies is a challenge for family physicians. Regular visits and psychotherapeutic support in these patients can reduce the level of anxiety and encourage the patient for treatment of psychological morbidity, as well as his efforts in healthy behavior.

**Key words:** dyspepsia, family medicine, diagnostic evaluation, treatment

## GASTROEZOFAGELNA REFLUKSNA BOLEST - BOLEST S MNOGO LICA

NINA BAŠIĆ MARKOVIĆ, ROBERTA MARKOVIĆ<sup>1</sup>, INES DIMINIĆ-LISICA<sup>1</sup>  
i NIVES RADOŠEVIĆ QUADRANTI<sup>2</sup>

*Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, <sup>1</sup>Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet i <sup>2</sup>Primorsko-goranska županija, Zavod za javno zdravstvo, Rijeka, Hrvatska*

Refluks želučanog sadržaja u jednjak fiziološki je fenomen koji se povremeno događaja kod ljudi i to najčešće nakon obroka. Gastroezofagelna refluksna bolest (GERB) je stanje koje nastaje kada količina želučanog sadržaja nadmašuje njegovu fiziološku eliminaciju iz jednjaka i uzrokuje tegobe s pridruženim oštećenjem sluznice jednaka ili bez tog oštećenja te uzrokuje zabrinjavajuće simptome. Simptomi se smatraju zabrinjavajućima ako remete bolesnikovo opće stanje i razlog su posjete liječniku. Prevalencija GERB-a u zapadnom svijetu iznosi 10-20 %, a temelji se na procjeni pojavnosti žgaravice kao vodećeg simptoma. Dominantni simptomi su žgaravica i regurgitacija osobito nakon konzumacije obilnog i masnog obroka i visoko su specifični za GERB. Ekstrazofagealna refluksna bolest (EERB) je široki spektar pojavnosti različitih simptoma povezanih s gornjim i donjim dijelom respiratornog sistema kao što su kašalj, laringitis, astma, kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB), promuklost, sinusitis - postnazalni drip (kapajući) sindrom, upala srednjeg uha, rekurentna pneumonija i karcinom larinka. U diferencijalnoj dijagnostici refluksa koriste se sljedeći testovi: ezofagogastroduodenoskopija, laringoskopija i 24-satni pH monitoring. Inicijalna empirijska terapija inhibitorom protonskih pumpa provodi se dva put/dan u trajanju od 1 do 2 mjeseca.

**Ključne riječi:** gastroezofagelna refluksna bolest, ekstrazofagealna refluksna bolest, inhibitori protonskih pumpa

**Adresa za dopisivanje:** Dr. sc. Nina Bašić-Marković, dr. med.  
Specijalistička ordinacija obiteljske medicine  
Srdoči 65d  
51 000 Rijeka, Hrvatska  
E-pošta: nina.basic@hi.t-com.hr

### UVOD

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) jedna je od najučestalijih gastrointestinalnih smetnji u zapadnom svijetu. S obzirom na učestalost smetnji postojele su brojne smjernice koje su se donekle razlikovale. Stoga se u Montrealu sastala skupina od 44 stručnjaka iz 18 država te su postavljena definicija i smjernice za postupanje u slučaju GERB-a (1).

Prema važećem konsenzusu iz Montreala, gastroezofagealna refluksna bolest definira se kao patološko stanje uzrokovano povratom gastrointestinalnog sadržaja u jednjak i dišne puteve s različitim prezentacijama simptoma i znakova ove bolesti, a uzrokuje neugodne simptome kod bolesnika. Simptomi i znakovi GERB-a mogu biti različite jačine i nisu nužno uvijek proporcionalni oštećenju jednjaka. Nažalost, GERB je kronična bolest koja može uzrokovati teške komplikacije sve do nastanka karcinoma jednjaka. Dominantni simptomi su žgaravica i regurgitacija osobito nakon konzu-

macije obilnog i masnog obroka i visoko su specifični za GERB. Ekstrazofagealnu refluksnu bolest čini široki spektar pojavnosti različitih simptoma povezanih s gornjim i donjim dijelom respiratornog sistema kao što su kašalj, laringitis, astma, kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB), promuklost, sinusitis - postnazalni drip (kapajući) sindrom, upala srednjeg uha, rekurentna pneumonija i karcinom larinka (2).

### EPIDEMIOLOGIJA

Prevalencija GERB-a u zapadnom svijetu iznosi 10-20 %, a temelji se na procjeni pojavnosti žgaravice kao vodećeg simptoma. Međutim, većina bolesnika ovaj simptom kontrolira primjenom bez-receptnih pripravaka (*over-the-counter*, OTC) i bez konzultacije s liječnikom, te samim time postoji mogućnost da je prevalencija i veća od navedene te se navodi da prevalencija iznosi i do 40 % (1,3). GERB je kronična bolest

koja ometa kvalitetu svakodnevnog života bolesnika i smatra se da dvije trećine bolesnika ima smetnje uzrokovane GERB-om i 10 godina nakon postavljanja inicijalne dijagnoze. Studija koja je unatrag 20 godina pratila prevalenciju smetnji gornjeg gastroenteralnog sustava pomoću endoskopije potvrdila je da su prisutnost hijatalne hernije te insuficijencije donjeg ezofagealnog sfinktera u porastu kao i GERB-a, dok je pojavnost peptičkog ulkusa u padu. Smatra se da je uzrok tome učestalija eradicacija bakterije *Helicobacter pylori*, a i činjenica da bolesnici koji dugoročno uzimaju nesteroidne antireumatike često protektivno u terapiji imaju i inhibitore protonske pumpe (4).

## PATOFIJOLOGIJA

Refluksna bolest je kompleksna, a njezina fiziologija i patogeneza nisu još uvijek sasvim poznate. Ipak, poremećaj u jednom od sljedećih fizioloških procesa dovodi do GERB-a: motilitet jednjaka, funkcija donjeg ezofagealnog sfinktera te motilitet i pražnjenje želuca.

Donji sfinkter jednaka ima vlastite epizode prolaznih relaksacija koje nastaju bez prethodne kontrakcije farinks i peristaltike jednaka. Stoga je povrat želučanog sadržaja u jednjak fiziološki fenomen, a broj i duljina tih vlastitih relaksacija donjem sfinkteru jednaka dovodi se u vezu s GERB-om (5).

## SIMPTOMI

Značajno specifični simptomi za GERB su žgaravica i regurgitacija osobito nakon konzumacije obilnog i masnog obroka. Tipično, simptomi su karakterizirani osjećajem pečenja lokaliziranog u retrosternalnom području i obično su vezani uz položaj tijela, a ponekad su povezani s regurgitacijom i hipersalivacijom. Simptomi mogu popuštati nakon uzimanja antacida ili inhibitora protonske pumpe. Žgaravicu treba razlučiti od dispepsije koja je karakterizirana postprandijalnim poremećajem, ali u trbuhi, a ne u prsimi. U bolesnika se mogu pojaviti raznoliki simptomi koji mogu biti vrlo specifični za GERB ili mogu ukazivati na komplikacije GERB-a. Mogu se javiti i alarmantni simptomi koji zahtijevaju hitnu dijagnostičku obradu ili hitno zbrinjavanje bolesnika. Simptomi GERB-a prikazani su u tablici 1.

**Tablica 1.**  
*Simptomi GERB-a*

<i>Karakteristični simptomi</i>	žgaravica, regurgitacija, disfagija (otežano gutanje)
<i>Nekarakteristični simptomi</i>	hipersalivacija, mučnina, odinofagija (bolno gutanje)
<i>Ekstraezofagealni simptomi</i>	astma, nekardijalna prsna bol, kronični kašalj, laringitis, plitki dah, respiratorne smetnje, osjećaj knedle u grlu, bolesti zuba
<i>Simptomi i znaci koji koji ukazuju na komplikacije</i>	abdominalna bol, anemija, krvarenje, gubitak težine
<i>Alarmantni simptomi</i>	disfagija, odinofagija, gubitak težine, hematemeha, crna ili krvava stolica, bol u prsimi, gušenje

Ekstraezofagealna refluksna bolest (EERB) je široki spektar pojavnosti različitih simptoma povezanih s gornjim i donjim dijelom respiratornog sistema kao što su kašalj, laringitis, astma, kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB), promuklost, sinusitis - postnazalni drip (kapajući) sindrom, upala srednjeg uha, rekurentna pneumonija i karcinom larinsa. Dva su moguća mehanizma nastanka ekstraezofagealnih simptoma: direktno (aspiracija) ili indirektno (vagalno posredovano) (2,6).

**Tablica 2.**  
*Dijagnostički testovi i korisnost testova za GERB (3)*

Dijagnostički test	Indikacija	Stupanj dokaza	Preporuka
IPP test	klasični simptomi, bez zabrinjavajućih znakova	metaanaliza	negativni rezultat ne isključuje GERB
Rdg kontrastna pretraga barijem	nije za dijagnozu GERB-a, koristi se za evaluaciju disfagije	Case-control	ne koristi se osim u slučaju evaluacije komplikacija (strikture, prstenovi)
Endoskopija	alarmantni simptomi, probir visokorizičnih pacijenata i u slučaju prsne boli	randomizirani kontrolirani slučajevi	uzeti u obzir ranije kod starijih, rizičnih za Barretov jednjak, nekardijalne boli u prsimi i one koji ne reagiraju na IPP
Biopsija jednjaka	isključivanje drugih stanja osim GERB-a kao uzroka simptoma	Case control	nije indikacija za dijagnozu GERB-a
Manometrija jednjaka	preoperacijska evaluacija	opervacija	preoperacijsko isključivanje ahalazije ili sklerodermije
Ambulantni 24-satni monitoring refluksa	preoperacijski za ne-erozivni GERB, refraktarni simptomi GERB-a i kad je dijagnoza GERB-a upitna	opervacija	simptomi koji koreliraju s refluksom, zabilježavanje abnormalne izloženosti kiselini i učestalost refluksa

## POVEZANOST S DRUGIM SUSTAVIMA

### 1. Konični kašalj

Tri su najčešća uzroka kod osoba koje kronično kašaju (konični kašalj definira se kao onaj koji traje dulje od 8 tjedana), imaju urednu rendgensku sliku pluća i ne uzimaju ACE inhibitore, a to su: postnazalni drip sindrom, astma i gastroezofagealni refluks (GER). Potvrđivanje povezanosti kašlja s GER-om izazov je s obzirom da pacijenti u 75 % slučajeva nemaju karakteristične znakove refluksa kao što su žgaravica i regurgitacija. U ovim slučajevima pacijenti opisuju kašalj koji se pojavljuje tijekom dana, u uspravnom položaju, za vrijeme govoru, kad ustaju iz kreveta ili za vrijeme objeda. U većine tih pacijenata ezofagogastroduodenalna endoskopija (EFGD) je uredna, a 24-satni ezofagealni pH monitoring ima specifičnost testiranja od svega 63 %. Stoga se preporuča empirijska terapija za dijagnostiku i liječenje ovih smetnji s inhibitorima protonskog pumpa (IPP) koja je uspješna u 79 % slučajeva. Istraživanja su pokazala da je razdoblje individualno i iznosi od 4 do 16 tjedana te da su isti rezultati u slučajevima jednodnevne terapije ili terapije koja se uzima 2 put/dan. Ako i nakon tog razdoblja ne dolazi do smanjivanja tegoba treba razmisliti o mehaničkom defektu kao što je hijatalna hernija ili o drugim plućnim bolestima (2,7,8).

### 2. Laringofaringealni refluks

Laringofaringealni refluks (LPR) događa se kada želučani sadržaj prolazi kroz gornji sfinkter jednjaka i uzrokuje simptome kao što su promuklost, disfonija, bol u grlu, kašalj, ekscesivno pročišćavanje grla, obilni sluzavi iskašljaj i globus (osjećaj 'knedla' ili zapelog zalogaja u grlu). Ovi simptomi su nespecifični i prisutni su i kod pacijenata s postnazalnim drip sindromom ili u slučaju izlaganja alergenima i irritansima kao što je duhanski dim. 24-satni pH monitoring i laringoskopija su dva testa za dijagnozu refluksa povezanih s laringealnim simptomima. Laringoskopija je najčešći dijagnostički test, ali specifičnost nije obećavajuća. Od svih znakova laringealne iritacije, jedino abnormalnosti stražnjeg faringealnog zida, koje uključuju eritem, edem i isprekidanost kontinuiteta sluznice, imaju statistički značajnu prevalenciju u pacijenata s refluksom. Pacijenti sa suspektnim LPR bez alarmantnih simptoma i znakova inicijalno se liječe empirijski IPP-ovima u trajanju od 1 do 2 mjeseca. Ako se simptomi poboljšavaju, terapija se produžuje do 6 mjeseci da bi se postiglo potpuno zacjeljivanje laringealnog tkiva. Uzrok pojavljivanja refluksa razlikuje se od GER-a. LPR se obično događa danju u uspravnom položaju, za razliku od GER-a koji se javlja u horizontalnom položaju, noću ili tijekom sna.

Također, pacijenti su različitog tjelesnog tipa (9). Postoje istraživanja koja upućuju na povezanost preti-

losti i GERB-a. Značajno veći postotak ezofagealnog refluksa prisutan je u pretilih pacijenata u odnosu na one koji nisu pretili. Autori su zaključili da je GERB povezan s povećanim BMI i pretilošću, iako to nije primjenjivo na pacijente s faringealnim refluksom (10-12).

### 3. Astma i KOPB

Astma je u snažnoj korelaciji s refluksom te su to stanja koja induciraju jedna drugo. GER može inducirati astmu indirektno putem vagusa ili direktno mikroaspiracijskim mehanizmom. S druge strane, astma potiče refluks na nekoliko načina (2). Egzacerbacija astme rezultira negativnim intratorakalnim tlakom koji potiče refluks ili lijekovi koji se koriste u liječenju astme, kao što su teofilin, beta-agonisti i kortikosteroidi, mogu oslabiti donji sfinkter jednjaka. Kod astmatičara kojima se simptomi pogoršavaju poslije obroka ili kod onih koji nemaju poboljšanje na uobičajenu terapiju treba pomisliti na GER. Pacijenti koji imaju žgaravicu i regurgitaciju prije pojave simptoma astme vrlo vjerojatno imaju astmu induciranu refluksom. Recentne preporuke u pacijenata s astmom slične su onima kao kod smetnji kašla i laringitisa te se preporuča inicijalna empirijska terapija IPP-om 2 put/dan u trajanju 2-3 mjeseca (13,14).

GERB je jedan od najčešćih komorbiditeta i faktora povezanih s egzacerbacijama u pacijenata koji boluju od KOPB-a. Lijekovi za KOPB, osim inhalatornih antikolinergika, povezani su s povećanim rizikom nastanka GERB-a. Gastroezofagealni refluks (GER) može povisiti bronhalnu reaktivnost i mikroaspiraciju. Abnormalni GER je zasigurno povezan s plućnim bolestima. Laringofaringealna osjetljivost je važna u prevenciji plućne aspiracije. Pacijenti s kašljem i GERB-om imaju značajno sniženu laringofaringealnu osjetljivost na stimulanse iz zraka u usporedbi sa zdravom populacijom. Pacijenti koji boluju od KOPB-a imaju ravnu diafragmu i povećan intraabdominalni i negativni intratorakalni tlak što može pogoršati GER. Kao i kod astme, lijekovi kao što su teofilin i inhalatori beta-2-agonisti mogu smanjiti pritisak donjeg sfinktera jednjaka te tako olakšati GER. Stoga, mnoge su studije pokazale da je GERB češći u pacijenata s KOPB-om, nego u onih koji ne bolju. Također, povećana učestalost egzacerbacija u pacijenata s KOPB-om može se povezati s prisutnošću GERB-a.

### 4. Aritmije i nekardijalna bol

Često se bolesnici s GERB-om, zbog pečenja ili stiskanja iza prsne kosti, javljaju kardiologu. Razlikovanje srčanih bolova od onih u jednjaku može biti teško, jer ih uzrokuju tjelesni napor i emocionalni stres. U tim slučajevima kardiološka obrada obično ne upućuje na ko-

ronarnu bolest. Te promjene se nazivaju nekardijalnom boli u prsim (15). Bol je postprandijalna, traje satima, retrosternalna, bez širenja, popušta nakon uzimanja antacida i može uzrokovati smetnje spavanja. Poremećaji motiliteta jednjaka, kao što je difuzni spazam jednjaka, mogu uzrokovati nekardijalnu prsnu bol. Diferencijalna dijagnostika angine pektoris i nekardijalne prsne boli može biti teška jer GER i koronarna arterijska bolest mogu koegzistirati. Refluks može biti pogoršan tjelevoježbom i uzrokovati nekardijalnu prsnu bol. Lijekovi kao što su nitroglicerin i blokatori kalcijskih kanala, koji se koriste za smanjivanje simptoma angine pektoris, također mogu smanjiti i simptome ezofagealnog spazma. No, u isto vrijeme mogu opustiti donji sfinkter jednjaka i uzrokovati refluks. Najčešći uzrok nekardijalne prsne boli je GERB te je nekoliko testova za dijagnostiku (2). 24-satni pH monitoring nije pouzdan, njime se može dokazati postojanje refluksa, ali ne i povezanost epizoda prsne boli s refluksom.

Najčešći faktori rizika za atrijsku fibrilaciju i GERB su pretilost i starenje. Također, atrijska fibrilacija i GERB povezani su s ostalom patologijom, poput apneje u snu i šećerne bolesti. U većine pacijenata s atrijskom fibrilacijom prisutna je patologija poput hipertenzije, pretilosti i šećerne bolesti, što su sve faktori koji su doveli do remodelacije lijevog atrija (16).

Simpato-vagalna neravnoteža jedan je od temeljnih mehanizama koji povezuje AF i GERB. Iako i simpatikus i parasimpatikus imaju ulogu u AF, kolinergična komponenta čini se da je važnija u inicijaciji AF. Električna stimulacija ganglijskog spleta u lijevom atriju (smještenog u stražnjem zidu lijevog atrija, blizu jednjaka) ili autonomnih živčanih završetaka s retrogradnom aktivacijom ganglija inducira spontano ispaljivanje impulsa iz plućnih vena te dovodi do AF.

Tijekom radiofrekventne ablaciјe ovi pacijenti mogu imati pozitivan vagalni odgovor. GER bi mogao biti jedini okidač paroksizmalne AF.

Manje je poznato da osim što GERB može biti okidač za AF, AF može odrediti učestalost GERB-a. Govori se o tome da uvećani i fibrilirajući lijevi atrij može komprimirati ili iritirati susjedni donji dio jednjaka (17).

Još jedna hipoteza je da GER može smanjiti koronarni protok u pacijenata s ishemijskom bolesti srca uzrokujući kroničnu atrijsku ishemiju, što može biti okidač za AF.

##### 5. Šećerna bolest

Patogeneza gastrointestinalnih simptoma u šećernoj bolesti (DM) često se povezuje s neurološkim nedostatcima, posebice s autonomnom neuropatijom, međutim nije još u potpunosti razjašnjena. Ezofagealna

disfunkcija pojavljuje se često u pacijenata s dijabetičnom autonomnom neuropatijom, a prolazak sadržaja kroz jednjak kasni u 35 % pacijenata.

Pacijenti s DM pate od brojnih komplikacija među kojima je česta ezofagealna disfunkcija. Uključujući smanjenu amplitudu ezofagealnih kontrakcija, smanjen broj peristaltičkih valova, smanjenu brzinu peristaltike, smanjen pritisak donjeg sfinktera jednjaka i abnormalni GER. GER, osim što utječena kvalitetu života, također povećava rizik od nastanka adenokarcinoma jednjaka. Glavni mehanizam nastanka GERB-a je relaksacija donjeg sfinktera jednjaka. Klasične studije pokazale su da su prekomjerna tjelesna masa i pretilost važni neovisni čimbenici rizika za nastanak GERB-a. Govori se da pretilost uzrokuje GERB zbog mnogih faktora, kao što su povećani gradijent gastroezofagealnog sfinktera, incidencija hijatalne hernije i povećani intraabdominalni tlak. Neki pacijenti s DM, pogotovo s DM tip 2, su pretili. Studije su pokazale da je šećerna bolest značajan rizični faktor u nastanku GERB-a i ezofagitisa (18).

##### 6. Erozija zubi

Dentalna erozija označava gubitak Zubne supstancije uzrokovane kemijskim procesom bez prisustva bakterija. Ponavljajuća i prolongirana izloženost kiselini vodi ne samo do oštećenja cakline već i do pojačane osjetljivosti i moguće frakture zuba. Osim navedenog, stupanj oštećenja zuba uzrokovani GERB-om ovisan je i o kvaliteti i kvantiteti sline. Primjena preventivnih mjer u ovim slučajevima može smanjiti oštećenje zuba, a one su npr. isprati usta vodom, izbjegavanje pranja zubi odmah nakon osjećaja kiseline u ustima, pogotovo ne sa snažnom abrazivnom zubnom pastom, izbjegavati konzumaciju gaziranih pića, uporabu žvakačih guma sa ksilitolom za stimulaciju proizvodnje sline (19).

##### 7. Sindrom nadražajnog crijeva

GERB, funkcionalna dispepsija i iritabilni kolon su česta stanja u populaciji, a česta su i njihova preklapanja. Dijagnosticirajući pacijente s ovim stanjima, liječnici bi trebali imati na umu da pacijent može patiti od više takvih poremećaja. Studije su pokazale da je preklapanje ovisno o sljedećim patofiziološkim mehanizmima: visceralna hipersenzitivnost, poremećaji motiliteta i centralni neuralni mehanizmi. U osoba koje imaju IBS terapija IPP-om često nije dovoljno uspješna, što je značajno za pacijenta, kao i za liječnika (20,21).

##### 8. Poremećaj sna

Istraživanja povezana s pojavom simptoma GERB-a tijekom noći kod pacijenata koji su imali djelomični

terapijski odgovor na IPP pokazala su da je tijekom noći zastupljenja regurgitacija u odnosu na žgaravici (22). Dokazano je da je GERB kod 46 % ispitanika utjecao na kvalitetu sna te je u 41 % uzrokovao buđenje i pokušaj smirivanja simptoma. Isto tako u više od 53 % slučajeva sutradan su pacijenti primjenjivali dijetetske mjere (23).

Podizanje uzglavlja kreveta za 20 cm u svega 6 dana u 63 % pacijenata smanjuje noćne tegobe GERB-a (24).

#### 9. Anksioznost

Gastroenterološka istraživanja kao i psihijatrijske kliničke studije ukazuju na povezanost GERB-a i mentalnog zdravlja. Dokazano je da je kod osoba koje boluju od GERB-a povećana incidencija depresije, anksioznosti, neuroticizma i psihološkog distresa. Nekoliko je mogućih objašnjenja tih povezanosti. Kamolz i Velonovich smatraju da je uzrok u promjenama motiliteta jednjaka i odgovoru donjeg ezofagelnog sfinktera na stresore. Istraživanje provedeno u skupini žena ukazalo je da viscerálna hipersenzitivnost često objašnjava preklapanje između pojavnosti žgaravice i sindroma nadražajnog crijeva (25,26).

Iako se malo zna o morfološkoj organizaciji serotonergičnih neurona u jednjaku, laboratorijska i klinička istraživanja su pokazala da serotonin, povezan s depresijom i anksioznosti, ima važnu ulogu u pokretljivosti jednjaka. Postoji vjerojatnost da prisustvo GERB-a potiče osjećaj depresivnosti ili anksioznosti ili da postoji skupina pacijenata koji su osjetljiviji na ove promjene raspoloženja. Ipak, ne postoje ni endoskopski dokazi koji bi ukazali koji su čimbenici refluksa značajno povezani s mentalnim bolestima.

Istraživanja su pokazala da su psihološka simptomatologija, poremećaji volje i anksiozni poremećaji u pozitivnoj korelaciji sa simptomima povezanim s GERB-om, međutim, potrebna su daljnja detaljnija istraživanja. U međuvremenu, holistički pristup u terapiji ovih stanja trebao bi poboljšati simptome i pokazati se financijski korisnim. S druge strane, studije su pokazale da su lijekovi koji se koriste u terapiji depresije i anksioznosti, kao što su trazodon i citalopram, učinkoviti i u ublažavanju ezofagealnih simptoma. Stoga, prepoznavanje čestog komorbiditeta GERB-a i poremećaja volje i anksioznih poremećaja moglo bi dovesti do olakšanja u izboru prave terapije (27).

#### LIJEČENJE BOLESNIKA KOJI BOLUJU OD GERB-a

Promjene načina življenja, odnosno navika i prehrane nisu ključni u terapiji GERB-a, ali su neizostavne (28). Savjetuje se ove nefarmakološke mjere:

1. smanjenje tjelesne težine,
2. prestanak konzumacije alkohola, gaziranih pića, kave i pušenje cigareta,
3. izbjegavanje uske odjeće,
4. izbjegavanje objeda 2-3 sata prije spavanja te spavanje s uzdignutim uzglavljem,
5. umjerena tjelovježba djeluje preventivno, ali pojačani fizički naporci nisu preporučljivi,
6. oprez s lijekovima koji smanjuju tlak donjeg ezo-fagealnog sfinktera (npr, diazepam, nifedipin, verapamil, teofilin i slični lijekovi) ili mogu oštetiti jednjak (acetilsalicilna kiselina i nesteroidni anti-reumatici),
7. uzimanje hrane s malo masti i manji obroci,
8. izbjegavanje hrane koja izaziva žgaravicu (vino, kisela hrana, čokolada, citrusi, kava, jaki čajevi, krastavci, rajčice, luk) (2,29,30).

#### FARMAKOLOŠKE MJERE UKLJUČUJU:

1. terapija IPP-om u trajanju od 8 tjedana. Premda nema značajnih razlika u djelovanju IPP-a (visoka preporuka, visoki stupanj dokaza) smatra se da je omeprazol kao brzo oslobađajući IPP učinkovitiji u kontroli noćne promjene pH želuca, osobito u prva četri sata sna. Jedna studija je potvrdila značajnu učinkovitost lansoprazola u kontroli ezo-fagealnog pH i to u uzimanju terapije u bilo koje doba dana i neovisno o obroku (3,31);
2. najbolje je uzimanje jednom/dan, a u slučaju slabog terapijskog odgovora preporuka je uzeti IPP dva put/dan;
3. uzimanje IPP-a 30-60 minuta prije doručka je najbolji način za regulaciju pH želuca;
4. održavajuća terapija IPP-om preporuka je za osobe kod kojih se simptomi GERB-a ponovno pojavljuju nakon prekida s terapijom, a uzima se najmanja doza IPP-a;

5. terapija H<sub>2</sub> antagonistima (ranitidin, famotidin, cimetidin) preporuča se kao održavajuća opcija kod osoba bez erozivnih promjena, osobito ako uz uzimanje navedene terapije imaju olakšanje simptoma žgaravice. Kod dijela pacijenata uz dnevnu dozu IPP-a preporuča se dodatak večernje doze H<sub>2</sub> antagonistom (3,32,33).

## ZAKLJUČAK

Prevalencija GERB-a u općoj populaciji iznosi 10-20 %, a tipični simptomi su žgaravica i regurgitacija. Međutim, u nekim slučajevima tipični simptomi nisu naglašeni već dominiraju ekstraezofagealne manifestacije refluksne bolesti. Široki je spektar kojim se prezentiraju ekstraezofagealne manifestacije GERB-a, a najčešći su kašalj, astma i kronični laringitis. Uobičajeni dijagnostički testovi kao što su ezofagogastroskopija, 24-satni pH monitoring imaju manju specifičnost i senzitivnost za dokazivanje GERB-a, dok za razliku od njih pouzdanim se pokazala empirijska primjena inhibitora protonskih pumpa.

## LITERATURA

1. Sawaya RA, Macgill A, Parkman HP, Friedenberg FK. Use of the Montreal Global Definition as an Assessment of Quality of Life in Reflux Disease. *Dis Esophagus* 2012; 25: 477-83.
2. Yuksel ES, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis, chest pain. *Swiss Med Wkly* 2012; 142. doi:10.4414/smwm.2012.13544.
3. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-28.
4. Loffeld RJLF, Liberov B, Dekkers PED. The changing prevalence of upper gastrointestinal endoscopic diagnoses: a single-centre study. *Neth J Med* 2012; 70: 222-6.
5. Kahrilas PJ, Smith JA, Discippling PV. A Causal Relationship Between Cough and gastroesophageal reflux disease (GERD) Has Been Established: a Pro/Con debate. *Lung* 2014; 192: 39-46.
6. Altomare A, Guarino MPL, Cocca S, Emerenziani S, Cicala M. Gastroesophageal reflux disease: Update on inflammation and symptom perception. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6523-8.
7. Kim J, Lee JH, Kim Y i sur. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 51.
8. Vela MF, Kramer JR, Richardson PA, Dodge R, El-Serag H. Poor Sleep Quality and Obstructive Sleep Apnea in Patients with GERD and Barrett's Esophagus. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 346-52.
9. Lim CH, Choi MG, Baeg MK i sur. Symptom Characteristics and Psychosomatic Profiles in Different Spectrum of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver* 2014; 8: 165-9.
10. Tan BK, Chandra RK, Pollak J i sur. Incidence and associated pre-morbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1350-60.
11. Yilmaz T, Bajin MD, Gunaydin RO, Ozer S, Sozen T. Laryngopharyngeal reflux and *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8964-70.
12. Saruc M, Aksoy EA, Vardereli E i sur. Risk factors for laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269: 1189-94.
13. McCallister JW, Parsons JP, Mastronarde JG. The relationship between gastroesophageal reflux and asthma: an update. *Ther Adv Respir Dis* 2011; 5: 143-50.
14. Simpson JL, Baines KJ, Ryan N, Gibson PG. Neutrophilic asthma is characterised by increased rhinosinusitis with sleep disturbance and GERD. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2014; 32: 66-74.
15. Floria M, Drug VL. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: From the cardiologist perspective. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3154-56.
16. Roman C, des Varannes B, Muresan L, Picos A, Dumitrescu DL. Atrial fibrillation in patients with gastroesophageal reflux disease: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9592-9.
17. Velagapudi P, Turagam MK, Leal MA, Kocheril AG. Atrial fibrillation and acid reflux disease. *Clin Cardiol* 2012; 35: 180-6. doi: 10.1002/clc.21969.
18. Sun XM, Tan JC, Zhu Y, Lin L. Association between diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3085-92.
19. Dundar A, Sengun A. Dental approach to erosive tooth wear in gastroesophageal reflux disease. *Afr Health Sci* 2014; 14: 481-6.
20. Rasmussen S, Jensen TH, Henriksen SL i sur. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 162-9. doi: 10.3109/00365521.2014.983157.
21. de Bartoli N, Martinucci I, Bellini M i sur. Overlap of functional heartburn and gastroesophageal reflux disease with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5787-97.
22. Ryden A, Martin M, Halling K, Niklasson A. Nighttime symptoms and their impact on sleep in patients with gastroesophageal reflux disease who have a partial response to proton pump inhibitors: a qualitative patient interview study. *Patient* 2013; 6: 307-14. doi: 10.1007/s40271-013-0024-1.
23. Khan BA, Sodhi JS, Zargar SA i sur. Effect of bed head elevation during sleep in symptomatic patients of nocturnal gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1078-82.

24. Moayyedi P, Hunt R, Armstrong D, Lei Y, Bukoski M, White R. The impact of intensifying acid suppression on sleep disturbance related to gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 730-7.
25. Sanna L, Stuart AL, Berk M, Pasco JA, Giraldi P, Williams LJ. Gastro oesophageal reflux disease (GORD)-related symptoms and its association with mood and anxiety disorders and psychological symptomatology: a population-based study in women. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 194.
26. Kamolz T, Velanovich V. Psychological and emotional aspects of gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 2002; 15: 199-203. doi: 10.1046/j.1442-2050.2002.00261.
27. Dorval E, Rey JF, Soufflet C, Halling K, Barthelemy P. Perspectives on gastroesophageal reflux disease in primary care: the REFLEX study of patient-physician agreement. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 25.
28. Ponce J, Garringues V, Agreus L i sur. Structered managment stategy based on the Gastro-oesophageal Reflux Disease (GERD) Questionnaire (GerdQ) vs. usual primary care for GERD: pooled analysis of five cluster-randomised European studies. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 897-905.
29. Dibley LB, MPhil RN, Norton C, Jones R. Non-pharmacological intervention for gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Br J Gen Pract* 2010; 60: e459-e465.
30. Malnick SDH, Melzer E, Attali M, Duek G, Yahav J. *Helicobacter pylori*: Friend or foe? *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 8979-85.
31. Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC i sur. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprasole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation-results from two randomized controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 731-41.
32. Ferreira CT, de Carvalho E, Sdepanian VL, de Moraes MB, Viera MC, Silva VR. Gastroesophageal reflux disease: exaggerations, evidence and clinical practice. *J Pediatr* 2014; 90: 105-18.
33. Rey E, Barcelo M, Zapardiel J, Sobreviela E, Munoz M, Diaz-Rubio M. Is the reflux disease questionnaire useful for identifying GERD according to the Montreal definition? *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 17.

## S U M M A R Y

### GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE – A MULTIFACETED DISEASE

N. BAŠIĆ-MARKOVIĆ, R. MARKOVIĆ<sup>1</sup>, I. DIMINIĆ-LISICA<sup>1</sup> and N. RADOŠEVIĆ-QUADRANTI<sup>2</sup>

*Specialist Family Medicine Office, <sup>1</sup>University School of Medicine, and  
<sup>2</sup>Primorje Gorski Kotar County, Community Health Department, Rijeka, Croatia*

Gastric content reflux to the esophagus is a physiological phenomenon that occasionally occurs after meal. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a state that appears when the quantity of gastric content surpasses its physiological elimination from the esophagus and causes difficulties with or without associated esophageal mucosa damage, as well as alarming symptoms. The symptoms are defined as alarming if they disturb the patient's well-being and are the reason for a visit to the physician. The prevalence of GERD in the Western world is 10%-20% and is based on the estimation of the heartburn incidence as the leading symptom. The dominant symptoms are heartburn and regurgitation, especially after a heavy meal, and are highly specific for GERD. Extraesophageal reflux disease represents a wide range of symptoms connected to the upper and lower respiratory system, such as cough, laryngitis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, hoarseness, sinusitis-postnasal drip syndrome, otitis media, recurrent pneumonia and laryngeal carcinoma. The following tests are used in the reflux differential diagnosis: esophagogastroduodenoscopy, laryngoscopy and 24-hour pH monitoring. Patients suspected to suffer from GERD are initially treated with empirical proton pump inhibitor therapy twice a day for one to two months.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, extraesophageal reflux disease, proton pump inhibitors

## BOLESNIK S ULKUSNOM BOLESTI

NIVES RADOŠEVIĆ QUADRANTI<sup>1</sup>, INES DIMINIĆ-LISICA<sup>2,3</sup>, NINA BAŠIĆ MARKOVIĆ<sup>4</sup>  
i BRANISLAVA POPOVIĆ<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Dom zdravlja Primorsko-goranske županije, <sup>2</sup>Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za obiteljsku medicinu, <sup>3</sup>Zdravstvena ustanova dr. Ines Diminić-Lisica, <sup>4</sup>Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Nina Bašić Marković, dr. med. i <sup>5</sup>Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Branislava Popović, dr. med., Rijeka, Hrvatska

Ulkusna bolest je poremećaj gastrointestinalnog trakta kod kojeg dolazi do oštećenja sluznice zbog neravnoteže između zaštitnih i agresivnih mehanizama. Glavni egzogeni čimbenici u nastanku peptičkog ulkusa su infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* te uzimanje ulcerogenih lijekova: nesteroidnih antireumatika (NSAR) i acetilsalicilne kiseline (ASK). Ulkusna bolest je česti razlog dolaska na pregled liječniku obiteljske medicine. Sve bolesnike s dispeptičnim simptomima mlađe od 50 godina i bez alarmantnih simptoma potrebno je testirati na infekciju *H. pylori* provođenjem urejnog izdisajnog testa ili testa prisutnosti antigena u stolici, te u svih pozitivnih provesti liječenje infekcije. Bolesnike starije od 50 godina te sve one s alarmantnim simptomima potrebno je uputiti na endoskopski pregled. Kao prva linija liječenja u Hrvatskoj preporučuje se tzv. „sekvencijska“ terapija ili trojna terapija koja uključuje primjenu inhibitora protonskе pumpe (IPP-a) u kombinaciji s amoksicilinom i metronidazolom. Nakon 4 tjedna od provedene eradikacijske terapije potrebno je učiniti kontrolno testiranje na infekciju *H. pylori*.

**Ključne riječi:** peptički ulkus, *Helicobacter pylori*, eradikacijska terapija, dispepsija

**Adresa za dopisivanje:** Nives Radošević Quadranti, dr. med.

Dom zdravlja Primorsko-goranske županije  
Krešimirova 52a  
51 000 Rijeka, Hrvatska  
E-pošta: nives051@gmail.com

### UVOD

Ulkusna bolest je poremećaj gastrointestinalnog trakta kod kojeg dolazi do oštećenja sluznice pod utjecajem pepsina i želučane kiseline (1). Nastanak ulkusa posljedica je neravnoteže između zaštitnih i agresivnih mehanizama sluznice gastrointestinalnog trakta. Osim lučenja pepsina i želučane kiseline, oštećenju sluznice pridonosi i lučenje žuči, konzumacija alkoholnih pića i pušenje, a glavni egzogeni čimbenici u nastanku ulkusne bolesti su infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) te uzimanje ulcerogenih lijekova: nesteroidnih antireumatika (NSAR) i acetilsalicilne kiseline (ASK) (2). Zaštiti sluznice probavnog trakta pridonosi lučenje sluzi i bikarbonata, primjerena prokrvljenost i obnova epitelnih stanica, te lučenje prostaglandina PGE<sub>2</sub> i PGI<sub>1</sub>.

Najčešća sijela ulkusne bolesti u probavnom traktu su želudac i proksimalni duodenum; ulkusi se rjeđe stvaraju u donjem dijelu jednjaka, distalnom dijelu duo-

denuma ili jejunuma, na sluznici hijatalne hernije ili na ektopično smještenoj želučanoj sluznici (Meckelov divertikul) (1).

### EPIDEMIOLOGIJA ULKUSNE BOLESTI

Prosječna stopa zaraženosti *H. pylori* stanovništva u Hrvatskoj u dobi između 20 i 70 godina je između 60,4 % i 68 %. Prevalencija infekcije raste u starijim dobnim skupinama, posebno kod starijih od 45 godina (3).

Peptična ulkusna bolest jedna je od najčešćih gastrointestinalnih bolesti: prevalencija iznosi približno 5-10 % u općoj populaciji te 10-20 % u populaciji zaraženoj *H. pylori* (4), te su simptomi ulkusne bolesti čest razlog dolaska na pregled liječniku obiteljske medicine. Dokazana je povezanost prisutnosti bakterije *H. pylori* u želucu s povećanim rizikom od razvoja adenokarcinoma želuka, MALT-limfoma te karcinoma gušterače (5).

## SIMPTOMATOLOGIJA ULKUSNE BOLESTI

Karakterističan simptom ulkusne bolesti je bol žarenja i/ili pečenja u epigastriju koja se javlja dva do pet sati nakon obroka ili natašte, odnosno tijekom noći, a ublažava se unosom hrane (1). Neki bolesnici s ulkusnom bolesti žale se na gubitak apetita, mučninu, povraćanje, žgaravicu te nepodnošenje masne hrane. Gotovo trećina starijih bolesnika s ulkusom ne žali se na bol (6), već se bolest manifestira nespecifičnim simptomima poput konfuzije, nemira, osjećaja naduštosti i sl. (7). Izostanak boli kao simptoma postojanja ulkusa može biti i posljedica uzimanja NSAR-a (6).

## DIJAGNOSTIKA ULKUSNE BOLESTI

Nalaz fizikalnog pregleda kod bolesnika s ulkusnom bolesti je nespecifičan. Dijagnoza ulkusne bolesti postavlja se endoskopskim pregledom. Tijekom endoskopije moguće je i uzimanje bioptičkih uzoraka sluznice za razlikovanje malignih od benignih lezija, kao i dijagnostika prisutnosti bakterije *H. pylori* (8). S obzirom na važnost infekcije ovom bakterijom u etiologiji ulkusne bolesti današnja je dijagnostika, osobito u ambulantnim uvjetima, često ograničena samo na otkrivanje postojanja infekcije *H. pylori* bez endoskopske potvrde postojanja ulkusa (8). Prema Hrvatskom postupniku za dijagnostiku i terapiju infekcije *H. pylori* (9) sve bolesnike s dispeptičnim smetnjama mlađe od 50 godina i bez alarmantnih simptoma potrebno je neinvazivno testirati na infekciju *H. pylori*, te u svih pozitivnih provesti liječenje infekcije. Sve bolesnike starije od 50 godina te sve one s alarmantnim simptomima (mršavljenje, disfagija, znakovi gastrointestinalnog krvarenja, palpatorna rezistencija u trbuhu, sideropenična anemija) potrebno je uputiti na gastroenterološku obradu odnosno endoskopski pregled jednjaka, želuca i dvanaesnika. Tijekom pregleda obvezno je uzimanje biopsijskih uzoraka želučane sluznice pri čemu se učini testiranje *H. pylori* infekcije. U svih pozitivnih bolesnika potrebno je provesti liječenje infekcije. Prema Europskim smjernicama za postupak kod infekcije *H. pylori* (10) glavni neinvazivni testovi koji se mogu koristiti za dijagnostiku infekcije *H. pylori* su urejni izdisajni test i monoklonski test antigena u stolici. Oba testa imaju visoku osjetljivost i specifičnost, te se mogu provoditi na razini primarne zdravstvene zaštite. Bolesnicima koji se liječe inhibitorima protonskе pumpe (IPP) bitno je napomenuti da je lijek potrebno prestati uzimati dva tjedna prije testiranja radi izbjegavanja lažno negativnog rezultata (10). Serološki testovi također se ubrajaju u neinvazivne metode otkrivanja infekcije *H. pylori*. Budući da se radi o kroničnoj infekciji, uzima se u obzir detekcija IgG protutijela. Bitno je naglasiti da je praćenje uspjeha eradikacije *H. pylori* serološkim testovima pot-

puno neopravdano i nesvrishodno budući da je nalaz protutijela u serumu dugotrajno pozitivan. Na rezultat seroloških testova ne utječu lokalne promjene sluznice želuca te se stoga preporučuje njihova primjena u bolesnika s akutnim krvarenjem iz ulkusa, koji uzimaju IPP, odnosno koji imaju atrofiju želučane sluznice (9, 10).

## LIJEČENJE ULKUSNE BOLESTI

S obzirom da je *H. pylori* ključan čimbenik razvoja ulkusne bolesti, Europska radna skupina za infekciju *H. pylori* preporučuje eradicaciju ove bakterije kod bolesnika sa simptomima dispepsije, najčešće primjenom kombinacije dvaju antimikrobnih lijekova i protusekretornog lijeka. Kao protusekretorni lijek preporučuje se jedan od IPP-a (omeprazol 2 x 20 mg, pantoprazol 2 x 40 mg ili lanzoprazol 2 x 30 mg), a od antimikrobnih lijekova klaritromicin, uz amoksicilin ili metronidazol.

Europski postupnik predlaže različite terapijske preporuke za područja s otpornošću na klaritromicin nižom od 20 % od onih s višom (10).

Budući da studije provedene u Hrvatskoj ukazuju na porast otpornosti *H. pylori* na klaritromicin (11), Hrvatske smjernice (9) učinjene su prema pretpostavci da je u cijeloj Hrvatskoj primarna rezistencija *H. pylori* na klaritromicin viša od 20 %. Smjernice preporučuju da se kao prva linija liječenja u našoj zemlji provodi tzv. „sekvencijska“ terapija (primjena kombinacije IPP-a i amoksicilina tijekom 5 dana, a potom sljedećih 5 dana primjena kombinacije IPP-a, klaritromicina i metronidazola) ili trojna terapija koja uključuje primjenu IPP-a u kombinaciji s amoksicilinom i metronidazolom. U slučaju neuspjeha prve linije liječenja preporučeno je provesti četverostruku terapiju koja podrazumijeva istodobnu primjenu preparata bizmuta i IPP-a u kombinaciji s dva antimikrobna lijeka, ili pak IPP-trojnu terapiju koja sadržava levofloksacin. U Hrvatskoj postoji nekoliko problema pri provođenju preporučene druge linije liječenja: levofloksacin nije registriran za liječenje infekcije *H. pylori*, a preparat bizmuta nije na Listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje te je nedostupan u Hrvatskoj (12). Hrvatski postupnik nudi kao zamjensku opciju provođenje četverostrukе „konkomitantne terapije“, koja uključuje istodobno uzimanje IPP-a uz tri antimikrobna lijeka (amoksicilin, klaritromicin i metronidazol) tijekom 7 do 10 dana (9).

U slučaju neuspjeha drugog pokušaja liječenja neophodno je uputiti bolesnika na specijalistički pregled da bi se učinio test osjetljivosti *H. pylori* na antimikrobne lijekove i propisala ciljana terapija (9,10).

Primjena probiotika razmatrala se kao adjuvantna terapija u liječenju infekcije *H. pylori*; istraživanja su pokazala obećavajuće rezultate (13), no njihova primjena nije još uvrštena u smjernice, već se uzimanje probiotika preporuča radi ublažavanja nuspojava tijekom primjene eradikacijske terapije (10).

Nakon provedene eradikacijske terapije potrebno je učiniti kontrolu nakon 4 tjedna. Preporučene metode za provjeru uspjeha terapije su urejni izdisajni test i analiza antiga u stolici. Serološka testiranja se ne preporučuju, budući da je za serokonverziju potrebno i do jedne godine (9,10).

Istraživanja su pokazala da se učinkovitom eradikacijom *H. pylori* postiže stopa izlječenja ulkusa od preko 90 % (14,15) te da eradikacija znatno reducira stopu relapsa i poboljšava kvalitetu života ovih bolesnika te time mijenja prirodni tijek ulkusne bolesti (12).

U slučaju funkcionske dispepsije i nekomplikiranog ulkusa na dvanaesniku, nakon završene eradikacijske terapije nije potrebno nastaviti s protusekrecijskom terapijom IPP-om. Protusekrecijsku terapiju IPP-om treba nastaviti nakon završetka eradikacijske terapije u slučaju želučanog ulkusa i komplikiranog ulkusa na dvanaesniku (9).

## **PRISTUP LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE BOLESNIKU S ULKUSNOM BOLESTI**

Europske smjernice (10) i Hrvatski postupnik za dijagnostiku i terapiju infekcije *H. pylori* (9) vrlo su egzaktni i teorijski jednostavno primjenjivi u radu liječnika obiteljske medicine, no u svakodnevnom radu liječnik nailazi na brojne probleme i ograničenja u radu s bolesnicima sa simptomima ulkusne bolesti.

Prema smjernicama (9,10), svi bolesnici sa simptomima ulkusne bolesti stariji od 50 godina trebaju učiniti endoskopski pregled jednjaka, želuca i dvanaesnika. Bolesnici s alarmantnim simptomima najčešće na takav pregled pristaju, no oni kod kojih su simptomi slabije izraženi često odbijaju endoskopski pregled, najčešće zbog straha od neugodnosti tijekom pretrage odnosno ranijih loših iskustava. Zbog toga se dijagnostička obrada često svodi samo na praćenje laboratorijskih parametara i testiranje na prisutnost infekcije *H. pylori*, a liječenje na provođenje eradikacijske terapije i nakon toga uzimanje IPP-a kontinuirano ili po potrebi. Poznato je da adenokarcinom želuca ne izaziva alarmantne simptome u vrijeme dok zahvaća samo površinu stijenke želuca, odnosno u fazi dok se može u potpunosti odstraniti kirurškim zahvatom. Do 50 % bolesnika u toj se fazi žali samo na nespecifič-

ne gastrointestinalne smetnje poput dispepsije (5, 16). U takvim slučajevima postoji opasnost od previđanja postojanja adenokarcinoma želuca, te se ispravna dijagnoza postavlja tek u uznapredovaloj fazi bolesti, kada se javе alarmantni simptomi ili značajna odstupanja laboratorijskih parametara. Liječnik obiteljske medicine treba stoga objasniti bolesniku važnost rane endoskopije i pravodobnog postavljanja dijagnoze.

Pozitivna obiteljska anamneza značajan je čimbenik u procjeni rizika postojanja maligne bolesti, te je u tom slučaju posebno važno bolesnika na vrijeme uputiti na endoskopski pregled.

Osim infekcije *H. pylori* i genetske predispozicije, poznati su brojni rizični čimbenici u hrani čiji povećan unos povećava rizik od razvoja karcinoma želuca. Stoga je korisno bolesnicima savjetovati izbjegavanje konzervirane hrane, suhomesnatih proizvoda, smanjenje unosa soli, odnosno preporučiti konzumiranje veće količine voća, vitamina C te zeleni čaj (17).

Suradljivost bolesnika i pridržavanje liječnikovih uputa o uzimanju lijekova ključni su čimbenici uspješnosti terapije za eradikaciju *H. pylori*. Provedena istraživanja su očekivano dokazala da se kod istodobnog uzimanja većeg broja lijekova suradljivost smanjuje (18,19). Tijekom eradikacijske terapije potrebno je istodobno uzimati tri, ponekad i četiri različita lijeka nekoliko puta/dan, u određenim vremenskim razmacima. Bolesniku je stoga potrebno dati precizne i jasne upute o uzimanju svakog pojedinog lijeka, najbolje u pisanim obliku, te naglasiti važnost pridržavanja propisanog režima uzimanja lijekova.

Zbog nuspojava bolesnici ponekad samoinicijativno prestanu uzimati sve ili neki od propisanih lijekova. Uzimanje probiotika tijekom eradikacijske terapije smanjuje incidenciju gastrointestinalnih nuspojava (10), no dodatno povećava broj tableta koje bolesnik svakodnevno treba uzimati te može smanjiti suradljivost.

Osim na važnost pravilnog uzimanja terapije, bolesnika treba upozoriti i na važnost kontrole uspješnosti eradikacije, te u slučaju ponovno pozitivnog nalaza, treba postupiti prema ranije navedenim smjernicama (9, 10).

Korisno je bolesniku s ulkusnom bolesti savjetovati neke promjene životnih navika. Poznato je da kava, alkoholna i gazirana pića te slatkiši mogu pogoršati simptome bolesti, dok prehrana bogata voćem, povrćem i lako probavljivim namirnicama može poboljšati kvalitetu života i nadopuniti medikamentno liječenje (20). Pušenje je također rizičan čimbenik u nastanku ulkusa, a pokazalo se i da smanjuje uspjeh u provo-

đenju eradikacijske terapije, vjerojatno zbog slabijeg protoka krvi u stijenci probavnog trakta te sniženja pH unutar želuca (21). Istraživanja su ukazala na povoljan učinak različitih namirnica u izlječenju ulkusne bolesti (maslinovo ulje, bijela riba, pasirane mahunarke, banana, svježi crveni kupus i sok od rotkvice, brusnica, grejp te med od lavande i ružmarina) (20) te ih je korisno preporučiti bolesniku s dispeptičnim smetnjama.

#### LITERATURA

1. Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. Am Fam Physician 2007; 76: 1005-12.
2. Sung JJY, Lau JYW, Ching JYL i sur. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. Ann Intern Med 2010; 152: 1-9.
3. Babuš V, Presečki V, Katičić M i sur. Rasprostranjenost infekcije s *Helicobacter pylori* u odrasloj populaciji Hrvatske. Lijec Vjesn 1997;119: 139-42.
4. Rosenstock SJ, Jorgensen T, Bonnevie O, Andersen LP. Does *Helicobacter pylori* infection explain all socioeconomic differences in peptic ulcer incidence? Genetic and psychosocial markers for incident peptic ulcer disease in a large cohort of Danish adults. Scand J Gastroenterol 2004; 39: 823-29.
5. Pakodi F, Abdel-Salam OM, Debreceni A, Mózsik G. Helicobacter pylori. One bacterium and a broad spectrum of human disease! An overview. J Physiol Paris. 2000; 94: 139-52
6. Sung JJY, Kuipers EJ.; El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 938-46.
7. Hilton D, Iman N, Burke GJ i sur. Absence of abdominal pain in older persons with endoscopic ulcers: a prospective study. Am J Gastroenterol 2001; 96: 380-4.
8. Katičić M. Peptička ulkusna bolest. Medicus 2006; 15: 39-52.
9. Katičić M, Duvnjak M, Filipčić Kanižaj T i sur. Hrvatski postupnik za dijagnostiku i terapiju infekcije *Helicobacter pylori*. Lijec Vjesn 2014; 136: 1-17.
10. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA i sur. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/Florence consensus report. Gut 2012; 61: 646-64.
11. Plečko V, Katičić M, Varda Brkić D, Tripković V, Starčević L. Primary resistance of *Helicobacter pylori* to macrolides and metronidazole in the northern part of Croatia. Helicobacter 2012; 17(Suppl. 1): 107.
12. Katičić M, Filipčić Kanižaj T, Mrzljak A i sur. Time trends in the choice of *H. pylori* rescue treatments after one or two failures of standard PPT-clarithromycin/metronidazole containing therapy in Referral Centre for *H. pylori* in Zagreb, Croatia. Helicobacter 2012; 17(Suppl. 1): 74.
13. Szajewska H, Horvath A, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41: 1237-45.
14. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. Cochrane Database Syst Rev 2006; (2): CD003840.
15. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malfertheiner P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1949-58.
16. Meineche-Schmidt V, Jørgensen T. 'Alarm symptoms' in patients with dyspepsia: a three-year prospective study from general practice. Scand J Gastroenterol 2002; 37: 999-1007.
17. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. Gastric Cancer 2007; 10: 75-83.
18. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007; 120: 713-9.
19. Fidancı İ, Şükrü ÜE. Factors Affecting the Treatment Adherence in Dyspepsia Patients. J Family Med Health Care 2015; 1: 8-10.
20. Pavić E, Martinis I, Oreč I, Banić M. Dijetoterapija dispepsijske bolesti i gastreozafagealne refluksne bolesti. Medicus 2008; 17: 123-32.
21. Suzuki T, Matsuo K, Ito H i sur. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. Am J Med 2006; 119: 217-24.

## S U M M A R Y

### PATIENT WITH PEPTIC ULCER DISEASE

N. RADOŠEVIĆ QUADRANTI<sup>1</sup>, I. DIMINIĆ-LISICA<sup>2,3</sup>, N. BAŠIĆ MARKOVIĆ<sup>4</sup> and B. POPOVIĆ<sup>2,5</sup>

*Primorsko-goranska County, Health Centre, Krešimirova 52a, University of Rijeka Medical Faculty,*

<sup>1</sup>*Dr. Ines Diminić-Lisica Family Medicine Office,* <sup>2</sup>*Family Medicine Practice Nina Bašić Marković, MD, and*

<sup>3</sup>*Family Medicine Practice Branislava Popović, MD, Rijeka, Croatia*

Peptic ulcer disease is represented by a lesion in the mucosa of the digestive tract due to imbalance of its aggressive and protective mechanisms. The main external factors of the development of peptic ulcers are *Helicobacter pylori* infection and the use of non-steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs) and acetylsalicylic acid (ASA). Symptoms of peptic ulcer disease are a common reason for visiting the family physician. All patients with symptoms of dyspepsia under the age of 50 and without the alarm symptoms should be tested whether *H. pylori* is present by performing the Urea Breath Test or stool antigen testing, and infection, if found, should be treated. Endoscopic examination is obligatory in patients older than 50 years and those with alarm symptoms. „Sequential therapy“ is recommended in Croatia as the first-line treatment of *H. pylori* infection, or triple therapy that comprises applying a proton pump inhibitor (PPI) in combination with amoxicillin and metronidazole. Four weeks after eradication therapy the control testing for *H. pylori* should be performed.

**Key words:** peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, eradication therapy, dyspepsia

## PRISTUP BOLESNICIMA S KRVARENJEM IZ GASTROINTESTINALNOG SUSTAVA

MARKO NIKOLIĆ, MIROSLAV HANŽEVAČKI<sup>1</sup>, PETRA JURČIĆ<sup>2</sup>, IVAN BUDIMIR i NEVEN LJUBIČIĆ

*Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski i Stomatološki fakultet, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, <sup>1</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Katedra za obiteljsku medicinu, Dom zdravlja Zagreb Zapad i <sup>2</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za tumore, Zavod za radioterapiju i internističku onkologiju, Zagreb, Hrvatska*

U razvijenim zemljama zapadnog svijeta unatoč akumulaciji znanja o uzrocima i načinu liječenja gastrointestinalnog krvarenja, iskustvu gastroenterologa endoskopičara, upotrebi sofisticiranih endoskopskih uređaja, broj hospitalizacija i stopa smrtnosti nisu se očekivano smanjili. Moguća objašnjenja su starenje populacije, povećanje prevalencije gastroeozofagealne reflusne bolesti, debljina, antibiotska rezistencija *Helicobacter pylori*, upotreba antiagregacijskih, antikoagulantnih lijekova te ekscesivno korištenje nesteroidnih antireumatika. Cilj ovog preglednog rada je prikazati incidenciju, definirati najčešće znakove i simptome krvarenja, pokazati inicijalnu kliničku evaluaciju, dijagnostičke metode, osnovne uzroke krvarenja i endoskopske metode zaustavljanja krvarenja te algoritme liječenja krvarenja iz gornjeg i donjeg gastrointestinalnog sustava. Koristeći baze podataka MEDLINE i Ovid tražili smo meta analize i sistemske preglede objavljene na engleskom jeziku u razdoblju od 2005.-2015. godine. Meta analize su uključivale rezultate randomiziranih, dvostruko slijepih istraživanja na odraslim bolesnicima liječenima zbog gastrointestinalnog krvarenja. Uključene su smjernice Europskog i Američkog društva za gastroenterološku endoskopiju kao i recentni radovi stručnjaka. Donosimo najaktualnije spoznaje o krvarenju iz gastrointestinalnog sustava, novu podjelu na krvarenja iz gornjeg, srednjeg i donjeg dijela gastrointestinalnog trakta, kontroverze o plasmanu nazogastrične sonde, upotrebi prokinetika i inhibitora protonske pumpe u akutnim krvarenjima iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta, restriktivnoj transfuzijskoj strategiji, boljoj kliničkoj stratifikaciji težine krvarenja, hospitalizaciji te kliničkom ishodu na osnovi upotrebe dijagnostičkih zbrojeva, gastroprotekciji u bolesnika s visokim rizikom nastanka peptičnih ulkusa, važnosti inicijalne ezofagogastroduodenoskopije u procjeni variksa u bolesnika s novootkrivenom cirozom jetre, primarnoj i sekundarnoj profilaksi varicealnog krvarenja, novim endoskopskim metodama hemostaze (*Hemospray*), radiološkom i kirurškom zaustavljanju krvarenja. Smatramo da bi edukativna narav ovog teksta mogla poslužiti kao temelj stvaranju hrvatskih smjernica za krvarenja iz gastrointestinalnog sustava.

**Ključne riječi:** gastrointestinalno krvarenje, gornji gastrointestinalni sustav, donji gastrointestinalni sustav, endoskopska hemostaza

**Adresa za dopisivanje:** Prim. dr. sc. Marko Nikolić, dr. med.  
 Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju  
 Klinika za unutarnje bolesti  
 Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice  
 Vinogradnska 29  
 10 000 Zagreb, Hrvatska  
 E-pošta: marko.nikolic72@gmail.com  
 Tel: +385 01 3787 598, +385 98 948 3264

### UVOD

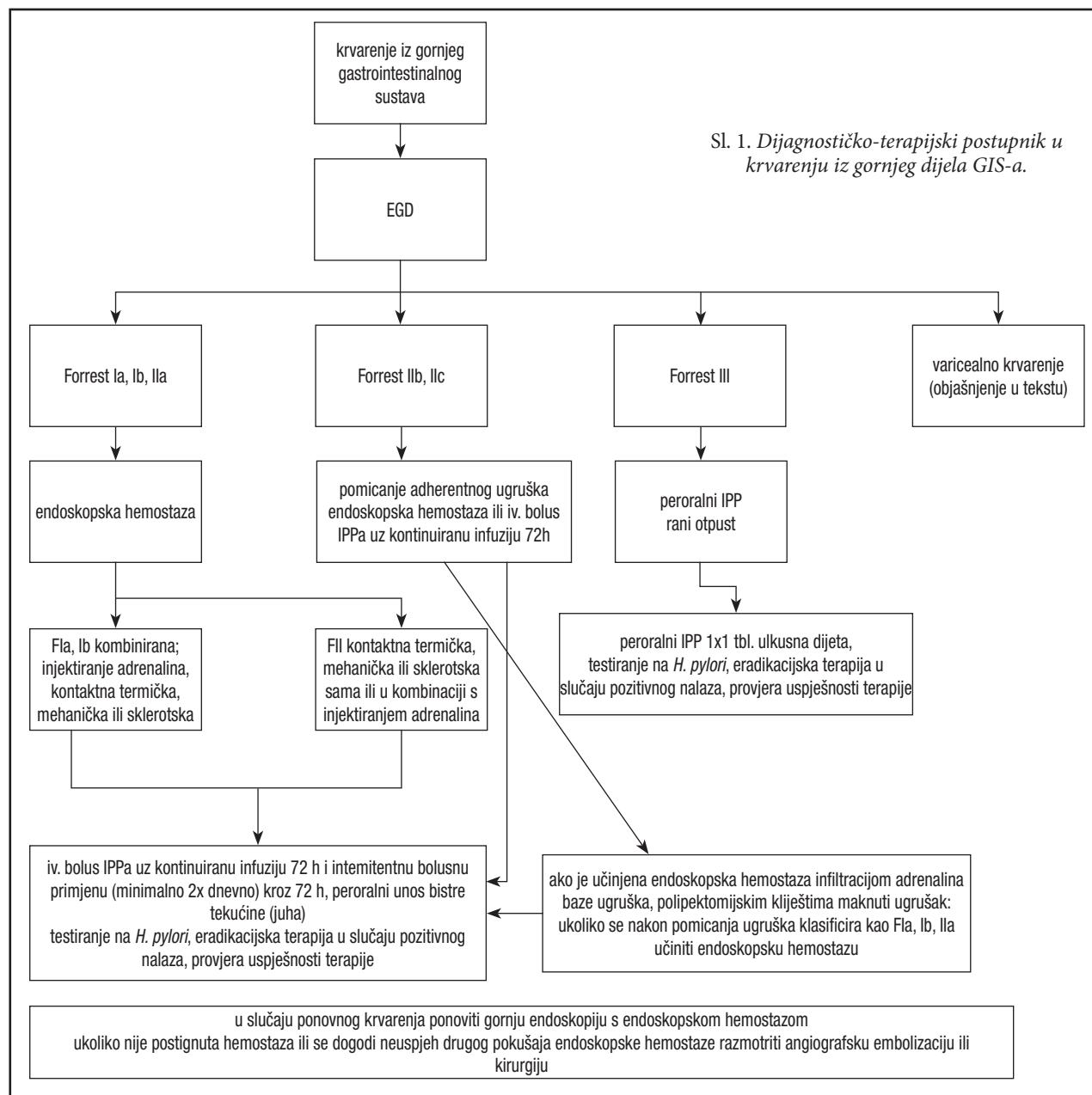
U zadnjih 20 godina u razvijenim zemljama zapadnog svijeta unatoč akumulaciji znanja o uzrocima i načinu liječenja gastrointestinalnog krvarenja, iskustvu endoskopičara, upotrebi sofisticiranih endoskopskih uređaja, broj hospitalizacija i stopa smrtnosti nisu se očekivano smanjile. Moguća objašnjenja su starenje

populacije, povećanje prevalencije gastroeozofagealne reflusne bolesti (GERB) i debljine, antibiotska rezistencija *Helicobacter pylori* (HP), sve češća upotreba antiagregacijskih i/ili antikoagulantnih lijekova te ekscesivno korištenje nesteroidnih antireumatika (NSAR). Gastrointestinalna krvarenja se dijele na ona iz gornjeg i donjeg dijela gastrointestinalnog sustava (GIS) s Treitzovim ligamentom kao međašem (1). U

80 % slučajeva krvarenje je iz gornjeg dijela GIS-a, a procijenjena godišnja incidencija je 40-160/100 000 stanovnika (2,3). U preostalih 20 % uzrok krvarenja je u donjem dijelu GIS-a i procijenjena godišnja incidencija iznosi 25-35/100 000 stanovnika (4). Osim po incidenciji, krvarenja iz gornjeg i donjeg dijela GIS-a se razlikuju i po stopi mortaliteta (10-12 % naprma 2-4 %) (5,6), većem postotku (80-85 %) spontanog zaustavljanja krvarenja i manjom potrebotom za transfuzijama krvnih pripravaka u krvarenju iz donjeg dijela GIS-a (6,7).

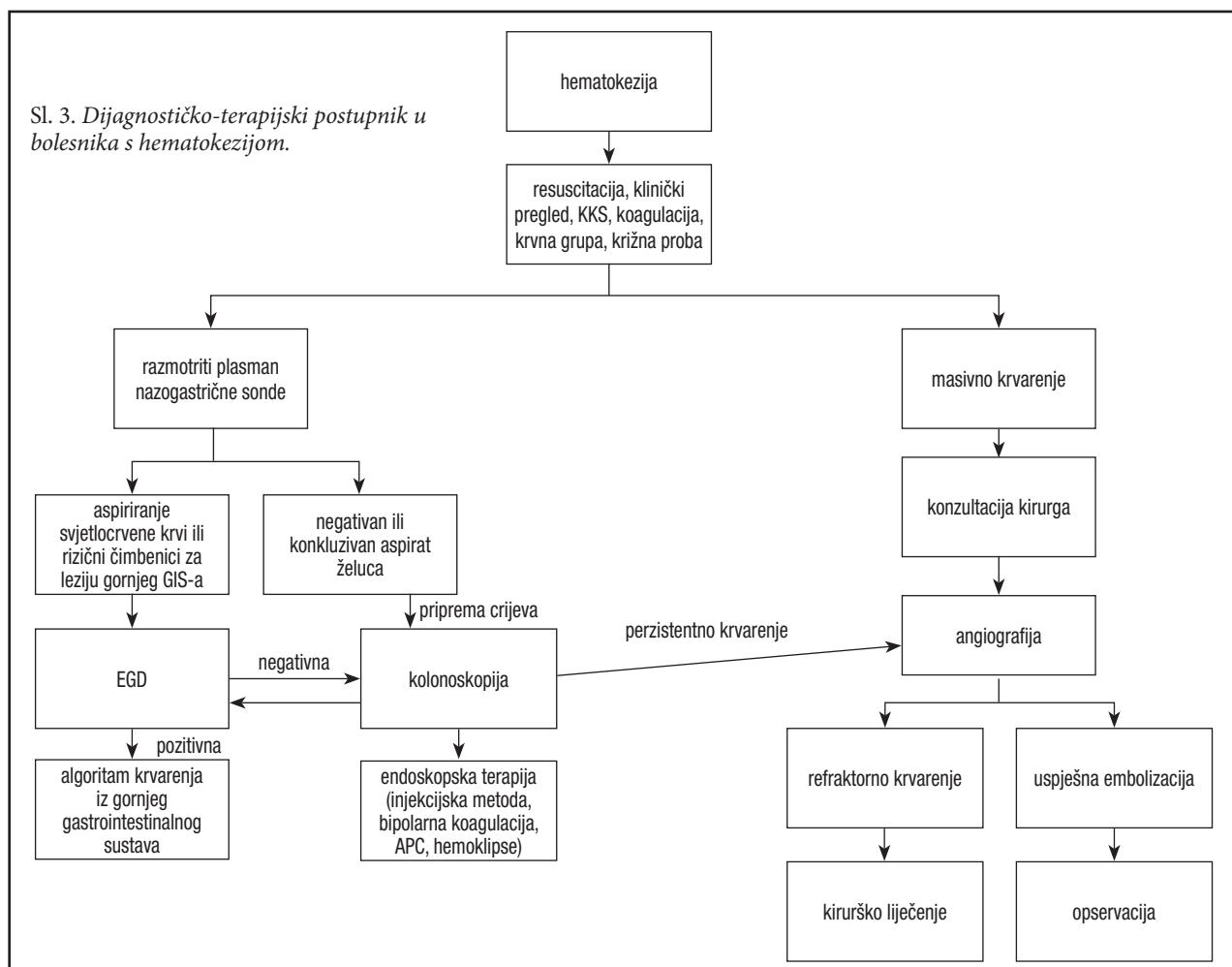
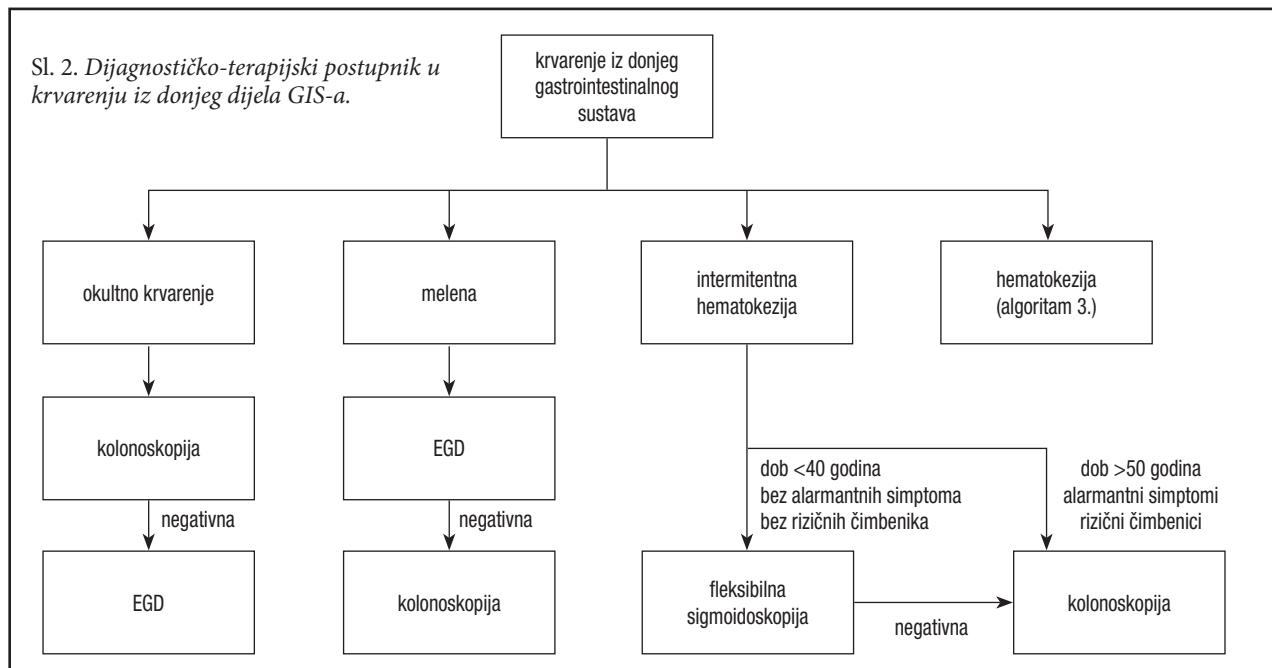
## KLINIČKA PREZENTACIJA

Većina bolesnika se prezentira s pet kliničkih znakova krvarenja: hematemiza, melena, hematokezija, okultno krvarenje i opskurno krvarenje. Hematemiza podrazumijeva povraćanje svježe krvi ili hematiziranog sadržaja nalik talogu crne kave što govori za krvarenje proksimalno od Treitzovog ligamenta pa se u tom slučaju preporuča primjeniti dijagnostičko-terapijski postupnik prikazan u sl. 1 (sl. 1).

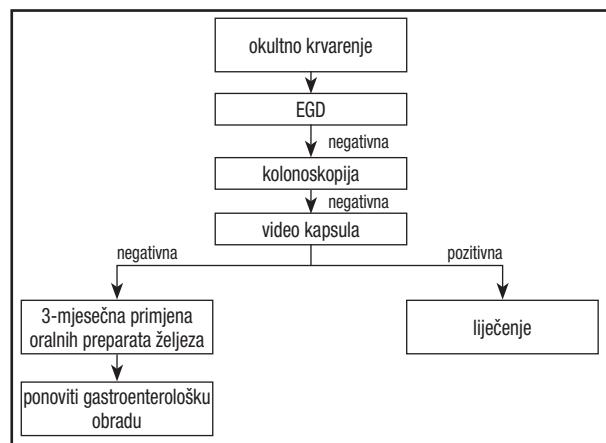


Melena je crna, katranasta stolica neugodnog mirisa, a u 90 % slučajeva ukazuje na krvarenje iz gornjeg dijela GIS-a, iako može potjecati iz tankog crijeva i desnog kolona. Za pojavu melene krv mora biti zadržana minimalno 8 sati u crijevu da crijevne bakterije razgrade hemoglobin, a dovoljan je gubitak 50 mililitara krvi. Hematokezija je

pojava svjetlocrvene ili tamnocrvene krvi kroz rektum koja se obično javlja pri krvarenju distalno od Treitzovog ligamenta, a onda se primjenjuju sljedeći terapijsko-dijagnostički postupnici (sl. 2 i 3), ali se može javiti i u masivnom krvarenju iz gornjeg dijela GIS-a praćenog ortostatskom hipotenzijom.

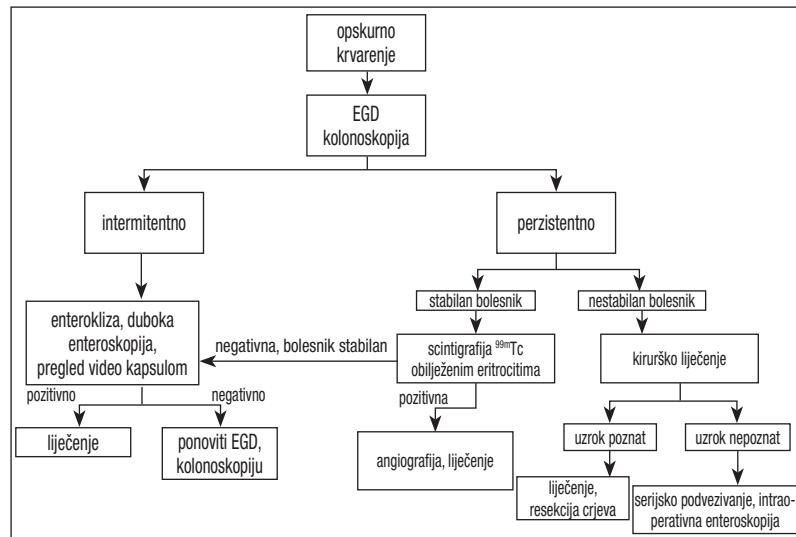


Okultno krvarenje je kronično krvarenje koje bolesnik ne zamjećuje do pojave anemije ili pozitivnog testa stolice na okultno krvarenje. Preporuča se učiniti sljedeći terapijsko-dijagnostički postupnik (sl. 4) (8).



Sl. 4. Dijagnostičko-terapijski postupnik u bolesnika s okultnim krvarenjem.

Opskurno krvarenje je rekurentno akutno ili kronično krvarenje kod kojeg izvor ostaje nepoznat nakon rutinskih endoskopskih (kolonoskopija i ezofagostroduodenoskopija (EGD)) i radioloških pretraga, a obično je u tankom crijevu, te se onda preporučuje primijeniti sljedeći terapijsko-dijagnostički postupnik (sl. 5) (9).



Sl. 5. Dijagnostičko-terapijski postupnik u bolesnika s opskurnim krvarenjem.

Simptomi i znakovi gastrointestinalnog krvarenja ovise o volumenu izgubljene krvi i posljedica su kompenzatornih zbivanja. Kreću se od neznatnih poremećaja općeg stanja do slike hipovolemijskog šoka i multiorganinskog zatajenja.

## INICIJALNA KLINIČKA EVALUACIJA

Inicijalna klinička evaluacija bolesnika s krvarenjem iz GIS-a uključuje procjenu ozbiljnosti krvarenja mjeđu posljedicama vitalnih znakova te detaljnim fizikalnim pregledom. U fizikalnom pregledu pozornost bi trebalo обратити на inspekciju kože i vidljivih sluznica (ikterus, spider nevusi, palmarni eritem, hematomi, petehije, ehkimoze, teleangiekazije, *acanthosis nigricans, caput medusae*), palpaciju (hepatosplenomegalija, palpabilne tumorske mase), perkusiju (ascites) i auskultaciju (aneurizme) abdomena. Digitorektalni pregled je obvezan. Kod nejasnih i atipičnih prezentacija te sumnje na krvarenje iz drugih anatomskih regija (epistaksia, maksilosfajjalne ozljede, hemoptiza, metroragija) bolesnika treba pregledati rinoskopski, orofaringoskopski, pulmološki (bronhoskopski), ginekološki. Ciljana anamneza uključuje prirodu i dužinu krvarenja, učestalost krvarenja. Ako je ponovljeno, koji je bio raniji uzrok te kako je zaustavljen, kronično ili povremeno korištenje NSAR, antiagregacijske i/ili antikoagулantne terapije, konzumaciju alkohola, pušenje, raniju ulkusnu bolest, nemamjeran gubitak tjelesne težine, abdominalnu bol, promjenu frekvencije i konzistencije stolica s ili bez primjesa krvi ili sluzi, pozitivnu obiteljsku anamnezu na tumore GIS-a, podatke o abdominalnim operacijama i polipektomijama, radioterapijskom liječenju te kroničnim bolestima. Inicijalne laboratorijske pretrage moraju obuhvatiti kompletну krvnu sliku, krvnu grupu ABO i RhD sustava, križnu probu, koagulogram, plinsku analizu arterijske krvi, alanin transaminazu, aspartat transaminazu, alkalnu fosfatazu, bilirubin, ureju, kreatinin, razinu glukoze u krvi i serumske elektrolyte. Svim bolesnicima treba snimiti elektrokardiogram. Rendgenska slika torakalnih organa indicirana je u bolesnika sa sumnjom na aspiraciju želučanog sadržaja ili respiratornu insuficijenciju, a rendgenogram abdomena kod sumnje na perforaciju šupljeg organa, opstrukciju ili dilataciju crijeva. U bolesnika s hipovolemijskim šokom preporučuje se abecedni redoslijed postupaka (A - airway; dišni put, B - breathing; disanje, C - circulation; krvotok). Nakon izolacije dišnog puta i smanjenja rizika od aspiracije, potrebna je primjena kisika preko maske ili nazalnog katetera. Nužno je osigurati dva venska puta antekubitalne regije intravenskim kanilama širokog promjera (14-18 G). U slučaju nemogućnosti otvaranja perifernog venskog puta nužno je postavljanje centralnog venskog katetera u jugularnu, potključnu ili femoralnu venu. Volumerna nadoknada intravaskularnog volumena provodi se kristaloidnim i koloidnim otopinama, s time da su kristaloidne otopine prvi izbor. Kristaloidne

otopine (0,9 % NaCl, Ringerov laktat, Hartmannova otopina) brzo istječu iz vaskularnog prostora, pa je za podizanje intravaskularnog volumena od 1 litre nužna primjena 3 litre kristaloidne otopine. Koloidne otopine (gelatina, 6 % hidroksietil škrob, dekstrani, albumini) nadoknađuju volumen krv u omjeru 1:1. Nužno je plasirati urinarni kateter kako bi se pratila satna diureza kao najosjetljiviji parametar perfuzije vitalnih organa. Svaka dva sata ili nakon infuzije 2000 mL otopine nužna je ponovna procjena općeg stanja te mjerjenje vitalnih znakova. U slučaju vitalne indikacije može se dati puna krv ili koncentrat eritrocita krvne grupe 0 RhD negativne, u svim drugim situacijama krvni derivati moraju biti predtransfuzijski ispitani. Recentno publicirane smjernice Europskog društva za gastrointestinalnu endoskopiju (ESGE) za nevaricealno gornje gastrointestinalno krvarenje iz 2015. godine preporučuju restriktivnu transfuzijsku strategiju; ciljni raspon hemoglobina iznosi od 7 do 9 g/dL. Više vrijednosti se mogu razmatrati u bolesnika sa značajnim kardiovaskularnim komorbiditetima (10). Kao transfuzijski prag trombocita za većinu bolesnika uzima se  $50 \times 10^9/L$ , a u bolesnika s trombocitopenijama  $10 \times 10^9/L$  (17). Ako se ispiranjem želuca po plasmanu nazogastricne sonde dobije svjetlocrvena krv, to će svakako utjecati na odluku o hitnoj gornjoj endoskopiji. Treba imati na umu i lažno negativan nalaz u 15 % bolesnika s krvarenjem iz gornjeg dijela GIS-a, ako je krvarenje iz duodenuma, a sonda se najčešće nalazi u antralnom dijelu želuca. Primjena prokinetika (metoklopramid bolus doza 5-10 mg, eritromicin intravenska infuzija 3 mg/kg) 20-120 minuta prije endoskopije poboljšava vizualizaciju, skraćuje trajanje endoskopske pretrage, te smanjuje potrebu za ponovnom endoskopijom.

## STRATIFIKACIJA RIZIKA

Zbog stratifikacije rizika i odluke o hitnoj endoskopiji nastali su brojni dijagnostički zbrojevi koji mogu biti preendoskopski i postendoskopski. Bodaju dob, vitalne parametre, komorbiditeti i endoskopski nalaz. Na temelju dobivenog zbroja bolesnici se klasificiraju u visokorizične odnosno niskorizične te se na tome temelje daljnje odluke o liječenju. Najpoznatiji zbrojevi za krvarenje iz gornjeg dijela GIS-a su Rockallov zbroj, Glasgow Blatchfordov zbroj, Baylorov bleeding zbroj, Almela zbroj, Cedar Sinai zbroj, AIM65 zbroj (11-14). Glasgow Blatchfordov zbroj dobro korelira s potrebom za intervencijom (tablica 1).

**Tablica 1.**  
*Parametri Glasgow Blatchfordovog zbroja. Konačna vrijednost može iznositi od 0 do maksimalna 23 boda. Rizik krvarenja raste s većim zbrojem.*

Klinički parametar	Bodovi
razina uree u serumu (mmol/l)	
6,5-7,9	2
8,0-9,9	3
10,0-25,0	4
>25,0	6
razina hemoglobina (g/l) za muškarce	
120-129	1
100-119	3
<100	6
razina hemoglobina (g/l) za žene	
100-119	1
<100	6
sistolički arterijski tlak (mmHg)	
100-109	1
90-99	2
<90	3
puls >100/min	1
melena	1
sinkopa	2
zatajivanje jetre	2
srčano zatajivanje	2

Rockallov zbroj dobro korelira s predviđanjem mortaliteta, a slabije s predviđanjem recidiva krvarenja (tablica 2).

**Tablica 2.**  
*Parametri Rockallovog zbroja. Konačna vrijednost može iznositi od 0 do maksimalnih 11 bodova. Pri vrijednostima  $\leq 2$  rizik ponovnog krvarenja i smrtnosti je nizak. Pri vrijednostima  $\geq 3$  rizik ponovnog krvarenja iznosi  $>10\%$  uz smrtnost  $>5\%$ . Vrijednosti  $\geq 8$  povezane su s ponovnim krvarenjem i smrtnim ishodom u  $> 40\%$  slučajeva.*

Varijabla	Bodovi		
	0	1	2
dob	<60	60-79	>80
znakovi šoka	bez	puls >100/min	sistolički arterijski tlak <100 mmHg
komorbiditeti	bez	kronično srčano zatajivanje ishemijska bolest srca značajne bolesti	akutno/kronično bubrežno zatajivanje jetreno zatajivanje metastatski rak
dijagnoze	bez lezije, Mallory Weiss	ostale	maligna lezija
endoskopske stigme krvarenja	bez		prisutnost krv, adherirajući ugrušak, krvareća lezija

Najpoznatiji zbrojevi za krvarenje iz donjeg dijela GIS-a su Strateov zbroj i Velayosov zbroj. Najpoznatija endoskopska klasifikacija krvarenja iz gornjeg dijela GIS-a je Forrestova klasifikacija (tablica 3) (13). Ona dobro stratificira bolesnike prema smrtnosti i riziku ponovnog krvarenja.

**Tablica 3.**  
*Forrestova klasifikacija.*

	Endoskopske karakteristike	fre-kvencija (%)	recidiv krvare-nja (%)	kirurško liječenje (%)	smrt-nost (%)
Aktivno krvarenje	aktivno krvarenje u mlazu (tip Ia)	18	55	35	11
	aktivno krvarenje u obliku slijevanja ili kapanja (tip Ib)				
Znakovi nedavnog krvarenja	nekrvareća vidljiva krvna žila (tip IIa)	17	43	34	11
	adherentni ugrušak (tip IIb)	17	22	10	7
	crne točke u dnu ulkus (tip IIc)	20	10	6	3
Bez znakova krvarenja	ulkus bijelog dna (tip III)	42	5	0,5	2

## DIJAGNOSTIKA

Rana EGD (unutar 12 sati od pojave krvarenja) u hemodinamski stabilnog bolesnika utječe na potrebu hospitalizacije i duljinu njenog trajanja. Uzrok krvarenja se otkriva u 90 % slučajeva, a pruža se i mogućnost definitivnog zaustavljanja krvarenja. Ona je dijagnostička metoda prvog izbora za krvarenja iz gornjeg i donjeg dijela GIS-a, pogotovo u starijih bolesnika. U hemodinamski stabilnog bolesnika s hematokezijom nakon negativnog nalaza EGD može se razmotriti fleksibilna sigmoidoskopija ili semielektivna kolonoskopija nakon adekvatne pripreme crijeva. U slučaju negativne EGD i kolonoskopije iduća dijagnostička metoda izbora je angiografija. Za pozitivan nalaz potreban je gubitak krvi  $>0,5 \text{ cm}^3/\text{min}$ . Tijekom postupka moguća je intervencija. Scintigrafija upotrebom tehnecijeva  $99\text{m}$  sumpornog koloida korisna je u otkrivanju kroničnog sporog gubitka krvi  $<0,5 \text{ cm}^3/\text{min}$ . Obilježavanje bolesnikovih eritrocita tehnecijem  $99\text{m}$  i ponovno injiciranje bolesniku sa svrhom uspoređenja eliminacije radionuklida koristi se kod otkrivanja intermitentnog krvarenja. Tehnecijev  $99\text{m}$  pertehnetat ima visok afinitet za parietalne stanice ektopične želučane sluznice koja se nalazi u Meckelovom divertikulu. U slučaju negativnih nalaza treba se učiniti pregled tankoga crijeva: enteroskopija i pregled videokapsulom. Nerazjašnjeni uzroci krvarenja zahtijevaju kliničke i dijagnostičke reevaluacije. Endoskopske hemostatske metode prikazane su u tablici 4.

**Tablica 4.**  
*Endoskopske hemostatske metode.*

Endoskopske metode zaustavljanja krvarenja	Sredstva
injekcijska metoda	fiziološka otopina, adrenalin, polidokanol, etanolamin, apsolutni alkohol, trombin, fibrinsko ljepilo
termička metoda	elektrokoagulacija, toplinska sonda, mikrovalna koagulacija, laser, argon plazma koagulacija
mehanička metoda	metalne kvačice, balon, ligacija
anorganski prah	Hemospray®

*Hemospray* je relativno novija endoskopska hemostatska metoda, anorganski prah koji se pod tlakom isporučuje putem katetera na mjesto krvarenja, a dehidracijom tkiva povećava volumen prokugulantnih čimbenika (15). Može biti alternativna ili komplementarna hemostatska metoda na teško dostupnim područjima (mala krvina i kardija želuca, stražnja stijenka dvanaesnika) te u krvarenjima iz tumora GIS-a, gastrične antralne vaskularne ektazije (GAVE) i nakon mukozektomije (16).

## *Uzroci krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava*

Krvarenja iz gornjeg dijela GIS-a dijele se na nevaricealna i varicealna krvarenja (VK), a najčešći uzroci i udjeli prikazani su u tablici 5.

**Tablica 5.**  
*Uzroci i frekvencija krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava.*

Uzroci krvarenja	Frekvencija (%)
peptički vrijed	38
variksi jednjaka i želuca	16
ezofagititis	13
tumori gornjeg gastrointestinalnog sustava	7
angioidispazija	6
Mallory-Weiss sindrom	4
erozije	4
Dieulafoyeva lezija	2
bez uzroka	8
drugi uzorci	2

Najčešći je peptički vrijed. To je ograničeni defekt sluznice okruglog ili linearog oblika koji prodire kroz sluznički mišićni sloj, a pojavljuje se u dijelovima probavnog sustava gdje postoji aktivnost želučane kiseline i pepsina, a zarasta oziljkom. Ljubičić i sur. utvrđili su da incidencija krvarećeg peptičkog vrijeda u Republici Hrvatskoj (RH) iznosi 40,4/10000, da se incidencija krvarećeg peptičkog vrijeda nije statistički značajno promijenila u razdoblju 2005.-2009. godine. Također

su utvrdili da recidiv krvarenja iz peptičkog vrijeda u RH iznosi 8,4 %, smrtnost 4,6 %, a stopa premještaja na kirurgiju 4,4 % (17). Rizični čimbenici za nastanak peptičkog vrijeda su HP infekcija, korištenje NSAR, acetilsalicilne kiseline, dugotrajna kortikosteroidna terapija, pušenje, virusne infekcije, tumori koji secer-niraju gastrin i povišen intrakranijski tlak u vitalno ugroženih bolesnika (18). Primjena endoskopske hemostatske metode ovisi o iskustvu endoskopičara i dostupnim sredstvima, a može biti kontaktna termička, mehanička, sklerotska sama ili u kombinaciji s injektiranjem adrenalina. Nakon uspješne endoskopske hemostaze vrijeda visokog rizika (Forrest Ia-IIa) značajna je redukcija recidiva krvarenja, smrtnosti i premještaja na kirurgiju ako se inhibitor protonske pumpe (IPP) ordinira u visokoj bolus dozi (80 mg i.v.), a zatim nastavi u kontinuiranoj intravenskoj infuziji 8 mg/72 h ili intermitentno (5×40 mg/dan) idućih 3 dana nakon čega se prelazi na peroralnu terapiju u dozi 2x40 mg/dan. U HP pozitivnih nekomplikiranih duodenalnih ulkusa dovoljna je samo eradi-kacija HP, koja uz antibiotike uključuje uzimanje IPP-a tijekom 10 do 14 dana, a daljnja antisekretorna terapija nije potrebna. U komplikiranih duodenalnih ulkusa terapiju je potrebno uzimati tijekom 8 tjedana, a jednak trajanje terapije vrijedi i za želučane ulkuse, s time da se nakon tog razdoblja izvodi kontrolna endoskopija kojom je potrebno potvrditi adekvatno cijeljenje želučanog ulkusa i bioptiranjem isključiti malignu narav. U duodenalnih ulkusa kontrolna endoskopija nije potrebna, osim u slučaju perzistiranja ili recidiva simptoma. U slučaju ulkusa uzrokovanih uzimanjem NSAR-a preporučeno trajanje terapije je 8 tjedana. Nakon provedene eradi-kacije HP potrebno je napraviti kontrolu uspješnosti terapije neinvazivnim testovima (ureja izdisajni test ili dokazivanje antiga HP u stolici). Prije početka terapije NSAR-om, antiagregacijskim i antikoagulacijskim lijekovima, kortikosteroidima, bisfosfonatima ili inhibitorima ponovne pohrane serotoninu, pogotovo u bolesnika starije dobi s anamnezom ulkusne bolesti ili gastrointestinalnim simptomima pri ranjem uzimanju NSAR treba se učiniti procjena rizika nastanka ulkusa, neinvazivno testiranje na HP te uvesti profilaksu IPP-om u onih visokog i umjerenog rizika. Indikacije za kirurško liječenje su neuspjelo primarno endoskopsko liječenje, recidiv krvarenja nakon druge endoskopske intervencije unutar 72 sata od inicijalnog pokušaja endoskopske hemostaze, lezije visokog rizika ponovnog krvarenja, npr. posteriorni duodenalni ulkus s vidljivom krvnom žilom; veliki želučani ulkus (npr. visoko u korpusu želuca), specijalne situacije npr. bolesnici s rijetkim krvnim grupama ili bolesnici koji odbijaju transfuzije krvi, profuzno krvarenje koje zahtjeva više od 6 doza koncentrata eritrocita tijekom 24 sata.

Krvarenje iz erozivnih promjena jednjaka, želuca i dvanaesnika često je rezultat GERB-a i rizičnih čim-

benika opisanih kod peptičkog vrijeda, osim HP. Endoskopske hemostatske metode su rijetko potrebne, a cijeljenje sluznice sa sprječavanjem recidiva krvarenja postiže se inhibitorima protonske pumpe (IPP) u punoj dozi.

VK je životno ugrožavajuća posljedica portalne hipertenzije i drugi najčešći uzrok krvarenja iz gornjeg dijela GIS-a.

Sestotjedni mortalitet iznosi više od 20 %, a jednogodišnji 40 %. Rano ponovno krvarenje unutar 6 tjedana javlja se u 30-40 % bolesnika. Rizični čimbenici za VK su veličina, broj i proširenost varikoziteta, postojanje crvenih znakova na njima, uznapredovalost jetrene bolesti i porast gradijenta pritiska hepaticnih vena (17-19). U trenutku postavljanja dijagnoze jetrene ciroze 50 % bolesnika ima varikse jednjaka, a tijekom bolesti 90 % bolesnika će ih razviti. Svim bolesnicima s novodijagnosticiranom jetrenom cirozom mora se učiniti probirna EGD na varikse jednjaka i želuca. Primarna medikamentna profilaksa krvarenja nije nužna u variksa promjera manjeg od 5 milimetara, ali je obvezno endoskopsko praćenje. Liječenje podležeće jetrene bolesti je najveća odrednica porasta promjera variksa. Primarna medikamentna profilaksa VK-a su neselektivni β-blokatori (NBB) navedeni u tablici 6.

**Tablica 6.**  
*Neselektivni β-blokatori.*

Terapija	Način doziranja	Terapijski ciljevi	Praćenje
propranolol	20 mg 2x1tbl. prilagođavanje doze svaka 2-3 dana maksimalna dnevna doza 320 mg	najviša tolerirajuća doza bazalna srčana frekvencija 55 /min	adekvatna blokada β receptora
nadolol	40 mg 1x1tbl. prilagođavanje doze svaka 2-3 dana maksimalna dnevna doza 160 mg	kao za propranolol	kao za propranolol
karvedilol	6,25 mg 1x1tbl. nakon 3 dana povećati na 12,5 mg maksimalna dnevna doza 12,5 mg (osim u bolesnika s arterijskom hipertenzijom)	sistolički arterijski tlak ne smije biti <90 mmHg	

Najvažniji predskazivač VK-a je doza NBB-a pa uvijek treba postići najvišu tolerirajuću dozu. Učinak NBB-a vidljiv u 50 % bolesnika je pad gradijenta pritiska hepaticnih vena ispod 12 mm Hg ili smanjenje za 20 % od početne vrijednosti. Endoskopsko podvezivanje gumenim prstenovima (EBL) varikoziteta jednak je učinkovito u prevenciji prvog krvarenja kao i NBB. Potrebno je nekoliko (najčešće 1-3) vremenski odvoje-

ne (2-8 tjedana) epizode EBL do eradikacije varikozita jednjaka. U akutnom VK-u koriste se vazoaktivni lijekovi navedeni u tablici 7.

**Tablica 7.**  
*Vazoaktivni lijekovi u akutnom varicealnom krvarenju.*

Terapija	Način doziranja	Trajanje	Mehanizam djelovanja	Nuspojave
terlipresin (vazopresinski analog)	2 mg iv. svaka 4 h prvih 48 sati 1mg iv. svaka 4 h za prevenciju ponovnog krvarenja	5 dana	splanhična vazokonstrikcija	hiponatrijemijska bolova u trbušu miokardna ishemija bolovi u trbušu
somatostatin	bolus doza 250 µg/h intravenska infuzija 250-500 µg/h	5 dana	inhibicija vazodilatatornih hormona olakšava adrenergičku vazokonstrikciju	hiperglikemija bolovi u trbušu
oktrotid (somatostatinski analog)	bolus doza 50 µg/h intravenska infuzija 50 µg/h	5 dana	kao za somatostatin duže djelovanje	hiperglikemija bolovi u trbušu

U našem Centru za interventnu gastroenterologiju KBC-a Sestre milosrdnice koristimo oktrotid u bolus dozi od 50 µg s nastavkom kontinuirane intravenske infuzije 50 µg/h s idejom splanhične vazokontrikcije, odnosno smanjenog priljeva krvi u portalni sustav/ varikozite (20). Uz to se uvode i antibiotici (cefalosporini i kinoloni) koji u akutnom krvarenju smanjuju mortalitet i pojavu ponovnog krvarenja indirektno detoksikacijom crijevne flore što smanjuje veći stupanj encefalopatije s razvojem hepatalne kome i mogućnost aspiracijske pneumonije te manjim postotkom razvoja spontanog bakterijskog peritonitisa. EBL varikoziteta je terapija izbora koja je potisnula skleroterapiju. Nakon aspiracije variksa u poseban nastavak na vrhu endoskopa postavlja se na variks gumeni prsten („gumi band“) ili tanka plastična omča („mini loop“). Cilj podvezivanja je strangulacija vene uz nastanak tromboze. Gumeni prstenovi otpadnu nakon 1-2 tjedna i eliminiraju se stolicom. U slučaju slabije vizualizacije moguće je primijeniti i sklerozaciju. Balonska tamponada (Sengstaken-Blakemoreovom ili Minnesota sondom) je premošćujuća mjera liječenja krvarećih varikoziteta jednjaka koja se primjenjuje u izvanbolničkim centrima hitne medicine. Tom se metodom može kontrolirati 90 % krvarenja, ali nakon prestanka kompresije u visokom postotku (50 %) se pojavljuju ponovna krvarenja. Kompresija može trajati maksimalno 24 sata i do tada se mora osigurati definitivnu metodu liječenja. Komplikacije balonske tamponade uključuju aspiracijsku pneumoniju, ulceracije i rupturu jednjaka u 15-20 % bolesnika. Presvučeni samošireći metalni stent je premošćujuća metoda liječenja koja djeluje na principu mehaničke kompresije. Plasira se pod kontrolom endoskopa, a maksimalno može biti postavljen

2 tjedna. Opisane su komplikacije ulceracije jednjaka, kompresije bronhalnog stabla i migracije stenta u želudac (21). Neuspjeh medikamentne i endoskopske terapije rješava se radiološki postavljenim transjugularnim intrahepatalnim portosistemskim *shunt*-om (TIPS). Stopa ponovnog krvarenja nakon godine dana iznosi 8-18 % (22). Baveno VI smjernice predlažu razmatranje ranog (unutar 72 sata) transjugularnog intrahepatalnog portosistemskog *shunt-a* (TIPS) u bolesnika koji krvare iz variksa jednjaka, gastroezofagealnih variksa tip I i II te imaju visok rizik neuspjeha terapije (Child-Pugh klasifikacije C s manje od 14 bodova ili Child-Pugh klasifikacije B s aktivnim krvarenjem) nakon medikamentne i endoskopske terapije (23). Nakon TIPS-a bolesnik se mora prezentirati abdominalnom transplantacijskom kirurgu zbog razmatranja transplantacije jetre. Kao krajnja mjera liječenja ostaju kirurški *shunt*-ovi (distalni splenorenalni *shunt* ili 8 mm H-presadak), devaskularizacija po Sugiuri i transplantacija jetre. Rizik ponovljenog krvarenja iz variksa jednjaka je 60 % sa stopom smrtnosti 30 %. U svih bolesnika koji su preživjeli akutno VK provodi se sekundarna profilaksa krvarenja NBB-om u istoj dozi kao u primarnoj profilaksi ubrzo po završenoj terapiji vazoaktivnim lijekovima koji se koriste u akutnom krvarenju te elektivnim suslijednim EBL do eradikacije varikoziteta. Varikoziteti fundusa želuca koji se mogu javiti u sklopu portalne hipertenzije, karcinoma i hiperkoagulabilnih stanja imaju znatno viši morbiditet i mortalitet. Zbog potrebe EGD u inverziji u akutnom krvarenju metoda izbora je sklerozacija s N-butil-cijanoakrilatom. Primarna i selektivna profilaksa provodi se NBL, a češće se razmatra TIPS (24).

Portalnu gastropatiju karakterizira proširenje kapilara i vena u mukozi i submukozi želuca s pratećom blagom upalom sluznice. Endoskopski, sluznica izgleda kao mozaični ili „snake skin“ (zmijska koža) uzorak u blagom obliku gastropatije, a u teškom obliku se uz to nalaze i difuzne krvareće erozije. Uzrokuje 10-20 % svih akutnih krvarenja u bolesnika s portalnom hipertenzijom, a čest je uzrok i kroničnoga gubitka krvi. Za sprječavanje ponovnih krvarenja iz portalne gastropatije indiciran je NBB. Rijedak uzrok krvarenja je GAVE koja se opisuje u portalnoj hipertenziji, a češće je u starijih žena s autoimunim bolestima (25). Endoskopski se nalaze zone hiperemične sluznice koje se protežu od pilorusa prema antrumu, a formiraju ih proširene mukozne vene (26). Uspješno se lijeći suslijednom primjenom argon plazma koagulacije. Pet do deset posto krvarenja iz gornjeg dijela GIS-a u obliku hematemese u cijoj podlozi je nevericealno krvarenje može uzrokovati Mallory-Weiss sindrom. Radi se o krvarenju iz linearnih laceracija želučane sluznice na gastroezofagealnom spoju. Predisponirani su alkoholici, a može se javiti i u trudnica te u slijedu drugih abdominalnih zbivanja (27). Kašalj, podrigivanje

ili povraćanje prethodi krvarenju koje s jedne strane u 80-90 % slučajeva spontano prestaje, a s druge strane ima 30-dnevni mortalitet jednak mortalitetu krvarenja iz peptičkog vrijeda (19). Aktivne lezije se zbrinjavaju adrenalinom, hemostatskim kvačicama ili EBL.

Dieulafoyeva lezija, najčešće u starijih osoba, prikazuje se krvarenjem iz neprirodno velike arterije s malom ulceracijom naliježeće sluznice, najčešće lokalizacije u fundusu želuca. Terapija je injekcijska, postavljanje hemostatskih kvačica ili EBL, a u slučaju neuspjeha kirurški zahvat (28).

Aortoenterične fistule su rijedak uzrok krvarenja, a predstavljaju komunikaciju aorte i dijela probavnog sustava. Češće su sekundarne koje nastaju nakon aortne rekonstruktivne kirurgije i locirane u distalnom dvanaesniku (29, 30). Od dijagnostičkih metoda najkorisnije su EGD i kompjuterizirana tomografija s kontrastom koji, u kombinaciji s anamnezom i kliničkim znacima, omogućavaju postavljanje dijagnoze u preko 90 % bolesnika. U nestabilnih bolesnika kod kojih postoji sumnja na aortoenteričnu fistulu indicirana je eksplorativna laparotomija. Najčešći tumori gornjeg dijela GIS-a skloni krvarenju su submukozni tumori (gastrointestinalni stromalni tumori, lejomioomi, lejomiosarkomi, karcinoidi), epitelni tumori želuca te sekundarni tumori kože, dojke i bubrega. U uznapredovalim stadijima bolesti masivnija krvarenja zbrinjavaju se endoskopskim hemostatskim metodama ili palijativnim kirurškim zahvatima.

#### *Uzroci krvarenja iz donjeg gastrointestinalnog sustava*

Najčešći uzroci i udjeli krvarenja iz donjeg GIS-a prikazani su u tablici 8.

**Tablica 8.**

*Uzroci i frekvencija krvarenja iz donjeg gastrointestinalnog sustava.*

<i>Uzroci krvarenja</i>	<i>Frekvencija (%)</i>
Divertikularno krvarenje	20 – 65
Ishemijski kolitis	1 – 19
Angiodisplazija	3 – 15
Hemoroidi	2 – 10
Kolorektalni karcinom	17
Postpolipektomska krvarenje	2 – 8
Upalne bolesti crijeva	9
Infektivni kolitis	3
Radikalna proktoperitonealna resekcija	4 – 13
Sterkoralni ulkus	5
Drugi uzroci	5

Akutno krvarenje iz donjeg dijela GIS-a traje kraće od 3 dana i uzrokuje hemodinamsku nestabilnost, anemiju i zahtijeva transfuzijsko liječenje krvnim pripravcima (31). Kronično krvarenje iz donjeg dijela GIS-a

podrazumijeva krvarenje koje traje dulje od 3 dana, a karakterizirano je intermitentnim i polaganim gubitkom krvi. Nakon kliničkog etabliranja duboke enteroskopije i videokapsule izdvojila su se krvarenja tankog crijeva te je kao proksimalna anatomska granica za krvarenja iz donjeg gastrointestinalnog trakta uzeta ileocekalna valvula (32). U otprilike 2 % bolesnika uzrok gastrointestinalnog krvarenja je u tankom crijevu. U 20-65 % bolesnika krvarenja iz donjeg GIS-a je divertikularno (33). Dijagnostičko-terapijski postupnik prikazan je na sl. 2 i 3. Krvarenje nastaje zbog kroničnog pritiska stijenke divertikula na koloničnu arteriju koja rupturira u lumen divertikula te se bolesnik prikazuje bezbolnom hematokozijom koja se u 75-80 % slučajeva spontano zaustavlja. U 3-12 % bolesnika može doći do značajnog krvarenja kao posljedica traume ravnih arterija. Starija životna dob, bilateralna divertikuloza, hipertenzija, dijabetes, ishemijska bolest srca, pretlost, korištenje aspirina, NSAR-a i blokatora kalcijevih kanala povećavaju rizik DK (34). Kolonoskopski se češće evidentira krvarenje iz lijevog kolona (50-60 %), a angiografski iz desnog kolona (50-90 %). Vrlo često se dijagnoza DK postavlja isključivanjem ostalih potencijalnih uzroka krvarenja iz donjeg GIS-a. Kontaktne termalne metode (toplinska sonda i bipolarna koagulacija) same ili u kombinaciji s injekcijskom koriste se u liječenje DK-a. Kirurško liječenje je rezervirano za manji broj bolesnika s perzistentnim ili refrakternim divertikularnim krvarenjem, a kriteriji uključuju hipotenziju i hipovolemijski šok unatoč resuscitacijskim mjerama, perzistentno krvarenje koje zahtijeva transfuzije 6 i više koncentrata eritrocita te nepoznat uzrok krvarenja nakon iscrpne obrade. U planiranju kirurškog liječenja identificiranje mjesta krvarenja je od velikog značenja; elektivna hemikolektomija ima značajnije manju smrtnost nego urgrentna subtotalna kolektomija (35,36).

U 1-19 % bolesnika uzrok krvarenja iz donjeg GIS-a je ishemijski kolitis. Incidencija ishemijskog kolitisa iznosi 4,5-44/100 000 bolesnika. Ishemija crijeva je posljedica iznenadnog ili privremenog smanjenja protoka krvi, a postojeći protok ne zadovoljava metaboličke zahtjeve. Brojni su rizični čimbenici za razvoj ishemijskog kolitisa; starija životna dob, ateroskleroza, hipertenzija, tromboembolijski incidenti, dijabetes, upalne bolesti crijeva, kronično bubrežno zatajenje, vaskulitisi, upotreba lijekova (37). Tipična klinička prezentacija je naglo nastala bol u abdomenu uz razvoj hematokozije unutar 24 sata. Najčešći prateći simptomi su proljev (68 %), meteorizam (63 %), mučnina i povraćanje (38 %). Kolonoskopija je zlatni dijagnostički standard kojom se vizualizira oštro demarkiran patološki nalaz najčešće u silaznom ili sigmoidnom kolonu, u području vaskularne opskrbe donje mezenterične arterije. Otklanjanje rizičnih čimbenika i optimiziranje perfuzije crijeva u većine bolesnika će

dovesti do poboljšanja. Ako dođe do pogoršanja ili poboljšanje ne nastupi u roku 48 sati razmatra se i MSCT angiografija te kirurško liječenje.

Angiodisplazija je najčešća degenerativna vaskularna anomalija crijeva koja je odgovorna za 3-15 % krvarenja iz donjeg dijela GIS-a. 77 % angiodisplazija se nalazi u cekumu i ascendentnom kolonu, a 15 % u jejunumu i ileumu. Rizični čimbenici za krvarenje iz angiodisplazije su dob, komorbiditeti, brojnost promjena, korištenje antikoagulantne i/ili antitrombocitne terapije. Tipična klinička prezentacija je tamno kolorirana stolica, melena ili hematokezija. U 10-15 % bolesnika jedini simptom je sideropenična anemija uz pozitivan test stolice na okultno krvarenje, a dijagnostičko terapijski postupnik prikazan je na sl. 4. Osjetljivost kolonoskopije je oko 80 % za angiodisplaziju, a tipičan endoskopski nalaz su crvene ravne lezije veličine od 2 milimetra do nekoliko centimetara s proširenim krvnim žilama koje se zrakasto šire od žile hranilice. God. 1958. Edward C. Heyde prvi je opisao povezanost aortne stenoze i težine krvarenja iz angiodisplazija kolona što je objasnio nedostatkom von Willebrandovog faktora, što se njemu u čast zove Heydeov sindrom. Definitivna terapija krvarenja su kruška zamjena aortalnog zališka ili transkateterska ugradnja aortalnog zališka.

Sedentarni način života, porast prevalencije debljine te hiperkalorijska prehrana utjecali su na to da je u 2-10 % bolesnika uzrok krvarenja iz donjeg dijela GIS-a hemoroidno krvarenje. Hemoroidi su dilatirane vene gornjeg i donjeg hemoroidalnog pleksusa locirane u podsluznici distalnog rektuma, a na temelju položaja u odnosu na nazubljenu liniju dijele se na unutarnje i vanjske. Najčešće se radi o pojavi svjetlocrvene krvi na stolici, toaletnom papiru i/ili školjci, a javlja se nakon defekacije stolice tvrde konzistencije. Ako konzervativne mjere liječenja (kretanje, konzumiranje veće količine tekućine, vlaknasta prehrana, kupke, lokalna aplikacija krema i masti) nemaju učinka provode se daljnje mjere liječenja koje uključuju podvezivanje, sklerozaciju, lasersku ili staplersku hemoroidektomiju i transanalnu hemoroidalnu dearteralizaciju.

U etiologiji donjeg dijela gastrointestinalnog krvarenja kolorektalni karcinom sudjeluje sa 17 %. Treba napomenuti da se najčešće prezentira okultnim krvarenjem i sideropeničnom anemijom, pogotovo kad se radi o karcinomu desnog kolona. U karcinoma lijevog kolona i rektuma češća je hematokezija. Akutno krvarenje u kolorektalnim karcinomima uzrokovano je površinskim ulceracijama samog tumora, samoograničavajuće je, te ne zahtijeva endoskopsko zaustavljanje.

U 2-8 % bolesnika uzrok krvarenja iz donjeg dijela GIS-a je postpolipektomijsko krvarenje. Bolesnici s

upalnim bolestima crijeva često imaju krvarenje iz donjeg GIS-a, ali je ono vrlo rijetko akutno i ne zahtijeva hospitalizaciju (1,2-6 % svih hospitalizacija bolesnika s Crohnovom bolesću i 0,1-4,2 % svih hospitalizacija bolesnika s ulceroznim kolitisom). U 4-13 % bolesnika uzrok krvarenja iz donjeg gastrointestinalnog trakta je radijacijska proktopatija. Na nju se mora misliti u svih bolesnika kojima su iradirani organi male zdjelice. Infektivni kolitisi uzrokovani enterohemoragičnom *E. coli*, *Campylobacter jejuni*, enterotoksinima *Clostridium difficile* i rjeđe tuberkulozom, sifilisom i histoplazmom mogu dovesti do krvarenja iz donjeg GIS-a. U oboljelih od sindroma stećene imunodeficijencije citomegalovirusni kolitis je najčešći okidač za krvarenje iz donjeg GIS-a. Sterkoralni ulkus je u većini slučajeva uzrokovani dugotrajnim pritiskom impaktiranog fecesa na stijenu crijeva. Lezije se obično nalaze na antimezenterijskoj strani sigmoidnog kolona i rektuma. Krvarenje se najčešće liječi multipolarnom koagulacijom i injekcijskim metodama. Kao i u gornjem dijelu GIS-a, uzrok krvarenja iz donjeg dijela GIS-a može biti Dieulafoyeva lezija kolona, što opisuje abnormalno veliku arteriju koja prominira iz normalne podsluznice, a može biti locirana duž cijelog crijeva.

## ZAKLJUČAK

U ordinaciju liječnika obiteljske medicine često sejavljaju bolesnici sa simptomima kao što su dispepsija i nespecifični bolovi u donjem dijelu hemiabdomena te sideropeničnom anemijom. S obzirom na povećanje prevalencije gastroezofagealne reflusne bolesti, debljine, malignih bolesti GIS-a, povećanu upotrebu antiagregacijskih/antikoagulantnih lijekova i NSAR potrebno je takve bolesnike razaznati te u adekvatnom vremenskom roku uputiti na daljnju gastroenterološku dijagnostičku obradu (ezofagogastroduodenoskopija, kolonoskopija, ultrazvuk abdomena). Ako se bolesnik javi u ordinaciju liječnika obiteljske medicine s kliničkim znakovima krvarenja iz GIS-a potrebno je, kako je navedeno u poglavljiju inicijalna klinička evaluacija, poštovati abecedni redoslijed postupaka (A - airway; dišni put, B - breathing; disanje, C - circulation; krvotok). Osiguranje dišnog i venskog puta, volumna nadoknada i primjena IPP-a intravenski je minimum koji se može osigurati unutar ordinacije. Pozvani tim hitne medicinske pomoći bolesnika će monitorirati do dolaska u bolnicu s mogućnošću endoskopskih pregleda i primjene hemostatskih metoda. Za konačni uspjeh liječenja najvažnija je suradnja, tj. timski rad liječnika obiteljske medicine, endoskopičara, gastroenterologa hepatologa, interventnog radiologa, nutricionista, psihologa/psihiatra i abdominalnog transplantacijskog kirurga uz provođenje dijagnostičko-terapijskih postupnika uz vrlo važno iskustvo centra/tima za pojedine metode.

## LITERATURA

1. Zuccaro G Jr. Management of the adult patient with acute lower gastrointestinal bleeding. American College of Gastroenterology. Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1202-8.
2. van Leerdaam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22:209-24.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Acute upper gastrointestinal bleeding: management (CG141). London: NICE, 2012.
4. Laine L, Yang H, Chang SC, Datto C. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1190-5
5. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut* 2011; 60: 1327-35.
6. Farrell JJ, Friedman LS. Review article: the management of lower gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1281-98.
7. Zuckerman GR, Prakash C. Acute lower intestinal bleeding: part I: clinical presentation and diagnosis. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 606-17.
8. Bull-Henry K, Al-Kawas FH. Evaluation of occult gastrointestinal bleeding. *Am Fam Physician* 2013; 87: 430-6.
9. Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association (AGA) Institute medical position statement on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007; 133: 1694-6.
10. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ i sur. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal haemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: a1-a46.
11. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38: 316-21.
12. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-haemorrhage gastrointestinal. *Lancet* 2000; 356: 1318-21.
13. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 2: 394-7.
14. Stanley AJ, Dalton HR, Blatchford O i sur. Multicentre comparison of the Glasgow Blatchford and Rockall Scores in the prediction of clinical end-points after upper gastrointestinal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 470-75.
15. Barkun A. New topical hemostatic powders in endoscopy. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 9: 744-6.
16. Changela K, Papafragkakis H, Ofori E i sur. Hemostatic powder spray: a new method for managing gastrointestinal bleeding. *Therap Adv Gastroenterol* 2015; 8: 125-35.
17. Ljubičić N, Puljiz Z, Budimir I i sur. The influence of etiologic factors on clinical outcome in patients with peptic ulcer bleeding. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 3195-204.
18. Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer: Nonsteroidal antiinflammatory drugs, Helicobacter pylori, and smoking. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 2-17.
19. Ljubičić N, Budimir I, Pavić T i sur. Mortality in high-risk patients with bleeding Mallory-Weiss syndrome is similar to that of peptic ulcer bleeding. Results of a prospective database study. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 458-64.
20. Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD i sur. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 221-7.
21. Jalan R, Hayes PC. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *British Society of Gastroenterology*. *Gut* 2000; 46 Suppl 3-4: III1-III15.
22. Maufa F, Al-Kawas FH. Role of self-expandable metal stents in acute variceal bleeding. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 418369.
23. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-52.
24. Cubillas R, Rockey DC. Portal hypertensive gastropathy: a review. *Liver Int* 2010; 30: 1094-102.
25. Cho YS, Chae HS, Kim HK i sur. Endoscopic band ligation and endoscopic hemoclip placement for patients with Mallory-Weiss syndrome and active bleeding. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2080-4.
26. Kim JW, Kim HS, Byun JW i sur. Predictive factors of recurrent bleeding in Mallory-Weiss syndrome. *Korean J Gastroenterol* 2005; 46: 447-54.
27. Chung IK, Kim EJ, Lee MS i sur. Bleeding Dieulafoy's lesions and the choice of endoscopic method: comparing the hemostatic efficacy of mechanical and injection methods. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 721-4.
28. Gomerčić Palčić M, Ljubičić N. Mini-loop ligation of a bleeding duodenal Dieulafoy's lesion. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3505-7.
29. Budimir I, Nikolić M, Supanc V i sur. Secondary arterio-enteric fistula: case report and review of the literature. *Acta Clin Croat* 2012; 51: 79-82.
30. Bergqvist D, Björck M, Nyman R. Secondary aortoenteric fistula after endovascular aortic interventions: a systematic literature review. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 163-5.
31. ASGE Standards of Practice Committee, Pasha SF, Shergill A i sur. The role of endoscopy in the patient with lower GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 875-85.
32. Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007; 133: 1697-717.

33. Strate LL, Naumann CR. The role of colonoscopy and radiological procedures the management of acute lower intestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 333-43; quiz e44.
34. Suh S, Seo PJ, Park H i sur. The risk factors for colonic diverticular bleeding. *Korean J Gastroenterol* 2012; 60: 349-54.
35. Bounds BC, Friedman LS. Lower gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2003; 32: 1107-25.
36. Vernava AM 3rd, Moore BA, Longo WE, Johnson FE. Lower gastrointestinal bleeding. *Dis Colon Rect* 1997; 40: 846-58.
37. O'Neill S, Elder K, Harrison SJ, Yalamarthi S. Predictors of severity in ischaemic colitis. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 187-91.

## S U M M A R Y

### APPROACH TO PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL BLEEDING

M. NIKOLIĆ, M. HANŽEVAČKI<sup>1</sup>, P. JURČIĆ<sup>2</sup>, I. BUDIMIR and N. LJUBIČIĆ

*Sestre milosrdnice University Hospital Center, University of Zagreb, School of Medicine and School of Dental Medicine, Department of Gastroenterology and Hepatology, <sup>1</sup>University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb West Health Center, Department of Family Medicine, and <sup>2</sup>Sestre milosrdnice University Hospital Center, University Hospital for Tumors, Department of Radiotherapy and Medicine Oncology, Zagreb, Croatia*

In the developed Western countries, despite the accumulation of knowledge about the causes and treatment of gastrointestinal bleeding, as well as the experience of gastroenterologists-endoscopists using sophisticated endoscopic devices, the number of hospitalizations and mortality rates has not declined as expected. The most likely explanations are the following: aging population, increased prevalence of alcoholic liver cirrhosis, gastroesophageal reflux disease and obesity, *Helicobacter pylori* antibiotic resistance, using dual anti-aggregation therapy, anticoagulants, and excessive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The aim of this paper is to show the incidence and the most common signs and symptoms of gastrointestinal bleeding. The aim is also to present initial clinical evaluation, diagnostic methods, the main causes of gastrointestinal bleeding, endoscopic hemostatic modalities and treatment of bleeding from the upper and lower gastrointestinal tract. Using the MEDLINE and Ovid databases, we searched the meta-analyses and systematic reviews published in English during the 2005-2015 period. Meta-analyses included results of randomized, double-blind studies on adults treated for gastrointestinal bleeding. Included were guidelines of the European and American Society of Gastroenterological Endoscopy, as well as recent expert work. In this review, we bring the state-of-the-art on gastrointestinal bleeding, new classification of gastrointestinal bleeding from the upper, mid and lower gut, controversy of nasogastric tube placement, use of prokinetic agents and inhibitor proton pumps in acute gastrointestinal bleeding from the upper tract, restrictive transfusion strategy, useful clinical stratification of the severity of bleeding, indications for hospitalization and outcome of using the clinical bleeding score, proper use of gastropreservation in patients at a high risk of peptic ulcer, the need of initial endoscopy, variceal assessment in newly diagnosed liver cirrhosis, primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding, new endoscopic hemostatic modality, and radiological and surgical treatment of gastrointestinal bleeding. The educational nature of this review could serve for establishing Croatian guideline for the management of gastrointestinal bleeding.

**Key words:** gastrointestinal hemorrhage, upper gastrointestinal tract, lower gastrointestinal tract, endoscopic hemostasis

## NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE

LEONARDO BUKMIR<sup>1,2</sup>, HELENA SMOKROVIĆ<sup>2</sup>, INES DIMINIĆ-LISICA<sup>1,2</sup>  
 ALEKSANDAR LJUBOTINA<sup>1,2</sup> i BRANKA POPOVIĆ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za obiteljsku medicinu  
 i <sup>2</sup>Ordinacija opće medicine, Rijeka, Hrvatska

Paralelno s porastom prevalencije pretilosti i metaboličkog sindroma nealkoholna masna bolest jetre - NAFLD (engl. *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*) sve se više prepoznaće kao najčešća bolest jetre odraslih i djece. Unatoč sve većoj prevalenciji, NAFLD ostaje uglavnom nedijagnosticiran i netretiran u rutinskoj medicinskoj praksi. Većina bolesnika s NAFLD-om nema nikakvih simptoma, dok samo rijetki navode nelagodu u gornjem desnom kvadrantu abdomena ili pojačani umor. Dijagnoza se najčešće postavlja slučajno tijekom pregleda abdomena ultrazvukom učinjenim zbog nekog drugog razloga, ili nalazom povišenih jetrenih biokemijskih testova. Rano prepoznavanje od velike je važnosti za pravodobno, ispravno i uspješno lijeчењe. U primarnoj zdravstvenoj zaštiti malo se zna o procesima koji se odnose na identifikaciju, dijagnostiku i upućivanje bolesnika na daljnje pretrage specijalistima konzultantima. Razlikovanje steatoze od steatohepatitisa i procjena stupnja uznapredovalosti fibroze unutar steatohepatitisa od iznimne je važnosti. U tom pogledu još uvijek je vodeći "zlatni standard" patohistološka analiza tkiva dobivenog biopsijom. U postupanju s bolesnicima sa sumnjom na NAFLD obiteljskom liječniku od velike pomoći mogu biti stručne smjernice koje bi trebale biti usaglašene. Upravo bi takve smjernice mogle smanjiti ozbiljne posljedice kasnog prepoznavanja NAFLD-a. Istraživanja novijeg datuma pokazuju kako je NAFLD povezan s povišenom prevalencijom i incidencijom kardiovaskularnih komplikacija. Zbog svoje kompleksnosti, hepatičkih i ekstrahepatičkih komplikacija, heterogenosti u kliničkoj prezentaciji, histološkoj težini, prognozi i terapijskom ishodu NAFLD zahtijeva multidisciplinarni pristup s aktivnjom ulogom obiteljskog liječnika u preventivnoj skrbi, dijagnostici i liječenju osobito kod rizičnih osoba i skupina. Veću pozornost treba usmjeriti modifikaciji životnih stilova (redukcija tjelesne težine, tjelesna aktivnost) i njihovo praktičnoj provedbi.

**Ključne riječi:** nealkoholna masna bolest jetre, biopsija jetre, obiteljski liječnik

**Adresa za dopisivanje:** Leonardo Bukmir, dr. med.  
 Ul. Slavka Krouzeka 25  
 51 000 Rijeka, Hrvatska  
 E-pošta: leonardo.bukmir@gmail.com

### UVOD

Nealkoholna masna bolest jetre - NAFLD (engl. *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*) vodeća je bolest jetre današnjice. Osnovna karakteristika NAFLD-a je steatoza jetrenog parenhima koja se javlja u odsutnosti konzumacije alkohola u količinama štetnim za jetru. U nekim slučajevima steatoza jetre može prouzrokovati upalu i/ili fibrozu jetrenog parenhima što može rezultirati cirozom jetre i hepatocelularnim karcinomom (HCC). NAFLD pogađa oba spola, no više žene srednje životne dobi, osobito one koje su preuhranjene, boluju od šećerne bolesti tip 2 i imaju povišene vrijednosti masnoća u krvi. Treba naglasiti kako NAFLD nije bolest samo odraslih, već se javlja i u djece što je značajan zdravstveni problem (1).

NAFLD uključuje dva velika entiteta: nealkoholnu masnu jetru - NAFL (engl. *Non-Alcoholic Fatty Liver*) te nealkoholni steatohepatitis - NASH (engl. *Non-Alcoholic Steatohepatitis*) (2). NAFL se donedavno smatrao beznačajnim nalazom i benignom promjenom jetrenog parenhima sa zanemarivim rizikom za uznapredovalu fibrozu i zatajenje jetre, za razliku od NASH-a koji pokazuje sklonost prema progresiji fibroze s visokom stopom rizika za progresivnu fibrozu i cirozu jetre. Novije studije i meta-analize ukazuju da i bolesnici s NAFL-om imaju povećan rizik progresije u cirozu jetre i razvoj HCC (2-4).

Povezanost između NAFL-a i metaboličkog sindroma poznata je već dugi niz godina, no treba imati na umu kako se NAFLD sve češće povezuje s HCC-om, koji

u posljednih nekoliko godina zauzima sve veći udio uzroka smrti od karcinoma (4). Slijedom navedenog, opravdano se postavlja pitanje možemo li prevenirati nastanak NAFLD-a, a time ujedno i spriječiti pojavu ciroze jetre kao i HCC-a? Budući da danas ne postoje optimalna terapija za liječenje NAFLD-a tendencija liječenja je usmjerena na modifikaciju životnog stila koja podrazumijeva redukciju tjelesne težine i pojedinu tjelesnu aktivnost (1-4). NAFLD nije bolest koja zahvaća isključivo jetru već je povezana i s mnogo drugih ekstrahepatalnih bolesti poput kardiovaskularnih bolesti, šećerne bolesti tip 2 te kronične bubrežne bolesti (5).

Cilj ovoga rada je podizanje razine svijesti obiteljskih liječnika o važnosti ranog prepoznavanja, praćenja i liječenja NAFLD-a uz senzibilizaciju bolesnika o težini i ozbiljnosti njihovog kliničkog stanja.

## PREVALENCIJA, ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

NAFLD jedan je od najčešćih uzroka trajno povišenih jetrenih transferaza, a prevalencija u općoj populaciji iznosi između 20-33 %. Treba napomenuti kako se prevalencija NAFLD-a u posljednjih 20 godina udvostručila dok je prevalencija drugih kroničnih bolesti jetre ostala nepromijenjena, ili je čak smanjena. Unatoč porastu prevalencije NAFLD i dalje ostaje nedovoljno dijagnosticirana i tretirana u rutinskoj medicinskoj praksi (2,3).

Etiologija same bolesti je i dalje nepoznata, no dobro su poznati čimbenici rizika poput: debljine centralnog tipa, šećerne bolesti tip 2 odnosno inzulinska rezistencija, životna dob iznad 45. godine života, te naglog gubernika tjelesne težine (6,7).

Patofiziologija nije još uvijek u potpunosti razjašnjena no najšire je prihvaćena teorija "dva udarca". "Prvi udarac" podrazumijeva akumulaciju masti prije svega triglicerida i masnih kiselina što nastaje kao posljedica inzulinske rezistencije; dok β oksidacija masnih kiselina uz ekspresiju proupatnih citokina dovodi do apoptoze ili nekroze hepatocita praćene upalom i posljedičnom fibrozom što se smatra "drugim udarcem" (6,7).

## KLINIČKA SLIKA

Većina bolesnika je klinički bez tegoba i otkriva se slučajno tijekom sistematskih pregleda ili posjeta liječniku iz nekih drugih razloga. Kod manjeg broja bolesnika javljaju se nespecifični simptomi poput umora, malakslosti i boli pod desnim rebranim lukom. U

pacijenata se prilikom fizikalnog pregleda može uočiti hepatomegalija, a pojava splenomegalije često je puta prvi znak portalne hipertenzije i uznapredovale bolesti jetre (6,7).

## POSTAVLJANJE DIJAGNOZE I PRAĆENJE BOLESNIKA

Obiteljski liječnik kao prva osoba u lancu pružanja zdravstvene zaštite mora biti upoznat s dijagnostičkim metodama i algoritmom pretraga za kronične bolesti jetre kako bi mogao što aktivnije surađivati sa specijalistima konzultantima u procjeni i dijagnostici određenih stanja. Kako je većina bolesnika s NAFLD bez tegoba i nema nikakvih simptoma najčešće se prisutnost NAFLD otkriva slučajno tijekom pregleda abdomena UTZ-om iz nekog drugog razloga ili tijekom rutinskih sistematskih pregleda. Asimptomsko povišenje jednog ili više jetrenih biokemijskih testova (AST, ALT, GGT, AF) najčešće upućuje na prisutnost NAFLD, no izuzetno je važno da se jasno definira uzrok povišenja enzima i postavi točna dijagnoza. Detaljna anamneza i dobar fizikalni pregled mogu dati korisne informacije na osnovi kojih se mogu lakše isključiti neki od alternativnih uzroka NAFLD-a, izbjegći dodatne nepotrebne pretrage, a time i racionalno planirati daljnje postupke za potvrdu dijagnoze (1-3). U tablici 1 nalazi se prikaz pojmove vezan uz NAFLD.

Tablica 1.  
*Pojmovi povezani s NAFLD*

<i>Nealkoholna masna bolest jetre - NAFLD</i>	Uključuje spektar bolesti jetre u osoba bez značajnog konzumiranja alkohola, u rasponu od steatoze jetre, steatohepatitisa, fibroze jetre, ciroze i HCC-a
<i>Nealkoholna masna jetra - NAFL</i>	Prisutnost steatoze jetre bez dokazanog patohistološkog oštećenja hepatocita te bez znakova fibroze jetre
<i>Nealkoholni steatohepatitis - NASH</i>	Prisutnost masne jetre i upale uz oštećenje hepatocita s prisustvom ili bez prisustva fibroze jetre, veliki rizik za cirozu jetre i HCC
<i>Ciroza jetre kao posljedica nealkoholnog steatohepatitisa - NASH ciroza jetre</i>	Prisustvo ciroze jetre sa sadašnjim ili prethodno dokazanim postojanjem NASH-a

Postavljanje dijagnoze NAFLD-a temelji se na principu isključivanja. Nakon isključivanja alkohola i lijekova kao mogućeg uzroka steatoze jetre, serologijom se mora isključiti kronično oštećenje jetre izazvano HBV-om i HCV-om. U slučaju negativnih rezultata treba misliti na rjeđe i neuobičajene uzroke jetrenog oštećenja kao što su: autoimune bolesti jetre (autoimuni hepatitis, primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozirajući kolangitis) i metaboličke bolesti (Wilsonova bolest, hemokromatoza, deficit alfa 1-antitripsina); kao i mogućnost pojave NAFLD u trudnoći, izglad-

njivanja te potpunoj parenteralnoj prehrani. Kao metode slikovne dijagnostike koriste se UTZ, CT i MR, no treba napomenuti kako ni jedna od spomenutih dijagnostika nije dovoljno osjetljiva ni specifična zbog čega se dijagnoza potvrđuje biopsijom jetre (1-3).

Slijedom navedenog postavljanje dijagnoze NAFLD-a zahtjeva ispunjenje četiri kriterija:

**Tablica 2.**  
*Kriteriji za postavljanje dijagnoze NAFLD-a*

1. Izostanak konzumacije značajnih količina alkohola	manje od 40 g tjedno
2. Isklučivanje drugih uzroka steatoze jetre i kroničnih bolesti jetre	- lijekovi, - HBV, HCV (isključiti serologijom), - autoimune bolesti (autoimuni hepatitis, primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozirajući kolangitis), - metaboličke bolesti (Wilsonova bolest, hemokromatoza, deficit alfa 1-antitripsina)
3. Isklučivanje ostalih mogućih uzroka steatoze jetre	trudnoća, izglađnjivanje, potpuna parenteralna prehrana
4. Dokaz slikovnim metodama	UTZ, CT i MR

Pri praćenju NAFLD-a najčešće se koristi uzastopno praćenje aminotransferaza u razdoblju dužem od šest mjeseci uz omjer AST:ALT manji od 1. U nekim slučajevima može doći i do porasta alkalne fosfataze i gama-glutamil transpeptidaze. NAFLD zahtjeva i periodično praćenje vrijednosti arterijskog tlaka, lipidograma, serumskog kreatinina, albuminurije te vrijednosti glukoze i HbA1c -a u svrhu liječenja pridruženih metaboličkih bolesti (7,8).

## LIJEĆENJE

Rano prepoznavanje NAFLD-a od velike je važnosti za pravodobno, ispravno i uspješno liječenje. Budući da je većina bolesnika s NAFLD-om pretila i boluju od metaboličkog sindroma, cilj je usmjeriti liječenje na liječenje pridruženih metaboličkih poremećaja poput hiperglikemije i hiperlipidemije ponajprije promjenom životnih navika, a potom i farmakoterapijom (9). Neka istraživanja pokazuju kako je gubitak od 10 % tjelesne mase optimalan za prve znakove patohistološkog poboljšanja znakova bioptiranog tkiva jetre (10). U održavanju primjerene tjelesne težine važna je i promjena prehrane. S obzirom na trenutno dostupne podatke u literaturi mediteranska prehrana može biti odgovarajuća terapijska opcija povezana s promjenama načina života. Mediteranska prehrana uz pojačanu tjelesnu aktivnost može odigrati glavnu ulogu u prevenciji i liječenju kardiovaskularnih i metaboličkih poremećaja. Nedavno su istraženi pozitivni

učinci mediteranske prehrane i kod NAFLD-a zbog čega promjena načina života ostaje prvom i osnovnom mjerom liječenja ovog kompleksnog stanja (9). Određene studije pokazale su važnost unosa vitamina E kao važnog antioksidansa, dnevna doza od 800 IU pokazala je značajno poboljšanje bioptiranog tkiva jetre u pacijenata koji boluju od NAFLD-a (11,12). Mnoge su studije polagale velike nade u terapiju pioglitazonom i ursodeoksikolnom kiselinom, no zbog slabog kliničkog odgovora navedeni se lijekovi ne koriste u rutinskoj medicinskoj praksi (13-15). U patološki pretilih bolesnika treba istaknuti važnost abdominalnih operacija u obliku smanjenja želučanog obujma ako ostali oblici liječenja ne poluče željene rezultate (16). Eksperimentalni i klinički podatci terapije temeljene na inkretinima (GLP-1 analog i DPP IV inhibitori) ukazuju kako se upravo oni mogu smatrati novom opcijom liječenja NASH-a osobito kod onih pacijenata koji boluju od dijabetesa. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se inkretini uveli u rutinsku praksu liječenja NAFLD-a (17).

## RASPRAVA

Vodeće smjernice za dijagnostiku i liječenje NAFLD-a ističu važnost što ranijeg dijagnosticiranja i liječenja NAFLD-a kako bi se sprječila progresija bolesti i ireverzibilno oštećenje jetre. Razlikovanje NAFL-a od NASH-a s obzirom na mnoge slikovne metode, kao i procjena uznapredovalosti stupnja fibroze znatan su dijagnostički izazov. Velika meta-analiza iz 2015. godine pokazala je kako prisutnost steatoze u više od 33 % hepatocita na biopsiji jetre postaje optimalna za detekciju steatoze slikovnim metodama, dok ni jedna od slikovnih metoda ne može razlikovati NASH od NAFL. Ista meta-analiza pokazala je i nepouzdanost slikovnih metoda ako je stupanj steatoze manji od 30 % (2,18). Mnogobrojne studije pokazale su nepouzdanost slikovnih metoda pri detekciji stupnja fibroze. "Zlatni standard" pri dijagnostici NASH-a i dalje ostaje biopsija jetre. Biopsija jetre iako invanzivna metoda omogućava patohistološko stupnjevanje NASH-a, a kasnije i fibroze jetre (18,19).

Meta-analiza učinjena na više od 400 pacijenata pokazala je kako pacijenti koji boluju od NAFL jednako kao i oni koji boluju od NASH-a mogu razviti progresivnu fibrozu jetre. Godišnja stopa progresije fibroze - FPR (engl. *fibrosis progression rate*) između pacijenata koji boluju od NAFL i onih koji boluju od NASH-a iznosila je 0,07 : 0,14, iz čega proizlazi kako je za progresiju stupnja jetrenog oštećenja potrebno 14,3 : 7,1 godina. U meta-analizi 411 pacijenata podijeljeno je u dvije velike skupine uzimajući u obzir jetrene biopsije učinjene u razmaku od godine dana. U prvu skupinu

uključeni su bolesnici s visokim FPR koji su u razdoblju od godine dana napredovali do 3. ili 4. stadija fibroze jetre, a da im prethodno nije bila patohistološki verificirana fibroza, dok su u drugu skupinu uključeni pacijenti s niskim FPR koji su napredovali do 1. ili 2. stadija fibroze. Treba napomenuti kako su se u skupini s visokim FPR našli i bolesnici s NAFL, za koje se dugi niz godina smatralo kako ne mogu razviti progresivnu fibrozu jetre. U nekolicine takvih bolesnika uočen je prigodom prve biopsije jetre velik broj upalnih stanica bez baloniranja hepatocita zbog čega nisu zadovoljni patohistološke kriterije NASH-a. Otvara se pitanje imamo li dovoljno dobre i jasne kriterije za definiciju NAFLD-a uopće? (2).

Progresiju same bolesti uvjetuju genetski, intrizični i ekstrinzični faktori. Od velikog značenja pokazalo se praćenje vrijednosti jetrenih aminotransferaza, kao i praćenje bolesnika s nereguliranim hipertenzijom i šećernom bolesti tip 2 za koje se pokazalo da imaju statističko značenje za progresiju jetrene fibroze. U takvih pacijenata povećan je mortalitet kardiovaskularnih bolesti, odnosno povećana je učestalost cerebrovaskularnog inzulta, infarkta miokarda i pogoršanja kroničnog srčanog zatajenja (2,5,20,21). Novija istraživanja ukazuju kako NAFLD može aktivno doprinjeti razvoju kronične bubrežne bolesti oslobođanjem niza medijatora iz jetre u cirkulaciju čime se pogoršava sistemska inzulinska rezistencija, a i uzrokuje aterogenu dislipidemiju (5,22). Novija istraživanja ukazuju na sve veću povezanost između NAFLD-a i HCC-a, pri čemu treba napomenuti kako i NAFL može rezultirati pojavom HCC-a (4).

S gledišta obiteljskog liječnika opravданo se postavlja pitanje praćenja tijeka same bolesti i rane detekcije potencijalnih ekstrahepatalnih manifestacija NAFLD-a kako bi se prevenirala i usporila progresija pojedinih bolesti. Većina studija stavlja tendenciju na praćenje vrijednosti AST/ALT, dok neke studije naglašavaju vrijednost GGT - a kao parametra koji bolje pokazuje napredovanje steatoze te inzulinske rezistencije. Treba imati na umu kako 80 % pacijenata ima normalne vrijednosti transaminaza iako ima NAFLD, a povisene vrijednosti ALT-a ukazuju u prilog povećanom riziku za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Smatra se da više od 47 milijuna osoba boluje od metaboličkog sindroma, a otprilike ih 80 % boluje od NAFLD-a. Većina obiteljskih liječnika, iako često dolazi u kontakt s pretilim bolesnicima kao i onima koji boluju od šećerne bolesti, ne zna kako pravilno postupiti kod bolesnika s NAFLD-a. Otprilike 50 % obiteljskih liječnika uspjelo je samostalno dijagnosticirati NAFLD, pri čemu NAFLD najčešće povezuju s metaboličkim sindromom; iako je teorijsko znanje o NAFLD-u zadovoljavajuće i dalje je prepoznavanje ovog stanja u bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 i problemom pretilosti veoma nisko (12,23,24).

U nekoliko se navrata pokušalo napraviti panele kliničkih i laboratorijskih vrijednosti koji bi omogućili razlikovanje NAFL-a od NASH-a, te time pomogli pri procjeni težine same bolesti. Jedan od takvih je i Fibroza Bodovni Sustav NAFLD (*NAFLD Fibrosis Score*), koji se izračunava pomoću šest parametara koji uključuju: dob, glukozu, trombocite, albumine, te omjer AST/ALT. Za sada se ovaj panel ne rabi u rutinskoj praksi, a ne postoje ni jasne smjernice za upućivanje pacijenata na biopsiju jetre. Biopsija jetre trenutno se provodi u onih pacijenata kod kojih se sa sigurnošću ne može postaviti dijagnoza NAFLD-a isključenjem ostalih uzroka, u onih koji bilježe ekscesivni porast jetrenih transaminaza, u onih s pridruženim komorbiditetima te u onih koji prema *NAFLD Fibrosis Score* imaju povećani rizik za progresivnu fibrozu jetre (2,24,25).

Nedavno objavljene smjernice o aktivnom prepoznavanju NAFLD-a se razlikuju: - Europske i Kineske smjernice pažnju usmjeravaju na slikovne metode poput MR elastografije i jetrene enzime kod pretlijih dijabetičara, dok se Američke smjernice temelje na testiranjima koja se obavljaju u posebnim klinikama, budući da obiteljski liječnici ističu nesigurnosti u svezi dijagnosticiranja, liječenja i dugotrajnih komplikacija. U većini slučajeva pacijente se upućuje specijalistima konzultantima radi procjene dijagnoze (u nekim slučajevima biopsije jetre) i primjene novih i eksperimentalnih oblika liječenja (12,23).

Sve se više istražuje mogućnost primjene biomarkera u rutinskoj praksi. Oni, naime, pokazuju intenzitet upale i nekroze na razini hepatocita, ili pak ukazuju na remodeliranje ekstracelularnog matriksa i odlaganje kolagena. Za sada se kao najbolji pokazatelj progresije jetrene fibroze pokazao citokeratin 18, no potrebna su daljnja istraživanja u tom smjeru (26).

Problem u prepoznavanju i dijagnosticiranju NAFLD-a javlja se već kod otvorenog razgovora o prekomjernoj tjelesnoj težini između pacijenta i obiteljskog liječnika. Barijera je i nedostatak vremena - odnosno vremenska ograničenost s kojom je liječnik suočen u razgovoru s pacijentom, povezano s osjetljivom temom prekomjerne tjelesne težine. Kontinuitet zdravstvene skrbi obiteljskom liječniku omogućava privilegiran položaj u liječenju i praćenju bolesnika. Promjene životnih navika uz naglasak na poviseni rizik za brojne komplikacije je najteži dio liječenja zbog smanjene percepcije odgođenog rizika od strane mnogobrojnih pacijenata. Smjernice mogu uvelike pomoći liječnicima obiteljske medicine, no smjernice moraju biti usaglašene. U prvom redu mora postojati interdisciplinarna povezanost kako između obiteljskih liječnika i specijalista konzultanta gastroenterologije, tako i između obiteljskih liječnika i specijalista konzultantanata

drugih grana. Zaključak koji pokazuju sve smjernice je da se u budućnosti moraju dogoditi značajne promjene upravo u odnosima pacijent – obiteljski liječnik – specijalist konzultant (12,23).

- Nealkoholna masna bolest jetre (engl. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD) najčešća je kronična bolest jetre današnjice
- Osnovna karakteristika NAFLD-a je steatoza parenhima jetre koja se javlja u odsutnosti konzumacije alkohola u količinama štetnim za jetru
- NAFLD obuhvaća spektar bolesti jetre od jednostavne steatoze (NAFL), do nealkoholnog steatohepatitisa (NASH), fiboze jetre, ciroze jetre te hepatocelularnog karcinoma (HCC)
- NAFLD nije bolest koja isključivo zahvaća jetru već je povezana i s mnogo drugih bolesti poput kardiovaskularnih bolesti, šećerne bolesti tip 2 te kronične bubrežne bolesti
- NAFLD sve se češće povezuje s HCC-om
- U primarnoj zdravstvenoj zaštiti malo se zna o procesima koji se odnose na identifikaciju NAFLD, dijagnostiku i upućivanje bolesnika na daljnje dijagnostičke pretrage
- Razlikovanje obične steatoze od steatohepatitisa i procjena stadija fiboze nisu mogući široko dostupni slikovni metodama (UTZ, CT, MR), kao ni na temelju vrijednosti jetrenih transaminaza
- Još uvijek važeći "zlatni standard" u pogledu detekcije fiboze jetrenog parenhima je patohistološka biopsija tkiva jetre
- Za sad ne postoji optimalna terapija nealkoholne masne jetre
- Cilj liječenja bolesnika s NAFLD-om usmjerjen je liječenju pretilosti i pridruženih metaboličkih poremećaja poput hiperglikemije i hiperlipidemije ponajprije promjenom životnih navika (dijeta, tjelesna aktivnost), a potom i farmakoterapijom
- Lijekovi koji se istražuju i eksperimentalno primjenjuju u liječenju bolesnika s NAFLD-om pokazuju obećavajuće rezultate, ali njihova dugoročna učinkovitost i sigurnost primjene još uvijek nije znanstveno utemeljena
- NAFLD zahtijeva multidisciplinarni pristup s aktivnjom ulogom obiteljskog liječnika u preventivnoj skrbi, dijagnostici i liječenju osobito kod rizičnih osoba i skupina

## LITERATURA

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE i sur. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology 2012; 55: 2003-5.
2. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Lomba R. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13: 643-54.
3. Etsuko H, Makiko T, Katsutoshi T. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. J Gastroenterol Hepatol 2013; DOI: 10.1111/jgh.12271.
4. Streba LA, Vere CC, Rogoveanu I, Streba CT. Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question. World J Gastroenterol 2015; 21: 4103-10.
5. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2014; 59: 1174-97.
6. Milić S, Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment. Dig Dis 2012; 30: 158-62.
7. Fielding CM, Angulo P. Hepatic steatosis and steatohepatitis: Are they really two distinct entities. Curr Hepatol Rep 2014; 13: 151-8. DOI: 10.1007/s11901-014-0227-5.
8. Monjur A. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. World J Hepatol 2015; 7: 1450-9. DOI: 10.4254.
9. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. J Hepatol 2012; 56: 255-66.
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE i sur. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Am J Gastroenterol 2012; 107: 811-26.
11. Filozof C, Goldstein BJ, Williams RN, Sanyal A. Non-Alcoholic Steatohepatitis: Limited Available Treatment Options but Promising Drugs in development and Recent Progress Towards a Regulatory Approval Pathway. Springerlink.com. 2015; DOI: 10.1007/s40265-015-0437-3.
12. Said A, Gagovic V, Malecki K, Givens ML, Nieto FJ. Primary care practitioners survey of non-alcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol 2013; 12: 758-65.
13. Chalasani NP, Sanyal AJ, Kowdley KV i sur. Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design. Contemp Clin Trials 2009; 30: 88-96 [PMID: 18804555 DOI: 10.1016/j.cct.2008.09.003].
14. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ i sur. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1537-1543 [PMID: 17162245 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.025].
15. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G i sur. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Hepatology 2010; 52: 472-479 [PMID: 20683947 DOI: 10.1002/hep.23727].
16. Chavez Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutiérrez T. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010; DOI: 10.1002/14651858.CD007340.pub2.
17. Iwasaki T, Yoneda M, Inamori M i sur. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. Hepatogastroenterology 2011; 58: 2103-2105 [PMID: 22024083 DOI: 10.5754/hge11263].
18. Khov N, Sharma A, Riley TR. Bedside ultrasound in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2014. DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6821.
19. Pereira K, Salsamendi J, Casillas J. The Global Nonalcoholic Fatty Liver Disease Epidemic: What a Radiologist Needs to Know. J Clin Imaging Sci. 2015. DOI: 10.4103/2156-7514.157860.

20. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Therapeutics* 2011; 34: 274-85.
21. Mavrogianaki AN, Migdalis IN. Nonalcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus and cardiovascular disease: newer data. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 450-639.
22. Bulum T, Duvnjak L. Povezanost markera nealkoholne bolesti jetre s parametrima bubrežne funkcije u tipu 1 šećerne bolesti. *Acta Med Croatica* 2011; 65(suppl.3): 121-2.
23. Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L, Shaw JC. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *Gastroenterology* 2012; 56: 234-240.
24. Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, etc. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2015; 50: 364-77.
25. Treeprasertsuk S, Bjornsson E, Enders F, Suwanwalaikorn S, Lindor KD. NAFLD fibrosis score: a prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. *World J Gastroenterology* 2013. DOI: 10.3748/wjg.v.19.18.1219.
26. Cusi K, Chang Z, Harrison S i sur. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014; 60: 167-74.

## S U M M A R Y

### NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

L. BUKMIR<sup>1,2</sup>, H. SMOKROVIĆ<sup>2</sup>, I. DIMINIĆ-LISICA<sup>1,2</sup>, A. LJUBOTINA<sup>1,2</sup> and B. POPOVIĆ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*University of Rijeka, School of Medicine, Chair of Family Medicine, Department of Family Medicine and Family Medicine Office, Rijeka, Croatia*

With the increasing prevalence of obesity and metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most common liver disease in adults and children. Despite the increasing prevalence, NAFLD remains largely undiagnosed and untreated in routine medical practice. Most patients with NAFLD have no symptoms, while only a few feel discomfort in the upper right quadrant of the abdomen or increased fatigue. The diagnosis is usually set during abdominal ultrasound examination, which is done for some other reason, or by elevated liver biochemical test findings. Early recognition is very important for correct and successful treatment. In primary health care, little is known about the processes related to the identification, diagnosis and referral of patients to specialists. Differentiation between steatosis and steatohepatitis by assessing the severity of fibrosis within steatohepatitis is extremely important. Histopathologic analysis of tissue obtained by biopsy remains the gold standard in this field. For family physician, guidelines that should be combined can be of great help in treating patients with suspected NAFLD. The serious consequences of late recognition of NAFLD could be reduced by such guidelines. Recent studies have shown that NAFLD is associated with an increased prevalence and incidence of cardiovascular complications. Because of their complexity, hepatic and extrahepatic complications, heterogeneity in clinical presentation, histologic severity, prognosis and therapeutic outcome, NAFLD requires a multidisciplinary approach with the active role of family physicians in preventive care, diagnosis and treatment, especially in individuals and groups at risk. Greater attention should be focused on lifestyle modifications (reduction in body weight and physical activity) and their practical implementation.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, liver biopsy, family physician

# KOMUNIKACIJA I ZDRAVSTVENI ISHODI S OSVRTOM NA BOLESNIKE KOJI BOLUJU OD GASTROINTESTINALNIH BOLESTI

GORANKA PETRIČEK<sup>1,2</sup>, VENIJA CEROVEČKI<sup>1,3</sup> i ZLATA OŽVAČIĆ ADŽIĆ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, Katedra za obiteljsku medicinu, <sup>2</sup>Dom zdravlja Zagreb Centar, Ordinacija opće medicine, Siget 18a i <sup>3</sup>Dom zdravlja Zagreb Centar, Ordinacija opće medicine Milana Šufflaya 2, Zagreb, Hrvatska

Unatoč rezultatima istraživanja koji ukazuju na jasnu povezanost komunikacije liječnika i pacijenta i zdravstvenog ishoda, nedovoljno su jasni mehanizmi njihova djelovanja. Iako razgovor sam po sebi može biti terapijski (umanjenjem pacijentove tjeskobe, pružanjem nade i utjehe), komunikacija između liječnika i pacijenta većinom utječe na zdravstvene ishode neizravnim putem. Proksimalni ishodi interakcije uključuju razumijevanje, povjerenje i dogovor liječnika i pacijenta. Navedeno utječe na intermedijarne ishode (povećanje adherentnosti, bolju vještina samokontrole i samolječenja) te u konačnici na zdravlje i blagostanje pacijenta. Sedam je domena putem kojih komunikacija može dovesti do unaprjeđenja zdravlja: povećanjem dostupnosti skrbi, povećanjem pacijentova poznavanja karakteristika bolesti i liječenja, zajedničkim razumijevanjem problema, donošenjem kvalitetnih medicinskih odluka, unaprjeđenjem terapijskog saveza, jačanjem socijalne podrške, jačanjem osnaženosti i zastupanja pacijenta, te povećanjem pacijentove sposobnosti nošenja s emocijama. Iako su ove domene utvrđene temeljem potreba onkološkog pacijenta, one su svakako primjenjive i u drugim zdravstvenim stanjima, pa tako i u skrbi bolesnika koji boluju od gastrointestinalnih bolesti.

**Ključne riječi:** komunikacija, zdravstveni ishodi, gastrointestinalne bolesti

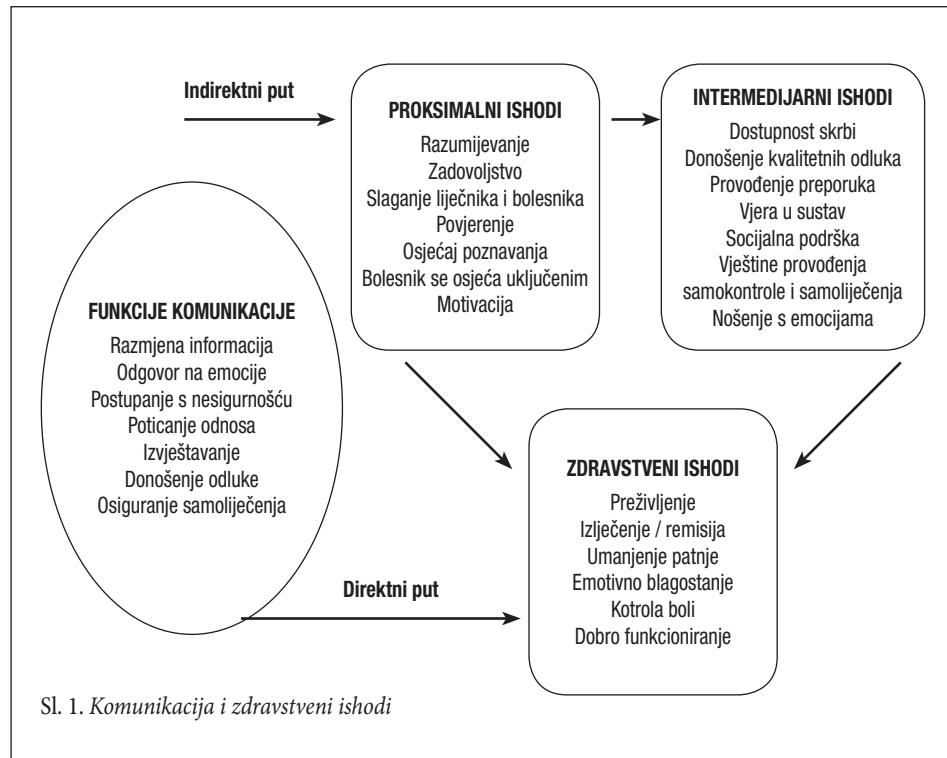
**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Goranka Petriček, dr. med.  
Katedra za obiteljsku medicinu  
Medicinskog fakulteta u Zagrebu  
ŠNZ «Andrija Štampar»  
Rockefellerova 4  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: goranka.petricek@mef.hr

## UVOD

Komunikacija liječnika i bolesnika najvažnija je i najčešća vještina u medicinskoj praksi na putu do uspješne dijagnoze i liječenja te uspostave dobrog odnosa s bolesnikom (1,2). U četrdesetgodišnjem radnom vjeiku liječnik prosječno ima oko 200 tisuća konzultacija, što komunikaciju stavlja na prvo mjesto svih vještina kojima se koristi u svakodnevnom radu (1). Istraživanja jasno ukazuju na važnost komunikacije i odnosa liječnik – pacijent u skrbi o pacijentu koji imaju brojne utjecaje na ishode liječenja, kao i na zadovoljstvo liječenjem, adherentnost, klinički ishod i kvalitetu života, sigurnost pacijenta, timski rad, kulturnu osjetljivost i smanjeni broj pritužbi na liječnički rad (1,2).

Da bismo kao profesionalci razumjeli zašto i na koji način komunikacija utječe na zdravstvene ishode po-

trebno je identificirati domene putem kojih komunikacija utječe na zdravlje i blagostanje pacijenta. Street i sur. preporučili su najmanje sedam mogućih domena kojima komunikacija može pridonijeti poboljšanju zdravlja, i koji će biti prikazani u ovom radu (sl. 1) (3). To su: dostupnost potrebnoj skrbi, povećanje pacijentova znanja i zajedničko razumijevanje problema, jačanje terapijskog saveza (između liječnika, pacijenta i obitelji), unaprjeđenje sposobnosti pacijentova nošenja s emocijama, jačanje obiteljske i socijalne podrške, povećanje kvalitete medicinskih odluka (informirane, na bazi medicine temeljene na dokazima, u suglasju s pacijentovim vrijednostima, međusobno usuglašene), te jačanje osnaženosti i zastupanja pacijenta. Iako su ove domene utvrđene temeljem potreba onkološkog pacijenta, one su svakako primjenjive i u drugim zdravstvenim stanjima, pa tako i u skrbi bolesnika koji boluju od gastrointestinalnih (GIT) bolesti.



Sedam domena kojima komunikacija može pridonijeti unaprjeđenju zdravlja sukladno Streetu i sur. (3) su sljedeće:

### 1. Dostupnost skrbi

Osim ekonomskih zapreka (siromaštvo, odsutnost zdravstvenog osiguranja) opisane su i druge prepreke dostupnosti skrbi. Sve više pacijenata treba pomoći u navigaciji unutar složenog zdravstvenog sustava, a mnogi od njih nisu ni svjesni da njihov problem zahtjeva liječničku pomoć. Stoga liječnici mogu doprinijeti poboljšanju dostupnosti skrbi, ne samo definiranjem potreba za dijagnostičkom obradom ili liječenjem, već i osiguranjem informacija o mjestu dobivanja određenih zdravstvenih usluga, olakšanjem suradnje zdravstvenih djelatnika i zagovaranjem (u ime pacijenta) osiguranja potrebnih usluga i servisa unutar klinike i zajednice (4). Pacijenti će možda trebati i pomoći u otklanjanju „nekih drugih“ zapreka dostupnosti skrbi (nedostatak prijevoza, obiteljski otpor) te suradnju s liječnicima kako bi se sugerirala potencijalna rješenja.

### 2. Pacijentovo znanje i zajedničko razumijevanje problema

Pacijenti moraju razumjeti svoju bolest, rizike i prednosti različitih mogućnosti liječenja kako bi mogli donijeti informirane odluke o medicinskoj skrbi. Stoga se ističe potreba informiranja bolesnika o bolesti i opcijama liječenja. Postizanje zajedničkog razumijevanja bolesti često je teško, jer liječnici i pacijenti ve-

ćinom gledaju i doživljavaju zdravlje i bolest kroz različiti sustav leča (5). Klinički dokazi su, tipično u obliku vjerojatnosti ishoda, većinom primjenjivi na opću populaciju, ali ne i na individualnog pacijenta. Pacijentovo razumijevanje je složeno i temelji se na kombinaciji osobnih iskustava, tumačenju znanstvenih dokaza (većinom steceno putem masovnih medija ili interneta), i „zdravo-razumskog“ razumijevanja zdravlja i bolesti („Lijek za hipertenziju treba užeti kad se osjećaš napet!“). I liječnici i pacijenti moraju posjedovati vještine kako bi predstavili svoj okvir donošenja odluka (engl. *frame-of-reference*),

ali i vidjeti gledišta onog drugog, kao i imati sposobnosti da istraže svoja vlastita zdravstvena uvjerenja, razumiju relevantne kliničke dokaze i artikuliraju svoje vrijednosti i sklonosti. Kada su u tome uspješni, efektivno prenošenje informacija može povećati zadovoljstvo, olakšati konzultaciju, povećati sposobnost pacijenta da se nosi s bolesti, te dovesti do većeg povjerenja u svoje liječnike, što pridonosi povećanju adherentnosti na preporučeno liječenje (6,7).

### 3. Jačanje terapijskog saveza

Terapijski savez uključuje odnose između pacijenta i različitih zdravstvenih profesionalaca, prijatelja, članova obitelji i skrbnika. Pokazatelji snažnog terapijskog saveza su uzajamno povjerenje među svim navedenim stranama, koordinirana i kontinuirana zdravstvena zaštita, te pacijentov doživljaj da ga se poštije i da je važan (8). Takvi su savezi „terapijski“ jer svojom kvalitetom mogu utjecati na zdravstveni ishod s dva aspekta. Prvo, percepcija pacijenta da ima dobru njegu, da neće biti napušten i da ga se razumije može pridonijeti emocionalnom blagostanju pacijenta, posebno pri suočavanju s ozbiljnom i po život opasnom bolesti. Drugo, pacijentovo povjerenje u liječnike i zdravstveni sustav može indirektno rezultirati i većim zadovoljstvom pacijenta s medicinskim odlukama, osiguranjem kontinuirane skrbi, te većom adherentnosti pacijenta na preporučeno liječenje (9). Savez liječnika i pacijenta unaprjeđuje se ako liječnici pružaju adekvatne informacije uz empatični pristup, ako pacijenti imaju mogućnost izražavanja svojih briga, te

ako pacijenti primaju dosljedne poruke i koordiniranu skrb od tima zdravstvenih profesionalaca.

#### 4. Unaprjeđenje pacijentove sposobnosti nošenja s emocijama

Pacijentova zabrinutost za vlastito zdravlje može izazvati niz negativnih emocija (ljutnju, tugu, strah, brige) koje mogu ugroziti njegovo emocionalno blagostanje, pa čak i fizičko zdravlje (10). Liječnici mogu pomoći pacijentima u nošenju s tim emocijama i izravno ili neizravno ublažiti ili umanjiti patnje. Prvo, pružanjem jasnih i detaljnih objašnjenja o zdravlju i mogućnostima liječenja, pacijent može stići osjećaj veće kontrole nad bolešću, imati više nade, i bolje se nositi s nesigurnosti. Drugo, upoznavanje i vrednovanje pacijentovih emocija može umanjiti njegovu anksioznost i depresiju. Treće, komunikacija koja povećava pacijentov osjećaj vrijednosti, povjerenja i nade može dati smisao, motivaciju i energiju potrebnu da nastavi sa svojim radnim i slobodnim aktivnostima, te omogućiti adekvatnu kvalitetu života usprkos bolesti. Pomoći pacijentima u nošenju s negativnim emocijama često je otežana, jer liječnici većinom nisu osobito dobri suci u procjeni pacijentovih emocija, pacijenti često pokušavaju prikriti svoju uz nemirenost, a neki pacijenti smatraju da raspravljanje o negativnim osjećajima nije unutar granica odnosa liječnik-pacijent. Liječnici pak mogu olakšati pacijentovu sposobnost nošenja s emocijama pružajući jasne i iskrene informacije o dijagnostičkim i terapijskim postupcima, pokazivanjem interesa za pacijentov život, aktivnim slušanjem pacijenta, te vrednovanjem pacijentova neverbalnog izražavanja emocija (11).

#### 5. Jačanje obiteljske i socijalne podrške

Utjecaj socijalne podrške na fizičko zdravlje i kvalitetu života je višestruk. Prvo, percepcija posjedovanja socijalne podrške može izravno utjecati na fiziološke procese sniženjem uzbudjenja i umanjenjem učinaka hiperaktivacije hipotalamo-hipofizarnе osi i psihički izazvane imunomodulacije. Socijalna podrška može poboljšati pacijentovo emocionalno blagostanje osiguranjem osjećaja povezanosti s drugima, kao i mogućnosti da se razgovara o teškim situacijama. Društvena mreža podrške također može pružiti instrumentalnu pomoći (prijevoz), finansijska sredstva, ohrabrenje i zastupanje u osiguranju pristupa potrebnim zdravstvenim uslugama. Komunikacija liječnik-pacijent na nekoliko načina može doprinijeti i osigurati socijalne podrške. Prvo, i sama je komunikacija s liječnikom oblik podrške pružanjem ohrabrenja, pohvale, sigurnosti, savjetovanjem i zagovaranjem (8). Drugo, liječnici mogu razgovarati s pacijentima o načinima jačanja postojeće društvene mreže kako bi osigurali konkretnu, emocionalnu potporu; mogu također

predložiti nove izvore potpore, kao što je npr. mreža podrške (12). Konačno, liječnici mogu potencijalno umanjiti, ili barem osvijestiti, učinak „negativne“ socijalne podrške (pritisak vršnjaka da provode nezdrava ponašanja).

#### 6. Jačanje osnaženosti i zastupanja pacijenta

Komunikacija liječnik – pacijent može unaprjediti zdravlje i osnaživanjem pacijenata da budu aktivni, sposobni akteri u upravljanju svojim zdravljem. Kako bi adekvatno upravljao svakodnevnim aktivnostima povezanim sa zdravljem, pacijent mora posjedovati vještine širokog spektra sudjelovanja unutar skrbi, od aktivnog sudjelovanja u konzultaciji i sposobnosti donošenja odluka do vještina samokontrole i samoliječenja (13). Uključenost pacijenta može dovesti do kvalitetnijih odluka koje su bolje prilagođene samom pacijentu, njegovim jedinstvenim potrebama i okolnostima. Liječnici mogu olakšati uključivanje pacijenta u proces donošenja odluka, potičući ih da aktivno traže informacije, pojašnjavanjem ciljeva liječenja te poticanjem izražavanja brige i osjećaja (13). Teme na koje se pacijent i liječnik trebaju osvrnuti su samostalnost pacijenta u provođenju terapije, samoučinkovitost, specifične vještine u upravljanju svojim zdravljem, i gdje se može dobiti pristup sredstvima za samoliječenje (internetske stranice, društvene grupe) koji pak mogu dovesti do veće sposobnosti i motivacije za rješavanjem problema vezanih uz zdravlje, nošenjem s bolešću, i praćenjem učinaka liječenja (14).

#### 7. Donošenje odluka visoke kvalitete

Pacijenti će češće doživjeti zdravlje boljim ako zajedno s liječnicima donesu odluke koje se temelje na medicini temeljenoj na dokazima, u skladu su s vrijednostima pacijenata, međusobno su dogovorene, i moguće ih je provesti (8,15). Sukladno Charlesu i sur. postupak donošenja medicinskih odluka odvija se u tri faze: razmjena informacija, razmatranje i donošenje odluke (15). Razmjena informacija sastoji se od iznošenja perspektive liječnika i bolesnika (klinički dokazi u svezi pacijentova problema i izražavanje uvjerenja, vrijednosti, sklonosti i očekivanja pacijenta). Razmatranje uključuje raspravu usmjerenu na pronalaženje zajedničke osnove, pomirenje razlika u mišljenju i uvjerenjima, isticanje nesigurnosti, te postizanje zajedničkog razumijevanja zdravstvena stanja pacijenta te rizika i koristi od različitih mogućnosti liječenja. Završna faza je donošenje odluke. Brojni su izazovi za liječnika i bolesnika pri donošenju odluka visoke kvalitete. Prvo, mnoge odluke komplicira nedostatak kliničkog dokaza ili je dokaz dvomislen odnosno nekonzistentan. Drugo, mnogi pacijenti imaju poteškoća u razumijevanju stručnih informacija, a liječnici se pak moraju truditi da prikažu te podatke u kontekstu

pacijentova jedinstvenog zdravstvenog stanja. I konačno, liječnici i pacijenti često drugačije doživljavaju rizik. Dok liječnici pristupaju riziku analitički, fokusirajući se na epidemiološke dokaze, pacijenti uočavaju opasnost temeljem osobnog iskustva i asocijativnog razumijevanja. Nedostatak zajedničkog razumijevanja rizika i koristi povezanih s različitim preporukama liječenja i kako se te preporuke uklapaju u pacijentove vrijednosti i životne okolnosti mogu dovesti do medicinskih pogrešaka, stvaranja plana liječenja koji nije moguće provesti, te manje adherentnosti pacijenta. Stoga, u cilju donošenja odluka visoke kvalitete koje će unaprijediti zdravlje pacijenata, potrebno je ostvariti konzultacije u kojima pacijenti (i obitelji) i liječnici izražavaju i razumiju perspektive i jednih i drugih, nalaze zajedničko tlo, mire razlike, postižu konsenzus o liječenju i, ako se različitosti ne mogu pomiriti, dogovaraju uzajamno prihvatljiv plan liječenja.

Cilj ovog rada je istražiti osobitost komunikacije s bolesnicima oboljelim od gastrointestinalnih bolesti i utjecaju dobre komunikacije na mjerljive ishode.

Sa svrhom dobivanja uvida u osobitost komunikacije s bolesnicima oboljelim od gastrointestinalnih bolesti i utjecaju dobre komunikacije na mjerljive ishode pretraživana je baza Pubmed (Medline) po ključnim riječima: komunikacija, zdravstveni ishodi, gastrointestinalne bolesti. U pretraživanju literature korišten je pristup „snow balling“ radi identificiranja literature s liste referenci relevantnih znanstvenih članaka. Pretraživani su članci objavljeni u razdoblju od 1995. do 2015. godine.

## RASPRAVA

Sukladno Streetu i sur. komunikacija na zdravstvene ishode utječe izravno i neizravno (3). Razgovor može imati izravni terapijski ishod ako liječnik istraživanjem pacijentove perspektive ili pružanjem empatije pridonoši pacijentovom psihološkom blagostanju – umanjenjem negativnih te jačanjem pozitivnih emocija (16). Komunikacija može također utjecati i na fizičke simptome. Tako je Kwekkeboom utvrdio da empatičko komuniciranje liječnika umanjuje fiziološko uzbuđenje i bol u pacijenata sa sindromom iritabilnog crijeva (17). Konačno, elementi neverbalne komunikacije (dodir, boja glasa, pogled) mogu izravno pridonijeti povećanju pacijentova blagostanja umanjenjem njegove tjeskobe ili pružanjem utjehe (16,18). Unatoč istaknutim izravnim učincima komunikacije, ipak je utjecaj komunikacije na zdravlje većinom neizravan, proksimalnim ishodima interakcije (zajedničko razumijevanje problema, zadovoljstvo, dogovor liječnika i pacijenta, motivacija za provođenje preporuka, povjerenje u liječnika i sustav) koji dalje utječu na zdravlje

ili pak mogu doprinijeti intermedijarnim ishodima komunikacije (dostupnost skrbi, donošenje kvalitetnih medicinskih odluka, adherentnost na preporučeno liječenje, vještina samokontrole i samoliječenja, socijalna podrška, bolje nošenje s emocijama) koji pridonose boljem zdravlju (veće preživljenje, izlječenje/remisija, emotivno blagostanje, bolja kontrola boli, funkcionalna sposobnost te vitalnost) (2,3,6). Liječnik jasnim objašnjenjem i pružanjem podrške može dovesti do većeg povjerenja pacijenta i razumijevanja mogućnosti liječenja (proksimalni ishodi). To nadalje može olakšati pacijentovo provođenje preporuka liječenja (intermedijarni ishod), što zauzvrat poboljšava određeni zdravstveni ishod (kontrola bolesti, emocionalno blagostanje). Nadalje, dogovaranje terapijskog plana s pacijentom može pomoći liječniku da bolje razumije pacijentove potrebe i prioritete, ali i otkriti eventualne zablude pacijenta o mogućnostima liječenja. Tada je važno da liječnik uputi bolesnika u neutemeljenost njegove zablude te da ga informira o preporukama medicine temeljene na dokazima, ali na način da ga pacijent razumije, sa ciljem donošenja odluke o liječenju visoke kvalitete (temeljem zajedničkog dogovora koji se najbolje uklapa u bolesnikove okolnosti).

Još je Balint 60-tih godina prošlog stoljeća opisao liječnika kao najpotentniji lijek i time pomaknuo fokus od samog liječenja na način pružanja liječenja. Brojni su empirijski pokazatelji uloge komunikacije liječnika i bolesnika u učinkovitosti skrbi bilo direktno (smanjujući stres i anksioznosti) ili indirektno utječući na suradljivost pacijenta, njegovu samoučinkovitost, te zadovoljstvo i pacijenta i liječnika (1,2). Istodobno, tendencija i pritisak u zdravstvenom sustavu da liječnik „obradi“ sve veći broj pacijenata u sve manje vremena umanjuje važnost komunikacijskih vještina za samog liječnika te one postaju manje prioritetne u njihovu radu (19). Unatoč navedenom, razvoj komunikacijskih vještina danas se smatra bitnim preduvjetom za razumijevanje bolesnikovih mišljenja i emocija, te za stjecanje i pružanje empatije u kliničkoj praksi, posebice u skrbi za pacijente od kroničnih i iscrpljujućih bolesti kao što su npr. upalne bolesti crijeva. Stoga su komunikacijske vještine postale obvezan i važan dio edukacije u medicinskim fakultetima zapadnog svijeta, što upućuje na opće prihvatanje središnje uloge komunikacije i liječnika u pružanju učinkovite skrbi (1,19).

Moira Stewart također je u svojem preglednom članku utvrdila pozitivnu povezanost učinkovite komunikacije liječnik – pacijent i zdravstvenih ishoda, te je istaknula važnost liječnikova postavljanja pitanja širokog spektra - ne samo o fizičkim aspektima pacijentova problema, već i o pacijentovim osjećajima, strahovima, razumijevanju problema, očekivanju od liječenja te pacijentova doživljaja kako problem utječe na funkcioniranje (2). Pacijenti moraju osjećati da su

aktivni sudionici u skrbi, da je njihov problem u potpunosti razmotren, te sudjelovati u donošenju odluke o liječenju. Liječnici ih trebaju poticati na postavljanje pitanja te odgovarati jasnim odgovorima, gdje je to moguće, uz pružanje emotivne podrške i davanje pisanih materijala. Dogovor pacijenta i liječnika o prirodi samog problema i predviđenom tijeku aktivnosti za njihovo rješavanje jedan je od preduvjeta uspješnog ishoda skrbi, te je ključna varijabla koja ima utjecaj na zdravstvene ishode (2). Pri tome pacijent neće imati koristi ako liječnik odluku naprosto prepusti njemu, već ako zajednički i liječnik i pacijent razmotre moguće opcije liječenja s aspekta medicine temeljene na dokazima, i uklope ih u jedinstveni psihosocijalni kontekst pacijenta (2). Hulsman nadalje ističe da je za uspješnu komunikaciju liječnika i pacijenta važno definirati ciljeve komunikacije te provoditi refleksiju (20). Navodi dva cilja medicinske komunikacije. Primarni ciljevi vezani su uz razlog dolaska pacijenta, kao što je ispitivanje anamneze, pružanje informacija (o dijagnozi, rezultatima dijagnostičke obrade i sl.), priopćavanje loših vijesti, donošenje odluke (o liječenju i skrbi), savjetovanje (životni stil). Sekundarni ciljevi (ili podciljevi) usmjereni su na identificiranje i odgovor na kognitivni i emotivni status, te potrebe pacijenta. Na primjer, prilikom zajedničkog donošenja odluke o mogućnostima liječenja, više je mogućih podciljeva komunikacije: informiranje o mogućnostima liječenja, prilagođavanje informacija bolesnikovoj razini kognitivnog razumijevanja (podešavanje, engl. *tuning*), prikupljanje bolesnikovih prioriteta za svaku od opcija, donošenje odluke i slično (20-22). Svaki podcilj zahtijeva posebnu akciju. Nadalje, u razvoju ponašanja usmjerenog cilju ističe se važnost ne samo prakticiranja ovih vještina, već i refleksije na proces i postignute ishode. Refleksija pomaže učeniku da bolje razumije kompleksne i ponekad zabrinjavajuće situacije (za koje ponekad nema pravog rješenja) te ih pretvoriti u novo znanje i nove akcije u budućnosti. Refleksivno učenje najčešće se modelira kao ciklički proces koji se sastoji od 5 stadija: akcija, refleksija na učinjeno, svjesnost ključnih aspekata i ciljeva, kreiranje alternativnih odgovora i rješenja, te testiranje novo dizajniranih strategija (22). Primjena refleksije uklapa se u kulturu zdravstvenih profesionalaca koja potiče promatranje učinjenog i samoprocjenu, te se analizom i uočavanjem slabih i dobrih strana profesionalcu omogućava da poveća samoučinkovitost te poduzima akcije s većom sigurnošću (22).

Istraživanja sve više upućuju i na važnost primjene placebo, te je preporučeno da ga, kao dio neupitnog i uspješnog dijela brojnih liječenja, zdravstveni profesionalci potiču primjenjujući upravo usmjerene komunikacijske vještine (1,23). Tako komunikacija liječnika i pacijenta kao novi „kut gledanja na placebo“ dobiva središnju ulogu, s obzirom na njezinu ulogu u učin-

kovitosti skrbi bilo direktno smanjujući stres i anksioznost ili indirektno utječući na adherentnost pacijenta, samoučinkovitost te zadovoljstvo (1,3). Danas se placebo učinak ili placebo odgovor odnosi na terapijski ishod, po primjeni inertnog liječenja, te je oblikovan čitavim psihosocijalnim kontekstom. Mnogi medijatori i moderatori placebo učinka u GIT bolestima slični su i kod drugih medicinskih dijagnoza i nisu specifični za GIT bolesti (23). Meta-analize placebo učinka u gastrointestinalnim bolestima upućuju da se placebo učinak kreće između 20 % i 35 % u upalnim bolestima crijeva, 20-40 % u sindromu iritabilnog crijeva, funkcionalnoj dispepsiji, želučanom i duodenalnom ulkus, te GERB-u, s marginalnim razlikama između somatskih i funkcionalnih poremećaja (24-27). Nadalje, kod upalnih bolesti crijeva, te sindromu iritabilnog kolona, pozitivni prediktori placebo odgovora bili su veći intenzitet kao i veći broj konzultacija liječnika i pacijenta, te prisutnost simptoma blagog do umjerenog intenziteta (24,25). Kod duodenalnog ulkusa placebo učinak bio je veći ako je preporučeni broj doza lijeka bio manji (npr. 2 u odnosu na 4 doze po danu), dok je erozivni ezofagitis bio povezan sa smanjenim placebo učinkom. Stoga je jasnije razumijevanje variabilnosti u odgovorima na placebo važan istraživački cilj, koji bi mogao dovesti do intervencijskih strategija koje su više individualizirane, te temeljene na načelima placebo (26). Jedna takva intervencija primijenjena je u bolesnika podvrgnutih velikom abdominalnom kirurškom zahvatu (28). Pacijenti su podijeljeni u dvije skupine: jedna je primila specifične verbalne upute s ciljem umanjenja postoperacijskog ileusa, druga ih nije primila. U skupini sa specifičnim verbalnim uputama utvrđeno je prosječno kraće vrijeme ponovne uspostave crijevne peristaltike (2,6 u odnosu na 4,1 dana), brže otpuštanje iz bolnice, uz prosječnu uštedu od 1200 dolara po pacijentu, za ovu petominutnu intervenciju (28).

Analogno s placebo učinkom (latinski za „ja ču zadowoljiti“), spominje se i pojam nocebo (latinski za „ja ču naškoditi“) (1,29). U načelu, nocebo učinak uključuje sva negativna očekivanja i posljedice prošlih negativnih iskustava s bilo kojim medicinskim postupkom. Kao takav, posebno je važan kod kroničnih stanja koja se očituju izmjenjivanjem egzacerbacije i relapsa, kao što su upalne bolesti crijeva te sindrom iritabilnog crijeva, potom u invazivnim dijagnostičkim postupcima kao što su endoskopske pretrage, te u slučaju postizanja kontinuirano nedovoljno učinkovitih rezultata liječenja unatoč različitim terapijskim postupcima i pokušajima (bolesnici s funkcionalnim gastrointestinalnim poremećajima). Istraživanja upućuju da se nocebo učinak češće javlja uz neprikladnu komunikaciju liječnik – pacijent, potom nakon postavljanja netočne ili krivo doživljene dijagnoze, kao i nakon bolesnikova čitanja uputa o lijeku (29).

Iako rezultati istraživanja upućuju da je učinkovitost placebo intervencija oblikovana kvalitetom odnosa liječnik – pacijent, potrebni su novi dokazi (30). Nadalje, ideja je da je komunikacija liječnik – pacijent prediktor ishoda lakše prihvaćena u primjerice, funkcionalnim poremećajima crijeva, kao što je sindrom iritabilnog crijeva; međutim kada su dijagnoze nedvosmisleno „organske“ etiologije još uvijek nije postignut konsenzus. U konačnici, znanje o placebo i nocebo učinku stečeno bazičnim, pretkliničkim i kliničkim istraživanjima učinilo je kristalno jasnim jedan od temeljnih aspekata skrbi za pacijenta: najveći potencijal za pozitivan klinički ishod leži u interakciji između pacijenta i liječnika (23). U svakom slučaju, istraživanja o placebo naglašavaju ključnu ulogu psihosocijalnih čimbenika, od komunikacije liječnika i pacijenta, preko informiranog pristanka, pa do cjelokupnog okruženja u kojem se liječenje odvija.

Razvidno je, utjecaj komunikacije na zdravstvene ishode ostvariv je izravnim i neizravnim putovima, uz poštovanje relevantnih unutarnjih i vanjskih modifikatora. Kako je „ljudska riječ“ u obiteljskoj medicini osnovna dijagnostička i terapijska metoda rada, prikazana istraživanja još jednom potvrđuju njenu učinkovitost. Stoga je važno da liječnik obiteljske medicine poznaju moguće pozitivne i negativne učinke komunikacije na zdravstvene ishode, te u svakodnevnom radu svjesno maksimalizira terapijske učinke komunikacije, postizanjem njenih proksimalnih (razumijevanje, zadovoljstvo, slaganje liječnika i bolesnika, povjerenje, poznавanje, uključivanje, motivacija) i intermedijskih ishoda (dostupnost skrbi, donošenje kvalitetnih odluka, provođenje preporuka, vjera u sustav, socijalna podrška, vještine provođenja samokontrole i samoliječenja, nošenje s emocijama) s ciljem unaprjeđenja zdravlja bolesnika za koje skrbi.

## ZAKLJUČAK

Utjecaj komunikacije na zdravstvene ishode ostvariv je izravnim i neizravnim putovima, uz poštovanje relevantnih unutarnjih i vanjskih modifikatora. Sedam je domena kojima komunikacija može dovesti do unaprjeđenja zdravlja: povećanjem dostupnosti skrbi, uvećanjem pacijentova poznavanja karakteristika bolesti i liječenja, zajedničkim razumijevanjem problema, donošenjem kvalitetnijih medicinskih odluka, unaprjeđenjem terapijskog saveza, povećanjem socijalne podrške, zastupanjem i osnaživanjem pacijenta, te poboljšanjem pacijentove sposobnosti nošenja s emocijama. Iako su ove domene utvrđene temeljem potreba onkološkog pacijenta, one su svakako primjenjive i u drugim zdravstvenim stanjima, pa tako i u skrbi bolesnika koji boluju od GIT bolesti. Uz isticanje

važnosti i učinkovitosti svakog pojedinog puta kojim komunikacija dovodi do unaprjeđenja zdravlja i poboljšanja blagostanja pacijenta, važno je naglasiti da će učinak svakog pojedinog puta ovisiti o ishodu interesa, zdravstvenom stanju, trenutnoj poziciji pacijenta na putanji vlastite bolesti, te pacijentovim životnim okolnostima.

## LITERATURA

1. Đorđević V, Braš M. Komunikacija u medicini - čovjek je čovjeku lijek. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
2. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995; 152: 1423-33.
3. Street RL, Makoul G, Arora NK, Epstein RM. How does communication heal? Pathways linking clinician-patient communication to health outcomes. *Patient Educ Couns* 2009; 74: 295-301.
4. Ayanian JZ, Zaslavsky AM, Guadagnoli E i sur. Patients' perceptions of quality of care for colorectal cancer by race, ethnicity, and language. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6576-86.
5. Kleinman A. Patients and healers in the context of culture. Berkeley, CA: University of California Press, 1980.
6. Ozvacic Adzic Z, Katic M, Kern J, Lazic D, Cerovecki Nekic V, Soldo D. Patient, physician, and practice characteristics related to patient enablement in general practice in Croatia: cross-sectional survey study. *Croat Med J* 2008; 49: 813-23.
7. Hagerty RG, Butow PN, Ellis PM i sur. Communicating with realism and hope: incurable cancer patients' views on the disclosure of prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1278-88.
8. Epstein RM, Street RL. Patient-centered communication in cancer care: promoting healing and reducing suffering. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2007 [NIH Publication No. 07-6225].
9. Cabana MD, Jee SH. Does continuity of care improve patient outcomes? *J Fam Pract* 2004; 53: 974-80.
10. Levinson W, Gorawara-Bhat R, Lamb J. A study of patient clues and physician responses in primary care and surgical settings. *JAMA* 2000; 284: 1021-7.
11. Street RL, Cauthen D, Buchwald E, Wiprud R. Patients' predispositions to discuss health issues affecting quality of life. *Fam Med* 1995; 27: 663-70.
12. Rice VH, Templin T, Fox DH i sur. Social context variables as predictors of smoking cessation. *Tob Control* 1996; 5: 280-5.
13. Heisler M, Bouknight RR, Hayward RA, Smith DM, Kerr EA. The relative importance of physician communication, participatory decision making, and patient understanding in diabetes self-management. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 243-52.
14. Glasgow RE, Emont S, Miller DC. Assessing delivery of the five 'As' for patient centered counseling. *Health Promot Int* 2006; 21: 245-55.

15. Charles C, Gafni A, Whelan T. Decision-making in the physician-patient encounter: revisiting the shared treatment decision-making model. *Soc Sci Med* 1999; 49: 651-61.
16. Petriček G, Vrcić-Keglević M, Lazić D, Murgić L. How to deal with a crying patient? A study from a primary care setting in Croatia, using the 'critical incident technique'. *Eur J Gen Pract*. 2011; 17: 153-9.
17. Kwekkeboom KL. The placebo effect in symptom management. *Oncol Nurs Forum* 1997; 24: 1393-9.
18. Henricson M, Ersson A, Maatta S, Segesten K, Berglund AL. The outcome of tactile touch on stress parameters in intensive care: a randomized controlled trial. *Complement Ther Clin Pract* 2008; 14: 244-54.
19. Saypol B, Grossman DA, Schmulson MJ i sur. A review of three educational projects using interactive theater to improve physician-patient communication when treating patients with irritable bowel syndrome. *Rev Esp Enferm Dig* 2015; 107: 268-73.
20. Hulsman RL. Shifting goals in medical communication. Determinants of goal detection and response formation. *Patient Educ Couns*. 2009; 74: 302-8. doi: 10.1016/j.pec.2008.12.001. Epub 2009 Jan 9. Review.
21. Korthagen F, Vasalos A. Levels in reflection: core reflection as a means to enhance professional development. *Teach Teach Theor Pract* 2005; 11: 47-71.
22. Eva KW, Regehr G. Self-assessment in the health professionals: a reformulation and research agenda. *Acad Med* 2005; 8: S46-54.
23. Elsenbruch S, Enck P. Placebo effects and their determinants in gastrointestinal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12: 472-85. doi: 10.1038/nrgastro.2015.117. Epub 2015 Jul 21.
24. Garud S, Brown A, Cheifetz A, Levitan EB, Kelly CP. Meta-analysis of the placebo response in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 875-91.
25. Gallahan WC, Case D, Bloomfeld RS. An analysis of the placebo effect in Crohn's disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 102-07.
26. Ford AC, Moayyedi P. Meta-analysis: factors affecting placebo response rate in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 144-58.
27. Cremonini F, Ziogas DC, Chang HY i sur. Meta-analysis: the effects of placebo treatment on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 29-42.
28. Disbrow EA, Bennett HL, Owings JT. Effect of preoperative suggestion on postoperative gastrointestinal motility. *West J Med* 1993; 158: 488-92.
29. Bingel U. The Placebo Competence Team. Avoiding nocebo effects to optimize treatment outcome. *JAMA* 2014; 312: 693-4.
30. Kaptchuk TJ, Lisa A, Davis RB i sur. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* 2008; 336: 999-100.

## S U M M A R Y

### COMMUNICATION AND HEALTH OUTCOMES IN PATIENTS SUFFERING FROM GASTROINTESTINAL DISEASES

G. PETRIČEK<sup>1,2</sup>, V. CEROVEČKI<sup>1,3</sup> and Z. OŽVAČIĆ ADŽIĆ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*University of Zagreb, Andrija Štampar School of Public Health, School of Medicine, Department of Family Medicine,* <sup>2</sup>*Zagreb Centar Health Center, Family Medicine Office, Siset 18a and* <sup>3</sup>*Zagreb Centar Health Center, Family Medicine Office, Milana Šuflaya 2, Zagreb, Croatia*

Although survey results indicate clear connection between the physician-patient communication and health outcomes, mechanisms of their action are still insufficiently clear. The aim was to investigate the specificity of communication with patients suffering from gastrointestinal diseases and the impact of good communication on measurable outcomes. We performed PubMed (Medline) search using the following key words: communication, health outcomes, and gastrointestinal diseases. Seven pathways through which communication can lead to better health include increased access to care, greater patient knowledge and shared understanding, higher quality medical decisions, enhanced therapeutic alliances, increased social support, patient agency and empowerment, and better management of emotions. Although these pathways were explored with respect to cancer care, they are certainly applicable to other health conditions as well, including the care of patients suffering from gastrointestinal diseases. Although proposing a number of pathways through which communication can lead to improved health, it should be emphasized that the relative importance of a particular pathway will depend on the outcome of interest, the health condition, where the patient is in the illness trajectory, and the patient's life circumstances. Besides, research increasingly points to the importance of placebo effect, and it is recommended that health professionals encourage placebo effect by applying precisely targeted communication skills, as the unquestionable and successful part of many treatments. It is important that the clinician knows the possible positive and negative effects of communication on health outcomes, and in daily work consciously maximizes therapeutic effects of communication, reaching its proximal (understanding, satisfaction, clinician-patient agreement, trust, feeling known, rapport, motivation) and intermediate outcomes (access to care, quality medical decision, commitment to treatment, trust in the system, social support, self-care skills, emotional management) to improve the health of patients he cares for.

**Key words:** communication, health outcomes, gastrointestinal diseases

# KOLESTAZA I UPALA GUŠTERAČE U PRAKSI LIJEĆNIKA OBITELJSKE MEDICINE

BRANISLAVA POPOVIĆ, IVANA ŠUTIĆ, NATAŠA SKOČIBUŠIĆ<sup>1</sup>, ALEKSANDAR LJUBOTINA,  
INES DIMINIĆ-LISICA i LEONARDO BUKMIR

*Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za obiteljsku medicinu i  
<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za farmakologiju, Rijeka, Hrvatska*

Kolestaza označava zastoj žuči, poremećaj u sintezi, sekreciji i/ili otjecanju žuči. S obzirom na podrijetlo kolestazu dijelimo na intrahepatalnu i ekstrahepatalnu. Intrahepatalna kolestaza nastaje kao posljedica hepatocelularnog poremećaja ili suženja žučnih vodova u jetri. Ekstrahepatalna kolestaza nastaje zbog opstrukcije žučnih vodova izvan jetre. Kolestaza se manifestira kao akutna ili kronična (>6 mjeseci). Rani biokemijski biljezi klestaze su povećana alkalna fosfataza (ALP) i  $\gamma$ -glutamiltransferaza (GGT), konjugirana hiperbilirubinemija u kasnijim stadijima bolesti. Klinički se najčešće očituje žuticom, svrbežem kože i umorom. Ključni element u postavljanju dijagnoze je slikovni prikaz bilijarnog sustava. Nove spoznaje o patofiziološkim mehanizmima klestaze na molekularnoj razini pridonose razvoju novih metoda liječenja. Pankreatitis je upala tkiva gušterića uzrokovana prijevremeno aktiviranim pankreasnim enzimima. Tijek bolesti akutnog pankreatitisa je u većini slučajeva blag, s minimalnom disfunkcijom organa, teži oblik bolesti praćen je brojnim komplikacijama i visokom stopom smrtnosti. Kronični pankreatitis karakteriziran je perzistentnom upalom gušterića, fibrozom i suženim pankreasnim vodovima. Liječenje pankreatitisa je suportivno. Uloga liječnika obiteljske medicine u prevenciji i prepoznavanju klestatske bolesti jetre i upale gušterića važna je zbog postavljanja rane dijagnoze bolesti čime se može značajno utjecati na uspješnost liječenja i poboljšanje kvalitete života tih bolesnika.

**Ključne riječi:** klestaza, intrahepatalna; klestaza, ekstrahepatalna; pankreatitis; pruritus; žutica

**Adresa za dopisivanje:** Dr. sc. Branislava Popović, dr. med.  
 Katedra za obiteljsku medicinu  
 Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci  
 Braće Branchetta 20  
 51 000 Rijeka, Hrvatska  
 E pošta: branislava.popovic@ri.t-com.hr  
 GSM: ++385 98 425 775

## UVOD

Klestaza (grč. "chole", "stasis") označava zastoj žuči, a odnosi se na poremećaj u sintezi, sekreciji i/ili otjecanju žuči. S obzirom na podrijetlo klestazu dijelimo na intrahepatalnu i ekstrahepatalnu. Intrahepatalna klestaza može nastati kao posljedica hepatocelularnog poremećaja ili opstrukcije intrahepatalnih žučnih vodova. Ekstrahepatalna klestaza nastaje zbog opstrukcije velikih žučnih vodova tumoroznom masom, cistama, parazitima ili strikturom bilijarnog stabla. Klestaza se javlja kao akutna ili kronična (>6 mjeseci). Klinički se manifestira umorom, svrbežem kože i žuticom (1).

Za postavljanje dijagnoze važni su detaljna anamneza, klinički pregled te određeni laboratorijski pokazatelji: povećana alkalna fosfataza (ALP),  $\gamma$ -glutamil transferaza (GGT), kao i konjugirana hiperbilirubinemija u kasnijim stadijima bolesti. Klestaza je rijetko povezana s povećanjem vrijednosti aspartat-aminotransferaze (AST) i alaninaminotransferaze (ALT). Od slikovnih pretraga najčešće se koristi ultrazvuk abdomena. Uloga liječnika obiteljske medicine u ranom prepoznavanju bolesti važna je zbog pravodobnog liječenja koje može spriječiti prerano irreverzibilno oštećenje jetre (2).

## PATOFIZIOLOGIJA KOLESTAZE

Žučne soli su neophodne za emulgiranje masti iz hrane i lipofilnih vitamina. Žuč je složena smjesa koja sadrži soli žučnih kiselina, fosfoftalidilkolin, kolesterol te različite endobiotičke i ksenobiotičke toksine (npr. lijekovi, pesticidi, kozmetički preparati). Svaki od navedenih supstrata se sustavom adenosin-trifosfat (ATP) vezanih transportera-ABC nosača (engl. *ATP-binding cassette transporters*) izlučuje kroz kanaliće na dvostrukoj membrani hepatocita. Uredna aktivnost ABC nosača štiti hepatocite od toksičnog djelovanja žučnih soli. Žučne kiseline se sintetiziraju u hepatocitima, izlučuju i reapsorbiraju u crijevu, te se dio njih vraća u hepatocite, iz kojih se ponovo izlučuju u kanalikule pomoću pumpa za izlučivanje (engl. *Bill Salt Export Pump BSEP*) i MRP proteina (engl. *Multidrug Resistance-Related Protein*). Novija istraživanja usmjerena su boljem razumijevanju metaboličkih procesa u jetri i pronalasku biomarkera specifičnih za pojedine receptore (3).

### Intrahepatalna kolestaza

Intrahepatalnu kolestazu u odraslih osoba dijelimo na hepatocelularnu i kolangiocelularnu. Hepatocelularnu kolestazu mogu uzrokovati: virusne infekcije, genetski poremećaji, infiltrativne bolesti (amiloidoza, sarkoïdoza), paraneoplastični sindrom, lijekovi.

Kolangiocelularna kolestaza dijeli se na primarnu (primarni sklerozirajući kolangitis, primarna bilijarna ciroza, progresivna familijarna intrahepatična kolestaza, potom IgG4 povezani kolangitis, idiopatska duk-topenija odraslih) i sekundarnu (poliartritis nodoza, razni vaskulitisi, kolangitis vezan uz infekciju virusom HIV-a (engl. *Human Immunodeficiency Virus*) (2). U daljem tekstu opisani su najčešći oblici primarne kolangiocelularne kolestaze.

Primarni sklerozirajući kolangitis (PSK) karakterizira progresivna upala, fibroza i suženje žučnih vodova. Etiologija ove kronične bolesti jetre je nepoznata. Muškarci obolijevaju češće nego žene (omjer 2:1). Iako se bolest može javiti u svim dobnim skupinama, najčešće se manifestira oko 40. godine života (4). U oko 70 % slučajeva usko je povezana s upalnim bolestima crijeva, posebno ulceroznim kolitisom, a često je udružena i s drugim autoimunim bolestima. Klinička slika bolesti je nespecifična. Simptomi uključuju svrbež kože, bol u gornjem dijelu abdomena, umor i malaksalost, gubitak težine i povremene visoke temperature sa zimicom, te blagu do umjerenu žuticu. Oko polovica bolesnika je asimptomatska i bolest se otkrije slučajno, često tijekom probira bolesnika s ulceroznim kolitisom. Asimptomatski bolesnici zahtijevaju intenzivnije praćenje i testove jetrenih funkcija 2 x godišnje. Kao komplikacija PSK u 15 % slučajeva razvije se kolangokarcinom (5).

Primarna bilijarna ciroza (PBC) je rijetka autoimuna bolest jetre koju karakterizira destrukcija intrahepatičnih žučnih vodova. Oko 90 % oboljelih su žene u dobi 30-65 godina. Etiologija bolesti je nepoznata. Dokazani čimbenici okoliša koji pogoduju nastanku bolesti su pušenje, česte urinarne infekcije, neki mikroorganizmi i ksenobiotici (6). Dijagnoza PBC postavlja se temeljem biopsije. Kod nekih pacijenata se PBC preklapa s kliničkom slikom autoimunog hepatitisa, rjeđe sa slikom primarnog sklerozantnog kolangitisa pa tada govorimo o sindromu preklapanja (engl. *overlap syndrome*). Klinička slika ovisi o stupnju bolesti. Najčešći simptom je umor koji se javlja u do 78 % bolesnika. Kao rani znak bolesti u polovine oboljelih javlja se hepatomegalija; pojava žutice ukazuje da je bolest progredirala. Na koži mogu biti vidljive ekskorijacije i tamne pigmentacije kao posljedica izraženog pruritus-a. U tih su bolesnika česte žučkaste nakupine kolestrola na vjeđama i ekstenzornim stranama velikih zglobova. Manje tipični simptomi su Sjogrenov sindrom, Reynaudov fenomen i disfagija. U kasnijim stadijima bolesti razvija se portalna hipertenzija i s njom povezane komplikacije (7). Duljina preživljjenja korelira sa stadijem bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze. Za asimptomatske pacijente iznosi 10-16 godina, dok je za krajnji stadij bolesti srednja duljina preživljjenja 7 godina. Najvažniji prognostički pokazatelj je serumski bilirubin čiji porast iznad 170 µmol/L upućuje na preživljjenje kraće od 18 mjeseci (8).

Progresivna familijarna intrahepatična kolestaza (PFIC) je autosomno recesivna bolest koja se dijeli u 3 tipa: PFIC 1, 2, 3. Bolest karakteriziraju mutacije na kanalikularnom sustavu ATP vezanih ABC transportera, uočava se nakon rođenja ili u ranom djetinjstvu. PFIC tip 1 (ranije poznata kao Bylerova bolest) klinički se iskazuje jačim pruritusom, nenapredovanjem na težini, dijarejom. U laboratorijskim nalazima povećane su vrijednosti transaminaza, bilirubina, ali ne i GGT. Većina bolesnika u prvom desetljeću života razvije terminalnu fazu kronične bolesti jetre. Klinički znaci progresivne bolesti jetre uz niske vrijednosti GGT-a obilježja su PFIC tipa 2, bolest se često komplicira razvojem kolangiocarcinoma ili hepatocelularnog karcinoma. PFIC tip 3 karakterizira genska mutacija nosača koji kodira polipeptid MDR3 (engl. *human multidrug resistance gene-3*), p-glikoprotein odgovoran za translokaciju i sekreciju fosfatidilkolina u žuč, pri čemu se stvara toksični oblik žučnih soli koji oštećuje stanice. PFIC 3 ima bolju prognozu od tipa 1 i 2, djeca mogu doživjeti i adolescenciju. Za taj oblik progresivne familijarne kolestaze tipična je povišena razina GGT (9).

### Ekstrahepatalna kolestaza

Ekstrahepatalna kolestaza nastaje zbog mehaničke zapreke otjecanju žuči kroz velike žučne vodove. Op-

strukcija može nastati na bilo kojem dijelu bilijarnog trakta. Uzroci ekstrahepatalne kolestaze mogu biti intraduktalni (neoplazme, kamenci, bilijarne strikture, paraziti, PSC, bilijarna TBC) i ekstraduktalni (vanjska kompresija na duktalne kanale uzrokovanata tumor-skom masom ili pankreatitisom). Kamenci najčešće uzrokuju opstruktivnu žuticu i mogu izazvati kolecititis. Prisutnost kamenca u cističnom kanalu ili vratu žučnog mjeđura čini Mirizzijev sindrom karakteriziran upalom i vanjskom kompresijom na zajednički žučni kanal. Kod kolestaze uzrokovanje žučnim kamencima nalazimo višestruki porast vrijednosti ALT, AST, ALP i GGT, te konjugiranu hiperbilirubinemiju (10). Bilijarna striktura se može javiti kao posljedica traume nakon kirurškog zahvata (oko 95 %), erozije kanala zbog kamenca, abdominalne ozljede ili kao posljedica pankreatitisa. Najčešće neoplazme koje uzrokuju bilijarnu opstrukciju su tumor u području glave gušterače (60 %), kolangiokarcinom, tumori žučnog mjeđura, metastatski tumori gastrointestinalnog trakta (11).

### SISTEMSKI UZROCI KOLESTAZE

U bolesnika s razvijenom kolestazom moramo utvrditi postoje li znaci druge sistemske bolesti, osobito sarkoidoze i sistemske skleroze. Kolestaza u bolesnika koji se liječe u jedinici intenzivnog liječenja može biti udružena sa sepsom; nastaje zbog reakcije na bakterijske endotoksine koji potiču lučenje protuupalnih citokina kao što su tumor nekroza faktor TNF α, interleukina IL1, IL2, IL6, IL12, čime se smanjuje aktivnost ABC nosača. Hipovolemički šok nakon opsežne traume ili opeklina može uzrokovati ishemiju koagulopatiju s teškom kolestazom. Mršavljenje sa znacima kolestaze i hepatosplenomegalijom može ukazati na maligne promjene u jetri, limfom ili amiloidozu. Henoch-Schönleinova purpura koja se u djece razvije nakon virusnih (npr. Parvo B19) ili bakterijskih infekcija (*Streptococcus* grupe A, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* spp) često je udružena s kolestazom (12). Brojni lijekovi, biljni preparati, dodatci prehrani i droge mogu uzrokovati kolestazu. Kako je ranije spomenuto BESP pumpa za izlučivanje žuči, na membrani hepatocita ima važnu ulogu u održavanju klirensa žučnih kiselina, stoga svaki lijek ili njegov metabolit koji inhibira BSEP potencijalno može uzrokovati kolestazu (engl. *Drug Induced Cholestasis*, DIC), i/ili oštećenje jetre (engl. *Drug Induced Liver Injury*, DILI). Novija istraživanja pokušavaju razjasniti složene mehanizme lijekom inducirane kolestaze. Dob, spol, doza lijeka, te veći broj uzetih lijekova povećavaju rizik od razvoja kolestaze. Akutna lijekom inducirana kolestaza bez hepatitis može se javiti kod uporabe npr. estrogena, tamoksifena; kolestazu s hepatitisom mogu uzroko-

vati makrolidi, triciklički antidepresivi, propafenon, amoksiklavulanska kiselina, atorvastatin, metformin, risperidon, itd. Kolestaza s progresivnim oštećenjem žučnih puteva može se javiti nakon uzimanja pioglitazona, amoksiklavulanske kiseline, barbiturata, ibuprofena, tetraciklina, itd. (13).

### KOLESTAZA U DJECE

Bilijarna atrezija je najčešća idiopatska kolestatska neonatalna bolest koju karakterizira uništavanje intra- i ekstrahepatalnih žučnih vodova. Razlikujemo dvije kliničke manifestacije: embrionalni tip, povezan s kongenitalnim malformacijama (oko 20 %) i perinatalni tip, stečena bolest koja se javlja tijekom poroda s progresivnom postnatalnom destrukcijom bilijarnog stabla (14). Tijekom zdrave humane trudnoće zbiva se obostrani prijelaz stanica između majke i fetusa, tj. mikrokimerizam. Majčin mikrokimerizam (majčine stanice prolaze u fetus), ima veliku ulogu u patogenezi bilijarne atrezije, juvenilne idiopatske upalne miopatije, neonatalnog lupus sindroma, dijabetesa melitusu tipa 1. Fetalni mikrokimerizam ima utjecaj na razvoj sklerodermije (15).

Kolestaza u djece proizlazi iz patoloških procesa u ranom postnatalnom razdoblju, dok jetra još nije stekla potpunu funkcionalnu zrelost, te je osjetljivija na djelovanje različitih endogenih i egzogenih čimbenika. Kolestatska jetrena bolest u djece je multifaktorska (16). Osnovu bolesti čini upalni fibrozni proces koji sužava lumen ekstrahepatičkih žučnih vodova i smanjuje protok žuči u dvanaesnik. Bilijarna atrezija i genetske metaboličke bolesti su najčešći uzrok ciroze u dojenčadi, u starije djece u etiopatogenezi prevladava akutni hepatitis, Wilsonova bolest, nedostatak alfa-1-antitripsina i primarni sklerozirajući kolangitis. Djeci i adolescentima s kroničnom kolestazom prijeti ozbiljni nutricijski deficit, zbog malapsorpcije masti i posljedičnog deficita vitamina topivih u mastima. Tijekom postnatalnog rasta postoji opasnost od razvoja neuroloških komplikacija, bolesti kostiju i hemoragijske. Pothranjenost može biti ozbiljna posljedica u bolesnika prije i nakon transplantacije jetre (17).

### KOLESTAZA U TRUDNOĆI

Bolesti jetre koje se javljaju u trudnoći variraju od blagog povišenja transaminaza do teškog i irreverzibilnog gubitka funkcija jetre, posljedično dovodeći do značajnog pobola i smrtnosti. Akutno zatajenje jetre (engl. *Acute Liver Failure*, ALF) karakterizira razvoj koagulopatije i različitog stupnja mentalnih

promjena u bolesnica bez ranije postojeće bolesti jetre tijekom prvih 26 tjedana trudnoće (18). Bolesti jetre koje se mogu javiti u trudnoći uključuju: *hyperemesis gravidarum* (HG), preeklampsiju, sindrom hemolize uzrokovane površinim jetrenim enzima i niskim trombocitima (HELLP, od engl. *Hemolysis-Elevated Liver enzymes-Low Platelets*), akutnu masnu jetru u trudnoći (AFLP, od engl. *Acute Fatty Liver of Pregnancy*), te najčešći poremećaj intrahepatičnu kolestazu (ICP od engl. *Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy*). Spontano nestajanje simptoma bolesti jetre nakon završetka trudnoće, obično bez posljedica, dogodi se od 2 do 8 tjedna nakon poroda. Rana dijagnoza HELLP sindroma i AFLP-a u majke uvjetuju raniji inducirani porod, što ima za posljedicu bolji perinatalni ishod (19). Na AFLP se mora posumnjati ako se pojavi mučnina, povraćanje, epigastrična bol, žutica te poliurija i polidipsija tijekom trećeg tromjesečja trudnoće. Incidencija ICP ovisi o etničkoj pripadnosti i geografskom smještaju; najčešća je u zemljama Južne Amerike (Čile oko 10 %), u zemljama Europe 1,5 %. Češća je u blizanačkim trudnoćama (do 22 %), te u trudnica starijih od 35 godina života. Etiologija ICP je multifaktorska: genetski, hormonalni i čimbenici okoliša imaju važnu ulogu u njenom nastanku. Nedavna genetska istraživanja dokazala su određene mutacije gena u transportnom hepatokanalikularnom sustavu u trudnica s ICP. Visoke doze oralnih kontraceptiva prije trudnoće, te progesterona u trudnoći mogu biti okidač za razvoj kolestaze. ICP pokazuje sezonske varijacije, npr. u zimskim mjesecima u Skandinaviji i Čileu se češće pojavljuje, što se pripisuje visokim dozama bakra, te nižim dozama selena i cinka u prehrani majke. Za vrijeme opstetričke kolestaze povećan je protok žučnih kiselina iz tijela majke u plodnu vodu, pupkovinu i mekonij, što povećava rizik za razvoj asfiksije u fetusa, prijevremenog poroda, te intrauterine smrti ploda. Dijagnoza se postavlja temeljem kliničke slike i laboratorijskih nalaza u kojima se bilježi povećanje vrijednosti ALT (2 – 10 x > u odnosu na AST), GGT, ALP, žučnih kiselina. Oko 10 % trudnica ima i žučne kamence koji mogu dovesti do opstrukcije žučnih vodova (20).

#### Dijagnostički pristup

Povijest bolesti i fizikalni pregled su prvi korak k postavljanju dijagnoze u ordinaciji liječnika obiteljske medicine. Klinički se kolestaza najčešće očituje pojmom žutice, svrbeža kože, umora, nedostatkom apetita. Prisutnost bolova u obliku kolika u gornjem dijelu trbuha uz žuticu, mučninu, povraćanje, mogu ukazivati na koledokolitijazu. Zbog djelomične ili potpune opstrukcije u otjecanju žuči, javlja se kolangitis koji se klinički manifestira žuticom, zimicom, boli u desnom

gornjem kvadrantu. Podatak o bezbolnoj žutici s opipljivom ili bez opipljive mase, može ukazati na eventualni maligni proces. Povijest bolesti mora sadržavati podatke o konzumaciji alkohola, droga i lijekova, te biljnih preparata unatrag 6 mjeseci od pojave simptoma kolestaze (21). Žutilo sklere, kože i sluznica postane vidljivo kod serumskih koncentracija bilirubina iznad 34 mmol/L. Žutica se najprije uoči na bjeloočnicama, one sadrže elastin koji ima veliki afinitet vezanja bilirubina (22). U bolesnika s kroničnom bolešću jetre često se javlja umor nevezan uz fizičku aktivnost, ne poboljšava se odmaranjem. Umor vjerojatno nastaje zbog morfoloških promjena središnjeg živčanog sustava nastalih sekundarnim nakupljanjem mangana. Pruritus je čest simptom kolestatskog poremećaja, blag i/ili podnošljiv, može prijeći u generalizirani svrbež, uzrokovati depresiju, nesanicu, potaknuti suicidalne misli i umanjiti kvalitetu života. Većina bolesnika ima intenzivniji svrbež kasno navečer i noću. Nošenje tijesne odjeće, vlažno i sporno vrijeme pogoršavaju svrbež koji se uglavnom javlja na potkoljenicama, dorzalnom dijelu stopala i palmarnom dijelu šaka. Svrbež je u intrahepatičnoj kolestazi u trudnoći, najjačeg intenziteta u zadnjem trimestru kada se bilježi najveća koncentracija steroidnih hormona i njihovih metabolita. Žutica se u trudnoći javlja tek u 10-15 % slučajeva, ostale simptome čine nesanica, gubitak težine, steatoreja zbog malapsorpcije masti i tamni urin (23).

#### Laboratorijske pretrage

U procjeni funkcije jetre koristimo različite laboratorijske testove prikazane u tablici 1. Testovi se moraju povremeno ponavljati radi praćenja stupnja oštećenja i samog tijeka bolesti jetre (10,24).

**Tablica 1.**  
*Testovi za procjenu funkcije jetre*

Osnovni	Akutno oštećenje jetre	Kolestaza	Sintetska funkcija jetre	Ostalo
KKS	ALT	ALP	PV	Serologija na virusne bolesti
DKS	AST	GGT	Albumin	ANA
		Bilirubin konjugirani		AMA
				SMA
				p-ANCA

KKS, kompletna krvna slika; DKS, diferencijalna krvna slika; ALT, alaninaminotransferaza; AST, aspartatminotransferaza; ALP, alkalna fosfataza; GGT, gama glutamiltransferaza; PV, protrombinsko vrijeme; ANA, antinuklearna antitijela; AMA antimitohondrijska antitijela; SMA, antitijela na glatke mišiće; p-ANCA, pronuklearna-antineutrofilna citoplazmatska antitijela

Povećanje vrijednosti ALP i GGT, koji su tipični za kolestazu, nalazimo i u drugim stanjima navedenim u

tablici 2. Normalne vrijednosti biokemijskih biljega ne isključuju bolest jetre.

**Tablica 2.**  
*Stanja s povećanim vrijednostima ALP i GGT-a*

Biokemijski biljezi	Fiziološko povećanje	Patološko povećanje
ALP	adolescenti, trudnoća, pušači (10% više od nepušača), nakon masnog obroka u osobe krvne grupe O i B	bolesti kostiju, gastrointestinalne bolesti, bubrežno i srčano zatajenje, hiperparatiroidizam, maligne bolesti (npr. limfomi, leukeemija)
GGT		bolesti jetre alkoholičari osobe koje uzimaju antiepileptike ili druge lijekove koji su induktori CYP 450

ALP, alkalna fosfataza; GGT, gama glutamiltransferaza; CYP450, sustav citokroma P450

#### Dijagnostičke pretrage

Transkutani ultrazvuk abdomena prva je neinvazivna pretraga kojom se jasno može razlučiti radi li se o intrahepatičnoj ili ektrahepatičnoj bolesti bilijarnog sistema. Ultrazvučna pretraga je dovoljno osjetljiva, specifična i jeftinija metoda za prikaz bilijarnog stabla u odnosu na kompjutoriziranu tomografiju (CT) abdomena. Magnetorezonantna kolangiopankreatografija (MRCP) otkriva razine bilijarne opstrukcije (neinvazivna metoda visoke specifičnosti i osjetljivosti). Zlatni standard u vizualizaciji ekstrahepatičnog bilijarnog trakta je endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP); kao terapijska metoda poduzima se u bolesnika kod kojih se neinvazivnim tehnikama ne može isključiti koledoholitijaza. Uporaba ERCP-a povezana je s ozbiljnim komplikacijama (u 3-5 % slučajeva može se razviti akutni pankreatitis, krvarenje, kolangitis itd.). U dijagnostici koledokolitijaze koristi se i endoskopska sonografija (EUS) kao minimalno invazivna tehnika visoke dijagnostičke točnosti (25).

#### Liječenje kolestaze

U liječenju kolestatske bolesti jetre koristi se nekoliko različitih skupina lijekova, specifična terapija ne postoji. Brojne teorije pokušavaju objasniti patofiziologiju svrbeža što ima za posljedicu i različit pristup u liječenju. Kao prva linija za smanjivanje intenziteta svrbeža koristi se kolestiramin, smola koja veže žučne soli u tankom crijevu i smanjuje njihovu reapsorpciju za 90%; neukusan je i interferira s apsorpcijom drugih lijekova kao što su tiazidi, varfarin, digoksin. Antibiotik rifampicin se koristi kao druga linija liječenja u dozi 300-600 mg/dan; smanjuje ponovni utok žučnih kiselina u jetru iz crijeva i poboljšava njihovu eliminaciju putem bubrega. Urin, suze i druge tjelesne izluzione

mogu promijeniti boju tijekom uzimanja rifampicina; liječenje duže od dva-tri mjeseca može uzrokovati oštećenje jetre stoga je u tom razdoblju potrebno češće pratiti vrijednost transaminaza. U kroničnoj bolesti jetre prisutna je veća razina endogenih opioida koji djeluju pruritogeno i smanjenje intenziteta svrbeža u nekih bolesnika može se postići liječenjem opioidnim antagonistima kao što je naltrekson u dozi 50 mg/dan (10). Neka istraživanja ukazuju na bitnu ulogu serotonina. Naime, intradermalna injekcija serotoninu uzrokuje svrbež u zdravih dobrovoljaca, a liječenjem selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (sertralin, paroksetin) smanjuje se osjet pruritusa. Ursodeoksiholna kiselina (UDCA) je jedini lijek odobren od *Food and Drug Administration* - FDA, za liječenje PBC u dozi 13-15 mg/kg/dan. UDCA potiče detoksifikaciju hidrofobnih žučnih kiselina i štiti žučne kanale, poboljšava testove jetre uključujući i bilirubin, može usporiti progresiju bolesti te produžiti vrijeme do transplantacije. Koristi se za liječenje kolestaze u trudnica, ali nema učinka u liječenju PSC-a (26). Uzimanje kalcija i vitamina D preporuča se svim bolesnicima u prevenciji osteoporoze, koja se javi u otprilike 1/3 bolesnika. Liječenje osteoporoze provodi se bisfonsfonatima; alendronat se pokazao najučinkovitiji. Svi bolesnici s kroničnom kolestatskom bolešću jetre zbog malapsorpcije masti trebaju supstitucijsku terapiju vitaminima A, D, E i K.

#### UPALA GUŠTERAČE – AKUTNI I KRONIČNI PANKREATITIS

Pankreatitis je upalni proces u tkivu gušterače uzrokovani prijevremeno aktiviranim pankreasnim enzimima što dovodi do autodigestije pankreasa.

Akutni pankreatitis označava iznenadnu upalu gušterače i okolnih struktura. Početak akutne upale prate različito izražene morfološke i funkcijeske promjene na organu. Tijek bolesti je u većini slučajeva blag, s minimalnom disfunkcijom organa i potpunim oporavkom. Međutim, teži oblik bolesti praćen je većim komplikacijama i visokom stopom smrtnosti. Stoga je od iznimne važnosti da liječnik obiteljske medicine pravodobno dijagnosticira bolest i prepozna znakove koji ukazuju na lošiju prognozu. Za razliku od akutnog, kronični pankreatitis karakteriziran je perzistentnom upalom gušterače s trajnim oštećenjem žlijezdanog tkiva uz prisutnost fibroze i trajno suženim pankreasnim vodovima (27).

#### Epidemiologija i etiologija

Oko 80 % oboljelih razvije blagi oblik akutnog pankreatitsa. Prosječno se bolest javlja oko 45. godine života.

vota, a 3/4 oboljelih su muškarci. Preko 80 % akutnih pankreatitisa uzrokovano je prekomjernom uporabom alkohola (češće u muškaraca). Kod žena i starijih osoba češća je bilijarna etiologija pankreatitisa. Akutni pankreatitis može nastati kao posljedica hiperlipidemije, hiperkalcemije, traume, tumora gušterice, anatomskih anomalija gušterice, idiopatski. Lijekom uzrokovani akutni pankreatitis javlja se od 3 % do 5 % slučajeva. Nedavne studije su ukazale na mogućnost da agonist receptora glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1), eksenatid i inhibitor dipeptidil peptidaze 4 (DPP 4) sitagliptin fosfat, povećaju rizik od akutnog pankreatitisa. Lijekovi koji također mogu uzrokovati akutnu upalu gušterice su: inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), makrolidi, statini, oralni kontraceptivi, nesteroidni protuupalni lijekovi, metronidazol, itd.) (28,29).

### *Patofiziologija*

Iako je bolest poznata desetljećima, patofiziologija još nije potpuno razjašnjena. Ključnu ulogu ima prijevremena aktivacija unutarstaničnih enzima koji započnu razgradnju tkiva gušterice, uzrokuju vazokonstrikciju i nastanak intersticijskog edema. Raspadni produkti pojačavaju oslobođanje medijatora upale, poveća se kapilarna permeabilnost i razvija se nekroza. Potom slijedi višeorgansko zatajenje, akutni respiratori distres sindrom, kardiovaskularno i renalno zatajenje (30).

Osnovna patofiziološka obilježja kroničnog pankreatitisa su gubitak acinusnog tkiva i kronična upala. Pankreasni vodovi mogu biti dilatirani ili suženi, a sam pankreas povećan ili atrofičan. Kao i u akutnom obliku, mogu se razviti ciste i kalcifikati (29).

### *Dijagnostički pristup*

Liječnik obiteljske medicine postavit će radnu dijagnozu akutnog pankreatitisa temeljem anamneze, kliničke slike i laboratorijskih nalaza. Na bolest treba posumnjati kada se pacijent žali na izrazitu bol u području epigastrija koja se pojastasto širi prema leđima ili u rame. Intenzitet boli ne korelira s težinom upale. Često se javlja povraćanje, distenzija trbuha, meteoričnost. Važan simptom akutnog pankreatitisa je vrućica. Kod većine bolesnika povišena temperatura (do 39°C) javlja se na početku bolesti, traje nekoliko dana. Vrijeme pojave povišene temperature važno je u utvrđivanju njenog uzroka i značenja. Vrućica u prvom tijednu nastaje zbog akutne upale, u drugom ili trećem tijednu od pojave bolesti zbog infekcije i nekrose tkiva. Aktivnost bolesti možemo preciznije ocijeniti bodovnim sustavima među kojima su najčešće upotrebljavani Ransonovi kriteriji (korisni kod prijma kao predskazatelj ishoda akutnog pankreatitisa) te različite varijante sustava koji objedinjuje akutno fiziološko

stanje, dob, te bodove za polazno zdravstveno stanje; najpoznatija je 2. verzija sustava bodovanja - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation APACHE II* (31). Postavljanje dijagnoze kroničnog pankreatitisa nije jednostavno i obično od prvih simptoma do dijagnoze prođe više godina. Dijagnoza se uz anamnezu i fizikalni pregled postavlja na osnovi funkcionalnih testova gušterice, sličnih metoda i patohistološkog nalaza. Klinička slika kroničnog pankreatitisa razlikuje se u intenzitetu periodičke boli, koja se javlja često nakon uzimanja obroka, a nestaje gladovanjem. Nakon gubitka većine egzokrine funkcije gušterice, javlja se malapsorpcija i maldigestija, česti su proljevi i steatoreja, pacijent progresivno gubi na težini, bol prestaje biti vodeći simptom. Gubitkom endokrine funkcije gušterice posljedično se razvije šećerna bolest. Rjeđe se javljaju žutica, ascites i pleuralni izljev (29).

### *Laboratorijske pretrage*

Liječnik obiteljske medicine će pri sumnji na bolesti gušterice posebnu pozornost obratiti vrijednostima serumske amilaze, čiji se porast bilježi već nekoliko sati nakon početka upale (ostaju povišene 5-7 dana). Trostruko povećanje vrijednosti serumskih amilaza uz dvostruko povećanje lipaza specifično je za upalu pankreasa. Laboratorijske pretrage uključuju kompletну krvnu sliku (KKS), elektrolite, glukozu, ureju, kreatinin, trigliceride, transaminaze, razinu kalcija. Često je izražena leukocitoza. Gubitak tekućine povisuje vrijednosti Htc i do 55 % što korelira s težinom upale. Hiperplikemija je često prisutna u blagim oblicima bolesti, no vrijednosti glukoze iznad 10 mmol/L mogu ukazivati na nekrotizirajući pankreatitis. Serumski bilirubin raste kada edem gušterice pritišće na duktus koledokus (32).

### *Druge dijagnostičke pretrage*

Ultrazvučni pregled omogućuje vizualizaciju promjena na pankreasu (u 83 % slučajeva pankreas je povećan), žučnim vodovima i jetri. Mogu se identificirati pseudociste, ciste i apseses u parenhimu gušterice ili okolnim strukturama. U akutnoj fazi bolesti na nativnoj snimci abdomena mogu se uočiti proširene vijuge tankog crijeva ispunjene zrakom i lokalizirani ileus, kalcifikati unutar pankreasnog voda i kalcificirani žučni kamenci. Rendgenogram pluća može pokazivati bazalne atelektaze te ponekad pleuralni izljev. ERCP se primjenjuje zbog utvrđivanja bilijarne opstrukcije. CT i MR dobro prikazuju morfologiju i topografiju tkiva, akutne inflamatorne promjene, nekrozu, te daju informacije o okolnim strukturama (31).

### *Liječenje*

Kod blagog oblika bolesti liječenje je simptomatsko i suportivno. Temelji se na izbjegavanju i ili zbrinjava-

nju čimbenika koji su primarno doveli do bolesti (npr. odstranjenje žučnih kamenaca, izbjegavanje primjene lijeka koji je uzrokovao pankreatitis, izbjegavanje alkohola). Potrebno je mirovanje i obustava peroralne prehrane prvih nekoliko dana. Hospitalizacija traje obično do 7 dana. Za kupiranje boli opravdana je uporaba centralnih analgetika kao što je tramadol klorid, uz istodobnu primjenu antiemetika i spazmolitika. Sredstva na bazi morfija nisu dozvoljena zbog spazma Odijevog sfinktera. Rutinska profilaksa antibioticima kod akutnog pankreatitisa ili kao profilaksa infekcije kod sterilne nekroze nema dokazan učinak (32).

Cilj liječenja kroničnog pankreatitisa sastoji se od ublažavanja boli te pratećih poremećaja; maldigestije, šećerne bolesti. Posebno je bitna potpuna apstinencija od alkohola, ograničenje unosa masti i supstitucijska terapija pankreasnim enzimima (29). Na konačni ishod liječenja uvelike je utjecao napredak intenzivnog suportivnog liječenja čiji je cilj ograničiti sustavne komplikacije, prevenirati razvoj pankreasne nekroze te spriječiti infekciju nekrotičnog tkiva.

## ZAKLJUČAK

Kronične kolestatske bolesti se često klinički teško razlučuju. Za potvrdu dijagnoze nužna je prisutnost određenih kliničkih, biohemiskih i histoloških obilježja. Progresivna destrukcija žučnih vodova može uzrokovati zatajenje jetre, pri čemu jedino učinkovitu terapiju čini transplantacija jetre. Bez obzira na etiologiju pankreatitis je teška, potencijalno životno ugrožavajuća bolest. Liječenje je suportivno i usmjereno održavanju osnovnih fizioloških funkcija. Stoga je nužno na vrijeme prepoznati bolesnike kojima je potrebno intenzivno liječenje. Liječnik obiteljske medicine koji kontinuirano skrbi o svojim bolesnicima pružajući im sveobuhvatnu zdravstvenu zaštitu ima važnu ulogu u ranom prepoznavanju i otkrivanju bolesti jetre i gušterače. Rana dijagnoza i pravodobno liječenje mogu spriječiti irreverzibilna oštećenja, pridonijeti boljoj kvaliteti života i smanjiti troškove liječenja kod uznapredovale kronične bolesti jetre i gušterače.

## LITERATURA

1. Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 776-82.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009; 51: 237-67. [PMID: 19501929 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009]
3. Jüngst C, Berg T, Cheng J i sur. Intrahepatic cholestasis in common chronic liver diseases. Eur J Clin Invest 2013; 43: 1069-83.
4. Saadi M, Yu C, Othman MO. A Review of the Challenges Associated with the Diagnosis and Therapy of Primary Sclerosing Cholangitis. J Clin Transl Hepatol 2014; 2: 45-52.
5. Rizvi S, Eaton JE, Gores GJ. Primary Sclerosing Cholangitis as a Premalignant Biliary Tract Disease: Surveillance and Management. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13: 2152-65.
6. Lazaridis KN, LaRusso NF. The Cholangiopathies. Mayo Clin Proc 2015; 90: 791-800.
7. Keith D, Lindor KD, Gershwin M i sur. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009; 50: 291-301.
8. Marchioni Beery RM, Vaziri H, Forouhar F. Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis: a Review Featuring a Women's Health Perspective. J Clin Transl Hepatol 2014; 2: 266-84.
9. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. J Clin Exp Hepatol 2014; 4: 25-36.
10. Siddique A, Kowdley KV. Approach to a patient with elevated serum alkaline phosphatase. Clin Liver Dis 2012; 16: 199-229.
11. Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2015; 29: 221-32.
12. DeLemos, Friedman S. Systemic Causes of Cholestasis. Clin Liver Dis 2013; 17: 301-17.
13. Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ, Boyer JL. Drug-induced cholestasis. Hepatology 2011; 53: 1377-87.
14. Muraji T, Suskind DL, Irie N. Biliary atresia: a new immunological insight into etiopathogenesis. Liver Transpl 2009; 15: 876-82.
15. Muraji T. Maternal microchimerism in biliary atresia. Are maternal cells effector cells, targets or just bystanders? Chimerism 2014; 5: 1-5.
16. Santos JL, Choquette M, Bezerra JA. Cholestatic liver disease in children. Curr Gastroenterol Rep 2010; 12: 30-9.
17. Pinto RB, Schneider AC, da Silveira TR. Cirrhosis in children and adolescents: An overview. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010; 24: 541-53.
18. Pandey CK, Karna ST, Pandey VK, Tandon M. Acute liver failure in pregnancy: Challenges and management. Indian J Anaesth 2015; 59: 144-9.
19. Hepburn SI. Pregnancy-Associated Liver Disorders. Dig Dis Sci 2008; 53: 2334-58.
20. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J Gastroenterol 2009; 15: 2049-66.
21. Crawford M. Biliary pain-work-up and management in general practice. Aust Fam Physician 2013; 42: 458-61.
22. Bassari R, Koea JB. Jaundice associated pruritis: a review of pathophysiology and treatment. World J Gastroenterol 2015; 21: 1404-13.

23. Milić S, Mikolašević I, Marijić B, Jurinčić I, Štimac D. Pristup bolesniku sa sumnjom na jetrenu bolest. Medicina Fluminensis 2010; 46: 124-34.
24. Miletić D, Štimac D, Uravić M i sur. Magnetnorezonantna kolangiopankreatografija (MRCP). Lijec Vjesn 2007; 129: 336-43.
25. Imam MH, Gossard AA, Sinakos E, Lindor KD. Pathogenesis and management of pruritus in cholestatic liver disease. J Gastroenterol Hepatol 2012; 27: 1150-8.
26. Štimac D. Najčešće bolesti gušterače, Novosti u gastroenterologiji. MEDICUS 2006; 15: 99-105.
27. Yadav D., Lowenfels AB. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. Gastroenterology 2013; 144: 1252-61.
28. Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-induced acute pancreatitis: a review. Ochsner J 2015; 15: 45-51.
29. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. JAMA Intern Med 2013; 173: 534-9.
30. Banks P, Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis Am J Gastroenterol 2006; 101: 2379-2400.
31. Mikolašević I, Krznarić Zrnić I, Štimac D. Pristup bolesniku sa sumnjom na akutni pankreatitis. Medicina Fluminensis 2013; 4: 356-63.
32. Wittau M, Hohl K, Mayer J, Henne-Brunns D, Isenmann R. The weak evidence base for antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. Hepatogastroenterology 2008; 55: 2233-7.

## S U M M A R Y

### CHOLESTASIS AND INFLAMMATION OF THE PANCREAS IN FAMILY MEDICINE

B. POPOVIĆ, I. ŠUTIĆ, N. SKOČIBUŠIĆ<sup>1</sup>, A. LJUBOTINA, I. DIMINIĆ-LISICA and L. BUKMIR

*University of Rijeka, School of Medicine, Department of Family Medicine and  
<sup>1</sup>Rijeka University Hospital Center, Department of Pharmacology, Rijeka, Croatia*

Cholestasis indicates stagnation of bile, a disorder in the synthesis, secretion and/or outflow of bile. Cholestasis is classified as intrahepatic or extrahepatic. Intrahepatic cholestasis may occur as a result of hepatocellular disorders or due to obstruction of the intrahepatic bile ducts. Extrahepatic cholestasis is caused by obstruction of the bile ducts outside the liver. Cholestasis manifests as acute or chronic (>6 months). Early biochemical markers of cholestasis include increased alkaline phosphatase, γ-glutamyltransferase, and conjugated hyperbilirubinemia. Clinically, the most common presenting symptoms are jaundice, itchy skin and fatigue. A key element in diagnosis is visual presentation of the biliary system. New insights into the pathophysiological mechanisms of cholestasis at the molecular level will contribute to the development of new treatments. Pancreatitis is an inflammatory process in the tissue of the pancreas caused by prematurely activated pancreatic enzymes. The course of acute pancreatitis is in most cases mild, with minimal organ dysfunction and full recovery, while the severe form of the disease is characterized by complications and high mortality. Chronic pancreatitis is characterized by persistent inflammation of the pancreas with permanent damage to glandular tissue in the presence of fibrosis and narrowed pancreatic ducts. Treatment of pancreatitis is supportive and directed to maintaining the basic physiological functions. The role of family physicians is very important in early detection of liver diseases, which can significantly affect the success of treatment and improve the quality of life in these patients.

**Key words:** cholestasis, extrahepatic cholestasis, intrahepatic; jaundice; pancreatitis; pruritus

# HEPATOCELULARNI KARCINOM – NOVOSTI U DIJAGNOSTICI, PRAĆENJU I LIJEĆENJU TE ULOGA LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE

VALERIJA BRALIĆ LANG

*Specijalistička ordinacija obiteljske medicine dr. sc. Valerija Bralić Lang, Zagreb, Hrvatska*

Cilj ovoga preglednog rada je upoznati liječnika obiteljske medicine (LOM) s novostima u načinima probira, dijagnosticiranja, praćenja i liječenja oboljelih od hepatocelularnog karcinoma (HCC), najčešće primarne maligne bolesti jetre. Prikazani su epidemiologija, etiologija, klinička slika, dijagnostika te maligne bolesti, ukazano je na porast incidencije koji se prati i u Republici Hrvatskoj, u kojoj su hepatitis B i C i nadalje važan javnozdravstveni problem. Navedene su smjernice nekoliko stručnih društava za dijagnostiku HCC-a koja se zasniva na tipičnom slikovnom prikazu CT-om ili MR te biopsijom. Posebno je obrađeno praćenje visokorizične populacije uz navod da je prema NCCN najprikladniji test za praćenje osoba s visokim rizikom uz ultrazvučnu pretragu jetre i određivanje alfa fetoproteina. Detaljno je opisano stupnjevanje i prognoza HCC-a uz navod da su glavne prognostičke varijable stadij tumora, funkcija jetre i ukupno stanje pacijenta. Istaknuta je uloga LOM-a kao osobe prvog kontakta u prevenciji HCC-a prepoznavanjem, probirom i praćenjem visokorizičnih pojedinaca, posebno intravenskih ovisnika o drogama koje treba testirati na prisutnost anti HCV protutijela i na HBsAg.

**Ključne riječi:** hepatocelularni karcinom, probir, dijagnostika, liječnik obiteljske medicine

**Adresa za dopisivanje:** Dr. sc. Valerija Bralić Lang, dr. med.  
 Specijalistička ordinacija obiteljske medicine  
 Zvonigradska 9  
 10 000 Zagreb, Hrvatska  
 E-pošta: valerija.bralic.lang@gmail.com

## UVOD

Hepatocelularni karcinom (HCC) najčešća je primarna maligna bolest jetre, šesti po učestalosti među svim malignomima, te treći najučestaliji uzrok smrti među malignim oboljenjima u svijetu (1). Incidencija ovog karcinoma je u porastu širom svijeta ponajprije zbog porasta broja osoba s dugotrajnom kroničnom infekcijom virusom hepatitis C (HCV) koji u konačnici razviju cirozu. Budući da je većina pacijenata s kroničnim hepatitisom asimptomatska do razvoja simptoma ciroze ili HCC, inicijalno postavljanje dijagnoze i započimanje liječenja ovisi o sposobnosti liječnika obiteljske medicine (LOM) kao osobe prvog kontakta da prepozna i probire visokorizične pojedince. Istraživanja pokazuju da LOM nema dovoljno znanja za probir i savjetovanje o kroničnom hepatitisu i HCC (2). Evidentan je napredak u kirurškom, ali i nekirurškom liječenju HCC te su brojna stručna društva diljem svijeta u proteklih pet godina donijela nove revidirane

smjernice. Cilj ovoga rada je upoznati LOM s novostima u načinima probira, dijagnosticiranja, praćenja i liječenja oboljelih od HCC kako bi donošenje odluka u svakodnevnoj praksi bilo u skladu sa znanstveno potvrđenim činjenicama.

## EPIDEMIOLOGIJA

Najveću incidenciju HCC imaju zemlje zapadne i centralne Afrike, te istočne i jugoistočne Azije, na koje od 749 000 novih slučajeva u svijetu godišnje otpada 85 %. U razvijenim zemljama, incidencija je niža, uz iznimku Japana, iako se posljednja dva desetljeća u zemljama zapadnog svijeta bilježi porast incidencije. U Europi je incidencija niska osim u južnoj Europi gdje dobno standardizirana incidencija za muškarce iznosi 10,5/100000. HCC je 2,4 puta češći kod muškaraca, a vršak pojavnosti je u dobi od 70 godina (1). U Repu-

blici Hrvatskoj (RH) se prati porast incidencije hepatobilijarnih karcinoma sa 8,7/100 000 u 2003. godini na 11,1/100 000 u 2013. godini. Distribucija po spolu je ostala neprimjenjena te su HCC i dalje češći kod muškaraca kod kojih se nalazi na devetom mjestu najčešćih sijela karcinoma. Od ove bolesti u RH je 2014. godine umrlo 537 osoba (udio 1,07) (3,4). HCC je jedan od najsmrtonosnijih malignoma s petogodišnjim preživljenjem od 10 % i izuzetno rijetkim dugogodišnjim preživljenjem (5).

## ETIOLOGIJA

Kronična infekcija virusom hepatitis B (HBV) ili HCV se u većini slučajeva smatra podložećom etiologijom, dok drugi dokazi ukazuju da bilo koji oblik dugotrajne iritacije jetre može rezultirati istim odgovorom upale, ciroze i maligne transformacije. Pri tome se kao glavni iritansi navode alkohol, aflatoksin, ali i metaboličke bolesti jetre [nealkoholna masna bolest jetre i nealkoholni steatohepatitis (NASH), pretilost i dijabetes], nasljedne bolesti (hemokromatoza i Wilsonova bolest), deficit alfa 1 antitripsina, teško pušenje, HIV infekcija. U Europi se 60-70 % slučajeva HCC može povezati s HCV, 10-15 % s HBV, 20 % s alkoholom, a preostalih 10 % sa svim ostalim uzrocima. Kod bolesnika s NASH-om 5-godišnja kumulativna incidencija za HCC iznosi 7,6 % (6-8). Iako je u RH relativno povoljna situacija u vezi s virusnim hepatitima, hepatitis B i C i dalje su važan javnozdravstveni problem s obzirom da se procjenjuje da je oko 25 000 osoba u Hrvatskoj kronično zaraženo virusom hepatitis B, a oko 40 000 virusom hepatitis C (9). Iz ovih podataka se može isčitati da svaki LOM u Hrvatskoj ima u skribi oko 17 osoba kronično zaraženih s HCV i oko 11 zaraženih s HBV.

## KLINIČKA SLIKA

Zbog porasta svjesnosti o pojavnosti HCC kod pacijenata s kroničnom jetrenom bolesti, HCC se sve više otkriva u asimptomatskoj fazi. Ako postoje simptomi pacijenti se obično tuže na blagu do umjerenu bol ispod desnog rebrenog luka s mogućnošću širenja u desno rame, osjećaj rane sitosti, gubitak apetita i gubitak tjelesne težine. Druge kliničke manifestacije kao što su spontana ruptura tumora u peritonealnu šupljinu, opstruktivna žutica, koštana bol zbog metastaza su iznimno rijetke. Uz HCC se opisuju i brojni paraneoplastički sindromi poput eritrocitoze, hipoglikemije i hiperkalcemije. U kliničkom statusu dominira nalaz koji odgovara stadiju podležeće kronične bolesti jetre

i ciroze (povećana tvrda jetra, vaskularni šum ili trenje nad jetrom, ascites, znaci encefalopatije, žutica, krvarenje iz varikoziteta jednjaka) (10).

## DIJAGNOSTIKA

Dijagnostika HCC se zasniva na tipičnom slikovnom prikazu dobivenom kompjutoriziranom tomografijom (CT) ili magnetskom rezonancijom (MR) i biopsijom. CT ili MR rade se nakon što je ultrazvučno nađena sumnjiva fokalna lezija >1 cm. Smjernice američke Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak (NCCN, engl. *National Comprehensive Cancer Network*) iz 2015. godine, Američkog gastroenterološkog koledža (ACG, engl. *American College of Gastroenterology*) iz 2014. godine, Europske asocijациje za proučavanje jetre i Europske organizacije za istraživanje i liječenje karcinoma (EASL, engl. *European Association for the Study of the Liver* i EORTC, engl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) iz 2012. godine navode da je ciljanu biopsiju potrebno učiniti samo ako se ovim pretragama ne dobije tipičan nalaz (11-13). Nasuprot njima, Europsko društvo za medicinsku onkologiju Europskog društva za onkološke bolesti (ESMO- ESDO, engl. *European Society of Medical Oncology -European Society of Disease Oncology*) u svojim smjernicama iz 2012. godine za potvrdu dijagnoze traži i biopsiju osim za pacijente s cirozom koji nisu kandidati za nikakvu differentnu terapiju zbog komorbiditeta, koji se nalaze na listi za transplantaciju jetre i koji su kandidati za resekciju (14). Svi se slažu da PET/CT nije prikladna metoda za postavljanje dijagnoze.

## PRAĆENJE VISOKORIZIČNE POPULACIJE

NCCN rizičnima za HCC smatra sve osobe s cirozom jetre bez obzira na uzrok, a od osoba bez ciroze jetre kronične nosioce HBV. Prema EASL-EORTC visokorizični za razvoj HCC koje treba pratiti su određeni pacijenti s cirozom jetre, osobe s kroničnom HBV infekcijom i aktivnim hepatitism ili obiteljskom anamnezom HCC, osobe s kroničnom HCV infekcijom i uznapredovalom jetrenom fibrozom. Za praćenje pacijenata s cirozom jetre i ovdje se koristi poznata Child-Pugh klasifikacija. Klasifikacija uključuje dva klinička pokazatelja: veličinu ascitesa i stupanj portalne encefalopatije i tri laboratorijska pokazatelja: razina bilirubina, albumina i protrombinskog vremena. Za svaki pokazatelj pojedinačno vrijednosti se numerički svrstavaju u jednu od tri skupine, a pojedina skupina donosi zadani broj bodova od 1 do 3, dok ukupni zbroj bodova bolesnika svrstava u jednu od mogućih

kategorija: A (5-6 bodova), B (7-9 bodova) ili C (10-15 bodova). Tako su prema EASL–EORTC visokorizični za razvoj HCC koje treba pratiti svi pacijenti s Child Pugh A i B, a Child Pugh C, ako su na listi za transplantaciju jetre (tablica 1 i 2).

**Tablica 1.**

*Visoko rizični za hepatocelularni karcinom kod kojih se preporuča praćenje prema Smjernicama EASL-EORTC\* iz 2012. godine*

Odrasli pacijenti visokorizični za HCC
s cirozom, Child Pugh A i B
s cirozom, Chil Pugh C, dok čeka transplantaciju
bez ciroze, kronična HBV infekcija s aktivnim hepatitisom ili pozitivnom obiteljskom anamnezom za HCC
bez ciroze, s kroničnim hepatitisom C i uznapredovalom fibrozom jetre

\*EASL, engl. *European Association for the Study of the Liver*, EORTC, engl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

**Tablica 2.**

*Child Pugh klasifikacija za prognozu kronične jetrene bolesti*

Stupnjevanje prema Child Pugh			
Parametri	Bodovi		
	A	B	C
Ascites	nema	mali do umjeren	velik
Portalna encefalopatija	nema	I-II	III-IV
Bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ )	<51	51-102	>102
Albumin (g/L)	>34	25-34	>25
PV (%)	>60	46-60	<46
Broj bodova	1	2	3
Zbroj bodova	$\leq 6$	7-9	10-15
Prognoza	dobra	varijabilna	loša
Jednogodišnje preživljivanje (%)	100	81	45
Dvogodišnje preživljivanje (%)	85	57	32
Perioperativna smrtnost (%)	5-6	28	55-60

Kao najprikladniji test za praćenje visokorizične populacije prema EASL–EORTC preporuča se samo ultrazvučna pretraga jetre, dok NCCN uz UZV preporučuju i određivanje alfa fetoproteina (AFP). Porast AFP indicira dodatne slikovne metode analize jetre, CT ili MR, a PET/CT se ne smatra adekvatnom metodom. Određivanje AFP prati veliki broj lažno pozitivnih nalaza koji dovode do porasta troškova i do 80 %. Ukupni porast otkrivanja HCC od 6 % do 8 % uz određivanje AFP prema EASL–EORTC nije dovoljan da bi ovu pretragu uvrstili u svoje smjernice. Ultrazvučno

praćenje visokorizične populacije preporuča se svakih šest mjeseci. Praćenje u kraćim intervalima, svakih 3-4 mjeseca, preporuča se kod osoba kod kojih je nađen čvorić manji od 1 cm i pacijenata kod kojih je učinjena resekcija. Budući da je cirotična jetra promijenjena fibroznim pregradama i regenerativnim čvorićima, otkrivanje malih tumora može biti otežano i pretragu treba provoditi iskusni ultrasoničar s kvalitetnom opremom. U cirotičnoj jetri čvorice manje od 1 cm u promjeru treba se prvu godinu kontrolirati svaka 4 mjeseca, a potom, ako nema promjena, svakih 6 mjeseci. Nakon dvije godine bez promjene može se prijeći na praćenje svakih 6-12 mjeseci. Čvorici veličine 1-2 cm se trebaju provjeriti CT i MR, a ako se ne dobije tipičan nalaz, potrebna je provjera biopsijom. Čvorici veći od 2 cm s tipičnim prikazom u cirotičnoj se jetri smatraju HCC, a histološka potvrda je potrebna samo u slučaju radioloških nedoumica (11,13,15).

## STUPNJEVANJE I PROGNOZA HCC

Nakon postavljanja dijagnoze potrebno je odrediti stupanj HCC kako bi se predvidio ishod i donio prikladan plan liječenja. Glavne prognostičke varijable su stadij tumora, jetrena funkcija, i ukupno stanje pacijenta.

Klasifikacija tumor-nodus-metastaza (TNM) je prikladna samo za pacijente koji će se podvrći kirurškoj resekciji tumora, a ti su manjina. Samo Smjernice NCCN slijede TNM klasifikaciju za HCC. Budući da se kod većine pacijenata radi o neresektibilnom tumoru, prognoza više ovisi o stanju jetre nego o veličini tumora. Ostale smjernice preporučuju sistem *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) za predviđanje prognoze i stratifikaciju liječenja. BCLC dijeli pacijente na 5 stadija (0, A, B, C, D) pri čemu prognoza ovisi o stadiju tumora (veličina, broj, invazija krvnih žila, N1, M1), funkciji jetre (Child-Pugh) i općem stanju pacijenta (ECOG, engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*), a stratifikacija liječenja o vrijednostima bilirubina, prisustvu portalne hipertenzije i ECOG statusu (tablica 3). Tako se BCLC stadij 0 (prevalencija na Zapadu 5-10 %, u Japanu 30 %) liječi kirurškom resekcijom uz 5-godišnje preživljivanje od 70 %. Transplantacija jetre kod tih pacijenata povisuje 5-godišnje preživljivanje i do 80-90 %. Pacijenti s BCLC stadijem A osim resekcije i transplantacije jetre mogu imati koristi i od radiofrekventne ablacijske, a medijan preživljavanja je 36 mjeseci. Za pacijente sa stadijem B (multinodularni) preporučena terapija je transkateterska arterijska kemoterapija, ali je medijan preživljavanja 16 mjeseci dok je za BCLC stadij C terapija sorafenib, a medijan preživljavanja 11 mjeseci. Za BCLC stadij D preporuka je suportivno liječenje, a medijan preživljavanja je 3 mjeseca (11-14, 16).

**Tablica 3.***Klasifikacija hepatocelularnog karcinoma prema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCCLC)*

Hepatocelularni karcinom					
Stadij 0 Child Pugh A	Stadij A-C Child Pugh A-B			Stadij D Child Pugh C	
vrlo rani stadij 0 jedan čvor<2cm ca in situ	rani stadij A ECOG 0 jedan ili 3 čvora ≤ 3 cm	srednji stadij B multinodularni		intermedijarni stadij C ECOG 1-2 invazija vene porte	
↑ portalni tlak/bilirubin		komorbiditet			terminalni stadij D ECOG 3-4
ne	ne	da			
resekcija	transplantacija kurativno za 30-40 % pacijenata medijan preživljivanja >60 mjeseci 5 godišnje preživljivanje 40-70%	RF/PEI	TACE	sorafenib	suportivno liječenje medijan 3-4 mjeseca 1 godina 11%

skraćenice: ECOG engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, koristi se za procjenu općeg stanja bolesnika, RF engl. *Radiofrequency Ablation*, radiofrekventna ablacija, PEI engl. *Percutaneus Ethanol Injection*, perkutana injekcija etanola, TACE engl. *TransArterious ChemoEmbolisation*, transarterijska kemoembolizacija

## LIJEČENJE

Prema svim smjernicama za sve pacijente bez ciroze jetre i one s cirozom koji imaju dobro sačuvanu jetrenu funkciju najbolja terapija je kirurška resekcija solitarnog tumora. Adjuvantna terapija prije ili poslije resekcije se ne preporuča. Za pacijente s neresektabilnim karcinomom koji je ≤5 cm ili one koji imaju do tri žarišne promjene od kojih je najveća promjera ≤3 cm (Milanski kriteriji) u ranom stadiju bolesti najbolja opcija je transplantacija jetre. Radiofrekventna ablacija najbolji je izbor za pacijente koji nisu kandidati ni za resekciju ni za transplantaciju. Smjernice NCCN i Smjernice Američke asocijacije za proučavanje bolesti jetre (AASLD, engl. *American Association for the Study of Liver Diseases*) navode da ablacija može biti i metoda liječenja, dok pacijenti čekaju transplantaciju. AASLD smjernice preporučuju transarterijsku kemoembolizaciju kao prvo liječenje za uznapredovalu bolest dok druge smjernice u ovom stadiju preporučuju sorafenib. Sorafenib je lijek za pacijente s očuvanom jetrenom funkcijom kod kojih se ne očekuje korist ranije navedenih kirurških metoda. Sistemska ili selektivna intraarterijska kemoterapija se ne preporuča (11-16).

## ULOGA LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE

LOM kao osoba prvog kontakta ima posebno značajnu ulogu u prevenciji HCC prepoznavanjem, probirom i praćenjem visokorizičnih pojedinaca. Budući da je jasna vezna kronične infekcije HCV odnosno HBV, LOM je u poziciji da djeluje i bitno ranije nego li smjernice upućuju i to zdravstvenom izobrazbom stavnosti i promicanjem cijepljenja. Prepoznavanje

rizičnih za HCC počinje se prepoznavanjem, upućivanjem na testiranje i pravilnim evidentiranjem kroničnih nosilaca tih virusa. Tako LOM u Republici Hrvatskoj (RH) treba sve svoje pacijente koji su intravenski ovisnici o drogama testirati na prisutnost antiHCV protutijela, budući da je prevalencija tih protutijela kod njih 30 % do 50 %, dok je u općoj populaciji 0,5 %. Intravenske ovisnike o drogama treba testirati i na prisutnost HBsAg, jer je kod njih procijenjena prevalencija od 3 %, dok je u općoj populaciji oko 0,7 % (9). Osobe s rizičnim spolnim ponašanjem, ukućane oboljelog, osobe koje su radile tetovaže ili *piercing* u nesterilnim uvjetima, one koji su primili krv prije 1993. godine, kao i osobe s povиšenim vrijednostima testova funkcije jetre također treba uputiti na testiranje. I djelovanjem na nezdrave navike svojih pacijenata, bilo u konzumaciji alkohola bilo u prehrani koja rezultira metaboličkim promjenama jetre, LOM je u prilici prevenirati razvoj HCC. Kod osoba koje su zaražene HCV ili HBV LOM treba imati na umu da su čimbenici rizika za bržu progresiju kronične bolesti starija dob u vrijeme akviriranja infekcije, alkohol, prekomjerna tjelesna težina, HIV koinfekcija, muški spol, ostale koinfekcije i bolesti jetre (npr. NASH, hemokromatoza) (8,17-18). Nakon probira rizičnih, kojih u populaciji koju prosječno zbrinjava LOM u RH može biti i do 30, treba za svakog napraviti plan s odgovarajućom dinamikom praćenja sukladno preporukama (tablica 4).

Pacijenti kod kojih se postavi dijagnoza HCC suočavaju se sa značajnim fizičkim i emocionalnim stresom. Loša prognoza i zahtjevne metode liječenja kod tih pacijenata podržavaju cijelo vrijeme stres. U ranim stadijima bolesti uloga LOM je u podršci u donošenju odluka o dalnjem liječenju, slijedi zahtjevna pre i postoperativna njega, i široko simptomatsko liječenje (bol, umor, mučnina, povraćanje, anoreksija, suha

usta, utrnutost, problemi sa snom, emotivni stres, tuga, otežano disanje, vrtoglavica, problemi pamćenja) (19). U kasnijim stadijima bolesti ta je skrb ponajprije usmjerena na palijativno liječenje i skrb o umirućem pacijentu u cilju kontrole simptoma i očuvanja kvalitete života.

**Tablica 4.**  
*Dinamika praćenja visokorizičnih pacijenata*

Nalaz	Praćenje
Ciroza bez suspektnog čvora	ultrazvuk svakih 6 mjeseci
Ciroza + čvor <1cm	ultrazvuk svakih 4 mjeseca prvu godinu, potom, ako nema promjena svakih 6 mjeseci, a nakon 2 godine može i svakih 6-12 mjeseci
Ciroza + čvor 1-2 cm	CT ili MR, a ako se ne dobije tipičan nalaz, potrebna je biopsija

Prema smjernicama EASL, engl. *European Association for the Study of the Liver* i EORTC, engl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) iz 2012. godine

2.8.2015.

4. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2014. godini. Dostupno na URL adresi [http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/07/umrli\\_2014.pdf](http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/07/umrli_2014.pdf). Datum pristupa informaciji 2. 8. 2015.

5. Blechacz B, Mishra L. Hepatocellular carcinoma biology. Recent Results Cancer Res 2013; 190: 1-20.

6. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P i sur. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 1686-95.

7. Cancer of the liver. International Agency for Research on Cancer. Dostupno na URL adresi <http://www.monographs.iarc.fr>. Datum pristupa informaciji 2.8.2015.

8. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2003; 362: 1907-17.

9. Kaić B, Vilibić-Čavlek T, Kurečić Filipović S i sur. Epidemiologija virusnih hepatitisa. Acta Med Croatica 2013; 67: 273-79.

10. Di Bisceglie AM. Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol 2002; 13: S169-S171.

11. NCCN Guideline Version 2.2015 Panel Members, Hepatobiliary cancers. Dostupno na URL adresi [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). Datum pristupa informaciji 2. rujna 2015.

12. Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K, Americal College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. Am J Gastroenterol 2014; 109: 1328-47.

13. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012; 56: 908-43.

14. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P, ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (Supl. 7): vii41-8.

15. Singal A, Volk ML, Waljee A i sur. Metaanalysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 37-47.

16. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: an Update. Hepatology 2011; 53: 1020-22.

17. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis 2005; 9: 191-211.

18. Sun V, Ferrell B, Juarez G, Wagman LD, Yen Y, Chung V. Symptom concerns and quality of life in hepatobiliary cancers. Oncol Nurs Forum 2008; 35: E45-52.

## ZAKLJUČAK

Porast incidencije HCC prati se u Europi i cijelom svijetu. Znanstvena istraživanja dovela su do napretka u kirurškom i nekirurškom liječenju oboljelih od HCC što je rezultiralo potrebom revizije dotadašnjih smjernica. Pravodobni probir i dijagnosticiranje ovog karcinoma od posebne je važnosti za liječenje i prognozu. LOM kao osoba prvog kontakta s centralnom ulogom unutar sustava zdravstvene skrbi od posebne je važnosti za zdravstvenu izobrazbu stanovništva, promicanje cijepljenja, probiranje, prepoznavanje i praćenje visokorizičnih pojedinaca.

## LITERATURA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
2. Ferrante JM, Winston DG, Chen PH, de la Torre AN. Family Physicians' Knowledge and Screening of Chronic Hepatitis and Liver Cancer. Fam Med 2008; 40: 345-51.
3. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis 2013. Dostupno na URL adresi [http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2013\\_final.pdf](http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2013_final.pdf). Datum pristupa informaciji

## S U M M A R Y

### HEPATOCELLULAR CARCINOMA – NEWS IN DIAGNOSIS, FOLLOW UP AND TREATMENT AND ROLE OF FAMILY PHYSICIAN

V. BRALIĆ LANG

*Valerija Bralić Lang Family Physician Office, Zagreb, Croatia*

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common malignancy of the liver, the sixth most common cause of cancer and the third leading cause of cancer-related deaths worldwide. Its incidence has increased dramatically throughout the world mainly driven by the increasing numbers of persons with long-standing chronic hepatitis C virus (HCV) infection who develop cirrhosis. Although 90% of HCV-associated HCC cases occur concurrently with cirrhosis, 30% to 50% of liver cancers associated with chronic HBV occur in the absence of cirrhosis. Since most people with chronic hepatitis are asymptomatic until cirrhosis or HCC is established, initial diagnosis and management of chronic hepatitis rely on primary care physicians to identify and screen high-risk individuals. Studies show that family physicians have inadequate knowledge about screening and counseling for chronic hepatitis and HCC. There is evidence of advances in surgical and nonsurgical therapies in the treatment of HCC, thus different associations have updated their recommendations following these clinical and scientific advances. The aim of this review is to make family physicians familiar with novelties in identifying high-risk patients, implementing an appropriate screening strategy, diagnosis and treatment, and to assist them in the decision-making process according to evidence based data.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, screening, diagnosis, family physician

# KARCINOM ŽELUCA U PRAKSI LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE

KSENIIA KRNJČEVIĆ

*Dom zdravlja Zagreb Zapad, Ordinacija obiteljske medicine, Zagreb, Hrvatska*

Karcinom želuca drugi je po smrtnosti i četvrti po učestalosti svih karcinoma u svijetu. Incidencija raste s dobi pa je tako više od 75 % oboljelih starije od 50 godina. Zbog relativno kasnog postavljanja dijagnoze dugogodišnje preživljavanje je loše, izuzevši bolesnike s lokaliziranom bolesti. Uzrok nastajanja karcinoma želuca je nepoznat, ali se zna da određena vrsta prehrane može doprinijeti njegovom razvoju. Najčešće se spominju dimljena i jako zasoljena hrana uz nedovoljno konzumiranje voća i povrća te neki kemijski spojevi (konzervansi iz hrane, nitrati i nitriti). Dugotrajna infekcija *H. pylori*, genski i okolišni čimbenici povećavaju rizik nastanka karcinoma želuca. Svjetska zdravstvena organizacija proglašila je bakteriju *H. pylori* karcinogenom prvog reda za neke vrste tumora želuca. Oko 95 % malignih tumora želuca čine adenokarcinomi, a rjeđi su lokalizirani limfom želuca, gastrointestinalni stromalni tumori i MALT limfomi. Početni simptomi karcinoma želuca su nespecifični i slabo izraženi. Najčešće bolesnici osjećaju nelagodu i punoču u gornjem dijelu abdomena nakon jela, a ponekad i bol, podrigivanje i žgaravicu. Kada postoji sumnja na karcinom želuca potrebno je učiniti endoskopiju s višestrukom biopsijom. Rana detekcija ključni je čimbenik u učinkovitom liječenju. Liječenje se može provesti kirurški, kemoterapijom, radioterapijom ili kombinacijom navedenih metoda, a odabir ovisi o stadiju bolesti i stanju bolesnika. Liječnik obiteljske medicine morao bi između svih svojih pacijenata utvrditi one s povećanim rizikom i redovno ih kontrolirati.

**Ključne riječi:** prevencija, čimbenici rizika, karcinom želuca, liječnik obiteljske medicine

**Adresa za dopisivanje:** Ksenija Kranjčević, dr. med.  
Ordinacija obiteljske medicine  
Dom zdravlja Zagreb Zapad  
H. Macanovića 2a  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: ksenija.kranjcevic@inet.hr

## UVOD

Karcinom želuca drugi je po smrtnosti i četvrti po učestalosti svih karcinoma u svijetu (1). Incidencija raste s dobi pa je tako više od 75 % oboljelih starije od 50 godina (najčešće između 60. i 80. godine života) sa 1,5 do 2 puta češćom pojavom u muškaraca nego u žena. Zbog relativno kasnog postavljanja dijagnoze, što je posljedica nespecifičnih simptoma, dugogodišnje preživljavanje je loše, osim u bolesnika s lokaliziranim bolesti. Iako je, ukupno gledajući, učestalost karcinoma želuca posljednjih desetljeća u padu, zabrinjava porast učestalosti karcinoma smještenog u gornjim dijelovima želuca, osobito u bolesnika mlađih od 40 godina.

Karcinom je drugi najznačajniji uzrok smrti u Hrvatskoj od kojeg umire svaki četvrti stanovnik. U

usporedbi s ostalim zemljama Europe, Hrvatska je zemlja srednje incidencije, no visokog mortaliteta od karcinoma. Incidencija karcinoma želuca u Hrvatskoj je nešto drugačija nego u Europi. Karcinom želuca je na 6. mjestu učestalosti uzroka obolijevanja od karcinoma sa gotovo 900 novih slučajeva godišnje i ne pokazuje tendenciju pada već porasta (2).

## ČIMBENICI RIZIKA

Uzrok nastajanja karcinoma želuca je nepoznat, ali se zna da određena vrsta prehrane može doprinijeti njegovom razvoju. Najčešće se spominju dimljena i jako zasoljena hrana (meso i riba) uz nedovoljno konzumiranje voća i povrća te neki kemijski spojevi (konzervansi iz hrane, nitrati i nitriti). Rezultati većeg broja istraživa-

nja pokazali su da su alkohol i pušenje (muškarci koji puše imaju 1,5 puta veći rizik obolijevanja) (3) te pretilost i metabolički sindrom (povećava rizik od razvoja karcinoma u području kardije želuca) također povezani sa češćom pojavnosti karcinoma želuca (4). Povećani rizik za razvoj karcinoma želuca uočen je i u ljudi koji su u kontaktu s azbestom, niklom ili kod radnika u proizvodnji gume. Od ostalih čimbenika rizika spominju se infekcija Epstein-Barr virusom (povezana je s rijetkim oblikom karcinoma želuca koji je sličan limfoepiteliomu), krvna grupa A, samački način života, niži obravorni i ekonomski status (5). Pojedine studije dovele su u pitanje povezanost bisfosfonata s pojavom karcinoma jednjaka i želuca no rezultati su bili dvojbeni (6).

Drugi važniji čimbenici koji se dovode u vezu s obolijevanjem od karcinoma želuca su bolesti poput atrofičnog gastritisa i perniciozne anemije (zbog nedostatka intrinzičnog faktora), ulkusa želuca, polipa želuca, Ménétierovu bolest (hipertrofični gastritis) ili pretходni kirurški zahvat na želucu (dolazi do promjene pH u želucu te posljedične metaplazije i displazije stanica). Oboljeli od MALT (engl. *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*) limfoma su u povećanom riziku za obolijevanje od adenokarcinoma želuca.

Pokazalo se da dugotrajna infekcija *H. pylori* povećava rizik nastanka karcinoma želuca, naročito njegovih donjih dijelova (dugotrajna upala može dovesti do kroničnog atrofičnog gastritisa i pojave prekanceroznih lezija unutrašnjih slojeva želuca) te je Svjetska zdravstvena organizacija 1994. g. proglašila bakteriju *Helicobacter pylori* karcinogenom za neke oblike tumora želuca (7). Važan je i subtip *H. pylori* za koji se pretpostavlja da može konvertirati određene tvari iz hrane koje dovode do mutacija DNA u stanicama želuca.

Važna je i obiteljska sklonost karcinomu želuca (oko 10 % takvih karcinoma pojavljuje se naslijedno). Naslijedni difuzni karcinom želuca značajno povećava rizik obolijevanja, a posljedica je mutacije gena CDH1. Žene koje imaju ovaj sindrom su i u povećanom riziku obolijevanja od karcinoma dojke.

Rezultati istraživanja pokazali su da moguća prekanteroza može biti i intestinalna metaplazija (stanice epitela želuca zamijenjene su epitelnim stanicama tankog crijeva), a bolesnici s takvim promjenama često imaju i atrofični gastritis. Kako ove promjene progrediraju u karcinom još uvjek nije potpuno jasno no najvjerojatnije su povezane s infekcijom *H. pylori* (8).

Zbog porasta oboljelih od karcinoma želuca u Hrvatskoj, cilj ovog rada je prikazati smjernice kada je potrebno uputiti pacijenta na endoskopsku pretragu s obzirom da liječnik obiteljske medicine ima ključnu ulogu u ranom prepoznavanju te kako zbrinuti i pratiti oboljele.

## PATOFIZIOLOGIJA I KLASIFIKACIJA KARCINOMA ŽELUCA

Na adenokarcinome otpada oko 95 % malignih tumora želuca, a rjeđi su lokalizirani limfom želuca, gastrointestinalni stromalni tumori (GIST) i MALT limfomi.

Adenokarcinomi želuca mogu se klasificirati prema makroskopskom izgledu (klasifikacija prema Borrmannu) na: polipoidni (tip I), gljivasti (tip II), ulcerirajući (tip III), infiltrirajući (tip IV). U Borrmann tip V spadaju svi oni karcinomi koji se ne mogu klasificirati unutar prethodno navedenih skupina. Protruzijski tumori imaju bolju prognozu od onih koji se površinski šire zbog toga što raniye uzrokuju pojavu simptoma.

Prema histološkoj podjeli po Laurenu razlikuju se dva tipa karcinoma želuca: intestinalni i difuzni. Intestinalnom tipu karcinoma želuca prethode dugotrajne histološke promjene, a u pravilu se pojavljuje na maloj krivini i u antrumu želuca. Difuzni tip nije vezan uz postojanje predmalignih stanica, javlja se po cijelom želucu i ima lošiju prognozu. Najčešći je intestinalni (54 %), zatim miješani (32 %) te difuzni (14 %) tip (9).

Proširenost tumora određuje se prema TNM klasifikaciji koja se temelji na dubini invazije tumora (T), zahvaćanju limfnih čvorova (N) i prisutnosti metastaza (M) (tablica 1).

**Tablica 1.**  
*TNM klasifikacija karcinoma želuca*

T	Dubina invazije karcinoma
Tx	Ne može se procijeniti
T1a	Zahvaća cijelu mukozu
T1b	Zahvaća cijelu mukozu i submukozu
T2	Invazija tunicae muscularis
T3	Zahvaća i serozu, ali bez prodora u okolne strukture
T4	Karcinom je zahvatio i okolne strukture
N	Zahvaćenost limfnih čvorova
N1	Zahvaćena 1-2 limfna čvora udaljenih do 3 cm od ruba karcinoma
N2	Zahvaćena 3-6 limfnih čvorova udaljenih više od 3 cm od ruba karcinoma i još su potencijalno resektabilni
N3a	Zahvaćeno je 7-15 limfnih čvorova
N3b	Zahvaćeno je više od 16 limfnih čvorova
M	Metastaze
M0	Nema metastaza
M1	Dokazane udaljene metastaze

Primjenjuje se i podjela prema stupnjevima od S0 ili karcinom *in situ* do S4 koja se također temelji na zahvaćenosti struktura želuca i proširenosti bolesti.

## SIMPTOMI

Početni simptomi karcinoma želuca su nespecifični i slabo izraženi. Najčešće bolesnici osjećaju nelagodu i punoču u gornjem dijelu abdomena, pogotovo nakon jela, a ponekad i bol, podrigivanje i žgaravicu. Može se javiti i gubitak apetita, gađenje prema hrani (pogotovo prema mesu) te mučnine. Kod gotovo 2/3 bolesnika javlja se anemija kao posljedica okultnog ili manifestnog krvarenja karcinomske lezije.

Oko 25 % bolesnika ima tegobe slične onima kod bolesnika s ulkusnom bolesti te ih se nažalost tako i liječi. Zbog svega navedenog, bolest se dijagnosticira dok je još lokalizirana u samo 10 % do 20 % bolesnika.

U kasnijoj, uznapredovaloj bolesti pojavljuje se trajna bol u gornjem dijelu trbuha, gubitak tjelesne težine, mučnina i povraćanje (ako je karcinom smješten u izlaznom dijelu želuca, antrumu), a disfagija (otežano gutanje), ako je smješten u predjelu kardije. Ponekad početni simptomi nastaju tek kao posljedica metastaza karcinoma, pa se javlja ascites, žutica zbog bilijarne opstrukcije, bol u kostima, ginekološke tegobe, otežano disanje i sl.

Fizikalni nalaz može biti uredan ili ograničen na pojavu okultne krvi u stolici. U kasnjem tijeku bolesti patološki nalazi mogu biti tvorba u epigastriju, uvećani limfonodi u umbilikalnoj, lijevoj supraklavikularnoj ili lijevoj aksilarnoj regiji, hepatomegalija te ovarijska ili rektalna tvorba.

## DIJAGNOZA

Zbog nespecifične kliničke slike i symptomatologije rano prepoznavanje karcinoma želuca predstavlja dijagnostički izazov za liječnika obiteljske medicine. Kad postoji sumnja na karcinom želuca potrebno je učiniti endoskopiju s višestrukom biopsijom i četkanjem sluznice za citologiju. U određenim slučajevima ako se učini biopsija, koja je ograničena samo na sluznicu, može se previdjeti tumorsko tkivo u podsluznici.

S obzirom da su simptomi nespecifični, liječniku obiteljske medicine često predstavlja problem kojeg je bolesnika potrebno uputiti gastroenterologu ili na gastroskopiju. Zbog toga je Nacionalni institut za zdravlje i izvrsnost, engl. *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) izradio smjernice kojima preporučuje koje je bolesnike potrebno uputiti na gastroskopiju. Prema tim smjernicama potrebno je hitno uputiti (unutar 14 dana) svakog bolesnika starijeg od 55 godina koji ima anemiju u krvnoj slici, oteklinu u području epigastrija, dispepsiju, bol i refluks kiseline,

te bolesnik bilo koje dobi, ako ima problema s gutanjem.

Na gastroskopiju, ali ne urgentnu, potrebno je uputiti i sve starije od 55 godina uz dispepsiju koja se ne smanjuje primjenom lijekova ili s boli u gornjem dijelu abdomena uz anemiju te one s povećanim brojem trombocita uz jedan od sljedećih simptoma: mučnina, povraćanje, gubitak tjelesne težine, refluks kiseline, dispepsija ili bol u gornjem dijelu abdomena; mučnina i povraćanje uz jedan od sljedećih simptoma: gubitak tjelesne težine, dispepsija, refluks, bol u gornjem dijelu abdomena (10).

Bolesnicima u kojih je otkriven karcinom, potrebno je učiniti CT toraksa i abdomena zbog određivanja proširenosti tumora. Ti nalazi utječu na odabir terapije i prognozu bolesti. Treba učiniti osnovne pretrage krvi uključujući KKS, elektrolite i testove jetrene funkcije. Karcinoembrionalni antigen (CEA) treba odrediti prije i nakon operacije (8).

## PROGNOZA

Najznačajniji čimbenici za prognozu bolesti su dubina invazije karcinoma i prisustvo metastaza. Krajnje preživljavanje je loše (5-godišnje preživljavanje je manje od 5 % do 15 %) zbog toga što se većina bolesnika otkriva u uznapredovanoj fazi bolesti. Ako je tumor ograničen na mukozu ili submukozu, petogodišnje preživljavanje može biti do 80 %. Za tumore koji zahvaćaju lokalne limfne čvorove, preživljavanje je od 20 % do 40 %. Proširena bolest gotovo uvijek dovodi do smrti unutar godine dana (8).

Limfom želuca i gastrointestinalni stromalni tumor (GIST) imaju bolju prognozu.

## LIJEĆENJE

Razlikujemo kurativno i palijativno liječenje. Liječenje raka želuca može se provesti resekcijom dijela želuca ili njegovim potpunim odstranjivanjem (endoskopski ili kirurški), kemoterapijom, radioterapijom (zračenjem) ili kombinacijom navedenih metoda, a odabir ovisi o stadiju bolesti i stanju bolesnika.

Kurativno kirurško ili endoskopsko liječenje uključuje uklanjanje većeg dijela ili cijelog želuca s drenažnim i regionalnim limfnim čvorovima. Rezultati meta analiza pokazali su prednost endoskopskog liječenja kod lokaliziranog karcinoma želuca zbog bržeg oporavka, manje učestalosti komplikacija, smanjenog broja dana

bolničkog liječenja i nižih troškova zdravstvenog sustava (11). Iako su postoperacijske komplikacije relativno česte, pokazalo sa da ne utječu na dužinu preživljavanja (12).

Kod oboljelih od karcinoma stupnja 0 i 1 dovoljno je kirurško liječenje, dok kod onih sa stupnjem 2 i 3 preporučuje se provesti kemoterapija prije kirurškog zahvata što smanjuje mogućnost ponovnog vraćanja karcinoma.

Adjuvantna kemoterapija ili kombinacija kemoterapije i zračenja nakon kirurškog zahvata može pomoći ukoliko je tumor resektabilan. Danas se primjenjuju i tzv. biološki lijekovi: trastuzumab (Herceptin) u liječenju karcinoma želuca čije stanice proizvode HER2, imatinib (Glivec) u liječenju GIST-a i sunitinib (Sutent) u liječenju gastrointestinalnog stromalnog tumora (8).

Metastaze ili široko zahvaćanje limfnih čvorova one moguće provođenje kurativnog kirurškog zahvata. U većini slučajeva treba provesti palijativne zahvate. Palijativni kirurški zahvat uključuje gastroenterostomiju radi zaobilazeњa pilorične opstrukcije te je treba učiniti samo ako se na taj način može poboljšati kvaliteta bolesnikova života. Neoperabilni bolesnici se liječe polikemoterapijskim protokolima (5-fluorouracil, doksorubicin, mitomicin, cisplatin ili leukovorin u različitim kombinacijama) koji mogu dovesti do privremenog odgovora, ali slabog učinka u pogledu 5-godišnjeg preživljavanja. Zračenje ima ograničeni učinak.

## PRAĆENJE BOLESNIKA

Liječnik obiteljske medicine iznimno je važan u praćenju bolesnika oboljelih od karcinoma želuca zbog pojave niza simptoma i mogućih komplikacija koje se mogu javiti nakon kirurškog zahvata kao i zbog velike učestalosti ponovnog javljanja karcinoma na postoperacijskom rezu.

Kod svih bolesnika u neposrednom postoperacijskom tijeku, unutar mjesec dana od kirurškog zahvata, mogu se javiti kardiološke, respiratorne, nefrološke i neurološke komplikacije te komplikacije povezane sa samim kirurškim postupkom (krvarenje, dehiscencija anastomoze, pankreasna fistula, infekcija operacijske rane, apses).

Potrebno je redovno praćenje od strane kirurga svaka četiri mjeseca do 3. godine nakon kirurškog zahvata, a potom jednom godišnje. Bolesnici kod kojih je primjenjena i kemoterapija moraju se redovito kontrolirati i kod onkologa svaka 3 mjeseca u prve dvije godine nakon kemoterapije, a potom 1x godišnje (13).

Do 75 % bolesnika nakon kirurškog zahvata ima tzv. dumping sindrom koji je rezultat prebrzog dolaska hrane u tanko crijevo, a karakteriziran je netolerancijom unošenja većih obroka, grčevima u abdomenu (engl. *abdominal cramping pain*), proljevom, slabosti nakon unošenja obroka kao i tahikardijom, vrtoglavicom, crvenilom, te padom koncentracije glukoze u krvi. To su tzv. rani dumping simptomi koji se javljaju oko pola sata nakon unošenja obroka. Kasniji dumping simptomi javljaju se oko dva do četiri sata nakon unošenja hrane i rezultat su reaktivne hipoglikemije. Liječnik obiteljske medicine mora znati savjetima pomoći ovakvom bolesniku. Potrebno ih je podučiti o redovnom i češćem unošenju obroka (6-8 x/dan) manjih količina, siromašnih ugljikohidratima, a bogatih proteinima (perad, riba, jaja, mljeko, sir, jogurt, tofu i sl.) uz neunošenje tekućine za vrijeme i nakon jela (piti 30-60 min. prije ili nakon jela) te polagano žvakanje hrane. Treba ih poticati da primjenjuju namirnice bogate antioksidansima poput plavog bobičastog voća, kao i sve sveže voće i povrće (14).

Osim dumping sindroma bolesnici se mogu žaliti i na osjećaj nelagode nakon unošenja obroka koji ćemo prevenirati tako da bolesniku savjetujemo češće unošenje manjih obroka bogatih cijelozrnatim žitaricama (kruh, riža) te zeljem i povrćem uz izbjegavanje gaziranih pića; proljev (kasnije prestaje), jutarnje povraćanje (medikamentno: metoklopramid, aluminijev hidroksid tbl. I sl.), te kolike i vjetrove (izbjegavati alkohol, gazirana pića, ukiseljene krastavce, citrusno voće) (13).

Liječnik obiteljske medicine mora imati na umu i komplikacije koje se javljaju kasnije poput nedostatka vitamina B12 te je potrebna doživotna parenteralna aplikacija vit. B12 (1x mjesечно 500-1000 mcg), željeza i osteoporozu zbog smanjene apsorpcije kalcija pa je potreban povećani unos namirnica koje sadrže željezo i kalcij te unos multivitamina.

Svakako je važna i psihološka podrška ovim bolesnicima i njihovim obiteljima jer su bolesnici najčešće uplašeni, anksiozni, a mogu biti i depresivni. Osim psihološke podrške i savjeta možemo propisati i medikamentnu terapiju, ako je potrebno.

## PREVENCIJA

Sprječavanje pojave karcinoma želuca teško je sprovesti s obzirom da nisu poznati svi čimbenici koji utječu na razvoj bolesti. Može se preporučiti smanjenje konzumiranja dimljene i slane hrane, svakodnevno uzimanje namirnica koje sadrže antioksidanse. Rezultati nekih istraživanja pokazali su da vitamin C, A i B6

imaju protektivnu ulogu, iako njihova zaštitna uloga još uviјek nije pouzdano potvrđena (15), jednako kao i redovna primjena acetilsalicilne kiseline (16) i eradiacija *H. pylori* u svih osoba (17). Prevenciju čini i borba za rano otkrivanje bolesti, jer je tada vjerojatnost preživljavanja mnogo veća. Istraživanje opravdanosti probira gastroskopijom provedeno u Velikoj Britaniji u ispitanika starijih od 40 godina s nekim od simptoma poput podrigivanja, žgaravice ili boli u epigastriju nije pokazala opravdanost (98 od 100 ispitanih nije imalo karcinom želuca) (13).

## ZAKLJUČAK

Liječnik obiteljske medicine morao bi kod svih svojih pacijenata koje ima u skrbi utvrditi one s povećanim rizikom obolijevanja od karcinoma želuca i redovno ih kontrolirati. Tu spadaju osobe iznad 40 godina života koje imaju neke od bolesti želuca poput atrofičnog gastritisa i perniciozne anemije, ulkusa želuca, polipa želuca, Ménétrierovu bolest (hipertrofični gastritis) uz infekciju bakterijom *H. pylori*, osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom obolijevanja od karcinoma želuca, a posebno osobe s neodređenim tegobama u gornjem dijelu abdomena koje traju duže vrijeme i ne reagiraju na liječenje.

## LITERATURA

1. [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2015/en/](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2015/en/). Datum pristupa informaciji 13. studenog 2015.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013., Bilten 38, Zagreb, 2015.
3. Ma SH, Jung W, Weiderpass E i sur. Impact of alcohol drinking on gastric cancer development according to Helicobacter pylori infection status. Br J Cancer 2015. doi: 10.1038/bjc.2015.333. [Epub ahead of print]
4. Lin Y, Ness-Jensen E, Hveem K, Lagergren J, Lu Y. Metabolic syndrome and esophageal and gastric cancer. Cancer Causes Control 2015; 26: 1825-34.
5. Lagergren J, Andersson G, Talbäck M i sur. Marital status, education, and income in relation to the risk of esophageal and gastric cancer by histological type and site. Cancer 2015. doi: 10.1002/cncr.29731. [Epub ahead of print]
6. Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. BMJ. 2010; 341: c4444.
7. [http://www.who.int/immunization/topics/helicobacter\\_pylori/en/](http://www.who.int/immunization/topics/helicobacter_pylori/en/). Datum pristupa informaciji 6. studenog 2015.
8. <http://www.cancer.org/>. Datum pristupa informaciji 30. listopad 2015.
9. Woo J, Cohen SA, Grim JE. Targeted therapy in gastrosophageal cancers: past, present and future. Gastroenterol Rep (Oxf). 2015. pii: gov052. [Epub ahead of print]
10. <http://www.nice.org.uk/>. Datum pristupa informaciji 26. listopada 2015.
11. Sun W, Han X, Wu S, Yang C. Endoscopic Resection Versus Surgical Resection for Early Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 2015; 94: e1649.
12. Climent M, Hidalgo N, Vidal Ó i sur. Postoperative complications do not impact on recurrence and survival after curative resection of gastric cancer. Eur J Surg Oncol 2015. pii: S0748-7983(15)00735-0. [Epub ahead of print]
13. <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/coping-with-cancer/general-books-and-links/general-cancer-organisations>. Datum pristupa informaciji 10. studenog 2015.
14. <http://www.nostomachforcancer.org/eating-after-a-gastricectomy>. Datum pristupa informaciji 8. studenog 2015.
15. Abnet CC, Corley DA, Freedman ND, Kamangar F. Diet and upper gastrointestinal malignancies. Gastroenterology 2015; 148: 1234-43.
16. Nelson N. On Trial: Evidence From Using Aspirin to Prevent Cancer. J Natl Cancer Inst 2015; 107: djv 164.
17. Wise J. Eradicating *H. pylori* seems to reduce incidence of gastric cancer, review shows. BMJ 2015; 351: h3963.

## S U M M A R Y

### GASTRIC CANCER IN THE PRACTICE OF FAMILY PHYSICIAN

K. KRANJČEVIĆ

*Health Center Zagreb West, Family Physician Office, Zagreb, Croatia*

Gastric cancer is the second most common cause of cancer-related death in the world. Gastric cancer mostly affects older people. The incidence increases with age and more than 75% of people are older than 50 years. Due to the relatively late detection, long-term survival is poor, except for patients with localized disease and it remains difficult to cure. There are many known risk factors for stomach cancer, but it is not known exactly how these factors cause cells of the stomach lining to become cancerous. But it is known that a certain kind of diet can contribute to its development such as a diet high in salty and smoked foods and low in fruits and vegetables. Long-term infection with H. pylori increases the risk of gastric cancer and the World Health Organization declared H. pylori as carcinogenic for some types of the gastric cancers. About 90% to 95% of cancers of the stomach are adenocarcinomas, the others are Lymphomas, Gastrointestinal stromal tumor (GIST) and MALT lymphoma. Early gastric cancer has no associated symptoms; however, some patients complain of indigestion, nausea or vomiting, dysphagia or postprandial fullness. When there is a suspicion of the gastric it is necessary to do an endoscopy with multiple biopsies. Many treatments may be used such as surgery, radiation therapy, chemotherapy, targeted drugs or a combination of these methods, and the choice depends on the stage of the disease and the condition of the patient. Family physician should determine all patients who are at increased risk and regularly control them.

**Key words:** prevention, risk factors, gastric cancer, family physician

# ALATI PROBIRA MALNUTRICIJE STARIJIH U OBITELJSKOJ MEDICINI

DAVORKA VRDOLJAK

*Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Katedra obiteljske medicine, Split, Hrvatska*

Malnutricija starijih je nedovoljno prepoznato stanje koje je moguće učinkovito liječiti. Povezana je s povećanim pobolom, hospitalizacijama, manjom kvalitetom života, povećanom smrtnošću i značajnim troškovima. Indeks tjelesne mase (BMI) nije dovoljna mjera uhranjenosti starijih, jer ne uvažava promjene građe i sastava tijela nastale starenjem. Za probir malnutricije starijih preporuča se korištenje validiranih alata. Starije osobe koje žive u zajednici u skrbi su obiteljskog liječnika, pa je on u idealnoj prilici načiniti probir malnutricije te populacije. Cilj rada je prikazati alate za probir malnutricije starijih s naglaskom na one zadovoljavajuće osjetljivosti i specifičnosti, prikladne za primjenu u obiteljskoj medicini. Pregledane su baze podataka *Medline*, *Library of Congress* i *Web of Science* po odabranim ključnim riječima. Pretraživanje je ograničeno na članke objavljene u posljednjih 20 godina, bez jezičnog ograničenja. Ukupno je pronađeno 37 članaka, inicijalnim probirom isključeno 20, čime ih je preostalo 17. Pregledom cijelovitih tekstova isključen je jedan članak, te ih je konačno analizirano 16. U istraživanjima probira malnutricije starijih u obiteljskoj medicini korišteni su alati: Gerijatrijski indeks procjene nutritivnog rizika, *Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)*, Alat probira malnutricije, *Malnutrition Screening Tool (MST)*; Procjenska mini ljestvica za malnutriciju-kratki oblik, *Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF)*; Ljestvica probira nutritivnog rizika 2002, *Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002)*; Univerzalni alat za probir malnutricije, *Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)*; Kratki upitnik za nutritivnu procjenu 65+, *Short Nutritional Assessment Questionnaire 65+ (SNAQ65+)* i Australiska inicijativa nutritivnog probira, *Australian Nutrition Screening Initiative (ANSI)*. Najučestalije (u devet članaka) je korišten alat MNA-SF zbog njegove praktičnosti i jednostavnosti uz dostatnu osjetljivost i specifičnost. Prvi korak nutritivne skrbi za starije je probir malnutricije. Obiteljski liječnik ima na raspolaganju mnoge alate za probir malnutricije starijih. Valjalo bi odabrati jednostavan alat dovoljne osjetljivosti i specifičnosti, koji je lako ugraditi u tijek konzultacije sa starijim bolesnikom. Čini se da je takav alat za obiteljskog liječnika MNA-SF.

**Ključne riječi:** alati probira malnutricije, stariji, obiteljska medicina

**Adresa za dopisivanje:** Davorka Vrdoljak, dr. med.  
Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet  
Katedra obiteljske medicine  
Šoltanska 2  
21 000 Split, Hrvatska  
E-pošta: davorka.vrdoljak@mefst.hr

## UVOD

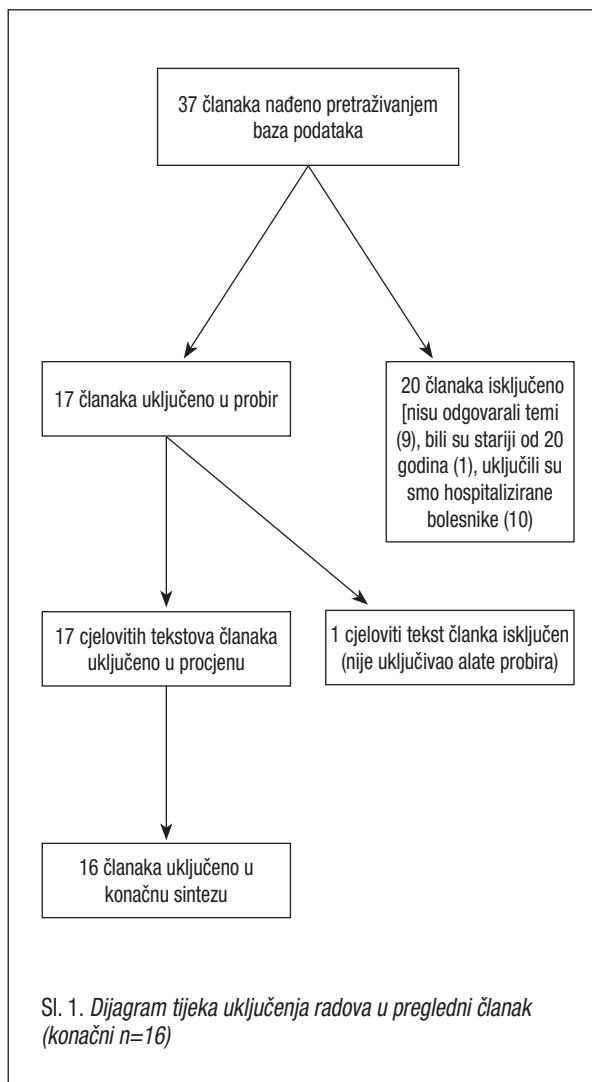
Starenje stanovništva i povećanje očekivanog trajanja života su globalni fenomeni, a populacija životne dobi  $\geq 65$  godina najbrže je rastući populacijski segment u svijetu (1). Mnogo je dokaza da je malnutricija česta u osoba starije životne dobi (2-4). Pothranjenost starijih je važan problem jer je povezana s povećanim pobolom, češćim i duljim hospitalizacijama, manjom kvalitetom života i povećanom smrtnošću ove dobne skupine, ali i povećanim troškovima zdravstvenog sustava. Njezina prevalencija varira od 6 % do 51 % ovisno o istraživanju

populaciji (u starijih koji žive u zajednici, institucionaliziranih u domovima umirovljenika ili trenutno smještenih u bolnice i rehabilitacijske centre) (5). Premda je Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) odredila 1998. godine indeks tjelesne mase (BMI) kao mjeru „zlatnog standarda“ uhranjenosti opće populacije (6), BMI se ipak nije pokazao pouzdanim pokazateljem stanja uhranjenosti starijih. Naime, BMI ne uzima u obzir promjenu građe i sastava tijela (smanjenje visine zbog osteoporoze kralješnice, smanjenje potporne tjelesne mase uz povećanje količine masnog tkiva), a koja se događa s procesom starenja. Malnutricija i sar-

kopenija starijih često su „maskirane“ BMI-jem unutar referentnog raspona, pa se oslanjanjem samo na BMI malnutrikcija može lako previdjeti. Iz tog razloga BMI treba u starijih razmatrati s oprezom, kao tek jedan od „kamenčića u mozaiku“ procjene uhranjenosti ove populacijske skupine (7). Najveći apsolutni broj pothranjenih starijih osoba živi samostalno u zajednici, van institucija, a za tu populaciju skrbi obiteljski liječnik (LOM). Starije osobe spadaju među česte posjetioce ordinacija obiteljske medicine, čime LOM ima idealnu priliku načiniti probir svih starijih u skrbi validiranim alatima i pravodobno otkriti osobe pod rizikom malnutrikcije (8). Probir malnutrikcije je prvi korak u nutritivnom zbrinjavanju. Ako se njime utvrdi postojanje rizika, slijede daljnji koraci: cjelovita nutritivna procjena, neki oblik prehrambene intervencije i periodično praćenje. Malnutrikcija se može učinkovito liječiti: prehrambenom intervencijom ubrzava se oporavak, poboljšavaju ishodi, funkcionalna sposobnost i kvaliteta života starijih (9). U mnogim zemljama se svijest o malnutrikciji starijih kao neprepoznatom problemu povećava, pa probir malnutrikcije starijih postaje sastavni dio rutinske prakse obiteljskog liječnika. Prema Hrvatskim smjernicama za prehranu osoba starije dobi, sve osobe dobi  $\geq 65$  godina treba podvrgnuti procjeni stanja uhranjenosti jednom godišnjem korištenjem alata za brzi probir zadovoljavajuće validnosti (10). Takvim alatima prepoznavaju se osobe pod rizikom malnutrikcije, prije no što se ona razvila u punom, klinički manifestnom opsegu. U svijetu je razvijen čitav spektar metoda probira malnutrikcije starijih: neke uključuju kliničke i biokemijske parametre (Gerijatrijski indeks procjene nutritivnog rizika, *Geriatric Nutritional Risk Index*, GNRI), druge uz antropometrijske mjere, uzimaju u obzir nedavni gubitak težine, prehrambene navike i pokretljivost osobe (Procjenska mini ljestvica za malnutrikciju-kratki oblik, *Mini Nutritional Assessment-Short Form*, MNA-SF), zatim gubitak težine i smanjeni unos hrane (Alat probira malnutrikcije, *Malnutrition Screening Tool*, MST), antropometrijska mjerjenja, gubitak težine, smanjeni unos hrane i morbiditet (Ljestvica probira nutritivnog rizika 2002, *Nutritional Risk Screening*, NRS 2002) i Univerzalni alat za probir malnutrikcije, *Malnutrition Universal Screening Tool*, MUST), odnosno gubitak težine, opseg nadlaktice, uzimanje hrane i funkcionalni status (Kratki upitnik za nutritivnu procjenu 65+, *Short Nutritional Assessment Questionnaire 65+*, SNAQ<sup>65+</sup>) (11-16). U ovom preglednom članku uzeli smo u razmatranje dva elementa: problem neprepoznate malnutrikcije starijih (kao stanja koje se može liječiti) s jedne strane i mnoge raspoložive alate njezina probira s druge strane. Prikazali smo validirane alate probira malnutrikcije starijih, koji su primjenjivi u svakodnevnom radu obiteljskog liječnika zbog njihove jednostavnosti, vremenske nezahtjevnosti i jasnoće puteva daljnog prehrambenog zbrinjavanja.

## METODE

Pregledane su baze podataka Medline, Library of Congress i Web of Science po ključnim riječima: *malnutrition screening tools*, *elderly*, *general practice*. Pretraživanje je ograničeno na članke objavljeni u posljednjih 20 godina, bez jezičnog ograničenja. Ukupno je pronađeno 37 članaka, 36 na engleskom i jedan na španjolskom jeziku. Inicijalnim probirom isključeno je 20 članaka, pa ih je za analizu preostalo 17. Pregledom cijelovitih tekstova naknadno je isključen još jedan članak, čime ih je preostalo za konačnu analizu ukupno 16 (sl. 1).



Razlozi isključenja članaka bili su: ne bave se alatima za probir malnutrikcije i zato ne odgovaraju temi ovog preglednog članka, analiziraju isključivo specifične populacije bolesnika (dijabetičari, oboljeli od karcinoma), analiziraju nutritivni rizik isključivo hospitaliziranih bolesnika ili su objavljeni prije više od 20 godina. Prikaz alata za probir malnutrikcije starijih dat je u tablici 1 s pripadajućim referencijama, a opisani su u popisu koji slijedi.

**Tablica 1.**  
*Alati za probir malnutricije starijih osoba*

Naziv alata, autor, godina, zemlja	Ciljna populacija	Parametri probira	Kriteriji za rizik malnutricije	Godina validacije, mjere validnosti
GNRI ( <i>Geriatric Nutritional Risk Index</i> ) Bouillane O et al, 2005, Francuska.	Stariji bolesnici (hospitalizirani, u domovima za starije)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Albumini u serumu (g/L)</li> <li>• Visina (cm)</li> <li>• Težina (kg)</li> </ul>	Zbroj prema Bouillanneovoj jednadžbit $< 92 =$ izrazit rizik komplikacija povezanih s prehranom $92-98 =$ umjeren rizik komplikacija $> 98 =$ bez rizika komplikacija	2005. Osjetljivost 66 % Specifičnost 92 %
MST ( <i>Malnutrition Screening Tool</i> ) Ferguson M, et al, 1999, Australija.	Svi odrasli uključujući starije (hospitalizirani, u domovima za starije, u zajednicu)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedavni gubitak težine</li> <li>• Odnedavno smanjeni unos hrane</li> </ul>	Ukupni zbroj $\geq 2 =$ rizik malnutricije	1999. Osjetljivost= 93 % Specifičnost= 93 %
MNA-SF ( <i>Mini Nutritional Assessment-Short Form</i> ) Rubenstein L, et al, 2001, SAD.	Stariji (u domovima za starije, u zajednicu)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odnedavno smanjeni unos hrane</li> <li>• Nedavni gubitak težine</li> <li>• Pokretljivost</li> <li>• Psihološki stres</li> <li>• Neuropsihosocijalni problemi</li> <li>• BMI (kg/m<sup>2</sup>)</li> </ul>	Ukupni zbroj $< 11 =$ rizik malnutricije	2001. Osjetljivost= 97,9 % Specifičnost= 89 %
NRS-2002 ( <i>Nutritional Risk Screening 2002</i> ) Kondrup J et al, 2003, Danska.	Svi odrasli uključujući starije (hospitalizirani)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedavni gubitak težine (%)</li> <li>• Odnedavno smanjeni unos hrane</li> <li>• BMI (kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Težina bolesti</li> <li>• Dob <math>\geq 70</math> godina</li> </ul>	Ukupni rizik $\geq 3 =$ započeti nutritivnu podršku $< 3$ ponoviti probir tjedno	2002. Osjetljivost 99 % Specifičnost 6 %
MUST ( <i>Malnutrition Universal Screening Tool</i> ) <i>Malnutrition Advisory Group</i> , BAPEN, 2003, Velika Britanija.	Svi odrasli uključujući starije (hospitalizirani u domovima za starije, u zajednicu)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI (kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Gubitak težine (%)</li> <li>• Akutna bolest</li> </ul>	Ukupni zbroj $< 2 =$ velik rizik $1 =$ srednji rizik $0 =$ niski rizik	2003. Osjetljivost 87 % Specifičnost 76 %
SNAQ <sup>65+</sup> ( <i>Short Nutritional Assessment Questionnaire 65+</i> ) Wijnhoven HAH, 2012; Nizozemska.	Stariji u zajednicu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedavni gubitak težine</li> <li>• Opseg nadlaktice (cm)</li> <li>• Odnedavno smanjeni unos hrane</li> <li>• Funkcijska sposobnost</li> </ul>	Gubitak težine $\geq 4$ kg Opseg nadlaktice $< 25$ cm	Nema podataka
ANSI ( <i>Australian Nutrition Screening Initiative</i> ), Wham CA, 2013, Australija.	Stariji u zajednicu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedavni gubitak težine</li> <li>• Prehrambene navike</li> <li>• Medicacija</li> <li>• Funkcijske sposobnosti</li> </ul>	Ukupan zbroj $\leq 3 =$ nizak rizik $\geq 4 \text{ do } \leq 5 =$ umjereni rizik $\geq 6 =$ visoki rizik	1995. Osjetljivost 47 % Specifičnost 79 %

†Bouillanneova jednadžba GRNI =  $1,519 \times \text{Albumin (g/L)} + 41,7 \times \text{trenutna težina (kg)} / \text{idealna težina (kg)}$

#### *Gerontology National Risk Index (GNRI)*

Ovaj je alat razvijen prilagodbom *Nutritional Risk Index-a* (NRI) za stariju populaciju. (GNRI). Izvorno nije bio razvijen kao alat probira nego pokazatelj rizika komplikacija povezanih sa uhranjenosću starije osobe, ali se u današnjoj praksi koristi i za probir. Za izračunavanje GNRI potreban je podatak o koncentraciji serumskih albumina u bolesnika, kao i njegovoj aktuelnoj i idealnoj tjelesnoj težini. Idealna težina izračunava se Lorentzovim jednadžbama:

$$\text{Idealna težina muškarca} = [\text{visina}-100-(\text{visina}-150)]/4$$

$$\text{Idealna težina žene} = (\text{visina}-100)-[(\text{visina}-150)/2]$$

Uvrštavanjem triju parametara (albuminemija, aktuelna i idealna težina) u Bouillanneovu jednadžbu dobiva se GRNI:

$$\text{GRNI} = 1,519 \times \text{albumin (g/L)} + 41,7 \times \text{trenutna težina (kg)} / \text{idealna težina (kg)}$$

Prema ovom indeksu starije osobe se klasificiraju kao normalno uhranjene, bez rizika komplikacija (GNRI  $> 98$ ), pod umjerenim rizikom komplikacija (GNRI 92-98) ili izrazitim rizikom za njih (GNRI  $< 92$ ). Alat GNRI je ponajprije namijenjen za probir malnutricije starijih institucionaliziranih i hospitaliziranih bolesnika.

#### *Malnutrition Screening Tool (MST)*

MST je australski alat probira malnutricije za sve odrasle osobe hospitalizirane zbog akutne bolesti. Ispunjava ga zdravstveni profesionalac, a sadrži dva pitanja: o gubitku težine u posljednjih šest mjeseci izraženo u kilogramima (gubitak 1-5 kg 1 bod, 6-10 kg 2 boda, 11-15 kg 3 boda ili  $> 15$  kg 4 boda) kao i manjem unosu hrane zbog smanjenog teka (za pozitivan odgovor dodjeljuje se 1 bod). Ukupni zbroj  $\geq 2$  ukazuje na nutritivni rizik i potrebu detaljnije nutritivne procjene i intervencije.

*Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF)*

MNA-SF je alat probira posebno kreiran za starije, bilo one koji su hospitalizirani, institucionalizirani u domovima za starije ili neovisno žive u zajednici. Ovim alatom se služe zdravstveni profesionalci koji bilježe: smanjeni unos hrane (težak 0 bodova, umjeran 1 bod, bez smanjenja 2 boda) gubitak težine u posljednja tri mjeseca ( $> 3\text{kg}$  0 bodova, nepoznato 1 bod, 1-3 kg 2 boda, bez gubitka 3 boda), pokretljivost (vezanost uz stolac ili krevet 0 bodova, mogućnost ustajanja iz kreveta ali bez izlaska iz stana 1 bod, izlazak iz stana moguć 2 boda), psihološki stres u zadnjih tri mjeseca (da 0 bodova, ne 2 boda), neuropsihološke probleme (teška demencija ili depresija 0 bodova, blaga demencija 1 bod, bez psiholoških problema 2 boda i BMI ( $<19 \text{ kg/m}^2$  0 bodova,  $19\text{-}21 \text{ kg/m}^2$  1 bod,  $21\text{ do }<23 \text{ kg/m}^2$  2 boda i  $\geq 23 \text{ kg/m}^2$  3 boda). Ako se ne može saznati podatak o BMI, alternativno se mjeri opseg lista noge ( $<31\text{cm}$  0 bodova,  $\geq 31 \text{ cm}$  3 boda). Ukupni zbroj od 12-14 predstavlja normalnu uhranjenost, 8-11 rizik pothranjenosti, a 0-7 manifestnu pothranjenost. Ovim alatom nije moguće izvršiti probir malnutricije u osoba s kognitivnim smetnjama, afazijom ili disfazijom, jer zahtijeva aktivnu suradnju bolesnika odgovaranjem na pitanja.

*Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002)*

Ovaj alat preporučuje Evropsko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu (*European Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, ESPEN) za probir malnutricije svih odraslih (pa i starijih), ali hospitaliziranih bolesnika. U inicijalnom probiru se odgovara na četiri pitanja (BMI  $<20,5 \text{ kg/m}^2$ , gubitak težine u posljednja 3 mjeseca, smanjeni unos hrane posljednjeg tjedna i težina bolesti) sa da/ne. Pozitivan odgovor na bilo koje od pitanja upućuje ispitivača na završni probir u kojem se procjenjuje odstupanje u nutritivnom statusu (odsutan 0 bodova; gubitak težine  $>5\%$  u 3 mjeseca ili unos 50-75 % normalnih dnevnih potreba u posljednjem tjednu blaga pothranjenost ili 1 bod; gubitak težine  $>5\%$  u dva mjeseca ili BMI  $18,5\text{-}20,5 \text{ kg/m}^2$  uz loše opće stanje ili unos 25-50 % normalnih dnevnih potreba u posljednjem tjednu umjerena pothranjenost 2 boda; gubitak težine  $>5\%$  u mjesec dana ili BMI  $<18,5 \text{ kg/m}^2$  uz loše opće stanje ili unos 0-25 % normalnih dnevnih potreba u posljednjem tjednu teška pothranjenost 3 boda). Osobama životne dobi  $>70$  godina dodaje se još jedan bod. Osobama s povećanim potrebama (stresni metabolizam, težina bolesti) dodaje se 1-3 boda (blago povećane nutritivne potrebe 1 bod; umjereno povećane nutritivne potrebe 2 boda; teško povećanje nutritivnih potreba 3 boda). Ukupan broj  $\geq 3$  znači ustanovljen nutritivni rizik i potrebu nutritivne potpore, dok zbroj  $<3$  znači potrebu tijednog ponavljanja probira.

*Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)*

To je alat probira kreiran u Velikoj Britaniji od strane Britanskog udruženja za parenteralnu i enteralnu prehranu (*British Association for Parenteral and Enteral Nutrition*, BAPEN-a). Njime se probire populacija pod rizikom malnutricije kroz pet koraka. Ulazni parametri su BMI ( $>20 \text{ kg/m}^2$  0 bodova;  $18,5\text{-}29 \text{ kg/m}^2$  1 bod;  $<18,5 \text{ kg/m}^2$  2 boda), postotak gubitka težine u zadnjih tri do šest mjeseci ( $<5\%$  0 bodova; 5-10 % 1 bod,  $>10\%$  2 boda) i akutna bolest koja podrazumijeva smanjeni unos hrane u zadnjih pet dana (2 boda). Ukupni zbroj bodova od 0 znači nizak, 1 srednji, a  $\geq 2$  visok rizik pothranjenosti. MUST je namijenjen univerzalnom probiru svih odraslih, uključujući i starije hospitalizirane, institucionalizirane i one koji žive u zajednici.

*Short Nutritional Assessment Questionnaire 65+ (SNAQ<sup>65+</sup>)*

SNAQ<sup>65+</sup> je noviji alat probira stvoren u Nizozemskoj za populaciju starijih koji žive u zajednici, a sastoji se od četiri koraka. U prvom koraku bilježi se podatak o nenamjernom gubitku težine od  $<$  ili  $\geq 4 \text{ kg}$  za šest mjeseci, u drugom se mjeri opseg nadlaktice (cm), u trećem ispituje o teku i funkcionalnosti, a u četvrtom dobiva konačan rezultat zorno prikazan bojama (zeleno-normalna uhranjenost, žuto-rizik pothranjenosti i crveno - pothranjenost) te upućuje na plan liječenja i praćenja.

*(Australian National Screening Initiative (ANSI))*

ANSI je alat proizašao iz longitudinalne studije praćenja starenja australskog stanovništva *Australian Longitudinal Study of Aging* (ALSA) koja je započela još 1992. godine i traje do danas. ANSI je namijenjen probiru malnutricije osoba dobi  $\geq 70$  godina koje žive u zajednici. Sastoji se od deset pitanja koja detaljno propituju prehrambene navike, način pripreme i konzumiranja hrane te kroničnu medikaciju. Ukupni zbroj 0-2 znači normalnu uhranjenost, 3-5 umjeran, a  $\geq 6$  visok rizik malnutricije. Kao i kod alata MNA-SF, i za ANSI vrijedi ograničenje mogućnosti probira malnutricije u osoba s kognitivnim smetnjama, afazijom ili disfazijom.

**RASPRAVA**

Analizom svih izlučenih studija pronašli smo da je među alatima za probir malnutricije u neinstitucionaliziranih starijih osoba koje žive u zajednici i koje su u skrbi obiteljskog liječnika najčešće spomenut i korišten MNA-SF (Beck AM et al., 2001; Calderon Reyes ME et al., 2010; Guigoz Y et al., 2002. i 1997.; Hamirudin AH et al.; 2014; Tavassoli NS et al.; 2014;

Vandewoude M et al., 2013; Visvanathan R et al., 2003.  
i Winter J et al., 2013).

U presječnoj studiji Beckove i sur. (17) provedenoj u praksama obiteljskih liječnika Danske tijekom petomjesečnog razdoblja na uzorku ispitanika životne dobi  $\geq 65$  godina, pomoću MNA-SF alata utvrđena je prevalencija osoba pod rizikom malnutricije od 38 %. To su najčešće bile osobe s manjim BMI, nedostatnim unosom hrane te smanjenim mentalnim i funkcijanskim sposobnostima. Prevalencija rizika malnutricije u sličnom uzorku ispitanika starije dobi korištenjem alata MNA-SF u Meksiku prema Calderon Reyes i sur. (18), bila je još veća (54,8 %) uz pozitivnu prediktivnu vrijednost od 97 % i značajnu podudarnost s antropometrijskim i biokemijskim parametrima pothranjenosti te smanjenim kalorijskim unosom. Guygoz (19) je kao jedan od autora alata MNA-SF detaljno analizirao mogućnosti njegove primjene za probir malnutricije starijih, a ovaj je alat opisala i Australiska istraživačica Sampson (20). U istraživanju upućivanja bolesnika iz obiteljske medicine u gerijatrijsku kliniku u Toulouseu, u Francuskoj, Tavassoli (21) i sur. su za objektivizaciju stanja uhranjenosti koristili alat MNA-SF i dobili prevalenciju od 39,5 % osoba pod rizikom malnutricije. U istraživanju Vanderwoudea (22), ta je prevalencija korištenjem istog alata iznosila čak 66 % u belgijskih devedesetogodišnjaka, a MNA-SF je pokazao visoku osjetljivost uz nisku specifičnost u ovoj populacijskoj skupini. U južnoj Australiji Visvanathan (23) je utvrdio da je 38,4 % starijih korisnika kućne njegе bilo pod rizikom malnutricije, dok je Winter sa sur. (24) u praksama obiteljskih liječnika u australskoj državi Viktoriji utvrdila prevalenciju rizika malnutricije od 16 %, odnosno u jednog od šest ispitanika ispitanika dobi  $\geq 75$  godina. Flanagan i sur. (25) preporučili su dva alata probira prikladna za dnevni rad obiteljskih liječnika u Australiji: MNA-SF i MST. U istraživanju Hamirudin i sur. (26), MNA-SF pokazao se lako primjenjivim u rutinskoj praksi obiteljskih liječnika u Australiji, te je opisan kao lak za primjenu i vremenski nezahtjevan uz mogućnost jednostavne stratifikacije starijih prema nutritivnom riziku. U ovom istraživanju utvrdili su prevalenciju od 26,6 % osoba pod rizikom pothranjenosti. Naveli su da bi se proces probira malnutricije obiteljskom liječniku mogao olakšati inkorporiranjem alata MNA-SF u elektronski zdravstveni karton pacijenta uz podsjetnik na potrebu probira stanja uhranjenosti svih starijih osoba u skrbi jednom godišnje. U revijalnom prikazu alata za probir malnutricije, opisan je i MUST i to u radovima istraživačice Agarwal i sur. (27) te Kennelly i sur. (28). NRI je korišten u istraživanju Leeja i sur. u kojima su načinili probir malnutricije u starijih pacijenata vezanih za kuću u skrbi obiteljskih liječnika i većina ih je probrana kao osobe pod povećanim nutričijskim rizikom (29). Novija inačica ovog alata posebno prilagođena gerijatrij-

skoj populaciji (GNRI) nije korištena ni u jednom od pregledanih članaka, što je razumljivo budući da je ta inačica namijenjena probiru malnutricije u hospitaliziranih starijih osoba, a ne onih koje žive u zajednici i u skrbi su LOM. Slično vrijedi i za NRS 2002. Autorica Schlip sa sur. (30) je u svojoj presječnoj studiji za procjenu prevalencije malnutricije starijih koristila noviji alat razvijen u Nizozemskoj SNAQ<sup>65+</sup> i dobila podatak od 12 % pothranjenih starijih u populaciji koja živi u zajednici. Wham i sur. (31) su proveli klaster-randomiziranu studiju nazvanu *Brief Risk Identification Geriatric Health Tool* (BRIGHT) u 60 ordinacija LOM na gotovo 4000 ispitanika dobi  $\geq 75$  godina. Alatom probira malnutricije *Australian Nutrition Screening Initiative* (ANSI) pritom je prepoznato 27 % ispitanika pod umjerenim i 35 % pod visokim rizikom malnutricije.

U promatranim istraživanjima za probir malnutricije starijih najučestalije je korišten alat MNA-SF. Izrađen je 1990. godine, a validiran na mnogim europskim populacijama starije dobi. Prednost mu je praktičnost i jednostavnost primjene, pa ne čudi da je često korišten u velikoj većini istraživanja nutritivnog rizika starijih u obiteljskoj medicini. MNA-SF se sastoji od pet pitanja i izračuna BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), odnosno mjerenja opsega lista noge u slučaju kada se do podatka o BMI ne može doći. Cijeli postupak probira prosječno traje pet do deset minuta, neinvazivan je, ne zahtjeva skupu aparaturu i stoga se može lako ugraditi u svakodnevnu praksu obiteljskog liječnika ne oduzimajući previše vremena ni liječniku ni bolesniku. Validnost alata MNA-SF u otkrivanju pothranjenih neinstitucionaliziranih starijih osoba je zadovoljavajuća: specifičnost mu je procijenjena na 96 %, a osjetljivost na 89 %.

Svjesnost obiteljskih liječnika o važnosti malnutricije starijih i alatima probira malnutricije još uvijek nije dovoljna. Sustavni probir malnutricije starijih još se uvijek ne provodi. Jedna od važnih prepreka u rutinskoj primjeni probira u obiteljskoj medicini jest nedostatak vremena i nepraktičnost papirnatog bilježenja podataka izvan elektronskog zdravstvenog kartona. Proces bi se mogao značajno olakšati ugradnjom alata nutritivnog probira starijih u panel „Zdravo starenje“, koji već jest integralni dio elektronskog zdravstvenog kartona u obiteljskoj medicini RH. Nakon unosa podataka u e-obrazac nutritivnog probira, dobiveni bi se rezultat mogao u samom kompjutorskom programu povezati s preporukama, smjernicama i postupnicima. Tako bi se svakom LOM-u omogućilo da u svakodnevnom radu lakše prepozna i bolje nutritivno zbrine starije osobe s rizikom malnutricije za koje skrbi.

## ZAKLJUČCI

Prvi korak nutritivne skrbi za starije jest probir malnutričije. Kako su starije osobe koje žive u zajednici u skrbi obiteljskog liječnika, on je u idealnoj prilici načiniti kvalitetan probir malnutričije te populacije. Na raspolaganju su mu mnogi alati probira, a valja odabratи jednostavan alat dovoljne osjetljivosti i specifičnosti, koji je lako ugraditi u rutinski rad odnosno konzultaciju sa starijim bolesnikom. Prema našim rezultatima čini se da je takav alat za obiteljskog liječnika MNA-SF, ali bi ga u budućnosti valjalo validirati i na ispitnicima iz RH.

## LITERATURA

1. WHO. Interesting facts about ageing. 2012 Retrieved June 13 th 2015. Available from:[www.who.int/ageing/about\\_facts\\_en\\_index.html.pdf](http://www.who.int/ageing/about_facts_en_index.html.pdf).
2. Stratton R, Green C, Elia M. Scientific criteria for defining malnutrition. Disease related malnutrition: an Evidence-Based approach to treatment. UK: CABI Publishing;2003, 1-34.
3. Chapman I. Weight loss in older persons. *Med Clin North Am*2011; 95: 579-93.
4. Thomas D. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clin Nutrition* 2007; 26: 389-99.
5. Thorslund S, Toss G, Nilsson I, Schenk H, Symreng T, Zetterqvist H. Prevalence of protein-energy malnutrition in a large population of elderly people at home. *Scand J Prim Health Care* 1990; 8: 234-8.
6. Global Database on Body Mass Index. WHO. 2006.. Retrieved June 27, 2015. Available from:[http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
7. Leandro-Merhi VA, de Aquino JL, de Camargo GT J. Agreement between body mass index, calf circumference, arm circumference, habitual energy intake and the MNA in hospitalized elderly. *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 128-32.
8. Bauer JM, Volkert D. Nutritional assessment in the European community. U: Morley JE, Thomas Dr, eds. Geriatric nutrition. Boca Raton; London, New York: CRC Press, 2007, 235-48.
9. Dangour AD, Albala C, Aedo C i sur. A factorial-design cluster randomised controlled trial investigating the cost-effectiveness of a nutrition supplement and exercise programme on pneumonia incidence, walking capacity and body mass index in older people living in Santiago, Chile: the CENEX study protocol. *Nutrition* 2007;6:14.
10. Vranešić Bender D, Krznarić Ž, Reiner Ž i sur. Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi, dio I. Lijecni Vjesn 2011; 133: 231-40.
11. Dwyer J. Strategies to detect and prevent malnutrition in the elderly: the Nutrition Screening Initiative. *Nutr Today* 1994; 29: 14-24.
12. Guigoz Y, Vellas BJ, Garry PJ. The Mini Nutritional assessment (MNA): a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. U: Vellas BJ, Guigoz Y, Garry PJ, Albareda JL,eds. Nutrition in the Elderly-Gerontology. 2<sup>nd</sup> Ed. Paris: Serdi Publisher, 15-61.
13. Sergi G, Persinotto E, Pisent C i sur. An adequate threshold for body mass index to detect underweight condition in elderly persons: the Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 866-71.
14. Engelhardt JB, Toseland RW, O'Donnell JC i sur. The effectiveness and efficiency of outpatient geriatric evaluation and management. *J Am Geriatric Soc* 1996; 44: 847-56.
15. Kondrup J, Allison JP, Elia M i sur. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22: 415-21.
16. Mueller C, Compher C, Ellen DM, the American Society for Parenteral Enteral Nutrition Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Screening, Assessment, and Intervention in Adults. *JPEN*2011; 35: 16-24.
17. Beck AM, Ovesen L, Schroll M. Original Communication. A six months' prospective follow-up of 65+-y-old patients from general practice classified according to nutritional risk by the Mini Nutritional Assesment. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 1028-33.
18. Calderon Reyes ME, Ibarra Ramirez F, Garcia J i sur. Compared nutritional assessment for older adults at family medicine settings. *Nutr Hosp* 2010; 25: 669-75.
19. Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition. The Mini Nutritional Assessment. *Clin Geriatr Med* 2002; 18: 737-57.
20. Sampson G. Weight loss and malnutrition in the elderly-the shared role of GPs and APDs. *Aust Fam Physician* 2009; 38: 507-10.
21. Tavassoli N, Guyonnet S, Abellan Van Kan G i sur. Description of 1,108 older patients referred by their physician to the "Geriatric Frailty Clinic" for assessment of frailty and prevention of disability at the gerontopole. *J Nutr Health Aging* 2014; 18: 457-64.
22. Vanerwoude M, Van Gossum A. Nutritional screening strategy in nonagenarians: the value of the MNA-SF (mini nutritiona assessment short form) in NutriAction. *J Nutr Health Aging* 2013; 17: 310-4.
23. Visvanathan R, Macintosh C, Callary M i sur. The nutritional status of 250 older Australian recipients of domiciliary care services and its association with outcomes at 12 months. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1007-11.
24. Winter J, Flanagan D, Mc Naughton SA i sur. Nutrition screening of older people in a community general practice, using the MNA-SF. *J Nutr Health Aging* 2013; 17: 322-5.
25. Flanagan D, Fisher T, Murray M i sur. Managing under-nutrition in the elderly. *Aust Fam Physician* 2012; 41: 695-98.
26. Hamirudin AH, Charlton K, Walton K i sur. Feasibility of implementing routine nutritional screening for older adults in Australian general practices: a mixed-methods study. *BMC Fam Pract* 2014; 15: 186-94.

27. Agarwal E, Miller M, Yaxley A i sur. Malnutrition in elderly. *Maturitas*. 2013; 76: 296-302.
28. Kennely S, Kenedy NP, Rughoobur GF. The use of oral nutritional supplements in an Irish community setting. *J Hum Nutr Diet* 2009; 22: 511-20.
29. Lee MY, Novielli KD. A nutritional assessment of homebound elderly in a physician-monitored population. *J Nutr Elder* 1996; 15: 1-13.
30. Schlip J, Kruizenga RD, Wijnhoven HAH i sur. High prevalence of undernutrition in Dutch community-dwelling older individuals. *Nutrition* 2012; 28: 1151-6.

## S U M M A R Y

### **MALNUTRITION SCREENING TOOLS FOR ELDERLY IN GENERAL PRACTICE**

D. VRDOLJAK

*University of Split School of Medicine, Department of Family Medicine, Split, Croatia*

Malnutrition of elderly is an unrecognized condition, which can be effectively treated. It is associated with increased morbidity, hospitalizations, lower quality of life, increased mortality and significant costs. Body mass index (BMI) is not a sufficient measure of nutritional status of the elderly as it does not take into account changes in body structure and composition caused by aging. Various validated screening tools are recommended to use in elderly. General practitioner (GP) provides health care for all the elderly living in the community and therefore has an ideal opportunity to screen them for malnutrition. The objective of the article is to show malnutrition screening tools for elderly, with an emphasis on those with sufficient sensitivity and specificity, applicable in family medicine. We searched databases Medline, Library of Congress and the Web of Science using selected keywords. The search was limited to articles published in the last 20 years, with no language restrictions. We found 37 articles: in initial screening we excluded 20 and 17 articles remained. After retrieving all 17 full texts, one more was excluded so that the final number of analyzed articles was 16. Among reviewed studies, following malnutrition screening tools were used for elderly: Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI), Malnutrition Screening Tool (MST), Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF), Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Short Nutritional Assessment Questionnaire 65+ (SNAQ 65+) and Australian Nutrition Screening Initiative (ANSI). The most frequently used tool (in nine articles) was MNA-SF, for its convenience, simplicity, sufficient sensitivity and specificity.

Screening for malnutrition is the first step in nutritional care for the elderly. For the purpose of screening, GP has many tools available and should choose a simple one with sufficient sensitivity and specificity and easy to incorporate in the course of consultation with an elderly patient. It seems that such a tool for GP is MNA-SF.

**Key words:** malnutrition screening tools, elderly, general practice

# PROBIR I PROCJENA NUTRITIVNOG STATUSA OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI U OBITELJSKOJ MEDICINI

MAJA RAČIĆ, NEDELJKA IVKOVIĆ I SREBRENKA KUSMUK

*Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet Foča, Foča, Bosna i Hercegovina*

Prevalencija malnutricije kod osoba starije životne dobi je visoka. Otkrivanje malnutricije ili rizika za nastanak malnutricije se može sprovesti korištenjem instrumenata za probir i procjenu nutritivnog statusa. Cilj ovog preglednog članka je istražiti instrumente kojima je bilo provedeno istraživanje validnosti, pouzdanosti, specifičnosti i senzitivnosti za probir nutritivnog statusa osoba starijih od 65 godina u obiteljskoj medicini. Sistematski pregled literature učinjen je prema iskazu Preferencijalno izvještavanje o stavkama za sistematske pregledne i meta-analize (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and meta-analysis (PRISMA) statement*). Studije su preuzete preko elektronskih baza MEDLINE, Pubmed i Cochrane Library, te manualnim pretraživanjem relevantnih studija citiranih u listi referenci ključnih članaka. Elektronske baze su pretraživane definiranjem ključnih riječi (*nutrition, nutritional status, malnutrition, screening, assessment, evaluation, tool, family medicine, general practice*) adaptiranih za svaku bazu i korištenjem termina MESH (*Medical Subject Headings*). Manualno pretraživanje preglednih članaka i originalnih članaka učinjeno je preko *Electronic Journals Library*. Uključene studije su obuhvatile ispitivanje validacije instrumenata probira nutritivnog statusa na samostalnim osobama starijim od 65 godina života. Analizom studija pronađeni su sljedeći instrumenti: Mini nutritivna procjena (engl. *Mini Nutritional Assessment - MNA*), Kratka Mini nutritivna procjena (engl. *Mini Nutritional Assessment-Short Form - MNA-SF*), Inicijativa za nutritivni probir (engl. *Nutrition Screening Initiative - NSI*), koja uključuje listu *DETERMINE, Level I i II Screen*, Stari u zajednici: Evaluacija rizika za jenjenje i nutriciju (engl. *Seniors in the Community: Risk Evaluation for Eating and Nutrition - SCREEN I and SCREEN II*), Subjektivna globalna procjena (engl. *Subjective Global Assessment - SGA*), Indeks nutritivnog rizika (engl. *Nutritional Risk Index - NRI*), zatim južnoafrički i malezijski instrument bez specifičnog naziva. MNA i MNA-SF imaju najveću pouzdanost i validnost za probir nutritivnog statusa (NS) u zajednici, a pouzdanost i validnost *SCREEN II* su zadovoljavajući. Premda je za probir NS kod samostalnih osoba starijih od 65 godina razvijeno nekoliko instrumenata, većina nije prošla sveobuhvatno ispitivanje validnosti. MNA i MNA-SF imaju najveću pouzdanost i validnost za skrining NS kod samostalnih osoba starijih od 65 godina, a pouzdanost i validnost *SCREEN II* su zadovoljavajuće. Ovi instrumenti također sadrže sva tri indikatora NS i praktični su za korištenje u obiteljskoj medicini. Ipak, zlatni standard za probir se ne može postaviti jer je dalje ispitivanje pouzdanosti i kontinuiranu validaciju studijama više razine dokaza potrebno kontinuirano sprovesti u obiteljskoj medicini.

**Ključne riječi:** nutritivni status, malnutricija, probir, samostalne osobe starije od 65 godina, obiteljska medicina

**Adresa za dopisivanje:** Maja Račić, dr. med.  
Studentska 5  
73 330 Foča  
Bosna i Hercegovina  
E-pošta: maja.racic@ues.rs.ba

## UVOD

### *Nutritivni status i malnutricija*

Nutritivno dobro stanje je fundamentalna komponenta zdravlja, samostalnosti i kvaliteta života osoba starije životne dobi. Poremećaji nutritivnog statusa (NS) i nastanak malnutricije obično nastaju zbog promje-

ne apetita, ograničene pokretljivosti, socijalno-ekonomskih ograničenja, prisustva kroničnih bolesti i depresije, oštećenja kognitivnih funkcija i uzimanja više lijekova (1,2). Prema Chenu, malnutricija starih osoba definira se kao neadekvatan nutritivni status ili pothranjenost očitovana nedovoljnim unosom hrane, gubitkom apetita, tjelesne težine i smanjenjem mišićne mase, ili kao višedimenzionalni koncept interakcije

psihičkih (gubitak, ovisnost, usamljenost) i fizičkih elemenata (kronične bolesti) (3). Uzrok je različitih zdravstvenih problema poput povećanja rizika za nastanak patoloških fraktura i mortaliteta, otežanog zarastanja rana, usporenog postoperacijskog oporavka, pojave dekubitala, oslabljene funkcionalnosti, nedostatka apetita, povećanja stope hospitalizacija, broja dana provedenih na bolničkom liječenju i stope mortaliteta. Učestalost malnutrikcije raste starenjem. Istraživanja pokazuju da prevalencija ovog problema nakon 65. godine iznosi od 16 % do 85 % (ovisno o korištenim parametrima i mjestu stanovanja) (4-6).

#### *Probir nutritivnog statusa*

Probir i procjena NS sprovode se u cilju određivanja stupnja malnutrikcije i otkrivanja utjecaja najvažnijih patogenetskih faktora. Probir u zajednici je ispitivanje NS samostalnih osoba starijih od 65 godina. Takva se ispitivanja mogu obavljati u ambulanti obiteljske medicine ili tokom kućnih posjeta. Mnogi zdravstveni radnici ne provode probir redovito zbog čega se često malnutrikcija ne prepozna ili u praksi pogrešno dijagnosticira, a medicinska nutritivna terapija, indicirana u većini slučajeva, ne uključi na vrijeme (7).

Istraživanja su pokazala da se intervali probira prilagođavaju okruženju ispitivanja; obično su češći kod visokorizičnih pacijenata (osobe na bolničkom liječenju) ili manje učestali u populaciji s niskom prevalencijom malnutrikcije (osobe koje žive u svom domu i samostalne su). Liječnik obiteljske medicine inicira postupak probira, a izvodi ga sam ili uz pomoć medicinske sestre. Probir u zajednici sprovodi se jedanput godišnje, u sklopu gerijatrijske procjene (7,8), a kod vulnerabilnih (trebaju pomoći drugih) ili hospitaliziranih osoba u intervalima od 1 do 3 mjeseca (7).

Učinkovitost instrumenata probira ovisi o jednostavnosti i brzini testiranja, mogućnosti brze interpretacije, prihvatljivosti za ispitivane osobe i odnosa troška i koristi (engl.*cost-effectiveness*), a sam instrument treba biti pouzdan i validan u mjerenu nutritivnog statusa i rizika za razvoj malnutrikcije (2). Validacija instrumenata se izvodi u skladu s dobi, spolom, etničkom pripadnošću i okruženjem, kao i specifičnošću i senzitivnošću instrumenta u otkrivanju točnosti klasifikacije rezultata probira (9).

#### *Instrumenti probira*

U literaturi se probir nutritivnog statusa navodi niz instrumenata na različitim razinama zdravstvene zaštite. Green i Watson su pregledali literaturu objavljenu u razdoblju od 1985. do 2002., pri čemu su pronašli 21 instrument, od kojih mnogi nisu imali znanstvenu potvrdu da su validni i pouzdani (10). Watterson i sur. su

tri godine kasnije identificirali pet instrumenata validiranih za probir NS kod starih osoba u zajednici (11), ali to istraživanje je obuhvatilo samo instrumente objavljene poslije 2000. godine, odabrane prema prepukama Jonesa (12) i s razinom III-2 dokaza. Philips i sur. su analizirali 10 instrumenata i zaključili da je Kratka verzija Mini nutritivne procjene (*Mini Nutritional Assessment Short Version - MNA-SF*) najadekvatniji instrument za probir malnutrikcije kod samostalnih osoba starijih od 65 godina (2). U preglednom članku Doninija i sur. analiza validacijskih studija 9 instrumenata ukazala je da je probir NS kod osoba starije dobi u praksi kompleksan proces, te da se zlatni standard za probir ne može postaviti zbog toga što se univerzalno validan i validiran instrument nije mogao razviti, jer nije postojala uniformiranost u korištenim elementima procjene, referentnim vrijednostima parametara ni dijagnostičkim kriterijima (13). Prema Bedogniju, nutritivni status je rezultat interakcije triju varijabli: unosa hrane, apsorpcije i korištenja nutrijenta, a definira se tjelesnom kompozicijom (dugoročni indikator prethodnog unosa energije i nutrijenata), balans energije i nutrijenata (kratkoročni indikator razlike u kvantiteti energije nutrijenata unesenih i potrošenih u organizmu) i tjelesno funkcioniranje (intermedijarni indikator utjecaja unosa mikro- i makronutrijenata na ukupno zdravlje). Iz opisane definicije jasno proizlazi da idealan instrument treba obuhvatiti ispitivanje dijetetskih, antropometrijskih, funkcionalnih indikatora i procjenu rizika s nutritivne točke gledišta (14).

Naučni pristup korišten za kreiranje takvih instrumenata značajno je ovisio od ekspertnog znanja istraživača, laboratorijskih podataka i statističke analize podataka. Mnogi instrumenti sadrže mali broj indikatora ili imaju suviše veliki broj pitanja, što otežava njihovu primjenu u praksi liječnika obiteljske medicine. Pojedini instrumenti daju samo kategorije za stratifikaciju rizika, dok drugi dijagnosticiraju malnutrikciju. Ispitivanje stavova liječnika obiteljske medicine pokazalo je da su nedostatak vremena, nevoljnost pacijenta da otvriju svoje navike u ishrani, finansijska ograničenja od strane fondova zdravstvenog osiguranja, nizak prioritet malnutrikcije u kliničkoj praksi, nedostatak resursa i nedostatak znanja liječnika i medicinskih sestara o najboljem načinu probira malnutrikcije ili tumačenju rezultata osnovne barijere za implementaciju postupka probira u praksi (15). Implementacija rutinskog probira NS može se poboljšati korištenjem jednostavnog, sistematičnog instrumenta. U najvećem postotku studija ispitivanje validnosti instrumenata je sprovedeno u sestrinskoj praksi, ordinacijama nutricionista i bolničkom okruženju, tako da nemamo dovoljno podataka o prednostima ili nedostatcima upotrebe pojedinih instrumenata u obiteljskoj medicini.

## CILJ

Cilj ovog preglednog članka je istražiti instrumente kod kojih je bilo sprovedeno istraživanje njihove valjanosti, pouzdanosti, specifičnosti i senzitivnosti za probir nutritivnog statusa kod osoba starijih od 65 godina u obiteljskoj medicini.

## METODE

Sistematski pregled literature izведен je prema iskazu Preferencijalno izvještavanje o stavkama za sistematske preglede i meta-analize (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement*) (16).

### Kriteriji odabira

Uključene studije su obuhvatile ispitivanje razvoja i validacije instrumenata probira na razini primarne zdravstvene zaštite, odnosno na samostalnim osobama starijim od 65 godina (engl.*community-dwelling*).

Kako je pregledom literature pokazano da se koriste tri skupine indikatora u probiru nutritivnog statusa i otkrivanju malnutricije kod osoba starijih od 65 godina (nutritivna, antropometrijska i funkcionalna), a u velikom broju istraživanja korištena je kombinacija sve tri skupine (2,6,13), studije validacije smo identificirali prema Bedognijevoj definiciji (14). Prema toj definiciji, studije validacije instrumenata za probir NS uključuju identificiranje parametara za evaluaciju ili korelaciju malnutricije i njenih posljedica ispitivanjem sve tri sljedeće skupine indikatora:

1. Bilans energije i nutrijenata: unos energije i nutrijenata prema preporučenoj količini za potrebe promatrano stanovništva, broj dnevnih kompletnih obroka, dnevne porcije voća i povrća, odbijanje hranjenja i hidratacije, apetit;
2. Tjelesnu kompoziciju: varijacija mase ili težine, indeks tjelesne mase, debljina kožnog nabora tricepsa i subskapularne regije, obim nadlaktice, obim ruke ili srednji obim ruke ili regije;
3. Tjelesno funkcioniranje, što mogu biti ili biokemijski parametri [albumin, transferin, retino-vezani protein, prealbumin, kolesterol, kolineraza, C-reaktivni protein (CRP)], što je primjenjivo u bolničkim uvjetima; ili funkcionalni parametri (kognitivni status, raspoloženje, samostalnost u svakodnevnim aktivnostima života, žvakanje, status oralnog zdravlja, gutanje, mišićna snaga, broj i vrsta lijekova, funkcija crijeva, posljedice malnu-

tricije - smanjeni broj limfocita, anemija, heilitis, glositis, dekubitus), što je primjenjivo u zajednici ili obiteljskoj medicini.

Istraživači su raspravljali i složili se oko kriterija za odabir studija (tablica 1).

**Tabela 1.**  
*Kriteriji za uključivanje i isključivanje studija*

Kriterij	Uključivanje	Isključivanje
Populacija	Osobe >65 godina	Osobe <65 godina ili prosječna dob ispitanika u studiji <65 godina
Okruženje	Instrument razvijen u zajednici Instrument razvijen u obiteljskoj medicini	Instrument razvijen u bolničkom okruženju (ako nije kasnije adaptiran u zajednici)
Tip studije	Opservacijske, longitudinalne, transverzalne, retrospektivne	Ne-empirijske studije
Ishod	Identificiranje parametara za evaluaciju NS	Neidentificiranje parametara za evaluaciju NS
Razvoj i validacija	Opisani	Nisu opisani
Drugi	Dostupnost apstrakta Godina izdavanja >1995 Tekst u cjelini dostupan na engleskom, francuskom, španjolskom, njemačkom i portugalskom jeziku	Nedostupnost apstrakta Godina izdavanja <1995 Tekst u cjelini na drugim jezicima ili nedostupan

Sve opservacijske, longitudinalne i retrospektivne studije, objavljene od 1. 1. 1995. do 31. 10. 2015. s dostupnim apstraktima i istraživanjem provedenim na samostalnim osobama starijim od 65 godina uključene su u pretraživanje. Pretraživanje članaka u cjelini je ograničeno na engleski, francuski, španjolski, njemački i portugalski jezik, odnosno jezike koje govore istraživači.

Studije validacije provedene među osobama mlađima od 65 godina, u bolničkom okruženju ili instrumentima koji ne sadrže sve indikatore NS, isključene su iz analize.

### Odabir studija

Dva istraživača (MR i NI) su nezavisno pretražili na-slove i apstrakte, odabirajući članke prema kriterijima uključivanja. Tekstove u cjelini odabranih članaka su prema kriterijima pretraživanja nezavisno procijenila dva istraživača (MR i NI ili SK). U slučaju neslaganja ili nesigurnosti, istraživači su prodiskutirali rezultate a prije donošenja odluke traženo je mišljenje trećeg istraživača.

### Strategija istraživanja

Studije su preuzete preko elektronskih baza MEDLINE (via Ovid), Pubmed i Cochrane Library, te manualnim pretraživanjem relevantnih studija citiranih u listi

referenci ključnih članaka. Elektronske baze su pretraživane definiranjem ključnih riječi adaptiranih za svaku bazu (*nutrition, nutritional status, malnutrition, screening, assessment, evaluation, tool, family medicine, general practice*), te korištenjem termina MESH (*Medical Subject Headings*) i Boolean operatora AND za uspostavljanje logične povezanosti između koncepta za pretraživanje članaka na *Medline*-u. Modalitet pretraživanja je bio napredni (*advanced*). Manualno pretraživanje preglednih članaka i originalnih članaka učinjeno je preko Biblioteke elektronskih žurnala (engl. *Electronic Journals Library*). Pretraživani su članci u časopisima iz područja kliničke nutricije (*Nutrition, Nutrition Reviews, British Journal of Nutrition, Journal of Nutrition, Health and Aging*) i gerontologije (*Age and Aging, Archives of Gerontology and Geriatrics*). Vodič za nutritivni menadžment malnutrikcije kod odraslih pacijenata (*The Evidence Based Practice Guidelines for Nutritional management of Malnutrition in Adult patients across the continuum of Care*) opisao je instrumente za probir NS u zajednici, pa su nazivi instrumenata korišteni kao individualni pretraživački termini (11). Naslovi i apstrakti su pregledani, a ako je apstrakt ispunjavao kriterije uključivanja, tekst je preuzet u cjelini.

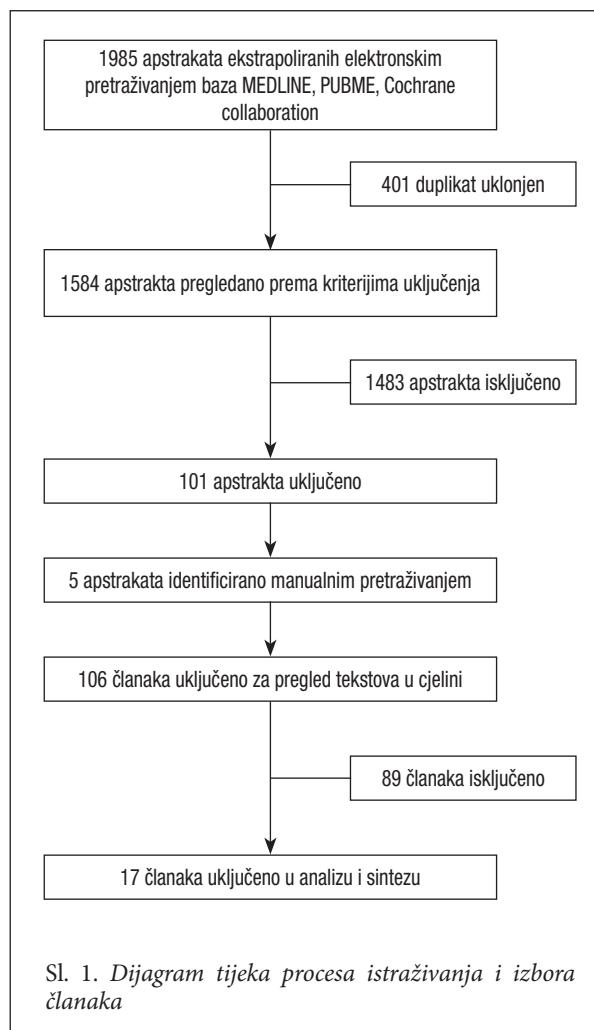
#### Kritička procjena, ekstrapolacija podataka i analiza

U ovom koraku primjena konačnih kriterija za uključivanje članaka u analizu rezultirala je odabirom studija o istraživanju razvoja i validacije instrumenta za probir NS kod samostalnih osoba starijih od 65 godina (žive u vlastitom ili staraćkom domu). Jedan od istraživača (MR) je izvadio podatke iz svakog teksta u cjelini korištenjem oblika za ekstrapolaciju podataka zasnovanog na obliku šifriranja *Best Evidence Medical Education* (BEME) (17). Drugi istraživači su provjerili ekstrapolirane podatke. Podatci su se fokusirali na referentne instrumente, metodologiju studije i rezultate. Zbog razlike u mјerenim ishodima, metodama, instrumentima, kvaliteti metodologije i prikazanim statističkim analizama uključenih studija, meta-analizu nije bilo moguće učiniti. Narativni pregledni članak je korišten za analizu i sintezu rezultata. Sintezom će biti prikazani instrumenti s elementima iz svake od tri skupine indikatora NS, testirani u zajednici. Ekstrapolirani podatci su prikazani u tablicama kako bi se olakšalo usporedbu. Za svaku studiju navedeni su naziv instrumenta, opis, dizajn studije, uzorak, statistički test i rezultati.

#### REZULTATI

Strategijom istraživanja identificirano je 1985 članaka. Nakon deduplikacije, probira naslova i apstrakata,

1884 članka je isključeno, jer su se općenito fokusirali na nutritivni status, populaciju mlađu od 65 godina i izvođenje istraživanja u bolničkom okruženju. Nakon pregleda tekstova u cjelini, 17 studija je izabrano za ekstrapolaciju i analizu. Osnovni razlog za isključivanje pri ovom koraku je da u studijama nisu opisane validacija i pouzdanost instrumenata i nisu identificirani elementi za probir NS kod samostalnih osoba starijih od 65 godina (sl. 1).



Analizom studija pronađeno je devet instrumenata: Mini nutritivna procjena (engl. *Mini Nutritional Assessment - MNA*), Kratka Mini nutritivna procjena (engl. *Mini Nutritional Assessment-Short Form - MNA-SF*), Inicijativa za nutritivni probir koja uključuje listu *DETERMINE, Level I and II Screen* (engl. *Nutrition Screening Initiative - NSI*), Stare osobe u zajednici: Evaluacija rizika za jedenje i nutriciju (engl. *Seniors in the Community: Risk Evaluation for Eating and Nutrition - SCREEN I and SCREEN II*), Subjektivna globalna procjena (engl. *Subjective global assessment - SGA*), Indeks nutritivnog rizika (engl. *Nutritional Risk Index - NRI*), zatim južnoafrički i malezijski instrument bez specifičnog naziva (tablica 2).

**Tablica 2.**

*Prikaz instrumenata za probir nutritivnog statusa kod starih osoba u zajednici*

Instrument	Opis	Uzorak	Dizajn	Test	Rezultat
Malezijski instrument (18)	11 stavki: antropometrijski parametri, unos hrane, faktori koji utječu na unos, pristup hrani, kliničko stanje, apetit, pušenje, problemi sa zdravljem usta Tumačenje: 4 ili više ukazuje na visok rizik za nastanak malnutricije	285 ispitanika >65 kojima su analizirani BMI, plazma i hemoglobin 337 ispitanika >65 koji su anketirani o preporučenom dnevnom unosu namirnica	Studija presjeka	Logistička regresijska analiza	Validnost i pouzdanost instrumenta su umjerene. Senzitivnost: 0,58 Specifičnost: 0,80 Ukupna ocjena instrumenta je umjerena.
MNA (19)	18 stavki: (modificirana od predstavljanja prve verzije): antropometrijska mjerenja (težina, visina, obim nadlaktice i potkoljenice), gubitak težine, opća procjena, samopercepcija, lijekovi, pokretljivost, navike u ishrani, objektivna procjena, neuropsihijatrijski problemi Tumačenje: probir (normalno ili moguća malnutricija) Procjena : ≥24 dobra uhranjenost 17-23,5 - rizik od malnutricije <17 malnutricija	Tri uzastopne studije na 600 osoba >65: samostalni i zdravi, ambulantni pacijenti, pacijenti iz staračkog doma	Studija presjeka	Linearna diskriminantna analiza	Validnost i pouzdanost instrumenta su dobre. Senzitivost: 0,96 Specifičnost: 0,98 Instrument je prihvatljiv za korištenje u obiteljskoj medicini. Može se koristiti za rano otkrivanje rizika od malnutricije. Ukupna ocjena instrumenta je dobra.
MNA-SF (20)	6 stavki: neuropsihijatrijski problemi, promjene težine, BMI, pokretljivost, prisutnost bolesti, pristup hrani Tumačenje: 12-14 normalna uhranjenost ≤11 nutritivni rizik MNA®-SF umjesto BMI koristi obujam potkoljenice (CC) (21) Tumačenje 0-7 bodova: malnutricija 8-11 bodova: rizik za malnutriciju 12-14 normalna uhranjenost	881 ispitanika starijih od 65 godina (400 iz Španije, 151 iz Francuske i 330 iz Novog Meksika)	Komparativna studija	Pearsonov test korelacije Diskriminantna analiza <i>Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves</i>	Validnost i pouzdanost instrumenta su dobre. Senzitivnost: 0,89-1,00 Specifičnost: 0,82- 0,946 Instrument je prihvatljiv za korištenje u obiteljskoj medicini. Ukupna ocjena instrumenta je dobra.
NSI Checklist (22)	10 stavki: promjene težine u posljednjih 30 dana, anoreksija (manje od 2 obroka na dan) unos voća i povrća konzumiranje alkohola prisutnost poremećaja koji reduciraju unos hrane, ≥3 lijekova Tumačenje ≥6 visok nutritivni rizik 3-5 umjeren nutritivni rizik 0-2 normalno	115 osoba starijih od 65 godina	Kohortna studija	Koksova regresijska analiza, Hi-kvadrat Regresijska analiza	Validnost, pouzdanost, specifičnost i senzitivnost su ispitivane u različitim studijama (22,23) Validnost i pouzdanost su niske. Senzitivnost: 0,25-1 Specifičnost: 0,51-0,79 Jednostavan je za korištenje u obiteljskoj medicini, ali pojedine stavke mogu imati ograničenu pouzdanost. Ukupna ocjena instrumenta je umjerena.
NRI(24)	16 stavki: promjene težine u posljednjih 30 dana, odbijanje unosa hrane zbog neprijatnog okusa, žvakanje, uzimanje prepisanih lijekova, nošenje proteze, gastroenterstinalni problemi, prisutnost anemije Tumačenje: ≥7 ili 8 - visok rizik <7 ili 8 - nizak rizik	Randomizirani uzorak: 401 osobe sa prosječnom životnom dobi >65 377 ambulantnih pacijenata muškog pola (>55) 424 samostalnih osoba sa prosječnom životnom dobi >65	Studija presjeka	Bivarijantna regresijska analiza	Pronađena je korelacija između NRI i ustanovljenih kliničkih i laboratorijskih bilježila lošeg nutritivnog stanja. Podatci o testiranju validnosti (umjerena), pouzdanosti (umjerena), senzitivnosti i specifičnosti instrumenta su oskudni. Jednostavan je za korištenje u obiteljskoj medicine. Ukupna ocjena instrumenta je umjerena.

SCREEN I(25)	15 stavki: promjene težine, učestalost obroka, unos određenih vrsta namirnica, izbjegavanje unosa hrane, korištenje zamjena za obroke, problemi sa žvakanjem ili gutanjem, mogućnost kupovine namirnica i pripreme obroka, socijalna izolacija	128 starih osoba iz zajednice	Studija I: studija presjeka Studija II: kohortna studija	Spearmanov koeficijent korelaciјe <i>Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves</i> Multipla linearna regresijska analiza T test ICC ( <i>inter-class reliability</i> )	Validnost SCREEN instrumenta je niska, pouzdanost je umjerena. Studija nije izvedena na reprezentativnom uzorku starih osoba. Senzitivnost: 0,81-0,94 Specifičnost: 0,32-0,55. Potrebno je daljnje ispitivanje pouzdanosti i validnosti, tako da se ne može dati preporuka za korištenje SCREEN I u obiteljskoj medicini. Ukupna ocjena instrumenta je umjerena.
SCREEN II(26)	14 stavki: promjene težine, učestalost obroka, unos određenih vrsta namirnica, izbjegavanje unosa hrane, korištenje zamjena za obroke, problemi sa žvakanjem ili gutanjem, mogućnost kupovine namirnica i pripreme obroka, socijalna izolacija Tumačenje: < 54 - potrebna daljnja procjena (35) <49 - visok nutritivni rizik	132 stare osobe regрутirane u zajednici i 61 pacijent iz gerijatrijske klinike (35)	Studija presjeka	T test, ANOVA Spearmanov test <i>Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves</i> ICC ( <i>inter-class reliability</i> )	SCREEN II ima umjerenu validnost i pouzdanost. Senzitivnost : 0,84 Specifičnost: 0,62 Pouzdaniji i validniji instrument od SCREEN I za otkrivanje malnutrikcije kod starih osoba u zajednici Ukupna ocjena je dobra.
SGA(27)	8 stavki: promjene težine u posljednjih 6 i 12 mjeseci, trenutna težina i visina, unos hrane u posljednjih mjesec dana u usporedbi s normalnim NS (nepromjenjeno, manje ili više), navike u ishrani evaluacija ratine fizičke aktivnosti Tumačenje: A - adekvatna nutricija B - granično/ blagi nutritivni poremećaj C - malnutričija	120 osoba starijih od 65 godina koje žive samostalno u svom domu	Studija presjeka	Pearsonov koeficijent korelaciјe, Studentov t test, Fisherov test	Validnost i pouzdanost instrumenta su niske. SGA omogućava subjektivnu procjenu NS, ali nema važnu ulogu u kategorizaciji malnutrikcije. Ukupna ocjena instrumenta je niska.
Južnoafrički instrument(28)	10 stavki unos specifičnih namirnica, kognitivne funkcije, motorne funkcije, ispravnost hrane, prisutnost bolesti, obujam srednje, cirkumferencije nadlaktice Tumačenje Dobra uhranjenost: $\geq 14,5$ M i $> 16$ Ž Rizik 9,5 – 14,5 M 9,5 - 16 Ž Malnutričija $< 9,5$ M i $< 9,5$ Ž	283 osobe starije od 60 godina u zajednici ili na hospitalnom liječenju	Studija presjeka	Spearmanov test, ANOVA Regresijska analiza Deskriptivna analiza	Validnost instrumenta je niska, pouzdanost nije analizirana. Senzitivnost: 0,821 Specifičnost: 0,723 Potrebno je sprovesti dalje istraživanje instrumenta. Ukupna ocjena instrumenta je niska.

Legenda: MNA: *Mini Nutritional Assessment*, MNA-SF: *Mini Nutritional Assessment-Short Form*, MNA®-SF: *revision of the Mini Nutritional Assessment Short-Form*, NSI Checklist: *Nutrition screening index checklist*; NRI: *Nutritional Risk Index*, SCREEN I and SCREEN II: *Seniors in the Community: Risk Evaluation for Eating, and Nutrition*, SGA: *Subjective Global Assessment*; NRI: *Nutritional Risk Index*

Dobra ukupna ocjena - umjerene do visoke razine testiranja validnosti i pouzdanosti, dobra validnost i pouzdanost instrumenta

Umjerena ukupna ocjena - umjerene razine testiranja validnosti i pouzdanosti, umjerena validnost i pouzdanost instrumenta

Niska ukupna ocjena - malo ili nema dokaza o testiranju validnosti i pouzdanosti, niska validnost i pouzdanost instrumenta

## RASPRAVA

### Validnost instrumenata za probir

Analizom i sintezom pregledanih studija pronađeno je da probir nutritivnog statusa ima veoma važnu ulogu u prevenciji bolesti i promociji zdravlja osoba starijih od 65 godina, te da ga treba sprovoditi u praktici. U većini studija istraživači su bili nutricionisti ili medicinske sestre.

U određenom broju instrumenata podaci o unosu, pristupu hrani ili socijalnim faktorima dobijeni su samoprocjenom ispitivane osobe, što je moglo utjecati na točnost rezultata. Ovi parametri su ujedno i varijabilni tako da često ne odražavaju stvarne navike u ishrani (2).

Pristup ispitivanju validnosti i pouzdanosti instrumenata također se značajno razlikovao između studija. Testiranje pouzdanosti učinjeno je mjerenjem unutrašnje konzistentnosti (mjera korelacije između indikatora koncepta) ili podudarnosti između ispitivača. Vrijednosti Kronbach alfa koeficijenta od 0,60, 0,70 i 0,80 su smatrane prihvatljivim, adekvatnim i dobrim za potvrđivanje pouzdanosti, ali nisu mjerene u svim studijama. Dobra pouzdanost je pronađena kod MNA (19), MNA-SF(20), umjerena kod malezijskog instrumenta (18), NRI (24), SCREEN I (25) 9 i SCREEN II (26), niska kod NSI (22) i SGA (27), dok se dokazi o testiranju pouzdanosti južnoafričkog instrumenta (28) nisu mogli pronaći.

Petnaest studija ispitivalo je senzitivnost i specifičnost instrumenta kao način procjene validnosti. Senzitivnost je varirala od 0,25 za NSI (22) do 1 za MNA-SF (20), a specifičnost od 0,32 (25) za SCREEN I do 0,98 za MNA (19). Prema ekstrapoliranim rezultatima MNA i MNA-SF imaju dobru validnost (19, 20), a najnižu pokazuju NSI (22), SGA (27), SCREEN I (25) i južnoafrički instrument (28).

Generalnom evaluacijom instrumenata, dobra ukupna ocjena data MNA je (19), MNA-SF (20) i SCREEN II (26), a niska SGA (27) i južnoafričkom instrumentu (28). Visoka validnost, pouzdanost, senzitivnost i specifičnost ukazuju da i originalna i skraćena MNA mogu biti korištene za probir nutritivnog statusa kod samostalnih osoba starijih od 65 godina. Studija Kaisera i sur. je pokazala da je MNA-SF koristan instrument za brzu i pouzdanu procjenu NS tijekom vremenski ograničenih konsultacija (npr. u ambulantni obiteljske medicine), ali je manje senzitivan od originalne MNA pri testiranju u bolničkom okruženju (21). Premda je validnost obje verzije MNA testirana u različitim okruženjima, nismo došli do podataka o podudarnosti mjerena između ispitivača ili mjerena

“test-retest” pouzdanosti na samostalnim osobama starijim od 65, naročito između lječnika obiteljske medicine i ostalih zdravstvenih radnika, jer je većina validacijskih studija provedena u zajednici, a ne u ambulantama obiteljske medicine, što je vrlo važno u procesu validacije (9). Proces validacije treba biti kontinuiran, a lingvistička validacija instrumenta je prvi i vrlo važan korak (9). Ako se ne koriste lingvistički validirani instrumenti, točnost rezultata validacije i ispitivanja pouzdanosti instrumenata može biti poremećena.

Mali broj instrumenata prošao je sveobuhvatno testiranje pouzdanosti i validnosti. U svim uključenim studijama nije opisano koje se vrste testova validacije korištene, te je nejasno do kojeg obujma je instrument testiran. Ukrštena validacija (sposobnost instrumenata da predvidi nutritivni rizik u populaciji različitoj od one na kojoj je prvobitno razvijan) može pokazati je li instrument zaista dobro validiran i može li se učinkovito primjenjivati u različitim populacijama ili okruženjima, kako su pokazali Rubenstein i sur. u svojoj studiji (20).

U nacionalnom podneblju su najčešće korišteni MNA i MNA-SF (8,29), ali studije o lingvističkoj ili statističkoj validaciji ovih instrumenata na nekom od jezika u BiH nisu pronađene.

### Definicija malnutricije u studijama

Definicija malnutricije razlikuje se između disciplina, institucija i kultura, širok je pojam i obuhvaća pothranjenost uzrokovana nedovoljnim unosom hrane, prekomjerno uzimanje hrane, nedostatak specifičnih nutrienata i neravnotežu zbog disproportionalnog uzimanja hrane (13). U pregled literature smo uključili samo studije validacije instrumenata namijenjenih otkrivanju pothranjenosti, ali ne i instrumente koji se koriste za probir drugih poremećaja nutritivnog statusa. Autori studija su definirali pothranjenost kao unos hranjivih materija ispod preporučenih razina ili kao progresivni gubitak tjelesne mase, odnosno masnog tkiva zbog nedovoljnog konzumiranja energije i proteina.

Rezultati probira u tri analizirana instrumenta daju klasifikaciju malnutricije (21,27, 28), dok se u ostalim instrumentima govori o riziku za razvoj malnutricije. U MNA i NSI visina skora na probiru usmjerava ispitivača k daljoj intervenciji. Ako rezultati probira ukazuju na postojanje malnutricije, provodi se klinička evaluacija. U razvijenim zemljama pacijenti s rizikom za nastanak malnutricije upućuju se nutricionistu radi detaljne procjene i liječenja, što se u nerazvijenim zemljama ili zemljama u razvoju teško može primjeniti, jer specijalisti nutricionizma nisu lako dostupni.

ni. Stoga, liječnici obiteljske medicine trebaju imati adekvatno znanje ne samo o probiru i evaluaciji NS, nego i o pružanju adekvatne nutritivne terapije.

#### Elementi nutritivnog statusa

Vrlo je važno poznavati granične vrijednosti (*cut-off*) antropometrijskih parametara kod osoba starije životne dobi, jer njihova pouzdanost varira prema godinama, hidrataciji i položaju ispitanika tijekom mjerjenja, te može biti specifična za naciju. U uključenim studijama korišteni su različiti antropometrijski parametri.

Procjena unosa hrane se također razlikovala između studija, nejasna je i ne može se mjeriti. U nekoliko instrumenta ispitivan je unos specifičnih namirnica (voće, povrće, mlijecni proizvodi) (22,26,28). Unos namirnica ovisi o ukusu osobe (kulturna, kuhinja, socio-ekonomsko okruženje), osobnim faktorima (raspoloženje), biološkim faktorima, problemima sa žvanjanjem i gutanjem, što se ne treba zanemariti tijekom procjene NS (30).

Odabir indikatora tjelesnog funkcioniranja u studijama bio je različit. Najveći broj studija se fokusirao na razinu fizičke aktivnosti, kognitivne funkcije, prisutnost uzimanja više lijekova i kronične bolesti.

#### Ograničenja studije

Opis razvoja i testiranja instrumenata je značajno varirao u terminima kvalitete i kvantitete, što je otežalo analizu i sintezu podataka o validnosti, pouzdanosti, senzitivnosti i specifičnosti. Uključivanje publikacija temeljilo se uglavnom na člancima u elektronskim časopisima te se moglo dogoditi da drugi oblici publikacija budu propušteni (podatci o instrumentima primjenjivima u kliničkoj praksi i sveobuhvatno provedenim procesom validacije). Premda se u literaturi navode instrumenti poput Upitnika za kratku nutritivnu procjenu (engl. *Short Nutritional Assessment Questionnaire - SNAQ*), Jednostavnog upitnika za procjenu apetita (engl. *Simplified Nutritional Appetite Questionnaire-SNAQ*), Alata za univerzalni skrining malnutricije (engl. *Malnutrition Universal Screening Tool - MUST*) i Australiske inicijative za nutritivni probir (engl. *Australian Nutritional Screening Initiative - ANSI*) su isključeni iz pregleda literature, jer studije njihove validacije nisu provedene na samostalnim osobama starijim od 65 godina (14).

Nekoliko članaka je bilo indeksirano pod drugaćim terminima u usporedbi s izabranim ključnim riječima. Pretraživanje literature je zahtijevalo dobro poznavanje predmeta istraživanja i časopisa u kojima bi se relevantne studije mogle publicirati. Manualno

pretraživanje je povećalo broj pregledanih članaka, ali je bilo subjektivno (reference izabrane u ključnim člancima) i dugotrajno. Važne studije bi mogle biti propuštene zbog lingvističkog biasa ili nekompatibilnosti s Bedognijevom definicijom.

#### ZAKLJUČAK

Premda je za probir NS kod samostalnih osoba starijih od 65 godina razvijeno nekoliko instrumenata, većina nije prošla sveobuhvatno ispitivanje validnosti u otkrivanju malnutricije. Pouzdanost, validnost, senzitivnost, specifičnost i prihvatljivost instrumenata razmatraju se prije donošenja odluke o njegovoj upotrebi u praksi, uz jasno objašnjenje korištenih statističkih analiza u testiranju. MNA i MNA-SF imaju najveću pouzdanost i validnost za probir NS u zajednici, a pouzdanost i validnost SCREEN II su zadovoljavajuće. Ovi instrumenti također sadrže sva tri indikatora NS i praktični su za korištenje u obiteljskoj medicini. Ipak, zlatni standard za probir ne može se postaviti, jer je daljnje ispitivanje pouzdanosti i kontinuiranu validaciju kroz studije više razine dokaza potrebno kontinuirano provesti u obiteljskoj medicini. U nedostatku specifičnih preporuka liječnik obiteljske medicine može izabrati instrument sa sva tri indikatora NS i validirati ga u svojoj praksi lingvistički i statistički na pacijentima starijim od 65 godina. Primarna zdravstvena zaštita treba imati zbirku specifičnih protokola za otkrivanje osoba s nutritivnim rizikom i plan njihovog zbrinjavanja.

#### LITERATURA

1. Macintosh C, Morley J, Chapman I. The anorexia of aging. Nutrition 2000; 16: 983-5. Dostupno na: [http://www.nutritionjrnl.com/article/S0899-9007\(00\)00405-6/](http://www.nutritionjrnl.com/article/S0899-9007(00)00405-6/). Pristupljeno 6.novembra 2015.
2. Phillips MB, Foley AL, Barnard R, Isenring E, Miller MD. Nutritional screening in community-dwelling older adults. Asia Pac J Clin 2010; 19(3):440-9. Dostupno na: <http://apjcn.nhri.org.tw/server/APJCN/19/3/440.pdf>.Pristupljeno 6.novembra 2015.
3. Chen CC, Schilling LS, Lyder CH. A concept analysis of malnutrition in elderly. J Adv Nurs 2001; 36: 131-46. Dostupno na:<http://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.2001.36.issue-1/issuetoc>. Pristupljeno 6. novembra 2015.
4. Tsutsumi R, Tsutsumi YM, Horikawa YT i sur. Decline in anthropometric evaluation predicts a poor prognosis in geriatric patients. Asia Pac J Clin Nutr 2012; 21: 44-51. Dostupno na: Pristupljeno 27.oktobra 2015.
5. Ahmed T, Haboubi N. Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. Clin In-

- tervent Aging 2010; 5: 207-16. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2920201/>. Pristupljeno 6.oktobra 2015.
6. Mion LC, McDowell JA, Heaney LK. Nutritional assessment of the elderly in the ambulatory care setting. Nurse Pract Forum 1994; 5: 46-51. Dostupno na: <http://www.unboundmedicine.com/medline/citation/8148658>. Pristupljeno 26.oktobra 2015
7. Bauer JM, Kaiser MJ, Sieber CC. Evaluation of nutritional status in older persons; nutritional screening and assessment. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2010; 13: 8-13. Dostupno na: <http://www.ovidsp.tx.ovid.com.ubproxy.ub>. Pristupljeno 26.oktobra 2015.
8. Račić M, Petković N, Bogićević K i sur. Comprehensive geriatric assessment: comparison of elderly hemodialysis patients and primary care patients. Ren Fail 2015; 37: 1126-31. Dostupno na: <http://www.nature.com/ejcn/journal/v59/n10/full/1602225a.html>. Pristupljeno 18.oktobar 2015.
9. Jones J. Validity of nutritional screening tools and assessment. Nutrition 2004; 20: 312-7. Dostupno na: <http://www.ac.els-cdn.com.ubproxy.ub>. Pristupljeno 18.oktobra 2015.
10. Green S, Watson R. Nutritional screening and assessment tools for older adults: literature review. J Adv Nurs 2006; 54: 477-90. Dostupno na: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2648.2006.03841.x/epdf>. Pristupljeno 18.oktobra 2015.
11. Watterson C, Fraser A, Banks M i sur. Evidence based guidelines for nutritional management of malnutrition in adult patients across the continuum of care. Nutr Diet 2009; 66(Suppl 3): S1-34. Dostupno na:<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1747-0080.2009.01383.x/epdf>. Pristupljeno 18.oktobra 2015.
12. Jones J. Nutritional screening and assessment tools. New York: Nova Science Publisher Inc, 2006.
13. Donini LM, Savina C, Rosano A, Cannella C. Systematic review of nutritional status evaluation and screening tools in the elderly. J Nutr Health Aging 2007; 11: 421-432. Dostupno na: <http://www.researchgate.net/publication/6182248>. Pristupljeno 18.oktobra 2015.
14. Bedogni G, Battistini N, Severi S, Borghi A. The Physiological Bases of the Assessment of Nutritional Status. Clin Diet 1996; 23: 141-46.
15. Hamirudin A, Charlton K, Walton K i sur. "We are all time poor". Is nutrition screening of older patients feasible? Austr Fam Phys 2013; 42: 321-6. Dostupno na:<http://www.racgp.org.au/download/Documents/AFP/2013/May/201305hamirudin.pdf>. Pristupljeno 18.oktobra 2015.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J i sur. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. BMJ 2009; 339: 2535. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2714657/> Pristupljeno 12.oktobra 2015
17. Hammick M, Dornan T, Steinert Y. Conducting a best evidence systematic review. Part 1: from idea to data coding. BEME Guide No. 13. Med Teach 2010; 32: 3-15. <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/01421590903414245>. Pristupljeno 12.oktobra 2015
18. Shahar S, Dixon R, Earland J. Development of a screening tool for detecting undernutrition and dietary inadequacy among rural elderly in Malaysia: simple indices to identify individuals at high risk. Int J Food Sci Nutr 1999; 50: 435-44. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1080/096374899101003>. Pristupljeno 25.oktobra 2015.
19. Guigoz Y, Vellas B, Gerry PJ. Assessing the Nutritional Status of the Elderly: The Mini Nutritional Assessment as a Part of the Geriatric Evaluation. Nutr Rev 1996; (1 Pt 2): S59-S65. Dostupno na: <http://nutritionreviews.oxfordjournals.org/content/54/1/S59.long>. Pristupljeno 25.oktobra 2015.
20. Rubenstien L, Harker J, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56A: M366-72. Dostupno na: <http://biomedgerontology.oxfordjournals.org/>. Pristupljeno 04.novembra 2015.
21. Kaiser MJ, Bauer JM, Uter W i sur. Prospective validation of the modified mini nutritional assessment short-forms in the community, nursing home, and rehabilitation setting. J Am Geriatr Soc 2011; 59: 2124-8. Dostupno na: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-5415.2011.03659.x/pdf>. Pristupljeno 25.oktobra 2015.
22. Beck AM, Ovesen L, Osler M.. „The Mini Nutritional“ (MNA) and the „Determine Your Nutritional Health“ Checklist (NSI Checklist) as predictors of morbidity and mortality in the elderly Danish population. Br J Nutr 1999; 81: 31-6. Dostupno na: [ournals.cambridge.org/download.php?file=%2FBjn-N%2FBjn81\\_01%2FS0007114599000112a.pdf](http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FBjn-N%2FBjn81_01%2FS0007114599000112a.pdf). Pristupljeno 06.novembra 2015.
23. Sinnet S, Bengle R, Brown A, Glass AP, Johnson MA, Lee JS. The validity of Nutrition Screening Initiative DETERMINE Checklist responses in older Georgians. J Nutr Elder 2010; 29: 393-409. Dostupno na: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/01639366.2010.521031>. Pristupljeno 25.oktobra 2015.
24. Wolinsky FD, Coe RM, McIntosh W i sur. Progress in the Development of a Nutritional Risk Index. J Nutr 1990; 120 Suppl 11: 1549-53. Dostupno na: [http://jn.nutrition.org/content/120/11\\_Suppl/1549.long](http://jn.nutrition.org/content/120/11_Suppl/1549.long). Pristupljeno 25.oktobra 2015.
25. Keller HH, McKenzie JD, Goy RE. Construct Validation and Test-Retest Reliability of the Seniors in the Community: Risk Evaluation for Eating and Nutrition Questionnaire. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: M552-8. Dostupno na: <http://biomedgerontology.oxfordjournals.org/>. Pristupljeno 06.novembra 2015.
26. Keller HH, Goy R, Kane SL. Validity and reliability of SCREEN II (Senior in the community: Risk evaluation of eating and nutrition, Version II). Eur J Clin Nutr 2005; 59: 1149-57. Dostupno na: <http://www.nature.com/ejcn/journal/v59/n10/full/1602225a.html>. Pristupljeno 06.novembra 2015.
27. Kozakova R, Jarosova D, Zelenikova R. Comparison of three screening tools for nutritional status assessment of the elderly in their homes. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olo-mouc Czech Repub 2012; 156: 371-6. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.5507/bp.2011.057>. Pristupljeno 06.novembar 2015.
28. Charlton K, Kolbe-Alexander T, Nel J. Development of a novel nutrition screening tool for use in elderly South Afri-

cans. Public Health Nutr 2005; 8: 468-79. Dostupno na: [http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FPHN%2FPHN\\_05%2FS1368980005000662a](http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FPHN%2FPHN_05%2FS1368980005000662a). Pristupljeno 06.novembar 2015.

29. Vrdoljak D, Bergman-Marković B, Kranjčević K, Vučak J, Lalić-Ivezić D. Short form of the mini nutritional assessment in a better proxy for nutritional status in elderly than

the body mass index: cross-sectional study. Health Ageing Res 2014; 3: 9. Dostupno na: <https://www.researchgate.net/publication/279196003>. Pristupljeno 23.novembra 2015.

30. Kondrup J, Allison S, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN. Guidelines for Nutrition Screening 2002. Clin Nutr 2003; 22: 415-21 Dostupno: [http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(03\)00098-0](http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(03)00098-0) Pristupljeno 11.novembra 2015.

## S U M M A R Y

### SCREENING OF NUTRITIONAL STATUS AMONG ELDERLY PEOPLE AT FAMILY MEDICINE

M. RAČIĆ, N. IVKOVIĆ and S. KUSMUK

*University of East Sarajevo, Foča Faculty of Medicine, Foča, Bosnia and Herzegovina*

The prevalence of malnutrition in elderly is high. Malnutrition or risk of malnutrition can be detected by use of nutritional screening or assessment tools. This systematic review aimed to identify tools that would be reliable, valid, sensitive and specific for nutritional status screening in patients older than 65 at family medicine. The review was performed following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement. Studies were retrieved using MEDLINE (*via Ovid*), PubMed and Cochrane Library electronic databases and by manual searching of relevant articles listed in reference list of key publications. The electronic databases were searched using defined key words adapted to each database and using MESH terms. Manual revision of reviews and original articles was performed using Electronic Journals Library. Included studies involved development and validation of screening tools in the community-dwelling elderly population. The tools, subjected to validity and reliability testing for use in the community-dwelling elderly population were Mini Nutritional Assessment (MNA), Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF), Nutrition Screening Initiative (NSI), which includes DETERMINE list, Level I and II Screen, Seniors in the Community: Risk Evaluation for Eating, and Nutrition (SCREEN I and SCREEN II), Subjective Global Assessment (SGA), Nutritional Risk Index (NRI), and Malaysian and South African tool. MNA and MNA-SF appear to have highest reliability and validity for screening of community-dwelling elderly, while the reliability and validity of SCREEN II are good. The authors conclude that whilst several tools have been developed, most have not undergone extensive testing to demonstrate their ability to identify nutritional risk. MNA and MNA-SF have the highest reliability and validity for screening of nutritional status in the community-dwelling elderly, and the reliability and validity of SCREEN II are satisfactory. These instruments also contain all three nutritional status indicators and are practical for use in family medicine. However, the gold standard for screening cannot be set because testing of reliability and continuous validation in the study with a higher level of evidence need to be conducted in family medicine.

**Key words:** nutritional status, malnutrition, screening, community-dwelling persons older than 65, family medicine

# AKUTNI PANKREATITIS U PRAKSI LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE

SENKA MARTINOVIĆ GALIJAŠEVIĆ

*Dom zdravlja Zagreb – Centar, Ordinacija Kumičićeva 5, Zagreb, Hrvatska*

Akutni pankreatitis (AP) je ozbiljna bolest, definirana kao akutni upalni proces gušterice koji može dovesti do oštećenja okolnih tkiva i drugih organskih sustava. To je skup dinamičnih, lokalnih i sistemskih patofizioloških promjena, nastalih iznenadnim prodom litičkih pankreasnih enzima u žlijezdani parenhim. AP je upalni proces u kojem dolazi do autodigestije tkiva gušterice uzrokovanje preuranjenom aktivacijom zimogena u aktivne proteolitičke enzime. Najčešći etiološki uzročnici su biliarne bolesti i višegodišnji abusus alkohola. Kliničkom slikom dominiraju jaki bolovi u gornjem dijelu abdomena. Ovisno o težini kliničke slike AP se može javljati sa slikom lokalnih i sustavnih komplikacija, te oštećenjima udaljenih organa. Kod većine pacijenata s AP prate se višestruko povišene vrijednosti serumskih koncentracija pankreatičnih enzima, amilaza i lipaza. AP može imati značajno različit tijek bolesti, ujedno i prognozu bolesti; od blagog intersticijskog do teškog nekrotičnog oblika, s mogućim letalnih ishodom. Stoga je razumljiva važnost što ranije procjene težine bolesti koristeći se različitim prognostičkim parametrima. Klinička slika blagog AP je većinom bez značajnijih komplikacija, uz očekivanu potpunu restituciju. Liječenje AP je konzervativno i/ili kirurško. Konzervativno liječenje podrazumijeva medikamentno suzbijanje boli, osiguravanje primjerene hidracije i nutricije, te sprječavanje komplikacija.

**Ključne riječi:** akutni pankreatitis, prognostički parametri, liječenje

**Adresa za dopisivanje:** Senka Martinović Galijašević, dr. med.  
Dom zdravlja Zagreb-Centar  
Ordinacija Kumičićeva 5  
E-pošta: gms@oems.hr

## UVOD

Akutni pankreatitis (AP) je ozbiljna bolest, definirana kao akutni upalni proces gušterice koji može dovesti do oštećenja okolnih tkiva i drugih organskih sustava. To je skup dinamičnih, lokalnih i sistemskih patofizioloških promjena, nastalih iznenadnim prodom litičkih pankreasnih enzima u žlijezdani parenhim. AP je upalni proces u kojem dolazi do autodigestije tkiva gušterice uzrokovanje preuranjenom aktivacijom zimogena u aktivne proteolitičke enzime. Najčešće je popraćen jakim bolovima u gornjem dijelu trbuha. Razlikuju se blagi intersticijski pankreatitis ili teški pankreatitis s nekrozom i pridruženim višeorganским zakazivanjem. Klinički tijek blagog oblika AP je u pravilu bez komplikacija i obično dolazi do potpunog oporavka. Endokrina funkcija vraća se u normalu ubrzo nakon akutne faze, dok se egzokrina funkcija sporije oporavlja, a oporavak može potrajati do go-

dinu dana. Teški oblici AP s nekrozom mogu razviti endokrine i egzokrine poremećaje različitog opsega i trajanja. Incidencija AP varira od 5 do 80 slučajeva na 100.000 stanovnika, s najvišim stopama u SAD i Finskoj, zemljama u kojima se intenzivno konzumira alkohol, osobito vikendom kao što je u slučaju Finske (1). Posljednjih godina se bilježi porast incidencije AP u „razvijenom svijetu“, ponajviše onog koji je biliarne etiologije, a koji je ujedno učestaliji u ženskoj populaciji, za razliku od alkoholnog koji je više zastupljen kod muškaraca.

## ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA AKUTNOG PANKREATITISA

Postoji niz etioloških uzročnika, a koji su podijeljeni u skupine navedene u tablici 1 (2).

**Tablica 1.**  
**Etiološki čimbenici akutnog pankreatitisa (3)**

<b>Opstruktivni</b>	Koledoklitijaza/mikrolitijaza, Neoplazme (ampularne ili gušterace) Kongenitalne anomalije ( <i>pancreas divisum, pancreas anulare</i> ) Askarijaza, druga opstrukcija papile Vateri, Disfunkcija Oddijevog sfinktera
<b>Toksični</b>	Kronični alkoholizam, Ubod škorpiona, organofosforni spojevi  Lijekovi za koje se smatra da su povezani uz AP: sulfonamidi, tetraciklini, valproat, metildopa, estrogeni, furosemid, kortikosteroidi, a vjerojatno povezani: hidroklorotiazid, metronidazol, nitrofurantoin, inkretini, piroksikam, prokainamid, visplatin, kombinacije kemoterapeutika - Asparaginaze
<b>Metabolički</b>	Hipertriglicerideremija tipovi I, IV i V, hiperkalcijemija primarna ili sekundarna hiperparatiroidizam, uremija, dijabetička koma
<b>Traumatski</b>	Akcidentalne: ozljede abdomena, Jatrogeni (post ERCP, postoperativno po bypass op.)
<b>Genski / hreditarni</b>	Mutacija gena za tripsinogen, CFTR mutacija, SPINK mutacija
<b>Infektivni</b>	Paraziti: askarijaza, toksoplazmoza Virusi: hepatitis A,B,C, Coxackie virus B, adenovirusi, CMV, EBV, herpes zoster, herpes simpleks, morbilli, mumps Bakterije: <i>My. pneumoniae</i> , <i>Salmonella</i> , <i>My. tuberculosis</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Helicobacter pylori</i>
<b>Vaskularni</b>	Ishemija, hipoperfuzija, embolija, vaskulitisi, SLE, maligna hipertenzija
<b>Idiopatski</b>	
<b>Ostali</b>	Penetrirajući peptički ulkus, Crohnova bolest, trudnoća, transplantacija bubega, nutritivni faktori

### Etiološki čimbenici akutnog pankreatitisa (2)

Od svih navedenih čimbenika, najčešći su biljarni pankreatitis (38 %), alkoholni pankreatitis (36 %), idiopatski pankreatitis (10 %), dok svi drugi čimbenici čine manje od 10 % svih oboljelih od AP (3). U RH najčešći etiološki čimbenici za nastanak AP su alkohol i žučni kamenci, oba čimbenika su podjednako zastupljena, s time da je kod žena češći biljarni, a kod muškaraca alkoholni pankreatitis (4).

Gotovo 40 % svih biljarnih pankreatitisa javlja se kod žena u dobi od 50 do 60 godina. Biljarni pankreatitis učestaliji je kod mikrolitijaze s kamencima manjim od 3 mm, nego kod kamenaca većih od 2 cm. Biljarni pankreatitis je najčešće prouzročen prolaskom malog kamenca, manjeg od 5 mm, kroz duktus cistikus i njegovim privremenim smještajem u Odijev sfinkter. Većinu malih kamenaca nije moguće morfološki detektirati, pa se često takvi pankreatitisi smatraju idiopatskim.

Alkohol spada u skupinu etiološki toksičnih čimbenika AP i drugi je najvažniji etiološki čimbenik (38 %) AP, a češće se javlja kod muškaraca u četvrtom i

petom desetljeću života, obično nakon višegodišnjeg abuzusa alkohola, više od 100 g/dan tijekom razdoblja od 5 do 15 godina. Mechanizam nastanka alkoholnog pankreatitisa nije sasvim jasan. Vodeće studije navode direktni toksični učinak alkohola na acinarne stanice i stimulaciju egzokrine sekrecije pankreasa udružene s kontrakcijom Odijevog sfinktera. U novije vrijeme patogeneza alkoholnog pankreatitisa objašnjava se kombinacijom vanjskih i genetskih čimbenika. Pušenje se smatra neovisnim čimbenikom u razvoju alkoholnog pankreatitisa i dokazano je da povisuje njegovu incidenčiju, što nije dokazano kod biljarnog pankreatitisa.

Uz žučne kamence i alkohol, treću veću skupinu etioloških čimbenika za razvoj AP čine idiopatski čimbenici. Akutni idiopatski pankreatitis definiran je kao pankreatitis kojem unatoč opsežnoj dijagnostičkoj obradi nije nađen uzrok. No posljednjih godina, zahvaljujući uvođenju diferentnijih metoda dijagnostike broj idiopatskih AP se smanjuje.

Patofiziološki gledano, za početak razvoja AP potreban je okidač, bilo da je riječ o prolasku kamanca kroz biljarni sustav, abuzusu alkohola, uzimanju toksičnog lijeka ili nešto drugo. Kako je uloga egzokrinog dijela pankreasa, tj. njegovih acinarnih stanica sinteza i sekrecija inaktivnih digestivnih enzimatskih prekursora, tijekom AP dolazi do prijevremene aktivacije tripsina unutar same stanice. Aktivacijom tripsina dolazi do aktivacije ostalih proteolitičkih enzima koji destruiraju proteine pankreasa, pri čemu elastaza oštećuje vezivno tkivo krvnih žila, dok fosfolipaza lizira stanične membrane. Proizvodi autodigestije privlače leukocite te se tako razvija upalna reakcija, a koja dovodi do aktiviranja složene kaskade, koja dovodi do lokalnih i sustavnih učinaka u obliku edema, vazodilatacije, upalne reakcije i krvarenja. Oštećeno tkivo pankreasa aktivira i makrofage i granulocite koji otpuštaju niz citokina, a novi djeluju na propusnost krvnih žila te tako dovode do sekvestracije tekućine u „treći prostor“ što dovodi do posljedične hipovolemije i hipotenzije. Proinflamatorni citokini induciraju trombozu i krvarenje te uzrokuju nekrozu tkiva. Ulazak medijatora upalne reakcije u sustavnu cirkulaciju dovodi do sustavnog upalnog odgovora (SIRS), a prelazak toksičnih tvari preko retroperitonealnih limfnih i venskih putova te zbog hipovolemije dovodi do razvoja teške nekroze pankreasa te višeorganskog zatajenja (kardiovaskularnog kolapsa, šoka, ARDS, renalne insuficijencije)(5).

### KLINIČKA SLIKA AKUTNOG PANKREATITISA

U kliničkoj slici AP se prezentira tupim, upornim bolovima u gornjem dijelu abdomena, koji se najčešće pojavljuju iznenada, naglo, rastućeg sve jačeg intenzi-

teta, maksimalni intenzitet dostižu unutar tridesetak minuta, a nerijetko su praćeni mučninom i povraćanjem, a katkada i proljevom te febrilitetom. Bolovi se šire straga u leđa, gotovo u više od polovice oboljelih, dok se lokalizacija boli u donjem dijelu abdomena u početnoj fazi bolesti javlja rijetko. Uporna, jaka bol se blago smanjuje prilikom saginjanja, ili naginjanja prema naprijed, dok se pojačava prilikom kašlja, dubokog disanja ili nekim drugim intenzivnijim kretnjama. Bolovi se obično javljaju iznenada, ako je riječ o AP prouzročenom bilijarnim bolestima, dok se kod onoga prouzročenog prekomjernom konzumacijom alkohola javljaju nakon nekoliko dana (6).

Opće stanje bolesnika ukazuje na tešku i ozbiljnu bolest praćenu pojačanim znojenjem, vrućicom koju ima do 76 % bolesnika, tahikardijom koju ima do 65 % bolesnika, a koja se kreće u najčešćem rasponu od 100 do 140 u minuti, uz prisutnost prolaznih oscilacija krvnog tlaka u smislu povišenog, odnosno sniženog, uz značajnu posturalnu hipotenziju. Disanje je ubrzano i plitko, uz smanjenu pomičnost ošta, nerijeko praćeno i lijevostranim pleuralnim izljevom. Mišićna napetost i osjetljivost trbušne stijenke prisutna je u većine oboljelih, nerijetko praćena distenzijom trbušne stijenke, te auskultatorno sniženim ili gotovo izostalim zvucima crijevne peristaltike. Moguć je i umjereni mišićni rigiditet u predjelu gornjeg dijela abdomena, dok je napetost trbušne stijenke u smislu pravog mišićnog defansa, rijedka. Žutica je prisutna u trećine oboljelih, dok je hematemiza ili melena rijetko prisutna, samo do 5 % oboljelih. Rijetko može biti prisutan i generalizirani mišićni spazam (7).

U većine bolesnika povišena temperatura počinje početkom bolesti, može ići do 39° C i traje nekoliko dana. Vrućica u prvom tjednu AP nastaje zbog akutne upale i posredovana je upalnim citokinima. Vrućica u drugom ili trećem tjednu od pojave bolesti obično nastaje zbog infekcije nekroze. Infekcija nekroze nosi visoki mortalitet i zahtijeva kiruršku intervenciju. Kod blagog oblika bolesti, bolovi se smiruju već nakon 3-4 dana, dok kod teških oblika dolazi do razvoja lokalnih i sistemskih komplikacija. Kod nekih bolesnika s teškim oblikom AP već se prvog dana hospitalizacije može razviti sindrom sustavnog upalnog odgovora (*Systemic Inflammatory Response Syndrome - SIRS*). Težina bolesti, intenzitet lokalnih i sistemskih komplikacija ovisi o razvoju regionalne nekroze, raširenosti nekrotičnog procesa i bakterijske kontaminacije nekroze. U lokalne komplikacije ubrajamo nakupljanje kolekcije tekućine, pseudocistu, nekrozu i apses koji mogu dovesti do palpabilnih rezistencija u abdomenu, dok sistemske komplikacije uključuju: gastrointestinalno krvarenje, sepsu, zatajenje bubrega, srčano popuštanje, respiratornu insuficijenciju, razvoj akutnog respiratornog distres sindroma, refrakterne hipotenzije, intravaskularnu diseminiranu koagulopatiju i dr.

Klinički znaci: Cullenov znak koji karakteriziraju ekhimoze koje se pojavljuju periumbilikalno, i Grey Turnerov znak, a karakteriziraju ga ekhimoze kukova, razvijaju se u 1-3 % bolesnika, ujedno su indikator teške retroperitonealne nekroze, no za neke autore nisu pokazatelji težine bolesti, dok neki smatraju kako su udruženi s lošom prognozom i konačnim ishodom bolesti, tj visokim mortalitetom do 35 % .

## DIJAGNOSTIKA AKUTNOG PANKREATITISA

Dijagnoza AP u ranom stadiju bolesti nije laka, imajući u vidu činjenicu da pacijenti pate od mnogih različiti netipičnih simptoma, no treba posumnjati uvijek kad se bolesnik tuži na bolove u trbuhi, a poglavito kod onih koji imaju anamnestički podatak dokazane kolelitijaze ili prekomjernog konzumiranja alkohola. Diferencijalno dijagnostički valja isključiti sljedeće entitete:

- perforaciju želučanog ili duodenalnogulkusa
- strangulaciju crijeva
- disekciju abdominalne aneurizme
- biljarnе kolike
- akutni kolecistitis
- apendicitis
- divertikulitis
- akutni diafragmálni koronarni sindrom
- bazalnu pneumoniju
- pleuralnu bolest
- hematome trbušnih mišića ili slezene.

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke sumnje, te biokemijskih pretraga, porasta amilaze i/ili lipaza u serumu, te odsutnosti simptoma drugih bolesti.

Serumska amilaza u vrijednostima trostruko većim od normalnih uzima se kao primarni dijagnostički test. Vrijednosti koncentracije serumske amilaze povećavaju se prvog dana upale, a vraćaju se u normalne vrijednosti od trećeg do sedmog dana bolesti. Frakcioniranjem amilaza na *p*-pankreasni i *s*-salivarni tip izoamilaza povećava se značenje određivanja serumskih amilaza, te tako pomaže isključivanju drugih uzroka povišenja amilaza (najčešće je riječ o bolestima žlijeda slinovnica, makroamilazemije, ili tumorima koji izlučuju amilaze). Urinska amilaza je značajno visoka, nakon što se serumska amilaza normalizira u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom te može biti važan dodatak. Osjetljivost za urinsku amilazu je 62 %, a specifičnost 97 % (8). Kod hipertrigliceridemije visina lipida interferira s vrijednostima amilaze. Funkcija lipaze je hidroliza triacylglycerolestera masnih kiselina dugih lanaca i glicerola. Sintetizira se u pankreasu i u slučaju upale izlazi iz stanice u krv. Serumska lipaza

raste 4-8 sati od početka simptoma bolesti i normalizira se u roku 7-14 dana. Porast razine lipaze 2,5 – 3 x veće od normale je pokazatelj alkoholnog pankreatitisa. Osjetljivost lipaze je prema nekim autorima 85-100 %, pa bi prema tome ona bila korisnija od amilaze u dijagnostici AP. Međutim, činjenica da je povišena i kod drugih ne-pankreasnih bolesti smanjuje njenu važnost. Za razliku od amilaze, ne interferira s povišenim lipidima, ali joj vrijednost može biti smanjena, npr. uporabom furosemida. Brojni drugi laboratorijski testovi, tj. određivanje: tripsina, kimotripsina, elastaze, fosfolipaze A2 i α2 makroglobulina nisu se pokazali korisnjima od određivanja lipaze i amilaze. Od ostalih laboratorijskih pretraga za dijagnozu pankreatitisa važno je i određivanje sedimentacije eritrocita (SE), hemoglobina (Hb), hematokrita (Htc), broja leukocita i eritrocita, C reaktivnog proteina (CRP), ureje, kreatinina, bilirubina, alkalne fosfataze (ALP), laktat dehidrogenaze (LDH), glutamil transpeptidaze (GGT), aspartat aminotransferaze (AST), alanin transferaze (ALT), glukoze (GUK), kolesterola, lipidograma, ukupnih proteina, albumina, kalija, natrija, klorida, faktora koagulacije, acidobaznog statusa i dr.

Radiološke metode nisu nužne za potvrđivanje dijagnoze kliničke slike blagog AP, no korisne su u procjenama teškog AP praćenog nekrotizirajućim promjenama. Rutinski se koristi rendgenogram srca i pluća, koji može ukazati na novonastale atelektaze ili lijevostrani pleuralni izljev. Dodatno se čini rendgenogram abdomena u ležećem i stojećem položaju. Pregledna slika abdomena može otkriti kalcifikate unutar pankreatičnog kanala kao dokaze ranijih upalnih procesa ili kroničnih promjena.

UZV pregled se pokazao prvim izborom u utvrđivanju etiologije pankreatitisa, te praćenju bolesnika s blagim oblikom AP. Uobičajeno se radi prvog ili drugog dana po hospitalizaciji, a pri tomu se prati nekoliko parametara: veličina pankreasa, njegova ehostruktura, pankreatični i žučni vodovi. Ponavlja se kontrolno trećeg ili sedmog dana boravka. Ultrazvučnim pregledom mogu se prikazati pankreasne ciste, pseudociste ili apsesi. Pri sumnjama na teški oblik AP, metoda izbora jest CT koji valja učiniti unutar 48 sati nakon primitka bolesnika. Ovom metodom se uz pomoć kontrasta može uz veliku točnost potvrditi ili isključiti postojanje pankreasne nekroze ili apsesa. MR nije u prednosti pred CT, osim u uvjetima nemogućnosti izvođenja CT zbog alergija na jod ili prevencije ionizirajućeg zračenja.

ERCP, endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija, primarno se koristi za utvrđivanje etiologije pankreatitisa, najčešće utvrđivanje razloga bilijarne opstrukcije, detekciju žučnih kamenaca.

MRCP, magnetska kolangiopankreatografija primjenjuje se u slučajevima u kojima se ne može izvesti ERCP (9).

EUZV, endoskopski ultrazvuk, ograničeno je indiciran u dijagnostici AP.

## PROCJENA TEŽINE AKUTNOG PANKREATITISA

Rana procjena težine bolesti je bitna. Težina bolesti je definirana pojavom lokalnih komplikacija i oštećenjima udaljenih organa, te određuje načine liječenja, a njena rana procjena je vrlo važna. Stoga su jasne težnje za pronalaženjem prognostičkih parametara, kako pojedinačnih tako i skupnih, prikazanih u tablici 2., a koji bi omogućili što točniju predikciju ishoda AP.

Tablica 2.

Prognostički parametri koji povećavaju mortalitet bolesnika s akutnim pankreatitism

NEOVISNI KLINIČKI PARAMETRI	NEOVISNI POJEDINAČNI PARAMETRI
Dob >65 godina	Povišene vrijednosti ureje i kreatinina
Debljina BMI 25-30 kg/m <sup>2</sup>	Izrazito povišene vrijednosti LDH
Plućni infiltrati	Leukociti >13x10e9/L
Pleuralne efuzije	Snižene vrijednosti serumskog kalcija i albumina
Kardiovaskularni čimbenici: Hipoksija, tahikardija	GUK >11 mmol/L
Plućni čimbenici: Dispneja, tahipneja, cijanoza s pokazateljima PaO <sub>2</sub> <kPa, SaO <sub>2</sub> <90 %	CRP >120 mg/L
Renalni čimbenici: niska diureza	
Neurološki čimbenici: Konfuzija i agitirano stanje	
Abdominalni znaci: Periumbilikalna ili slabinska ekhimoza, trbušni defans	

U slučaju blagog AP smrtnost je niža od 5 %, dok je u slučajevima nekrotičnog AP značajno viša, od 10 % do 50 %.

Debljina, BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup> je važan prediktor pogoršanja bilijarnog i alkoholnog AP (10). Hemokoncentracija je biljež smanjenja efektivnog cirkulirajućeg volumena u teškom obliku AP, te je HTC >44 % prigodom prijma ili unutar prvih 24 sata prediktor nekroze (11).

U skupne prognostičke parametre ubraja se nekoliko bodovnih ljestvica, koje su nastale kao težnja za što objektivnijom procjenom kliničke slike, a na temelju kojih se donosi procjena o težini bolesti, načinu liječenja i ishodu AP.

### Ransonovi parametri

Ransonovi parametri, prikazani u tablici 3, jedni su od najranijih prognostičkih parametara za procjenu težine kliničke slike AP, a izradili su ih Ranson i suradnici 1974. godine (12).

**Tablica 3.**  
*Ransonovi parametri (12)*

Nalaz kod prijma	Nalaz nakon 48 sati
Dob >55 godina	Ca <2,0 mmol/L
Leukociti >16x10 <sup>9</sup> /L	Htc pad >10 mmol/L
GUK >10 mmol/L	pO2<60 mm Hg
AST >250 iu/L	BUN porast >1,8 mmol/L nakon IV
LDH >350 iu/L	BE >4 mEq/L
	<b>Sekvestracija tekućine &gt; 6 L</b>

### Ransonovi parametri

Ozbiljnost upale:

<3 parametra - blagi oblik
>3 parametra - teški oblik AP (boravak u JIL-u)

Povećanjem broja Ransonovih parametara povećava se morbiditet i mortalitet. Bolesnici sa 1 ili 2 pozitivna Ransonova parametra imaju stopu mortaliteta manju od 1 %, sa 3-4 pozitivna parametra 15 %, dok sa 5 ili 6 pozitivnih Ransonovih parametara imaju stopu mortaliteta od najmanje 40 %.

Prema nekim autorima, osjetljivost Ransonovih parametara je 80 %, a specifičnost 54 % za predikciju teških oblika AP. Ovaj sustav bodovanja je kritiziran, jer je izračun broja bodova odgođen do 48 sati nakon pojave bolesti, nalazi se ne mogu ponavljati na dnevnoj bazi te se smatra da Ransonovi parametri stoga nemaju značenje predikcije teških oblika pankreatitisa.

### GLASGOW kriteriji/parametri

Također su pogodni za procjenu AP biljarne i alkoholne etiologije, obuhvaćaju 8 parametara lako mne-motehnički zapamtljivih kao:

P - PaO<sub>2</sub> <8kP  
A - Age >55  
N - Neutrophilia >15x10<sup>9</sup>/L  
C - Calcium <2 mmol/L  
R - Real function, urea >16 mmol/L  
E - Enzymes: LDH >600iu/L, AST>200 iu/L  
A - Albumin serum <32 g/L  
S - Sugar blood >10 mmol/L

**APACHE II parametri** (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) APACHE II parametre prvi

puta uvode Knaus i sur. 1981. godine, sa ciljem projene težine bolesti odraslih pacijenata zaprimljenih na liječenje u jedinicu intenzivne skrbi. Ne smatraju se prikladnima za procjenu kod djece i mlađih od 16 godina. APACHE II se temelje na izmjerrenom indeksu 12 rutinskih kliničkih i biokemijskih varijabli, dobi i prethodnog zdravstvenog stanja i vrlo dobro koreliraju s rizikom smrti u AP. Fiziološki parametri su: temperatura, srednji arterijski tlak, broj respiracija, *Glasgow coma score*, ph arterijske krvi, kalij, natrij, leukociti, dob (godine), dok su kronični zdravstveni pokazatelji (jetreni, respiratori, kardiovaskularni, bubrežni, imunokompromitirajući). Uzorci se uzimaju odmah pri dolasku i kasnije se mogu višekratno kontrolirati. Smrtnost je manja od 4 % kada je APACHE II sustav bodova manji od 8, a 11-18 % kada je viši od 8. Vrijednost APACHE II sustava bodova nakon 48 sati pokazuje dobar klinički indikator za ishod bolesti. Više od 8 bodova upućuje na teški AP.

Za isti sustav postoji i online calculator (<http://www.sfar.org/scores2/apache22.html>)

### Bodovni sustav BALTHAZAR

Bodovni sustav Balthazar temelji se na ocjenjivanju težine AP učinjenog CT dijagnostičkim postupkom, utvrđivanjem *CT Severity Index-a* (CTSI), a koji uvođe E. J. Balthazar i sur. 1990. godine, potvrđujući da je nalaz CT-a u korelaciji s prognozom AP. Balthazarov sustav utvrđuje prisutnost nekroze gušterice, a uključuje stupanj pankreasnog povećanja i upale, te broj kolekcija tekućine i opseg nekroze pankreasa (13). Ako je nalaz CT-a u granicama normale ili ukazuje na blagi edem pankreasa, **stupanj A ili B**, prognoza je odlična. No, bolesnici s peripankreatičnom upalom ili jednom nakupinom tekućine, **stupanj C ili D**, imaju 10-15 %-tnu incidenciju stvaranja apscesa, dok je incidencija preko 60 % za one bolesnike u kojih se nađu dvije ili više zona tekućih nakupina, tj. **stupanj E**.

### LIJEČENJE AKUTNOG PANKREATITISA

Osnovne mjere liječenja usmjerene su na suzbijanje bolova te sprječavanje lokalnih i općih komplikacija bolesti, a one su konzervativne i kirurške. Konzervativna terapija uključuje: standardnu bazičnu terapiju, primjereno nadoknadu tekućine, suzbijanje bolova, potporu organskih sustava, te smanjivanje egzokrine uloge pankreasa te uklanjanje etioloških čimbenika bolesti i terapiju nastalih komplikacija.

U kliničkoj slici blagog AP primjenjuju se potporne mjere liječenja koje uključuju lijekove za suzbijanje bolova, nadoknadu tekućine, korekciju elektrolita i metaboličkih abnormalnosti, uz ustezanje od hrane

2-3 dana, a nakon toga u prvih 24 sata postupno uzimanje bistre tekućine, 100-300 mL svakih 4 sata. Bolesnik mora gladovati sve do povlačenja znakova akutne upale, nestanka bolova u gornjem abdomenu, poboljšanja općeg stanja i normalizacije serumskih amilaza. Većina bolesnika se brzo oporavi te nisu potrebne dodatne terapijske mjere. Naprotiv, bolesnici s teškim oblicima AP moraju se liječiti u jedinicama intenzivnog liječenja, osobito oni s hipotenzijom, oligurijom, tj. svi oni koji prema prognostičkim kriterijima Ranson imaju zbroj  $>3$ , te Apache II  $>8$ .

Cilj liječenja ovih bolesnika je intenzivno potporno liječenje u cilju smanjivanja upale i liječenje mogućih komplikacija. Primjerena nadoknada tekućine je imperativna, a početno može iznositi i do 10 L kristalične ili koloidne otopine unutar 24 sata nakon prijma bolesnika na liječenje. Hidracija je od vitalnog značenja u vremenu od 24 do 48 h nakon prijma bolesnika, daje se 250-300 mL/h infuzije, ako to dozvoljava kardijalni status, prateći pri tome da se ne razviju periferni edemi ili edem pluća. Neadekvatna hidracija može uvjetovati hipotenziju te akutnu tubularnu nekrozu (14). Neke studije također navode da neadekvatna nadoknada volumena koja se manifestira izrazitom hemokoncentracijom u 24 sata može biti uzrok razvoja nekrotizirajućeg pankreatitisa (15).

Vrlo važna mjera liječenja je suzbijanje bolova, jer je bol često dominantan simptom u AP te neadekvatna analgezija može uzrokovati hemodinamsku nestabilnost pacijenta. Suzbijanje bolova postiže se parenteralnom analgezijom. Ranije su se koristili uglavnom neopijatni analgetici zbog dugogodišnje zablude da opijati djeluju na Odijev sfinkter. No, danas se koriste meperidin i morfij. Kako nema paralelnih studija o utjecaju meperidina ili morfija na manometriju Odijevog sfinktera, morfij se čini korisnijim u dužini trajanja djelovanja a ima i manje neželjenih pojava u odnosu na meperidin (16).

Gotovo 20 % bolesnika s kliničkom slikom AP razvija ekstrahepatične upalne bolesti, najčešće pneumoniju ili infekcije urinarnog trakta. Ekstrahepatične upalne bolesti udružene su s povišenom stopom mortaliteta, stoga je uporaba antibiotika opravdana. Najčešće se koriste antibiotici iz skupine karbapenema, Imipenem, te kinoloni i metronidazol. Profilaktička uporaba antibiotika neovisno o kliničkoj slici blagog ili teškog oblika AP nije opravdana, premda o tome postoje različite preporuke. Crijevna translokacija bakterija smatra se odgovornom za većinu pankreasnih infekcija. Većina autora drži da profilaktička primjena antibiotika u cilju prevencije nekroze pankreasa nije indicirana, dok je drugi autori preporučuju u slučaju kada se CT-om utvrdi više od 30 % nekroze (17). No, u uobičajenoj medicinskoj praksi primjenjuju se anti-

biotici u teškim oblicima AP sa značajnom nekrozom i organskim oštećenjem, kod bilijarnih pankreatitisa te u slučaju pozitivnih mikrobioloških kultura.

Oksigenacija je potrebna u svih bolesnika radi preventcije pankreasne nekroze. U slučaju mučnina, povraćanja i paralitičkog ileusa preporuča se ustezanje od hrane i pića tijekom 2-3 dana, iako nema kontroliranih kliničkih dokaza od koristi takve preporuke. Također nije dokazana korist od primjene inhibitora protonске pumpne u liječenju AP, iako se često primjenjuju (18).

Osiguravanje prehrane je vrlo bitno imajući u vidu činjenicu da teški oblik AP inducira jaki katabolizam. Preporuča se rana enteralna prehrana putem nazojejunalne sonde jer se uvidjelo da su bolesnici koji su bili liječeni ranom enteralnom prehranom imali značajno niži rizik infekcije i mortalitet (19). Također se navodi da je rizik infekcija manji, ako se primijeni nazojejunalna sonda, koja se postavlja iza Treitzovog ligamenta jer kontinuirano hranjenje kroz distalni jejunum ne stimulira pankreas. Međutim, Eatock i sur. navode da je hranjenje putem obične nazogastrične sonde jednak tako dobro kao i hranjenje putem nazojejunalne sonde te da je puno jednostavnije i brže postaviti nazogastričnu sondu nego nazojejunalnu (20). Enteralna prehrana je u prednosti pred totalnom parenteralnom prehranom zbog cijene koštanja, redukcije komplikacija infekcije te moguće redukcije mortaliteta. Nadalje, enteralna prehrana skraćuje boravak u bolnici, smanjuje translokaciju bakterija iz crijeva i sprječava sepse uzrokovane centralnim kateterom. U svrhu enteralne prehrane koriste se komercijalni pripravci koji se sastoje od ugljikohidrata, proteina te niske koncentracije masti. U slučaju nepodnošenja enteralne prehrane te u slučaju pogoršanja kliničkog stanja, preporuča se totalna parenteralna prehrana (21). Kirurške metode liječenja, uključujući i endoskopske, ERCP, namijenjene su u slučajevima teške kliničke slike AP kod penetrirajućih trauma, biljarne sepse, inficirane pankreatične nekroze ili pankreatičnog apscesa. U potrebama liječenja neprohodnosti kanalnog sustava, pseudocista ili općenito bilijarnog AP, prednost se daje endoskopskoj metodi, ERCP-u. Korist od ERCP sa sfinkterotomijom razmatrana je u tri randomizirane studije i dvije meta-analize, gdje je nađeno da blagi bilijarni pankreatitis bez kolangitisa nema koristi od ranog ERCP-a (22). Odluka o liječenju ERCP-om još je uвijek sporna. Novije engleske smjernice preporučuju urgentni terapijski ERCP koji bi se morao učiniti unutar 72 sata nakon prijma, u svih pacijenata, bez obzira imaju li ili nemaju kolangitis. Naprotiv, meta-analiza Petrova i sur. pokazuje da je rani ERCP sa sfinkterotomijom ili bez nje beskoristan, a izlaže bolesnika mogućnosti infekcije. Ovaj je zaključak potvrđen i od Američkog gastroenterološkog društva, gdje se navodi da ako nema popratnog kolangitisa, ERCP nije indiciran (23).

Liječenje bolesnika s teškim AP je dugotrajno (40-50 dana), a komplikacije su mnogobrojne, pa je i u kasnijoj fazi bolesti katkad potrebno ponovno izvesti kirurški zahvat. Često se u takvih bolesnika razvije šećerna bolest, pankreasna fistula, kronična bubrežna insuficijencija.

## ZAKLJUČAK

Liječnik obiteljske medicine temeljem anamneze u kojoj je bitno poznavanje rizičnih čimbenika, nalaza kliničkog pregleda i nalaza diferentnih laboratorijskih pretraga mora postaviti sumnju na akutni pankreatitis. Uspjeh liječenja će ovisiti o težini bolesti. U liječenju bolesnika s kliničkom slikom blagog AP primjenjuju se potporne mjere liječenja koje uključuju lijekove za suzbijanje bolova, nadoknadu tekućine, korekciju elektrolita i metaboličkih abnormalnosti, uz ustezanje od uzimanja hrane peroralnim putem nekoliko dana dok se stanje ne poboljša. Bolesnici sa težim oblikom AP razvijaju brojne komplikacije koje mogu izazvati trajno oštećenje endokrine i egzokrine funkcije pankreasa te strukturne promjene pankreasa.

## LITERATURA

1. Sand J, Valekoski A, Nordback I i sur. The incidence of acute pancreatitis follows the change in alcohol consumption in Finland. *Pancreatology* 2006; 6: 323-405.
2. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug -induced pankreatitis: an update *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 709-16.
3. Gullo M, Migliori M, Olah A i sur. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* 2002; 24: 223-7
4. Huis M, Balija M, Lojna-Futak I, Štulhofer M. *Acta Med Croatica* 2001; 55: 81-5
5. Naumovski-Mihalić S. Novi prognostički parametri u ranom prepoznavanju teških oblika akutnog pankreatitsa (dizertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 2011.
6. MSD priručnik dijagnostike i terapije-The Merck manual/2.hrv. izd. Split: Placebo,2010.
7. Gardner TB, Acute Pancreatitis; dostupno na URL adresi: <http://www.emedicine.medscape.com/article/181364-overview> datum pristupa informaciji: 04.listopada 2015.
8. Treacy J, Williams A, Bais R i sur. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ J Surg* 2001; 71: 577-82.
9. Makary MA, Duncan MD. The role of magnetic resonance cholangiography in the management of patients with gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 2005; 241: 119-124.
10. Hagiwara A, Miyauchi H, Shimazaki S. Predictors of vascular and gastrointestinal complications in severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2008; 8: 211-8.
11. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemococoncentration is an early marker of organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000; 20: 367-72.
12. Ranson JHC, Rifkind KM, Rose DF i sur. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstetrics* 1994; 139: 69-81.
13. Balthazar EJ. Staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 2002; 40: 1199-1209.
14. Brown A, Baillargeon JD i sur. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatology* 2002; 2: 104-07.
15. Tenner S. Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2489-94.
16. Thompson DR. Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi. A review of therapeutic implications in treating pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1266-72.
17. Isenmann R, Runzi M, Kron M i sur. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis. placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 126: 997-1004.
18. Cai J, Zhou W, Luo HS , Peng LV: Effect of proton pump inhibitor on amylase release from isolated pancreatic acini. *In vitro Cell Dev Biol Anim* 2007; 43: 25-7.
19. Petrov MS, van Santvort HC, Besselink HG, van der Heijden GJ, Windsor JA, Gooszen HG.. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomised trials. *Arch Surg* 2008;143: 1111-17.
20. Eatock FC, Chong P i sur. A randomised study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 432-9.
21. Naumovski-Mihalić S. Liječenje akutnog pankreatitsa. *Lijec Vjesn* 2009 (suppl3); 137: 15-18.
22. Oria A, Cimmino D, Ocampo C i sur. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomised clinical trial. *Ann Surg* 2007; 245: 10-17.
23. Ayub K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstoneassociated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD0003630

## S U M M A R Y

### ACUTE PANCREATITIS IN FAMILY PHYSICIAN PRACTICE

S. MARTINOVIC GALIJAŠEVIĆ

*Zagreb Health Center, Family Medicine Office, Kumičićeva 5, Zagreb, Croatia*

Acute pancreatitis (AP) is a serious illness, defined as acute inflammation of the pancreas, which can result in damage to the surrounding tissue and other organ systems. It is considered as a set of dynamic, local and systemic pathophysiological changes, caused by sudden rush of lithic pancreatic enzymes into glandular parenchyma. AP is an inflammatory process caused by autodigestion of pancreatic tissue due to early activation of the zymogen into the active proteolytic enzyme. The most common causes are biliary disease and alcohol abuse. Clinical presentation is predominated by severe upper abdominal pain. Depending on the disease severity, it may be associated with systemic complications and damage to distant organs. The majority of patients have multiply elevated serum concentrations of pancreatic enzymes, amylase and lipase. AP may have a variable course and prognosis, from mild to severe forms and potentially lethal disease; therefore, early assessment using different prognostic parameters is of utmost importance. Clinical signs vary from mild interstitial pancreatitis to severe pancreatitis with necrosis and associated multiple organ failure. The clinical course of mild AP is generally without complications and full recovery is expected. Treatment is conservative and/or surgical, and consists of pain control, fluid replacement, nutritional support, and prevention of complications.

**Key words:** acute pancreatitis, prognostic parameters, treatment

# PREVENCIJA I RANO OTKRIVANJE KARCINOMA DEBELOG CRIJEVA

BISERKA BERGMAN MARKOVIĆ

*Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, Katedra za obiteljsku medicinu i Ordinacija opće medicine „prof. prim. dr. sc. Biserka Bergman Marković, spec. obiteljske medicine“, Zagreb, Hrvatska*

Karcinom debelog crijeva je globalni svjetski problem zbog svoje pojavnosti i smrtnosti. Stoga su prevencija i rano otkrivanje bolesti od iznimne važnosti. U Hrvatskoj se od 2007. provodi nacionalni program za prevenciju karcinoma debelog crijeva, međutim odaziv stanovnika je oko 18 posto, ovisno o regiji. Takav veliki javnozdravstveni i socijalni problem zahtijeva multidisciplinarni pristup u kojem imaju svoje mjesto i liječnici obiteljske medicine. Bogatstvo dobro razvijene mreže primarne zdravstvene zaštite i dostupnost liječnika obiteljske medicine svakom stanovniku Hrvatske nisu još u dovoljnoj mjeri iskorišteni, pogotovo za ovakve preventivne aktivnosti u kojima bi liječnik obiteljske medicine bio nadzor nad provedbom.

**Ključne riječi:** karcinom debelog crijeva, obiteljska medicina, prevencija karcinoma debelog crijeva

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr.sc. Biserka Bergman Marković, dr. med.  
Albaharijeva 4  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E pošta: bbergmanmarkovic@gmail.com

## EPIDEMIOLOGIJA

Karcinom debelog crijeva je globalni svjetski problem, jedna je od najčešćih zločudnih bolesti kod oba spola (1-4). Nalazi se na trećem mjestu zločudnih bolesti u svijetu i kod muškaraca (iza pluća i prostate) i kod žena (iza dojke i pluća), a po smrtnosti se nalazi na drugom mjestu. Pojavnost raste s dobi, počinje rasti iznad 40. godine života, da bi značajnije porasla između 50. i 55. godine, a dalje raste s godinama života geometrijskom progresijom. Razlike među spolova u zadnjim se godinama izjednačavaju i u pojavnosti i u smrtnosti.

U Hrvatskoj se kao i u svijetu bilježi porast učestalosti i smrtnosti od raka debelog crijeva. God. 1990. bila je 34,5/100.000 stanovnika da bi se za 15 godina stopa povećala na 62,5/100.000 (4). Pojednostavljeni, u Hrvatskoj se svake godine pojavi 3000 novih slučajeva bolesti, a umre oko 1500. Unatoč napretku u terapijskim metodama (kirurškim i onkološkim), stopa smrtnosti se u zadnjem desetljeću nije promjenila, što ukazuje da bi aktivnost trebala biti usmjerena na smanjenje pojavnosti bolesti u smislu primarne i sekundarne prevencije raka debelog crijeva.

Zajednički cilj zemalja Europe je programom „Strategija Europe 2020“ i „EuropaColon“ smanjiti pojavnost raka debelog crijeva ispod 15 % do 2020. Inicijativa uključuje kako prevenciju tako i poboljšanje liječenja i skrbi pacijenata s rakom debelog crijeva te harmonizaciju postupaka unutar zemalja članica (3). EuropaColon traži najveće standarde za liječenje raka debelog crijeva i podržava zahtjev Europskog foruma pacijenata (engl. European Patients Forum) za legitimnim pravom pacijenta na dostupnosti svim informacijama o njihovom zdravlju, načinu liječenja, kao i najboljim uvjetima skrbi svih bolesnika, posebno bolesnika s rakom debelog crijeva. Međutim, EuropaColon poziva sve pacijente i na preuzimanje odgovornosti za vlastito zdravlje prije i nakon postavljanja dijagnoze. Svaki pacijent mora znati i razumjeti svoju bolest uključujući se u liječenje zajedno sa zdravstvenim radnicima (3). Također treba imati na umu i multidisciplinarni pristup skrbi za pacijente s malignim bolestima. Europsko partnersko društvo za aktivnosti protiv raka (engl. European Partnership Activities Against Cancer, EPAAC) izradilo je vrlo je važan dokument o zajedničkom multidisciplinarnom pristupu i podjeli uloga objavljenom na njihovoj web stranici (5).

Zbog stalnog porasta incidencije i lošeg rezultata liječenja koji izravno ovise o ranom otkrivanju, pokrenut je i nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva u Hrvatskoj (6).

## ETIOLOGIJA

Točan uzrok bolesti nije poznat, varira od zemlje do zemlje, varira i od čovjeka do čovjeka, međutim postoje dokazi o čvrstoj povezanosti s drugim bolestima: polip debelog crijeva, ulcerozni kolitis, Crohnova bolest i druge maligne bolesti (rak gušterića dojke, jajnika i maternice). Najznačajniji čimbenici rizika za pojavu bolesti su: prehrana bogata mastima i mesom, alkohol, pušenje i nedostatna tjelesna aktivnost. Prehrana je važan čimbenik za nastanak raka debelog crijeva, no sigurna uzročno-posljedična veza nije dokazana. Svi se slažu da dijeta s dosta voća i povrća smanjuje rizik. Namirnice s većom količinom vlakana povećavaju volumen stolice i ubrzavaju peristaltiku čime se odstranjuju potencijalno opasne karcinogene tvari te se skraćuje njihov kontakt sa sluznicom debelog crijeva (7). Neke studije ukazuju na važnost prekomjerne konzumacije "crvenog" mesa, bogatog mastima i proteinima za povećani rizik razvoja zločudne bolesti debelog crijeva dajući veliku važnost i samoj termičkoj obradi mesa u pripremi hrane. Česta upotreba roštinja, čime se na visokoj temperaturi termički obrađuju proteini i masti, mogu proizvesti potencijalno štetne supstancije koje se povezuju s rizikom za nastanak raka debelog crijeva.

Kao i kod drugih zločudnih bolesti, sumnja na rak debelog crijeva je određena i naslijedem. Tako određene osobe naslijeduju stanja poznata pod imenom familijarna adenomatozna polipoza (FAP) ili Gardnerov sindrom u kojima se polipi crijeva javljaju neovisno o dobi bolesnika i gotovo redovito, unatoč terapiji, dovode do razvoja zločudne bolesti. Isto tako i određene kemikalije, kao što je klor (najčešće se koristi u procesu pročišćavanja pitke vode) može povećati rizik razvoja raka debelog crijeva. Izlaganje azbestu povezano je s učestalijom pojavom polipa debelog crijeva (8).

## KLINIČKA SLIKA

Koji su simptomi s kojima se pacijenti javljaju? Klinička slika ovisi o lokalizaciji tumora i stupnju razvoja. U ranoj fazi kolorektalni karcinom nema karakterističnih simptoma. Kod lokalizacije tumora u rektumu i sigmi najčešći znaci upozorenja su: promjene u pražnjenju crijeva, uključujući i zatvor i proljev uz osjećaj nepotpunog pražnjenja. Može se javiti i krvarenje iz

rektuma, tragovi krvi u stolici ili na stolici te promjena oblika stolice (stolica kao olovka). Potrebno je обратити pozornost bolovima u trbušu koji nastaju prolaskom stolice kroz lijevi dio debelog crijeva jer je uži, a sadržaj u crijevu je gušći, dok je karcinom obično cirkularan. To je razlog začepljenja stolice zbog otežanog prolaza kroz suženi dio crijeva, praćenog nadimanjem. Međutim, može se javiti i učestalo pražnjenje stolice, čak i proljev. Naizmjeničnost proljeva i zatvora također je karakteristika tumora. Koji puta je simptom samo anemija nepoznatog uzroka, ali i malaksalost, gubitak apetita i pad tjelesne težine. Skrivena, nevidljiva krv u stolici prisutna je i prije pojave simptoma, ali je pacijenti ne mogu primijetiti. Stoga se pretraga stolice na nevidljivu krv radi kod svih osoba starijih od 50 godina kao dio programa za rano otkrivanje i prevenciju raka debelog crijeva. Postojanje simptoma ima određenu prognostičku vrijednost tako da je stopa preživljavanja u bolesnika sa simptomima kraća od onih koji ih nemaju (9).

## DIJAGNOSTIKA

Kako ćemo postupiti pri sumnji na karcinom debelog crijeva? Kada posumnjamo na karcinom debelog crijeva liječnik obiteljske medicine (LOM) treba napraviti osim kompletног kliničkog pregleda i digitorektalni pregled. Tim pregledom se mogu dijagnosticirati hemoroidi i/ili karcinom, ako je nisko postavljen (60 % karcinoma debelog crijeva nalazi se u njegovom završnom dijelu). Kada pacijent ima pozitivni test stolice na okultno krvarenje uz nejasnu anemiju, promjene u pražnjenju i izgledu stolice, potrebno je učiniti osnovnu obradu koja uz obiteljsku i osobnu anamnezu obuhvaća klinički pregled i osnovne laboratorijske nalaze (KKS, bilirubin, AST, ALT, kreatinin, Na, K, CRP, CEA, CA 19-9, koagulogram). Zatim je potrebno učiniti endoskopiju debelog crijeva s uzimanjem materijala za patohistološku dijagnozu (PHD), te ultrazvuk trbuha, a kasnije po potrebi i MSCT abdomena i zdjelice s gastrografinom kod neoplazmi smještenih u zdjelici (rektosigmoidni prijelaz i analni kanal). Kod pacijenta s operabilnim karcinomom debelog crijeva predlaže se i transrektni ultrazvuk. Kada se endoskopska pretraga ne može izvesti zbog bilo kojeg razloga ili je nedovoljno jasna, može se napraviti i irigografiju odnosno virtualnu kolonoskopiju (10). Potrebno je određivanje stadija bolesti prema TNM klasifikaciji iz 2009. (tablica 1) (11). Da bi se postigla uniformnost i konzistentnost u patohistološkim izvještajima Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) preporučila je 2003. godine histološku klasifikaciju prema postojanju tumora, limfnih čvorova (*nodes*) i metastaza. Najpoznatija i najčešće korištena klasifikacija je ona koju je 1932. godine predložio Cuthbert Dukes, a koja prati transmuralnu

penetraciju invazivnog karcinoma prema okolnom tkivu, kao i prisustvo metastaza u limfnim čvorovima (tablica 2). Originalna Dukesova klasifikacija modificirana je i dopunjena Astler-Collerovom klasifikacijom s podskupinama B1 i C1.

**Tablica 1.**  
*TNM klasifikacija karcinoma debelog crijeva*

T1 – T4	Dubina invazije
N0	Limfni čvorovi negativni
N1	Metastaze u 1 – 3 limfna čvora
N2	Metastaze u više od 3 limfna čvora
M0	Nema udaljenih metastaza
M1	Prisutne udaljene metastaze.

T – tumor, N – nodus (regionalne metastaze), M – metastaza (udaljene metastaze)

**Tablica 2.**  
*Odnos proširenosti karcinoma debelog crijeva i stope preživljavanja*

Klasifikacija prema Dukesu	Stopa preživljavanja
A - tumor ograničen na sluznicu	80-95 %
B - tumor proširen na cijelu stijenu	65 %
• B1 tumor ograničen na mukozu i submukozu	
• B2 tumor zahvaća i mišićni sloj	
C - tumor proširen na limfne čvorove	50 %
• C1 mišićni sloj i regionalni limfni čvorovi	
• C2 tumor probija cijelu stijenu crijeva i ovojnici uz regionalne limfne čvorove	
D - postoje udaljene metastaze	< 0 %

**Tablica 3.**  
*Ocjena proširenosti bolesti upotrebom TNM klasifikacije i kriterija prema Dukesu.*

TNM 0 ili karcinom in situ	Karcinomske stanice se nalaze samo na površini debelog crijeva bez probijanja bazalne membrane
Dukes A ili TNM I	Bolest ograničena na sluznicu ili podsluznicu
Dukes B ili TNM II	Bolest se širi u mišićni sloj bez zahvaćanja limfnih čvorova
Dukes C ili TNM III	Karcinom se proširio u limfne čvorove
Dukes D ili TNM IV	Udaljene metastaze

### Tumorski biljezi

Niz tumorskih biljega povezan je s karcinomom debelog crijeva, primjerice karcinoembrijski antigen (CEA), CA-19,9, CA-50 i CA-195. Njihova dijagnostička vrijednost za otkrivanje primarnog karcinoma je niska, jer se javljaju u nizu dobroćudnih stanja. Njihova se uporaba ne preporučuje pri kontroli osoba bez simptoma, ali su vrlo vrijedni nakon postavljene dijagnoze za praćenje uspjeha terapije i prognozu. Pacijenti s vrijednostima CEA većim od 5 ng/mL prije

operacije imaju lošiju prognozu. Ako se povišene vrijednosti CEA nakon operacije ne normaliziraju, to upućuje na daljnju prisutnost bolesti te zahtijeva dodatni dijagnostički postupak.

### Širenje i metastaziranje karcinoma debelog crijeva i kolona

Prosječno 15-20 %, a po nekim studijama i preko 30 % pacijenata u vrijeme dijagnoze ima metastaze. Karcinom se može širiti lokalnim infiltrativnim rastom koji prelazi zid crijeva, zatim limfogeno u mezokolon i stvaranjem udaljenih metastaza, hematogeno u jetru i ostala područja, perineuralnom infiltracijom te postoperativno kod neadekvatne resekcije.

### LIJEČENJE

Prije odluke o kompletном liječenju bolesnika svakako se nameće nužnost multidisciplinarnog pristupa bolesniku. Iako je danas u ranoj dijagnostici i prepoznavanju bolesti LOM neizostavna karika u lancu, njegova uloga nije dovoljno iskorištena ni u prevenciji ni ranom otkrivanju bolesti, a ni kao dio tima u zajedničkom praćenju karcinoma debelog crijeva kao kronične nezarazne bolesti. Njegova uloga bi trebala biti veća. Njegovo znanje o pacijentu, njegovoj obitelji, radnom i socijalnom okruženju, mogućnosti potpore u kontroli bolesti je od velike važnosti. Prijoperativno je potrebno utvrditi nutricijski status bolesnika i uvesti prijeoperativnu uravnoteženu visokokaloričnu prehranu specijaliziranim pripravcima, koja se može, ako treba nastaviti i kasnije. Zašto je to potrebno prije kirurškog zahvata? S enteralnom prehranom je potrebno krenuti što ranije kako bi se sačuvala i mišićna masa i snaga tijela, što je kasnije u razvoju bolesti jako potrebno.

### Kirurško liječenje

Osnovni način liječenja karcinoma debelog crijeva je kirurško odstranjenje tumora. Kirurško liječenje može biti radikalno ili palijativno, ovisno o proširenosti bolesti. LOM će svakako prije kirurškog zahvata razgovarati s pacijentom i njegovom obitelji, upoznati ga s naravi njegove bolesti te svim opcijama liječenja. Obvezan je pacijentov pristanak na operaciju i medicinske intervencije tijekom liječenja. Takav obrazac treba sadržavati osnovne informacije o prirodi bolesti, planiranom kirurškom zahvatu i mogućim komplikacijama. Nakon razgovora s liječnikom takav pristanak je uvijek lakše potpisati.

Vrste kirurških zahvata ovise o lokalizaciji samog procesa. Dijele se na operacije kolona i anorektuma. Standardni kirurški postupci kod operacije kolona opisani su u tablici 4.

**Tablica 4.**  
*Osnovni kirurški zahvati kod karcinoma debelog crijeva*

Lokalizacija	Operacija
Cekum	Desna hemikolektomija
Hepatalna fleksura	Proširena desna hemikolektomija
Lijenalna fleksura	Subtotalna kolektomija
Silazni kolon	Ljeva hemikolektomija
Sigmoidni kolon	Resekcija sigme ili prednja resekcija rektuma

Osim odstranjivanja dijela crijeva u kojem se nalazi tumor, potrebno je odstraniti pripadajuće krvne žile i limfnu drenažu te limfne čvorove. Sadašnja preporuka je odstranjenje i analiza 12 ili 13 limfnih čvorova (12). Danas postoji mogućnost i laparoskopskih operacija da bi mutilacija organizma bila što manja.

Kao dio kirurškog zahvata ponekad je neizbjegno postavljanje stome. LOM bi o tome trebao razgovarati s pacijentom prije same operacije, bez obzira je li stoma privremeno ili trajno rješenje. Trajne stome se postavljaju u slučaju diseminacije zločudne bolesti radi osiguranja pražnjenja stolice. Stoga liječnik obiteljske medicine bi trebao znati po lokalizaciji tumorskog procesa za mogućnost postavljanja trajne stome, dok za privremenu stomu odluku donosi kirurg pri samoj operaciji. Privremene protektivne stome nakon kirurških zahvata, bez poslijeoperativnih komplikacija mogu se zatvoriti već nakon 3-4 tjedna. Zatvaranje privremenih stoma ovisi o poslijeoperativnom tijeku, općem stanju bolesnika, podnošenju stome, planu adjuvantnog liječenja te riziku novog kirurškog zahvata. Postavljanje stome je vrlo delikatan problem za pacijenta i teško se prihvaca. LOM ima vrlo veliku ulogu u kontroli zločudne bolesti, pogotovo ako se kirurški zahvat završi s postavljanjem stome. Potrebno je organizirati njegovateljicu za obuku pacijenta i/ili ukućana oko zbrinjavanja stome s jedne strane, ali i pobrinuti se za suportivnu ulogu liječnika da se takav izrazito zahtjevan proces promjene života završi prihvaćanjem pacijenta.

#### *Kemoterapija*

Razumije se da je prognoza to bolja što se karcinom raniye otkrije. U stadijima B i C prema Dukesu karcinom bi se mogao ponovno pojaviti. Stoga je potrebno nakon odstranjenja tumora provesti kemoterapiju. Kemoterapija podrazumijeva primjenu određenih lijekova koji uništavaju tumorske stanice te zaustavljaju njihov rast i razmnožavanje. Za razliku od kirurškog liječenja i zračenja, kemoterapija ima sustavni učinak na tijelo pa u većoj mjeri osim na tumorske stanice djeluje i na zdrave stanice, posebice one koje se brzo dijele (primjerice, na stanice koštane srži, sluznice

probavnog sustava ili vlasišta). Zbog toga se u bolesnika liječenih kemoterapijom javlaju tegobe odnosno nuspojave pri čemu su najčešće mučnina, povraćanje, čelavost i pad broja krvnih stanica. Kemoterapija je korisna i kod karcinoma završnog dijela debelog crijeva. Ovdje se kemoterapija kombinira s radioterapijom (zračenjem) (13).

#### *Kada se primjenjuje kemoterapija?*

- Bolesnici u stadiju Dukes A i TNM I ne moraju biti podvrgnuti kemoterapiji.
- Bolesnici u stadiju Dukes B i TNM II.

Kod tih bolesnika stav je individualan, upotreba kemoterapije ovisi o diferenciranosti karcinoma, o invaziji vena malignim stanicama te prijeoperativnoj koncentraciji CEA u serumu .

- Bolesnici u stadiju Dukes C, TNM III moraju biti na kemoterapiji.

#### *Radioterapija*

Ako je tumor velik, radioterapija se provodi i prije kirurškog liječenja. Radijacijska terapija je uporaba zračenja za ubijanje tumorskih stanica i smanjenje tumorske mase. Razlikuje se vanjsko zračenje (uporaba aparata izvan tijela) i unutrašnje zračenje (postavljanje izvora zračenja, radioizotopa, u tjelesne šupljine putem plastičnih cjevčica). Karcinom debelog crijeva može se liječiti vanjskim zračenjem. Nakon terapije se radi krvni test kojim se mjeri razina karcinoembrijskog antiga (CEA) zajedno s drugim pretragama kako bi se utvrdilo eventualno ponavljanje bolesti.

#### *Liječenje biološkim lijekovima*

Danas su dostupni i lijekovi koji zbog svog mehanizma djelovanja imaju i manje nuspojave od klasičnih kemoterapeutika. Spadaju u skupinu ciljane biološke terapije. To je najmodernija metoda liječenja raka crijeva, učinkovito uništava tumorske stanice s osjetno manjom štetnosti za organizam u cijelosti. Naime, tumorima su za rast potrebni kisik i hranjive tvari. Nakon što naraste do određene veličine, tumoru je potrebna vlastita mreža krvnih žila. U tome važnu ulogu ima vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF) koji proizvodi sam tumor. Pod utjecajem ovog čimbenika nastaju nove žile, što može dovesti do rasta tumora i pojave metastaza. (13).

#### *Kontrola zločudne bolesti nakon liječenja*

Cilj nadzora nakon liječenja je otkrivanje ponovne pojave bolesti dovoljno rano kako bi se provedo ponovno liječenje s uspješnim ishodom. Trenutni protokol

obično uključuje redovite kliničke pregledе, laboratorijske testove, radiološka snimanja i mjerjenje razine karcinoembrijskog antiga (CEA). Ne postoji su-glasje medicinskih stručnjaka o najboljem protokolu kontrole te se još ne zna jesu li sve navedene medicinske pretrage, s obzirom na njihovu agresivnost i visoku cijenu, uistinu potrebne. Četiri od pet randomiziranih istraživanja koja su usporedila intenzivan nadzor s rjeđim testiranjem nisu dokazala prednost intenzivnog nadzora te poboljšanje ukupnog preživljjenja. Intenzivna testiranja su skupa i ne dovode do poboljšanja kvalitete života. Kako bi se riješilo dvojbu provode se daljnja istraživanja.

## RASPRAVA

Kao osnovni razlog za kontinuirano visoku smrtnost u RH navodi se činjenica kako je u trenutku dijagnostiranja manje od 10 % svih karcinoma debelog crijeva lokalizirano samo na stijenku crijeva, a preživljavanje ovisi o proširenosti tumora (tablica 3). Stoga je rana prevencija karcinoma debelog crijeva i njegovo rano otkrivanje prioritet. Problem karcinoma debelog crijeva je globalnih razmjera u čije se rješavanje trebaju uključiti svi segmenti zdravstvene zaštite: od primarne zdravstvene zaštite i obiteljskih liječnika i patronažne službe do javno-zdravstvenih aktivnosti za rano otkrivanje probirom i za edukaciju pacijenata. Specijalisti kliničari (gastroenterolozi, abdominalni kirurzi i onkolozi) trebaju biti organizirani za zdravstvene aktivnosti nakon što se utvrdi pozitivan hemokult test vezano za daljnju dijagnozu i liječenje. Dakle, trebaju biti uključeni svi aspekti zdravstva od medicinskih i etičkih do socioekonomskih, jer rješenje tog globalnog problema leži i ima potencijalno rješenje u boljoj organizaciji zdravstvene skrbi, osmišljavanju i provođenju preventivnih programa i programa probira ("screening"), te edukaciji stručne i opće populacije.

### Prevencija i rano otkrivanje karcinoma debelog crijeva

Prema brojnim istraživanjima iz zemalja s dugogodišnjom provedbom programa, te meta-analizi *Cochrane Evidence Based Medicine*, provedba programa primjenom testa otkrivanja nevidljivog krvarenja u stolici u ranom otkrivanju raka debelog crijeva dovodi do smanjenja stope smrtnosti od 18 % do 33 % tijekom 13 godina. Testiranje stolice jednom godišnje sprječava nastanak karcinoma u 18-33 % osoba, sigmoidoskopija svakih 5 godina u 34-55 %, a kolonoskopija svakih deset godina u 75 % osoba (6).

Ovo su opće preporuke niza studija koje se koriste u Hrvatskoj (14):

- Neovisno o prisutnosti ili odsutnosti simptoma, svaka bi osoba u dobi od 50 do 74 godina u Hrvatskoj trebala učiniti test na nevidljivo, skriveno krvarenje. Međutim, postoji niz ograničenja kako bi taj test imao veću specifičnost i senzitivnost. Pacijenta je neophodno potrebno upozoriti da određenu hranu (posebno voće, povrće i crveno meso) ne bi smjeli uzimati i do tri dana prije testiranja. Senzitivnost je oko 50-60 % za jednokratnu upotrebu, ali ako se upotrebljava svake godine, povećava se na 90 %. Smanjena senzitivnost vodi prema velikom broju lažno negativnih rezultata što je opasno, dok loša strana lažno pozitivnih rezultata vodi k nepotrebним dodatnim pretragama.
- Stoga je taj test u nekim zemljama zamijenjen s enzim-imunokemijskim testiranjem stolice što detektira hemoglobin specifičnim tehnikama i/ili DNA analizom stolice na karcinom debelog crijeva (13).
- Idealno bi bilo kombinirati obje tehnike i u slučaju pozitivnog nalaza pristupa se kolonoskopiji/ fleksibilnoj sigmoidoskopiji.
- Fleksibilna sigmoidoskopija direktno omogućava uvid u 60 cm sluznice debelog crijeva počevši od anusa. Pretraga je specifična za polipe i karcinome i omogućava resekciju polipa u istom aktu. Dok je specifičnost vrlo velika (98 % do 100 %), senzitivnost je mala (35-70 %). Kako više od 95 % karcinoma debelog crijeva nastaje iz polipa, kontrola polipa ima sve veću važnost i to ne samo kod nasljedne familijarne adenomatozne polipoze (FAP).
- Kolonoskopija pruža uvid u cijelo debelo crijevo, s velikom i specifičnošću i senzitivnošću (više od 95 %). U slučaju pozitivnog nalaza na okultno krvarenje u stolici nužna je daljnja dijagnostička obrada, fleksibilna sigmoidoskopija ili optička kolonoskopija.

Međutim nije svugdje na svijetu tako. U nekim razvijenim zemljama ipak preporučuju odraslim osobama starijim od 50 godina koji su prosječnog rizika za karcinom debelog crijeva, uz test na okultno krvarenje jednom godišnje i kolonoskopiju uz interval probira od 10 godina i/ili fleksibilnu sigmoidoskopiju u intervalima od 5 godina, zatim virtualnu kolonoskopiju i/ili klizmu dvostrukog kontrasta (irigografija). Na izbor tih dodatnih testova utječu prednosti, štete i dostupnost specifičnog testa kao i sklonosti pacijenta. Primjerice, prema preporukama *WHO Gastroenterology Organization* za rano otkrivanje karcinoma debelog crijeva trebalo bi se učiniti pregled kolonoskopijom, ako je bilo tko u bližoj obitelji imao dijagnosticiran karcinom debelog crijeva već sa 40 godina. Prema njihovim smjer-

nicama (zahvaćena populacija su muškaraci i žene u dobi od 50 do 74 godina života s uobičajenim rizikom za razvoj raka debelog crijeva), fleksibilna sigmoidoskopija i/ili kolonoskopija su osnovne dijagnostičke metode zbog svoje detaljnosti, dostupnosti, sigurnosti i mogućnosti brzog izvođenja, što omogućuje lakše uočavanje, praćenje i liječenje promjena na sluznici debelog crijeva. Rizici kolonoskopije su krvarenje, perforacija crijeva i negativne reakcije u vezi s pripremama za postupak (15).

Smjernice *American College of Gastroenterology* iz 2000. godine, potvrđuju kolonoskopiju kao metodu izbora kod svih starijih od 50 godina, jednom u deset godina (u crnaca počevši od 45 godine života), a fleksibilnu sigmoidoskopiju samo kao alternativu (15). *American College of Physicians* je sažeо sve smjernice izdate od *American Cancer Society* (ACS), *U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer* (USMSTF) i *American College of Radiology* (ACR). U svojim preporukama preporučuju individualiziranu procjenu rizika za karcinom debelog crijeva kod svih odraslih, preventivne aktivnosti za sve starije od 50 godina, a rizične starije od 40 godina (ili deset godina ranije nego je najmlađem članu obitelji dijagnosticiran karcinom debelog crijeva). Probir se temelji na testu stolice na okultno krvarenje (jednom godišnje) i fleksibilnoj sigmoidoskopiji (svakih 5 godina) i/ili optičkoj kolonoskopiji (svakih 10 godina). Liječnik će odrediti koja vrsta probira je adekvatna pacijentu s obzirom na rizik koji ima. Nakon 75. godine života takav se probir kolonoskopijom treba prestati raditi zbog veće opasnosti od komplikacija nego koristi od pretrage (17). Osim toga, nema znanstvenih dokaza da bi češća upotreba tih pregleda u preventivnom smislu smanjila smrtnost povezanu s karcinomom debelog crijeva (18). Oko 60 % odraslih Amerikanaca u dobi od 50 godina i stariji sudjeluju u takvom probиру, što ACP smatra nedovoljno dobrim odazivom, jer je učinkovitost probira znanstveno dokazana. Rizici kolonoskopije su krvarenje, perforacija crijeva i negativne reakcije u vezi s pripremama za postupak.

#### Hrvatski Nacionalni program prevencije raka debelog crijeva

Od listopada 2007. godine u Hrvatskoj se provodi Nacionalni program za rano otkrivanje karcinoma debelog crijeva. Ciljna populacija su osobe između 50 i 75 godina s uobičajenim rizikom za razvoj karcinoma debelog crijeva. Osnovni su ciljevi programa smanjenje smrtnosti kao posljedice ove bolesti za 15 %, obuhvaćanje najmanje 60 % ciljne populacije, obuhvaćanje najmanje 75 % visokorizične populacije do 2015. godine, te produljenje preživljavanja oboljelih uz poboljšanje njihova života. Probir se sastoji od testiranja na okultno krvarenje u navedenoj skupini

ljudi. Poziv je upućen 1,056,694 osobi, a pozivu se odazvalo 210.232 (19,9 %). Pozitivnih nalaza stolice na nevidljivu krv bilo je 12, 477 (6,9 %) što je na granici očekivane vrijednosti prema Europskim smjernicama za osiguranje kvalitete u probiru i dijagnozi karcinoma debelog crijeva, Smjernice Europske unije (engl. *European Guidelines for Quality Assurance in CRC Screening and Diagnosis [European Union (EU) Guidelines]*). Kolonoskopiju je napravilo 8541 (66 %) osoba koje su imale pozitivan nalaz na skrivenu krv, a probir je identificirao 472 osobe (5,5 od kolonoskopiranih), 3,8 % od test pozitivnih osoba i 0,26 % od svih osoba u probiru (19). Stoga je potrebno napraviti organizacijske promjene u izvođenju Nacionalnog programa za karcinom debelog crijeva prema uključivanju liječnika obiteljske medicinice i patronažne sestre u program. Tako bi se omogućilo da liječnik obiteljske medicine koji je u neposrednom kontaktu sa svojom populacijom kontrolira predaju testova i vraćanje napravljenog uzorka.

#### ZAKLJUČAK

Ovo je samo mali uvod u veliku problematiku karcinoma debelog crijeva u našoj zemlji. Iako u Europi više od desetak zemalja provodi Program prevencije karcinoma debelog crijeva, Hrvatska je jedna od njih, ali rezultati u ovih osam godina nisu ni malo zadovoljavajući. Učestalost smrtnosti od karcinoma debelog crijeva je u porastu te je potreban smisleni, sustavni multidisciplinarni pristup tom problemu u koji će biti uključeni i obiteljski liječnici. I u ranom otkrivanju i u prevenciji karcinoma debelog crijeva potrebno je povezati javno-zdravstvene akcije s obiteljskom medicinom, patronažnim sestrama i specijalistima kliničarima. Tada bi odaziv bio neusporedivo veći, jer bi u provedbi i praćenju provedbe aktivno sudjelovala obiteljska medicina. Tada bi odaziv bio neusporedivo veći, jer bi nadzor nad izvođenjem preuzeila obiteljska medicina. Za tu aktivnost bogatstvo mreže i dostupnosti LOM nije iskorišteno na pravi način.

#### LITERATURA

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer incidence in five continents. Lyon: International Agency for Research on Cancer Vol. VIII. IARC Scientific Publications No. 155, 2002.
2. Berrino F, De Angelis R, Sant M i sur. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of the EUROCARE-4 study. Lancet Oncol 2007; 8: 773-83.
3. <http://www.europacolon.com/politicalactivities.php?Action=Politicalactivities>. Posjećeno 02.11.2015

4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis 2014. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2014.
5. <http://www.epaac.eu/news/351--policy-statement-on-multidisciplinary-cancer-care>.
6. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24; (1): CD001216 Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Haemoccult.
7. Bresalier RS. Malignant neoplasms of the large intestine. U: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, Eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2006,2759-810.
8. <http://mesotheliomachemotherapyguide.net/cancer-asbestos-mesothelioma/>. Posjećeno 11. 1. 2016.
9. Carraro PG, Segala M, Cesana BM, Tiberio G. Obstructing colonic cancer: failure and survival patterns over a ten years follow up after one-stage curative surgery. Dis Colon Rectum 2001; 44: 234-50.
10. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 5): 70-7.
11. Greene F, Page D, Fleming I, Fritz A. AJCC Cancer Staging Manual. New York: Springer-Verlag; 2002.
12. Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA, Morris AM, Jessurun J, Virnig BA. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population based study. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 219-25.
13. <http://hlpr.hr/rak/vijest/rak-debelog-crijeva>. Posjećeno 21.11.2015.
14. Vučelić B. Sprječavanje i rano otkrivanje kolorektalnog karcinoma. JAMA-Hr: 2003; 3: 327-8.
15. <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/colorectal-cancer-screening>. Posjećeno 21.11.2015.
16. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. Colorectal Cancer Screening. Am J Gastroenterol 2009; 104: 739-50.
17. Qaseem A, Snow V, Owens DK, Shekelle P. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods. Ann Intern Med 2010; 153: 194-9.
18. Goodwin JS, Singh A, Reddy N, Riall TS, Kuo YF. Overuse of screening colonoscopy in the Medicare population. Arch Intern Med 2011; 171: 1335-43.
19. Katičić M, Antoljak N, Kujundžić M i sur. Results of National Colorectal Cancer Screening Program in Croatia (2007-2011). World J Gastroenterol 2012; 18: 4300-7.

## SUMMARY

## PREVENTION AND EARLY DETECTION OF COLORECTAL CANCER

B. BERGMAN MARKOVIĆ

*University of Zagreb, School of Medicine, Andrija Štampar School of Public Health, Department of Family Medicine and Biserka Bergman Marković Family Medicine Office, Zagreb, Croatia*

Colorectal cancer is a global problem worldwide because of its very high prevalence and mortality. Therefore, prevention of colorectal cancer and its early diagnosis is of great importance. In Croatia, the National Program for Colorectal Cancer has been carried out since 2007; however, the rate of response was about 18 percent, depending on the region. Such a great public health and social and economic problem requires multidisciplinary approach in which family physicians have an important role. The well spread and developed network of primary health care and the availability of family physicians to each inhabitant have not been sufficiently exploited, especially for such preventive activities where family physicians could supervise program implementation.

**Key words:** colorectal cancer, family medicine, prevention of colon cancer

# DOPRINOS OBITELJSKE MEDICINE PREVENCICI I RANOM OTKRIVANJU RAKA DEBELOG CRIJEVA

## 40-GODIŠNJE ISKUSTVO OBITELJSKE MEDICINE DOMA ZDRAVLJA OSIJEK

ZDRAVKO EBLING

*Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Katedra obiteljske medicine,  
Dom zdravlja Osijek, Hrvatska*

U radu su sažeto prikazana 40-godišnja iskustva liječnika obiteljske medicine (LOM) Doma zdravlja Osijek na prevenciji i ranom otkrivanju raka debelog crijeva. Sustavni rad na prevenciji i ranom otkrivanju raka obuhvaća zdravstveno prosvjećivanje stanovništva, izobrazbu zdravstvenih profesionalaca, znanstvena istraživanja te doprinos u razvoju i implementaciji Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka. U suradnji Ministarstva zdravstva i Doma zdravlja (DZ) Osijek tiskano je 100.000 primjeraka brošura "Muškarci i rak" i "Žene i rak", a u 20.000 primjeraka, knjiga "Bolesti uzrokovane pušenjem". Analizom operiranih od raka debelog i završnog crijeva (engl. *ColoRectal Cancer - CRC*) na Kirurškom odjelu Opće bolnice u Osijeku u razdoblju od 1973. do 1984. godine utvrđeno je nisko 5- i 10-godišnje preživljjenje bolesnika. U istraživanju ranog otkrivanja CRC korištenjem testa okultnog fekalnog krvarenja (engl *Fecal Occult Blood Test - FOBT*) provedenom u Osijeku u razdoblju od 1980. do 1984. godine ukupno je obuhvaćen 11.431 ispitanik. Rezultati istraživanja potvrdili su FOBT kao prikladnu metodu za rano otkrivanje raka debelog crijeva zbog jednostavnosti primjene, prihvaćenosti od stanovništva i relativno niskih troškova metode. Sistematske preglede radi otkrivanja CRC primjenom FOBT treba provoditi planirano sistematski kod osoba s povećanim rizikom (kod starijih od 50 godina). U skladu sa rezultatima tog istraživanja 1993. godine objavljene su smjernice za suzbijanje raka u timovima primarne zaštite, posebice u obiteljskoj medicini. DZ Osijek odnosno Odjel obiteljske medicine podržao je izradu te sudjelovao u Nacionalnom programu prevencije i ranog otkrivanja raka debelog crijeva koji je za započeo 2007. godine. U Nacionalnom programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva zabilježen je odaziv na program po županijama do 37 %. Projekt „Model ranog otkrivanja raka integriran u praksi obiteljske medicine“, proveden u Osijeku, obuhvatio je ispitanike u rizičnim skupinama od 45 do 49 i od 75 do 84 godina te pokazao da su timovi LOM motivirani za uključivanje u Nacionalne programe ranog otkrivanja raka u Hrvatskoj. Iskustva obiteljske medicine u DZ Osijek u prevenciji i ranom otkrivanju CRC pokazuju da su obiteljski liječnici bili jedni od preteča aktivnosti koje su u konačnici dovele do uspostave Nacionalnog programa prevencije i ranog otkrivanja raka debelog crijeva u Hrvatskoj.

**Ključne riječi:** rak debelog crijeva, prevencija, rano otkrivanje, obiteljska medicina

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Zdravko Ebling, dr. med.  
Katedra obiteljske medicine  
Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku  
Dom zdravlja Osijek  
Jahorinska 7  
31 000 Osijek, Hrvatska  
E-pošta: zdravko.ebling@gmail.com

## UVOD

U Hrvatskoj je rak debelog i završnog crijeva (engl. *ColoRectal Cancer - CRC*) drugo po učestalosti sijelo raka u muškaraca (nakon raka pluća) i u žena (nakon raka dojke), te u ukupnoj incidenciji raka sudjeluje sa 14 % u muškaraca i 13 % u žena. Broj novih slučajeva

CRC povećao se od 1976. do 2013. sa 851 na 3070, a u tom je razdoblju stopa incidencije na 100.000 stanovnika porasla od 18,8 na 71,6. Broj umrlih od raka debelog crijeva u razdoblju od 1976. do 2014. porastao je od 566 na 2094, a stopa mortaliteta na 100.000 stanovnika sa 12,8 na 48,3.

Relativno 5-godišnje preživljenje od CRC u Hrvatskoj u razdoblju od 1994. do 1998. godine bilo je 49 % kod muškaraca i 50 % kod žena, dok je ukupno 5-godišnje preživljenje oboljelih od CRC u Sjedinjenim Američkim Državama u razdoblju od 1996. do 2003. godine iznosilo 64 %. Do naglog porasta raka debelog crijeva dolazi u osoba starijih od 60 godina (78,3 %), dok je u dobi do 50 godina svega 7,9 % oboljelih.

U Osječko-baranjskoj županiji CRC u razdoblju od 1988. do 2013. g. drugo je po učestalosti sijelo raka u muškaraca (nakon raka pluća) i u žena (nakon raka dojke), te u ukupnoj incidenciji raka sudjeluje sa 12,25 % u muškaraca i 11,8 % u žena. Broj novih slučajeva CRC povećao se od 1988. do 2013. sa 106 na 157, a stopa incidencije na 100.000 stanovnika porasla je od 28,9 na 51,5. Broj umrlih od CRC u razdoblju od 1988. do 2014. porastao je od 68 na 158, a stopa mortaliteta na 100.000 stanovnika sa 18,5 na 51,8 (1-3).

#### **DOPRINOS OBITELJSKE MEDICINE DOMA ZDRAVLJA OSIJEK PREVENCIJI I RANOM OTKRIVANJU RAKA DEBELOG CRIJEVA**

DZ Osijek osnovan je 1954. godine, a u razdoblju od 1972. do 1980. godine dolazi do značajnog kadrovskog jačanja obiteljske medicine. Na Odjelu opće/obiteljske u DZ Osijek u 1980. godini radilo je 66 liječnika, od toga 34 liječnika specijalista obiteljske medicine (SOM).

S obzirom na učestalost CRC Odjel obiteljske medicine DZ Osijek, kadrovska i stručno ojačan, obratio je u svom radu veću pozornost prevenciji i ranom otkrivanju CRC.

Voditelj Odjela obiteljske medicine od 1974. godine, dr. Zdravko Ebling, specijalist obiteljske medicine proveo je istraživanje u koje su bili uključeni liječnici obiteljske medicine Odjela obiteljske medicine sa svrhom ocjene mogućnosti poboljšanja preventivnih aktivnosti na ranom otkrivanju raka (probira) CRC na području djelovanja obiteljske medicine DZ Osijek, procjene potrebnih sredstava za ospozljavanje kadrova, opremu, te mogućnosti primjene tih mjeru u redovnom radu obiteljske medicine. Odjel obiteljske medicine DZ Osijek je u suradnji sa Zavodom za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije (ZJZOBŽ), Gradskom ligom protiv raka Osijek (Liga Osijek), međijima javnog priopćavanja i drugim humanitarnim organizacijama grada znatno unaprijedio aktivnosti na prevenciji i ranom otkrivanju CRC.

#### **DOPRINOS PREVENCIJI RAKA DEBELOG CRIJEVA NA PODRUČJU OSJEČKO-BARANJSKE ŽUPANIJE**

Za provođenje zdravstvenog odgoja u suradnji s Ligom protiv raka Osijek i Zavodom za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije izdane su brojne publikacije, pamtljice i audiovizualni materijali. Obiteljski liječnici DZ Osijek aktivno sudjeluju u zdravstvenom odgoju učenika osnovnih i srednjih škola i građana, te usko surađuju sa sredstvima javnog priopćavanja.

U preventivnim aktivnostima naglasak je stavljen na kontrolu pušenja, pravilnu prehranu, tjelesnu aktivnost, izbjegavanje prekomjerne tjelesne težine, umjereniju konzumaciju alkohola, smanjenje izloženosti karcinogenima na radu i u okolišu, izbjegavanje izlaganja suncu i zdravstveni odgoj u odnosu na spolne i reproduktivne čimbenike povezane s rakom. Potreba ranog prepoznavanja znakova suspektnih na malignu bolest i na pravodobno javljanje liječniku također je bitna sastavnica preventivnog djelovanja.

U suradnji Obiteljske medicine DZ Osijek s Ministarstvom zdravstva i socijalne skrbi i Hrvatske lige protiv raka izdano je 100.000 primjeraka publikacija "Muškarci i rak" i "Žene i rak", a u 20.000 primjeraka knjiga "Bolesti uzrokovane pušenjem" (4).

#### **DOPRINOS RANOM OTKRIVANJU RAKA DEBELOG CRIJEVA**

##### *a) Preživljenje operiranih od raka debelog crijeva*

Značajne pokazatelje o uspješnosti ranog otkrivanja raka debelog crijeva daje nam analiza o preživljavanju operiranih od raka debelog crijeva u određenom vremenskom razdoblju. Analizirali smo preživljavanje 327 bolesnika (155 muškaraca i 172 žene) s rakom debelog crijeva operiranih na Kirurškom odjelu Opće bolnice u Osijeku u razdoblju od 1973. do 1984. godine.

Od 327 operiranih bolesnika jednu godinu preživjela su 164 oboljela (50,15 %), 3-godišnje preživljenje zabilježeno je u 69 oboljelih (31,4 %), 5-godišnje u 46 oboljelih (25,5 %), a 10-godišnje u 5 oboljelih (14,5 %). Zabilježeno 5-godišnje preživljenje operiranih od CRC u općini Osijek u samo 25,5% slučajeva u usporedbi s drugim zemljama je nisko.

Visoka zastupljenost CRC u području rektuma i sigme ukazuje na potrebu redovite primjene proktosigmoidoskopskih pregleda u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (5).

b) *Istraživanje ranog otkrivanje raka debelog crijeva testiranjem okultnog fekalnog krvarenja*

U općini Osijek terenskim ispitivanjem u rizičnoj populaciji željeli smo ocijeniti stupanj motiviranosti populacije za ranu detekciju CRC korištenjem FOBT, ocijeniti primjenjivost i osjetljivost metode, analizirati materijalne izdatke kao i mogućnost primjene FOBT u redovnom radu zdravstvene službe.

U studiji o prikladnosti FOBT u ranom otkrivanju raka u Osijeku u razdoblju od 1980. do 1984. godine obuhvaćen je ukupno 11.431 ispitanik. Do završetka cjelokupnog ispitivanja (30. VI. 1984. godine) na daljnju obradu testove je, od ukupno 11.431 ispitanika, vratilo 9.282 ispitanika (81,2 %). Pozitivni test na okultno fekalno krvarenje utvrđen je kod 83 (1,09 %) ispitanika starijih od 40 godina i 9 (0,53 %) ispitanika mlađih od 40 godina. Dalnjom obradom pozitivnih ispitanika rizične skupine otkriveno je 13 karcinoma debelog crijeva.

Rezultati istraživanja potvrdili su uporabu FOBT kao prikladnu metodu za rano otkrivanje CRC zbog jednostavnosti primjene, prihvaćenosti od stanovništva i relativno niskih troškova metode u usporedbi s troškovima za liječenje bolesnika sa CRC. U razdoblju do izrade Nacionalnog programa osobama koje su individualno iskazale potrebu FOBT omogućena je FOBT koje su donirale Liga Osijek i privredne organizacije (6,7).

### **ONKOLOŠKA EDUKACIJA TIMOVA OBITELJSKE MEDICINE**

*Knjiga Rak debelog crijeva - Iskustvo osječkog programa zaštite*

Na temelju rezultata rada i iskustava u suzbijanju raka u neposrednoj praksi Jugoslavenska (danas Hrvatska) akademija znanosti i umjetnosti - radovi Zavoda za znanstveni rad u Osijeku 1990. godine - tiskala je knjigu autora Zdravka Eblinga, Nijaza Hadžića i Željka Jakšića pod naslovom „Rak debelog crijeva - Iskustvo osječkog programa zaštite“ u kojoj su izloženi rezultati osječkog programa zaštite od raka debelog crijeva na području osječke regije.

U knjizi je prikazan program koji primjenjuje elemente primarne, sekundarne i tercijske prevencije. Težište programa je na zdravstveno odgojnim mjerama usmjerenim na promjene u načinu života i prepoznavanje ranih simptoma bolesti. Sistematske preglede sa svrhom otkrivanja raka primjenom FOBT treba provoditi kao dodatnu pretragu kod određenih rizičnih

stanja (gastrointestinalnih simptoma) i planirano kod osoba s povećanim rizikom (starijih od 50 godina). Program zaštite treba biti uklopljen u zdravstvenu politiku zajednice s jasnim ciljevima uz realistične i racionalne provedbene planove (8).

*Tečaj Problematika raka u primarnoj zdravstvenoj zaštiti*

Porast incidencije i mortaliteta od raka debelog crijeva u Hrvatskoj potaknuli su DZ Osijek i Školu narodnog zdravlja "A. Štampar" da pokrenu program poslijediplomskog tečaja I. kategorije s ciljem izobrazbe LOM-ova o prevenciji i kontroli te bolesti pod nazivom „Problematika raka u primarnoj zdravstvenoj zaštiti“, koji je održan u Osijeku, u još uvijek ratnim uvjetima, 1993. godine.

U okviru tečaja napisan je priručnik Medicinskog fakulteta u Zagrebu "Problematika raka u primarnoj zdravstvenoj zaštiti", u kojem se posebno ističe poglavje „Prilozi za planiranje i provođenje programa suzbijanja raka u timovima primarne zaštite, posebice u obiteljskoj medicini“ napisano na 63 stranice, u kojima su dane opsežne praktičke upute i iskustva važna za planiranje i provođenje programa na suzbijanju raka u timovima obiteljske medicine. Predložene mjere zaštite temeljile su se na najnovijim preporukama Američke neovisne skupine stručnjaka iz prevencije i medicine temeljene na znanstvenim dokazima (engl US Preventive Task Force), Američkog udruženja za rak (engl American Cancer Society) i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, a ugrađena su i iskustva provođenja programa suzbijanja raka na području DZ Osijek (9).

*Tečaj Rano otkrivanje raka debelog crijeva integrirano u praksi obiteljske medicine*

Tečaj je organiziran je s ciljem dodatne edukacije liječnika obiteljske medicine za rano otkrivanje CRC uporabom FOBT. Teorijski i praktički detaljno je obrađeno korištenje FOBT kao metode probira u rizičnoj i visokorizičnoj populaciji. Liječnici obiteljske medicine upoznati su s načinom primjene te metode u neposrednoj praksi i svladali su vještino očitavanja pozitivnih nalaza FOBT. Poslije provjere znanja i vještina polaznici su dobili potvrdu o sposobljenosti za sudjelovanje u programu ranog otkrivanja raka.

*Tečaj Onkološka edukacija liječnika obiteljske medicine*

Doprinos suzbijanju raka na osječkom području dao je i poslijediplomski tečaj I. kategorije „Onkološka edukacija liječnika obiteljske medicine“ održan u Osijeku u organizaciji Doma zdravlja Osijek, Zaklade Onkologija - Osječko-baranjske županije i Medicinskog fakulteta u Osijeku 2011. godine. Liječnici obiteljske

medicine, polaznici Tečaja, stekli su nova znanja i vještine neophodne za rad u neposrednoj praksi LOM. Uz tečaj je tiskan priručnik na 85 stranica (10).

Uz to, Katedra obiteljske medicine Medicinskog fakulteta Osijek od 2001. godine na poslijediplomskom studiju organizirala je kolegij „Mjere zdravstvene zaštite u suzbijanju raka debelog crijeva“.

#### *Drugi onkološki tečajevi*

Obiteljska medicina Doma zdravlja održavala je tečajeve „Tretman i komunikacija s palijativnim bolesnikom“ 1998. g. i tečaj „Poboljšanje kvalitete života kroničnih bolesnika primjenom novih znanja i postupaka u kućnom liječenju“ 2001. g. Nastojanja za unaprjeđenje palijativne zaštite ostvaruju se i otvaranjem Odjela za palijativnu skrb DZ Osijek, koji djeluje od 1. 4. 2011. godine, a vodi ga dr. Branka Kandić-Splavski, specijalist opće medicine.

#### **SURADNJA S GRADSKOM LIGOM PROTIV RAKA GRADA OSIJEKA**

Gradska liga protiv raka Osijek osnovana je 1996. godine i već 50 godina okuplja brojne građane volontere, zdravstvene djelatnike, stručne i društvene institucije i udruge građane u programima koji potpomažu aktivnosti zdravstvene službe u zaštiti stanovništva od malignih bolesti, kao i na potpori neposrednom rješavanju onkoloških problema oboljelih pojedinaca. Radi poboljšanja kvalitete života i bržeg medicinskog i profesionalnog osposobljavanja oboljelih Liga Osijek osnovala je dva kluba „Stoma klub“ operiranih od raka probavnih organa 1993. g. i „Mamae klub“ žena operiranih od raka dojke 1994. godine. Od 2000. godine ti klubovi djeluju kao samostalne udruge (11).

#### **DOPRINOS IZRADI PRIJEDLOGA NACIONALNOG PROGRAMA RANOG OTKRIVANJA RAKA U HRVATSKOJ**

Dugogodišnja iskustva DZ Osijek i ukazivanja na potrebu izrade nacionalnih programa prevencije i ranog otkrivanja raka za najučestalije lokalizacije obiteljski liječnici DZ Osijek prikazali su na 3. simpoziju Hrvatske udružbe obiteljske medicine posvećenom borbi protiv malignih bolesti u obitelji održanom u Bjelovaru 1996. godine, na kongresima Hrvatskog onkološkog društva 2001. i 2004. godine, na Danima primarne zdravstvene zaštite u Labinu 2003. godine, na 13. kongresu Hrvatske udružbe obiteljske medicine 2006. godine, te na kongresima Unije za internacionalnu

kontrolu raka (engl. *Union for International Cancer Control -UICC*) održanim u New Delhiju, Rio de Janeirou, Washingtonu, Genevi i dr. (12-18).

Potrebu izrade Nacionalnog programa prevencije i ranog otkrivanja raka u Hrvatskoj podržali su Hrvatska udružba obiteljske medicine, Hrvatsko društvo obiteljskih doktora, Koordinacija hrvatske obiteljske medicine i Hrvatsko društvo nastavnika obiteljske medicine.

Na potrebu izrade Nacionalnog programa prevencije i ranog otkrivanja raka ukazuju i Hrvatsko onkološko društvo i Hrvatsko gastroenterološko društvo.

Nacionalno zdravstveno vijeće (NZV) je 2003 odlučilo podržati izradu Prijedloga nacionalnog programa prevencije i ranog otkrivanja raka u Hrvatskoj. Važnost takve odluke vidi se i po tome što je koncem iste godine i Vijeće Europe u Smjernicama za rano otkrivanje raka debelog crijeva preporučilo članicama Europske unije primjenu FOBT (19).

#### **PRIJEDLOG NACIONALNOG PROGRAMA PREVENCIJE I RANO OTKRIVANJA RAKA U HRVATSKOJ**

Na temelju usvojenog prijedloga NZV-a Ministarstvo zdravstva osnovalo je Povjerenstvo za onkologiju od 12 članova, imenovalo je prof. dr. Mirku Šamiju za predsjednika Povjerenstva, te od Povjerenstva zatražilo izradu Prijedloga nacionalnog programa prevencije i ranog otkrivanja raka, koji će se temeljiti na najnovijim znanstvenim spoznajama s jasnim ciljevima i realističkim i racionalnim provedbenim programima.

Za izradu prijedloga nacionalnog programa osnovane su radne grupe s voditeljima: Marija Strnad (dojka), Zdravko Ebling (debelo crijevo), Ariana Znaor (vrat maternice) i Luka Kovačić (prostata).

„Prijedlog Nacionalnog programa prevencije i ranog otkrivanja raka u Hrvatskoj“ u izdanju Hrvatskog onkološkog društva publiciran je 2006. godine na hrvatskom jeziku u 5.000 primjeraka, a na engleskom jeziku po naslovom „*How to prevent and detect cancer early? Draft National Program*“ 2007. godine u 1.000 primjeraka (20).

Uz novo poglavje „Uloga liječnika obiteljske medicine u provedbi Nacionalnog programa prevencije i ranog otkrivanja raka“ autora Milice Katić, Brune Mazzija, i Dragutina Petrica prijedlog je publiciran 2007. g. pod nazivom „Kako sprječiti i rano otkriti rak?“ u izdanju Hrvatskog onkološkog društva u 50.000 tisuća pri-

mjeraka i distribuiran građanima preko svih domova zdravlja. Autori tog poglavlja navode da su u programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva liječnici obiteljske medicine sa svojim timom i patronažnom službom u mogućnosti organizirati pozivanje i registraciju osoba za probir, voditi evidenciju o izvršenom probиру, očitavati testove, ispitanike pozitivne na okultnu krv u stolici prema protokolu upućivati na daljnju obradu, voditi evidenciju i o tome obavještavaju županijski zavod za javno zdravstvo.

Urednici i koautori sva tri izdanja bili su prof. dr. Mirko Šamija, prof. dr. Marija Strnad i prof. dr. Zdravko Ebling.

Nacionalni programi probira raka usvojeni su odlukom Vlade. 2006. g. usvojen je Program za rano otkrivanje raka dojke, krajem 2007. Program za rano otkrivanje raka debelog crijeva, a 2010. Program za rano otkrivanje raka vrata maternice. Odluke vlade u skladu su s preporukama Europske komisije iz 2003. g. i strategijom zdravstva 2006.-2011. (21-23).

Ciljevi nacionalnih programa ranog otkrivanja raka su: smanjiti smrtnost populacije koja se odazvala na programe probira, sniziti stopu smrtnosti u predviđenom vremenu, povećati udio osoba s točno dijagnosti- ciranom bolesti u ranjem stadiju, smanjiti učestalost komplikacija, spriječiti ili smanjiti učestalost povratka bolesti ili metastaza, poboljšati kvalitetu života osoba koje su bile u programu probira, poboljšati cijelokupni sustav svih uključenih u provedbu (kontrola i unaprjeđenje kvalitete) te ukazati na moguća mjesta za poboljšanje cijelokupne skrbi.

Ciljna skupina koja se obuhvaća programom ranog otkrivanja raka debelog crijeva su muškarci i žene u dobi od 50 do 74 godine s obuhvatom od najmanje 60 %. Test za probir: testiranje okultnog fekalnog krvarenja (FOBT) ili imunokemijski test (FIT) jednom godišnje (ili eventualno svake druge godine, odnosno najmanje svake treće godine), kod pozitivnih ispitanika na okultno fekalno krvarenje obaviti kolonoskopiju kako bi se utvrdio uzrok okultnog krvarenja i mogući karcinom debelog crijeva (s istodobnom endoskopskom terapijom - polipektomijom, ako je ona potrebna).

## REZULTATI NACIONALNOG PROGRAMA RANO OTKRIVANJA RAKA DEBELOG CRIJEVA U HRVATSKOJ

Prema podatcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo do svibnja 2015. godine u Hrvatskoj je u Programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva na kućne

adrese po županijama, prema popisu stanovništva, upućeno 1.049.243 prvih obavijesnih poziva.

Do kraja kolovoza 2015. pristanak za uključenje u rano otkivanje dalo je 200.367 osoba (19 %), no ovo je preliminarni podatak, jer je ciklus još u tijeku. Od ukupno 181.865 osoba kojima su poslani kompleti testova, 152.389 ih je poslalo ispravno nanesen uzorak koji je analiziran u zavodima za javno zdravstvo. Uku-pni odaziv na program ranog otkivanja raka debelog crijeva po županijama zabilježen je do 37 %. Pozitivni test na okultnu krv u stolici utvrđen je u 3 % slučajeva, a kolonoskopskim pregledima otkriveno je i potvrđeno 168 CRC i 1.229 polipa.

Na području Osječko-baranjske županije odaziv na program zabilježen je do 23,6 %, a do sada je otkriveno 17 karcinoma i 137 polipa.

## PROJEKT „MODEL RANO OTKRIVANJA RAKA INTEGRIRAN U PRAKSU OBTELJSKE MEDICINE“

Nacionalni programi ranog otkrivanja CRC započeo je 2007. godine, u koji timovi LOM-ova nisu bili izravno uključeni. Stoga je u DZ-u Osijek od 2007. do 2010. godine provedeno istraživanje s ciljem ocjene mogućnosti povećanja obuhvata rizičnih osoba metodama probira i primjenjivosti integriranog modela ranog otkrivanja raka dojke i debelog crijeva temeljenog na modelu aktivnog i sustavnog rada LOM-ova, uzimajući u obzir mišljenje populacije i stavove liječnika. Uključenje u projekt prihvatilo je 23 LOM s područja Osječko baranjske županije, koji su pozivali i poticali osobe na odaziv na nacionalne programe (za rak dojke žene u dobi od 50 do 69 godina, za rak debelog crijeva osobe u dobi od 50. do 74. godine).

Posebno su pozivali i žene i muškarce u dobi 45-49 g. i 75-79 g. na rano otkrivanje raka debelog crijeva (dakle one koji nisu bili obuhvaćeni nacionalnim programom). Zabilježeni odaziv od 38 % do 72 % u tim dobnim skupinama viši je nego što je zabilježen u Nacionalnom programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva na našem području.

Rezultati istraživanja pokazali su da su timovi LOM motivirani za neposredno uključivanje u provedbu nacionalnih programa ranog otkrivanja raka u Hrvatskoj.

Istraživanja provedena u projektu bila su osnovica za izradu dvije doktorske disertacije (24-26).

## RASPRAVA

Istraživanja o preživljavanju i kretanju mortaliteta od CRC u Evropi pokazala su da je u razdoblju od 1989. do 2011. g. zbog višegodišnje primjene probira i ranijeg postavljanja dijagnoze CRC došlo do pada mortaliteta zbog CRC za 25 % kod muškaraca i 30 % kod žena u više zemalja sjeverne i zapadne Europe, te povećanja ukupne stope 5-godišnjeg preživljjenja u gotovo svim zemljama Europe, u razdoblju 2005.-2007. g. na 57,6 %.

Procjenjuje se da određenu ulogu ima socioekonomski status, način života i biologija tumora (27-29).

U Hrvatskoj je u razdoblju od 1989. do 2011. g. došlo do blagog porasta mortaliteta od CRC za 2,3 % za muškarce i 0,8 % za žene, ali i do povećanja stope 5-godišnjeg preživljjenja raka kolona na 52 % u razdoblju 2005.-2009. g., a za rak rektuma zabilježen je porast preživljjenja na 48,2 %. Linearni trend porasta mortaliteta zbog CRC u razdoblju od 2004. do 2014. g. u Osječko baranjskoj županiji niži je od porasta u pretodnim razdobljima. To ukazuje na pozitivna kretanja suzbijanja raka na našem području (30).

Rezultati odaziva u našem Nacionalnom programu ranog otkrivanja raka FOBT-om (do 37 %), a u našoj županiji do 23,6 %, usporedivo su s rezultatima za populacijski probir u drugim zemljama Europe. Naime, u odaziv u europskim zemljama pokazuju različite rezultate prema duljini provedbe kao i u udjelu obuhvaćene populacije, npr. odaziv sa 25,8 % u Češkoj, 37 % u Mađarskoj, 31 % u Francuskoj, 45 % u Italiji, a najviši odaziv je u Finskoj sa 71 % (28,29,31)

Tijekom proteklih tri godine na unaprjeđenju nacionalnih programa u Hrvatskoj provode se brojne vrlo uspješne aktivnosti Ministarstva zdravljia povezane s edukacijom stanovništva o važnosti probira, još ove godine se očekuje mogućnost direktnog unosa motiviranja ciljne populacije putem programa za patronažne sestre, kao i aktivno uključenje svih LOM-ova koji će poziv neodazvanima na prvi poziv ili onih koji su upućeni na kolonoskopiju, moći zabilježiti preko CEZIH-a.

Poseban doprinos daje i Ministarstvo zdravljia organiziranjem konferencija o nacionalnim programima na razini županija i gradova, gdje se ističe značenje programa i naglašava važnost uključivanja LOM-ova u programe. Predstavnici udrug LOM na konferencijama su izrazili aktivnu podršku uključenja LOM u programe.

Početkom 2007. g. nacionalni populacijski programi probira bili su na početku provedbe u pet država: u Finskoj, Francuskoj, Italiji, Poljskoj i Velikoj Britaniji, a u sedam država provode se ne-populacijski progra-

mi: u Austriji, Bugarskoj, Češkoj, Njemačkoj, Latviji i Slovačkoj. U pet država planiraju se ili se provode probne studije za nacionalne populacijske programe probira: u Mađarskoj, Cipru, Portugalu, Rumunjskoj i Sloveniji. U međuvremenu je deset država članica ustanovilo ili unaprijedilo status svojih programa probira na CRC (Češka, Francuska, Irska, Litva, Portugal, Republika Slovačka, Slovenija, Španjolska, Švedska i Velika Britanija). Kao metodu probira Europska unija preporučuje test fekalnog okultnog krvarenja za populacijske programe probira (Vijeće Europske unije, 2003.).

Nacionalni programi probira koji se provode u Hrvatskoj obuhvaćaju ukupno stanovništvo u rizičnoj dobi, a troškove probira snosi Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Hrvatska se kao šesta članica EU pri-družila zemljama u kojima se provodi populacijski probir.

Rezultati istraživanja u našem projektu „Model ranog otkrivanja raka integriran u praksi obiteljske medicine“ pokazali su da su timovi LOM motivirani za neposredno uključivanje u provedbu nacionalnih programa ranog otkrivanja raka u Hrvatskoj.

U europskim smjernicama za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka debelog crijeva iz 2010. g. preporuča se uključenje LOM u proces prenošenja informacija ljudima pozvanima u probir. Naime, uključivanje liječnika obiteljske medicine može biti vrlo učinkovito u unaprjeđenju pridržavanja uputa probira, što je potvrđeno u više istraživanja u zemljama EU (32-34).

## ZAKLJUČAK

Doprinos obiteljske medicine prevenciji i ranom otkrivanju CRC na području DZ Osijek potvrđen je brojnim znanstvenim istraživanjima, organiziranjem izobrazbe zdravstvenih profesionalaca te javnozdravstvenim djelovanjem u svrhu zdravstvene izobrazbe stanovništva. Istraživanje ranog otkrivanja CRC uporabom FOBT potvrdili su primjenjivost FOBT kao prikladnu metodu za rano otkrivanje raka debelog crijeva zbog jednostavnosti primjene, prihvaćenosti od stanovništva i relativno niskih troškova u usporedbi s troškovima za operacijsko liječenje.

Temeljem rezultata istraživanja objavljene su i objavljene 1993. godine Smjernice za suzbijanje raka u timovima primarne zaštite, posebice u obiteljskoj medicini.

Stečena nova znanja i iskustva na unaprjeđenju prevencije i ranom otkrivanju raka tijekom 30 godina

primjene opravdavala su podršku DZ Osijek za izradu Nacionalnog programa prevencije i ranog otkrivanja raka u Hrvatskoj.

Obiteljska medicina DZ Osijek sudjelovala je u izradi Nacionalnog programa prevencije i ranog otkrivanja raka u Hrvatskoj. Odaziv Nacionalnom programu ranog otkrivanja CRC na području DZ Osijek usporediv je s odazivom u više zemalja Europe. Iskustva pokazuju da stanovništvo i timovi obiteljske medicine i primarne zdravstvene zaštite DZ Osijek podržavaju mjere prevencije i ranog otkrivanja CRC.

Za unaprjeđenje Nacionalnog programa ranog otkrivanja CRC potrebno je i dalje jačati aktivnosti kojima će se stanovništvo motivirati za probir, posebno intenziviranjem medijske kampanje na svim razinama i aktivnim uključivanjem LOM i patronažnih sestara u njegovo provođenje.

## LITERATURA

1. Incidencija raka u Hrvatskoj. Registr za rak. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2015, Bilten 1-38.
2. Šekerija M., Marković T. Epidemiology of colorectal cancer in Croatia and worldwide. *Med Sci* 2015; 41 : 89-95.
3. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2015, 259-60.
4. Ebling Z, Eljuga D. Bolesti uzrokovanе pušenjem. Zagreb: Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, Hrvatska liga protiv raka, 1998.
5. Ebling Z, Hadžić N, Strnad M, Kolevska-Kaniški T, Kratković A. A Fifteen-year Survival in Surgically Treated Patients with Colorectal Carcinoma. *Croat J Gastroenterol Hepatol* 1993; 2-4.
6. Ebling Z, Hadžić N. Uloga i prikladnost testiranja okltnog fekalnog krvarenja u programu zaštite od kolorektalnog karcinoma. *Lijec Vjesn* 1989; 111: 432-6.
7. Ebling Z. Hemoccult test sensitivity and specificity. *Acta Med Croatica* 2001; 55 (Supl.4): 13-87.
8. Ebling Z, Hadžić N, Jakšić Ž. Rak debelog crijeva - iskušto osječkog programa zaštite. Osijek: Jugoslavenska akademija znanosti i umjetnosti, Radovi zavoda za znanstveni rad u Osijeku; Osijek, 1990.
9. Ebling Z, Budak A. Problematika raka u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. *Priročnik*. Zagreb: Medicinski fakultet Zagreb, 1993.
10. Gmajnić R, Kraljik N, Ebling B. Najčešći onkološki problemi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. U : Šamija M, Dobrića-Dintinjana R, Gmajnić R. ur. Onkološka edukacija liječnika obiteljske medicine. Osijek: Zaklada onkologija-osječko-bačarska jedinica, 2011, 8-17.
11. Kušen D, Ebling Z. Gradska liga protiv raka Osijek-40 godina. Osijek: Gradska liga protiv raka Osijek, 2008.
12. Ebling Z, Šamija M, Kovačić L, Strnad M, Šerić V, Znaor A. Prijedlog nacionalnog programa prevencije i ranog otkrivanja raka. U: Materljan E, ur. *Zbornik radova Dana primarne zdravstvene zaštite*. Labin: Dom zdravlja Labin, 2003, 72-90.
13. Ebling Z, Jakšić Ž, Santo T i sur. New Knowledge as a Stimulus for Action. Proceedings of the XVI. international cancer congress-plenary and special lectures. New Delhi: Menduzzi editore, Bologna; 1994, 2953-6.
14. Ebling Z, Strnad M. Otkrivanje raka debelog crijeva te-stiranjem okltnne krvi u stolici- naše mogućnosti i ograničenja. U: Lončar J. *Zbornik radova III. simpozija obiteljske medicine posvećen borbi protiv malignih bolesti u obitelji* Hrvatske udružbe obiteljske medicine. Bjelovar: Hrvatska udružba obiteljske medicine; 1996, 184-94.
15. Šamija M, Strnad M, Ebling Z. Prijedlog nacionalnog programa prevencije i ranog otkrivanja raka. U : Šamija M, Solarić M, ur. *Zbornik radova 2. kongresa Hrvatskog onkološkog društva*. Opatija: Hrvatsko onkološko društvo HLZ, 2004, 35-7.
16. Ebling B, Kovačić L, Ebling Z. i sur. Present state and possibilities for improvement of cancer prevention and early detection in the Osijek Baranya county. *Coll Antropol* 2005; 29 : 169-78.
17. Ebling Z, Majnaric LJ, Gmajnić R, Ebling B. Towards Cancer Prevention in Croatia - Program of the City of Osijek League against Cancer. Proceedings of the UICC World Cancer Congress, Washington: Medimond S.r.i. Bologna; 2006, 179-84.
18. Ebling Z, Kovačić L, Strnad M, Šerić V i sur. Sadašnje stanje i mogućnosti napretka prevencije i ranog otkrivanja raka. U: Šamija M, Juretić A, ur. *Zbornik radova 1. kongresa Hrvatskog onkološkog društva*. Zagreb: Hrvatsko onkološko društvo HLZ, 2001, 4-11.
19. Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). The Council of the European Union. Brussels, 2003.
20. Ebling Z, Katić M, Marušić M i sur. Prijedlog programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva. U: Šamija M, Strnad M, Ebling Z, ur. Kako spriječiti i rano otkriti rak. Zagreb: Hrvatsko onkološko društvo, Medicinska naklada, 2007, 58-77.
21. Šamija M, Strnad M, Ebling Z, ur. How prevent and detect cancer early? Draft national program. Zagreb: Croatian Oncological Society, Medicinska naklada; 2006.
22. Šamija M, Strnad M, Ebling Z, ur. Kako spriječiti i rano otkriti rak? Zagreb: Hrvatsko onkološko društvo, Medicinska naklada, 2007.
23. Katić M, Mazzi B, Petric D. Uloga liječnika obiteljske medicine u provedbi Nacionalnog programa prevencije i ranog otkrivanja raka. U: Šamija M, Strnad M, Ebling Z, ur. Kako spriječiti i rano otkriti rak? Zagreb: Hrvatsko onkološko društvo, Medicinska naklada; 2007, 77-82.
24. Ebling Z, Gmajnić R, Majnarić Lj i sur. Rano otkrivanje raka debelog crijeva integrirano u praksi obiteljske medicine. *Medix* 2009; 82: 78-84.
25. Pribić S. Uloga specijalista obiteljske medicine u pre-

venciji karcinoma dojke i karcinoma debelog crijeva (disertacija). Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek, 2010.

26. Ebliing B. Utjecaj antropometrijskih i psihosocijalnih čimbenika na pojavnost i značajke funkcijskih poremećaja probavnog sustava. (disetacija). Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2012.

27. Ouakrim DA, Pizot C, Boniol M i sur. Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the WHO mortality database. BMJ 2015; 351: h4970.

28. Allemani C, Weir H K, Carreira H, Harewood R, Spika D and the CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Lancet 2015; 385: 977-1010.

29. Zavoral M, Suchanek S, Majek O i sur. Colorectal cancer screening: 20 years of development and recent progress. World Gastroenterol 2014; 20: 3825-34.

30. Katičić M, Antoljak N, Kujundžić M i sur. Results of National Colorectal Cancer Screening Program in Croatia (2007-2011). World J Gastroenterol 2012; 18: 4300-07.

31. Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer N. Screening and Diagnosis First Edition. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010, 11-12.

32. Trtica LM, Strnad M, Gmajnić R i sur. Efforts in fighting against cancer in Croatia have to be focused on the primary health care. Coll Antropol 2008; 32: 709-24.

33. Brawarsky P, Brooks DR, Mucci LA, Wood PA. Effect of physician recommendation and patient adherence on rates of colorectal cancer testing. Cancer Detect Prev 2004; 28: 260-8.

34. Samardžić Ilić V, Bantnožić-Varga M, Gmajnić R i sur. Rano otkrivanje raka debelog crijeva integrirano u praksu obiteljske medicine. U : Šamija M, ur. Zbornik radova 6. kongresa Hrvatskog onkološkog društva. Dubrovnik: Hrvatsko onkološko društvo HLZ, 2012, 95-6.

## SUMMARY

### CONTRIBUTION OF FAMILY MEDICINE TO COLORECTAL CANCER PREVENTION AND EARLY DETECTION; FORTY-YEAR EXPERIENCE OF FAMILY MEDICINE DEPARTMENT, OSIJEK HEALTH CENTER

Z. EBLING

Josip Juraj Strossmayer University, Osijek School of Medicine, Department of Family Medicine,  
Osijek Health Center, Osijek, Croatia

The paper gives a short presentation of 40 years of experience of Osijek Health Center family physicians in colorectal cancer (CRC) prevention and early detection. Systematic work in the prevention and early detection of cancer includes raising public awareness and knowledge of healthcare issues, educating health professionals, conducting scientific research and contributing to the development and implementation of the National Program for Early Detection of Cancer. Cooperation of the Ministry of Health and Osijek Health Center resulted in issuing brochures entitled *Men and Cancer and Women and Cancer* in 100,000 copies, and later 20,000 copies of a book entitled *Smoking Induced Diseases*. Analysis of patients undergoing surgery for CRC at Department of Surgery, Osijek General Hospital during the 1973-1984 period showed a low 5-year and 10-year survival rate. A study of early CRC detection by using fecal occult blood test (FOBT), conducted in Osijek between 1980 and 1984, included 11,431 subjects. Results of the study confirmed FOBT to be an acceptable and reliable method for early CRC detection because of its simple use, general level of acceptance by the population and relatively low cost. Physical examinations aimed at detecting CRC by using FOBT were to be implemented in a planned, systematic manner in high-risk persons (those older than 50). Based on the results of this study, guidelines on cancer control were published in 1993 by teams of primary care physicians, especially family physicians. The Osijek Health Center, specifically its Family Medicine Department, participated in the development and implementation of the National Program for Colorectal Cancer Prevention and Early Detection, which started in 2007. Response to the National Program for Early Detection of Colorectal Cancer in individual counties was under 37%. A project called Early Cancer Detection Model Integrated in Family Medicine Practice, which was implemented in Osijek and included subjects from the 45-49 and 75-84 age groups at risk, revealed that teams of family physicians were motivated to join the national programs for early detection of cancer in Croatia. Experiences of the Osijek Health Center Family Medicine Department in the prevention and early detection of CRC indicated that family physicians were pioneers in activities that had ultimately led to the establishment of a National Program for Colorectal Cancer Prevention and Early Detection in Croatia.

**Key words:** colorectal cancer, prevention, early detection, family medicine

# TRANZIJENTNA ELASTOGRAFIJA - BUDUĆNOST DIJAGNOSTIKE OŠTEĆENJA JETRE ILI SAMO POKUŠAJ?

TINA ZAVIDIĆ i ĐINO LOVRINIĆ<sup>1</sup>

*Istarski domovi zdravlja i <sup>1</sup>Specijalistička ordinacija opće medicine, Pazin, Hrvatska*

Sveobuhvatna skrb koju svaki liječnik obiteljske medicine pruža svojim pacijentima uključuje i poznavanje raznih metoda dijagnosticiranja. Sve češće su u dijagnozama prisutne sumnje na različita oštećenja jetre koja treba najprije točno dijagnosticirati, a zatim liječiti i pratiti. Konične bolesti jetre nalaze se među prvih deset uzroka smrti u razvijenom svijetu, te su jedan od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu. U Hrvatskoj fibroza i ciroza su na desetom mjestu među uzrocima smrti u 2013. g. sa 1,95 % od svih umrlih, osobito među muškarcima sa 3,11 %. Stupanj jetrene fibroze nam na najizravniji i najbolji način ukazuje na težinu oštećenja jetre, a uznapredovalost fibroze jetre na prognozu bolesti. Cilj ovog rada je prikazati osnovne karakteristike tranzijentne elastografije (TE), prikazati prednosti i nedostatke, dijagnostičku preciznost metode kao i primjenu u kliničkoj praksi. TE se zasad može koristiti kao dijagnostička metoda za isključivanje ciroze i može pomoći za utvrđivanje teške fibroze kod bolesnika s alkoholnom jetrenom bolešću. Primjenom kombinacija dviju neinvazivnih metoda moguće je s većom pouzdanosti procijeniti stadij fibroze ( $F \geq 2$ ) i time izbjegći do tri četvrtine biopsija. Međutim, prije uvrštavanja TE u algoritam dijagnostičkih pretraga, svakako je potrebno odrediti standardizirane uključne i isključne vrijednosti za različite stadije jetrenih oštećenja.

**Ključne riječi:** elastografske tehnike/metode, ciroza jetre, jetra, biopsija, fibroza

**Adresa za dopisivanje:** Đino Lovrinić, dr. med.  
V. C. Emina 5  
52 000 Pazin, Hrvatska  
E-pošta: dr.lovrinic@email.t-com.hr

## UVOD

Konične bolesti jetre nalaze se među prvih deset uzroka smrti u razvijenom svijetu, te su jedan od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu (1). Gotovo sve konične bolesti jetre mogu dovesti do ciroze. Glavni uzroci koničnih bolesti jetre su infekcije virusima hepatitisa B i C, ali se primjećuje i povećana učestalost alkoholnih i nealkoholnih steatohepatitisa (2). Tako se procjenjuje da u Sjedinjenim Američkim Državama 0,15 % ukupne populacije boluje od ciroze jetre (3). Stupanj jetrene fibroze nam na najizravniji i najbolji način ukazuje na težinu oštećenja jetre, a uznapredovalost fibroze pruža nam i informacije o prognozi bolesti te pomaže u odabiru prioriteta u liječenju bolesti.

Fibroza jetre je nakupljanje vezivnog tkiva u jetri kao odgovor na hepatocelularno oštećenje gotovo svakog uzroka. Ciroza je proces nastanka fibroze koja napreduje do difuzne dezorganizacije normalne strukture jetre, a očituje se pojmom regenerativnih čvorova okruženih gustim fibroznim tkivom. U Hrvatskoj fi-

broza i ciroza su na desetom mjestu među uzrocima smrti u 2013. g., sa 1,95% od svih umrlih, osobito među muškarcima sa 3,11 % (4). U narednim desetljeciima očekuje se povećan broj dekompenzacija jetrenih bolesti kao i povećana smrtnost zbog projiciranog povećanja broja oboljelih od ciroze jetre (5).

Zlatnim standardom u dijagnostici ciroze jetre smatra se biopsija jetrenog tkiva s nekoliko sistema bodovanja kako bi se procijenio stupanj fibroze u uzorku (6). Međutim, biopsija jetre je invazivna metoda koja za sobom povlači i mogućnost određenih komplikacija, pa čak i smrti, ali i pokriva samo određene dijelove jetrenog parenhima. Tako, na primjer, kvaliteta nalaza može ovisiti o duljini samog uzorka ili točnoj lokaciji s kojeg je uzorak uzet (7,8). Iz navedenih razloga nastoji se pronaći neinvazivni način dijagnostike koničnih jetrenih bolesti.

Postoji nekoliko histoloških klasifikacija fibroze, međutim u raznim studijama najčešće su korištene: klasifikacija METAVIR, koja fibrozu dijeli na 4 stadija

(tablica 1) (9), te klasifikacija Ishak, koja ima dvije komponente - *grading* i *staging*. *Grading* je numerički indeks za aktivnost oštećenja (tablica 2), a *staging* je numerički indeks za cirozu i za fibrozu (tablica 3) (10).

**Tablica 1.**  
**Klasifikacija METAVIR**

Stadiji	Definicija
F 0	nema fibroze
F 1	minimalno prisutna fibroza
F 2	značajna fibroza
F 3	teška fibroza
F 4	ciroza ili uznapredovala fibroza

**Tablica 2.**  
**Klasifikacija po Ishaku - grading (skraćena verzija)**

A. Periportalne i periseptalne <i>piecemeala</i> nekroze ( <i>interface hepatitis</i> )	0-4 bodova
B. Konfluirajuće i premoščujuće nekroze	0-6 bodova
C. Fokalne nekroze, apoptoza, žarišna upala	0-4 bodova
D. Portalna upala	0-4 bodova

**Tablica 3.**  
**Klasifikacija po Ishaku - staging**

0	Bez fibroze
1	Fibroza pojedinih portalnih prostora
2	Fibroza većine portalnih prostora
3	Fibroza većine portalnih prostora s mjestimičnim portoportalnim vezivnim septima
4	Fibroza portalnih prostora s obilnim portoportalnim i portocentralnim vezivnim septima
5	Obilna vezivna septa s mjestimičnim regeneratornim čvoricima (nepotpuna ciroza)
6	Ciroza

Neinvazivne metode dijelimo na biološke (iz krvi) i fizikalne (elastografija). Laboratorijski krvni nalazi privlačni su jer pružaju brz uvid u rezultate, mogu se po potrebi ponavljati, nisu invazivni, prikazuju stanje cijele jetre. Najkorisniji laboratorijski testovi u probiru bolesti jetre su serumske aminotransferaze, bilirubin i alkalna fosfataza. Patološki jetreni nalazi često se nađu u bolesnika bez simptoma i znakova bolesti jetre jer se aminotransferaze i alkalna fosfataza nalaze među laboratorijskim parametrima koji se određuju rutinski. AST i ALT su povezane s upalom ili raspadom jetrenih stanica dok su gama glutamil transferaza i bilirubin u prvom redu vezani uz kolestazu. Postoje i biljezi sintetske funkcije hepatocita - INR, kolesterol, ApoA1, haptoglobin, and N-glikani. U laboratorijskoj obradi jetrenih bolesti moraju se učiniti testiranja na hepatitis B i C, kod starijih od 40 godina na hemokromatozu, kod mlađih od 30 godina na Wilsonovu bolest, a veći-

na bolesnika, posebno žene mlađe ili srednje dobi, na autoimune bolesti (11). Biološke metode od nekoliko sastojaka krvi, dovedenih u matematičke odnose, daju vrijednosti koje koreliraju sa stadijem fibroze. Njihova prednost je da nemaju kontraindikacije, mogu se primjeniti u gotovo svih bolesnika i relativno su jeftine, ali nisu tkivno specifične. Pouzdanije su u utvrđivanju ciroze, ali nemaju mogućnost razlikovanja intermedijarnih stadija fibroze. U literaturi među najspominjanijim i najčešće korištenima su APRI = *AST to platelet ratio* {AST(ULN)/broj Tr( $10^9/l$ )x100} i *FibroTest* (kombinacija  $\alpha$ 2-makroglobulin, GGT, apolipoprotein A, haptoglobin, bilirubin, dob i spol) (12).

Sljedeći korak u dijagnosticiranju čine slikovne metode, koje imaju veliku važnost u dijagnosticiranju žarišnih lezija u jetri, međutim, u dijagnostici difuzne hepatocelularne bolesti imaju puno manju ulogu. Od slikovnih metoda valja izdvojiti kompjutoriziranu tomografiju (engl. *Computed Tomography*, CT), magnetsku rezonanciju (engl. *Magnetic Resonance*, MR) te ultrazvuk (UZV) za prikazivanje morfoloških karakteristika tkiva. Kod uznapredovale ciroze jetre i CT i MR jasno pokazuju morfološke promjene. Međutim, osjetljivost tih pretraga je vrlo mala kod ranijih stadija jetrenog oštećenja (13). Ograničavajući čimbenici kod korištenja tih metoda su i dostupnost uređaja, cijena pretrage kao i zračenje prilikom upotrebe CT-a. Ultrazvuk u svojoj ljestvici te dopplerski ultrazvuk predstavljaju jeftinu, dostupnu mogućnost za procjenu i praćenje kroničnih jetrenih bolesti. Glavne zamjerke takvog pregleda su subjektivnost i ovisnost o vještini i znanju praktičara. Neke studije su ukazale i na nedostatak korelacije ultrazvučnog nalaza i nalaza biopsije jetre (14,15).

U fizikalne metode ubrajaju se ultrazvučna i MR elastografija. Te metode se temelje na elastografiji tkiva, kako bi se vizualizirale razlike u mehaničkim svojstvima tkiva. Tako se razvila tranzijentna elastografija (engl. *Transient Elastography*, TE) koja se najčešće koristi (*Fibroscan*<sup>®</sup>, *Echosens*, Pariz, Francuska) i pripada u skupinu elastografije temeljene na smičnom valu (engl. *shear-wave*). Ona upotrebljava ultrazvučni snop kako bi mjerila brzinu širenja smičnog vala kroz meka tkiva koje ispitujemo, a tvrdoču jetre izražava u kilopaskalima ili centimetrima po sekundi (13). Osim nje postoji i elastografija u stvarnom vremenu. Ubrzano se razvija i elastografija temeljena na magnetskoj rezonanciji (engl. *Magnetic Resonance Elastography*, MRE). Njene prednosti nad elastografijom temeljenom na ultrazvuku su neovisnost o habitusu ispitniku, izostanak subjektivnosti te mogućnost prikazivanja cijelog organa (16). Najveći nedostatak je visoka cijena i slaba dostupnost.

Cilj ovog rada je prikazati osnovne karakteristike TE, prikazati prednosti i nedostatke, dijagnostičku preciznost metode kao i primjenu u kliničkoj praksi.

## METODE

Pretraživanje je provedeno u bazi podataka PubMed po određenim ključnim riječima na engleskom jeziku (po MeSH-u): *Elasticity Imaging Techniques/methods, Liver Cirrhosis, Liver, Biopsy, Fibrosis* uz korištenje operatora i (engl. *and*). Literatura je pretraživana od rujna do studenog 2015. i ukupno su pronađene 187 studije. Uključni kriteriji su bile studije odabrane po ključnim riječima, pisane na engleskom i hrvatskom jeziku, i objavljene zadnjih 10 godina.

### Oštećenja jetre i TE

Bolesti jetre većinom dovode do određenog stupnja hepatocelularnog oštećenja i nekroze izazivajući poremećaje vrijednosti raznih laboratorijskih testova, a ponkad i subjektivne smetnje. Usprkos nekrozi, jetra se može regenerirati. Međutim, nepotpuna regeneracija i fibroza mogu nastati zbog oštećenja koje obuhvaća cijele lobule ili zbog slabije izraženog, ali dugotrajnog štetnog djelovanja.

Fibroza jetre je pojačano nakupljanje vanstaničnog matriksa kao odgovor na razna kronična oštećenja jetre. Do razvoja fibroze može dovesti više različitih uzroka: virusi (hepatitis B i hepatitis C, virus humane imunodeficiencije), nasljedne, metaboličke, i toksinima uzrokovane ozljede jetre. U slučaju reverzibilne ozljede fibroza jetre se može povući. Ciroza je fibroza koja napreduje stvaranjem difuzne dezorganizacije normalne strukture jetre uz pokušaje jetrene regeneracije. Do razvoja ciroze potrebno je > 6 mjeseci bolesti jetre, ali se može javiti i brže u slučaju novorođenačke bilijarne atrezije ili nakon transplantacije jetre po sekundarnoj infekciji virusom hepatitis B ili C.

Stupanj jetrene fibroze nam na najizravniji i najbolji način ukazuje na težinu oštećenja jetre, a uz napredovalost fibroze jetre na prognozu bolesti. Prava procjena stupnja oštećenja jetrenog parenhima i napredovanja bolesti omogućuje dobru klasifikaciju, izbor najprikladnije terapije, te procjenu prognoze u svakog pojedinačnog bolesnika.

TE je uređaj s mehaničkim vibratom vezanim za ultrazvučni odašiljač koji, prislonjen uz interkostalni prostor, odašilje mehanički impuls u jetru. Brzinu širenja detektira ultrazvučna sonda na temelju dopplerskog učinka te izračunava vrijednost izraženu u kPa, prema jednadžbi za Youngov modul elastičnosti (LSM engl. "Liver Stiffness Measurement"). Zbog poboljšanja točnosti testa potrebno je učiniti minimalno 10 valjanih očitanja u jednoj pretrazi (7). Budući da je fibrozno tkivo tvrde od normalnoga tkiva jetre, stupanj jetrene fibroze interferira s jetrenom tvrdoćom. Izgled jednog od aparata TE prikazan je na sl. 1.

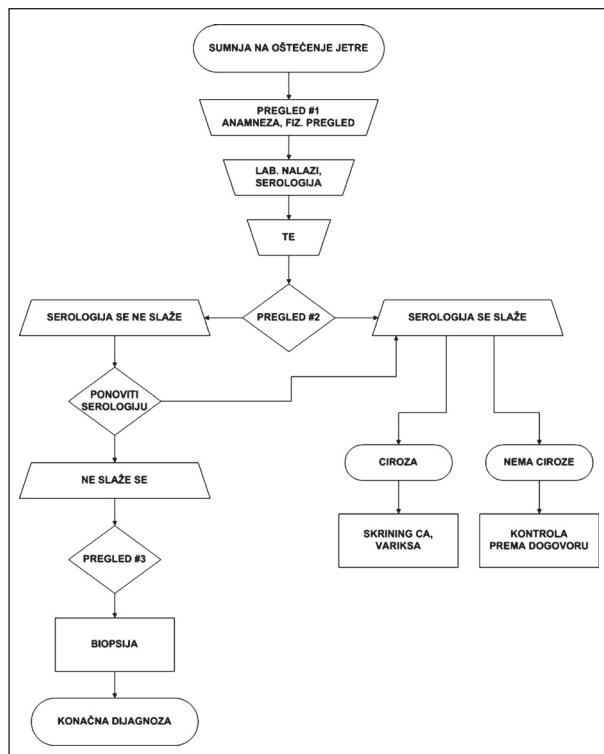


Sl. 1. Monitor TE aparata

God. 2006. u prospektivnoj studiji na preko 2000 pacijenata s kroničnim virusnim hepatitisom, alkoholnim hepatitisom ili steatohepatitisom, Foucher i sur. pronašli su značajnu povezanost između tvrdoće jetrenog parenhima mjerenoj TE i stupnja fibroze dijagnostičane biopsijom (17).

TE nije nova, neistražena metoda što dokazuje i rad Sandrina i suradnika, koji su još 2003. svojim radom započeli rasprave o dijagnostičkim metodama kod jetrenih fibroza i kroničnih jetrenih bolesti (18). ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse Imaging) je novija elastografska metoda pri kojoj se u UVZ sondi stvara pojačani akustični impuls koji se kratkotrajno odašilje u jetru gdje stvara posmične valove čija brzina je proporcionalna količini fibroze. Zadnju generaciju predstavlja SWE (Shear Wave Elastography) čija ultrazvučna sonda, pobuđujući akustični impuls, kontinuirano stvara i odašilje u tkivo. Time se postiže stvaranje jače fronte posmičnih valova koji imaju značajno veći doseg u tkivu. SWE bi mogla imati prednost u razgraničavanju između blage i umjerene fibroze. Kod svih elastografskih metoda problem čine pretili pacijenti, pacijenti s uskim međurebrenim prostorima te pacijenti s kongestijom jetre, kolestatom i jakom upalnom aktivnosti u jetri.

Velika je korist od kombinacije različitih metoda procjene fibroze jetre, pogotovo kada se jednom metodom ne može donijeti valjani zaključak. Neke studije preporučuju algoritam po kojem bi se TE trebala uvrstiti u svakodnevnu liječničku praksu, zajedno sa serološkim testovima, čime bi se potreba za invazivnom biopsijom jetre svela na minimum (19). Na sl. 2. vidi se primjer jednog takvog algoritma.



Sl. 2. Primjer dijagrama pregleda kod oštećenja jetre uključujući TE

Skupina francuskih autora 2005. g. u svojem radu uspoređuju neinvazivne metode - TE, Fibrotest i APRI prigodom dijagnosticiranja jetrene fibroze, i zaključuju kako je TE najtočnija u dijagnosticiranju ciroze jetre (20).

#### *Indikacije za pretragu TE*

TE se u prvom redu koristi za procjenu stupnja jetrenog oštećenja, tj. za procjenu stupnja fiboze jetre. Vrlo je koristan i za procjenu pacijenata s kroničnim promjenama jetre, uključujući kronični hepatitis C, kronični hepatitis B, kronični alkoholizam i masnu jetru.

Rezultati pretrage mogu se koristiti za:

- procjenu stupnja jetrenog oštećenja
- monitoriranje (praćenje) progresije ili regresije bolesti serijom mjerjenja u vremenu
- prognozu bolesti i primjenu budućih mjera i terapije koje će se poduzeti kod pacijenta.

#### *Izvođenje pretrage TE*

Pacijent leži na ledima s desnom rukom zabačenom pod glavu. Sonda, nalik na ultrazvučnu sondu, postavlja se u VII. ili VIII. interkostalni prostor u srednjoj aksilarnoj liniji desno (sl. 3.). Pretraga traje desetak minuta i pacijentu ne predstavlja nikakav problem.

Potpuno je bezbolna, a pacijent osjeti lagano strujanje ili vibriranje na koži svaki put kad se sonda uključi. Pacijent ne bi smio uzimati hranu minimalno 2 sata prije pretrage.



Sl. 3. Način izvođenja pretrage TE

#### *TE i moguće pogreške*

Tranzijentna elastografija ne mjeri direktno fibrozu jetre, stoga se zbog više razloga može prilikom pretrage pojaviti krivo procjenjivanje jetrene fibroze. Mogući razlozi za krivu procjenu povećane fibroze upotrebom TE su upalne promjene jetre (aktivni hepatitis), kolestaza (bilijarna opstrukcija), masovne lezije (tumori jetre) i jetrena kongestija (dekompenzacija srca). Zbog toga se očitanje jetrene čvrstoće mora interpretirati pažljivo imajući na umu i te potencijalne čimbenike.

Isto tako postoje pojedini pacijenti u kojih se točno mjerjenje ne može učiniti. Kriva i nepouzdana očitanja mogu se češće vidjeti u pacijenata sa sljedećim karakteristikama: debljina ( $BMI >30-35 \text{ kg/m}^2$ ), starija dob, prisutnost ascitesa, značajke metaboličkog sindroma (šećerna bolest tip 2, hipertenzija, povećani opseg struka). Tehnika temeljena na ultrazvuku traži adekvatnu vizualizaciju da bi se očitovanje uopće učinilo, stoga se javljaju takve poteškoće. Iz iskustva se zna da se uspješno mjerjenje postiže u 80 % bolesnika, a porastom BMI povećava se udio bolesnika u kojih mjerjenje nije uspjelo (do 41,7 % u bolesnika s  $BMI > 40$ ) upotrebljavajući standardnu M sondu (21).

Ovaj problem je djelomično prevladan razvojem različitih sondi, kao što je XL sonda koja omogućuje dublje prodiranje valova. S sonda razvijena je za pacijente koji imaju uske interkostalne prostore, ili za pretrage u djece.

Prema nekim studijama utvrđeno je da je TE bio nepouzdan u točnom mjerjenju u oko 20 % pacijenata (22). Faktori koji su utjecali na pogrešno mjerjenje i nepouzdanost TE su  $BMI >30$ , visoka dob, te metabolički sindrom.

Apsolutnih kontraindikacija za pretragu TE-om nema, iako prisustvo ascitesa sprječava propagaciju valova i zato je puno pogrešnih rezultata. Proizvođač savjetuje da se pretrage TE-om ne upotrebljavaju u trudnica i pacijenata kojima je implantiran električni srčani stimulator (*pacemaker*) (12).

#### Odnos TE i ultrazvučne pretrage jetre

TE samo procjenjuje jetrenu tvrdoću i time ne zamjenjuje konvencionalnu pretragu jetre ultrazvukom. To je važno znati jer u pacijenata s kroničnom lezijom jetre treba učiniti konvencionalnu pretragu ultrazvukom zbog procjene struktornog integriteta parenhima jetre i procjenu portalne hipertenzije, kao što su dilatirane portalne vene, rekanalizacija ligamenta teresa, abdominalni varixi i splenomegalija. Ultrazvuk je prva pretraga za analizu hepatobilijarnog sustava; jednostavna je, bezbolna, nema komplikacija kao ni kontraindikacija. U medicinskoj dijagnostici primjenjuje se ultrazvuk frekvencije između 2 i 25 MHz. Brzina je širenja ultrazvuka u mekim tkivima 1540 m/s, a ultrazvučni se valovi u mekim tkivima šire longitudinalno. Ultrazvučni val karakterizira valna duljina, frekvencija, brzina širenja i intenzitet. Ultrazvučni valovi viših frekvencija imaju manju valnu dužinu, manju penetraciju, veću brzinu te manji intenzitet. Pri prolasku ultrazvučnih valova kroz tkiva različite impedancije dio se ultrazvučnog snopa lomi, dio raspršuje i apsorbira, a najveći se dio odbija ili reflektira, što služi za stvaranje ultrazvučnih slika. Difuzna oštećenja jetre koja ne mijenjaju njezin oblik i veličinu, a ni gustoću parenhima, teško je otkriti ultrazvukom i CT-om. Iako se ponekad ultrazvuk smatra tek orijentacijskom dijagnostičkom metodom koju je lako sviadati, sonografičar tijekom pregleda mora razgovarati s bolesnikom, stvoriti jasnu i dijagnostički vrijednu sliku pomoću UZV aparata te je u isti mah ispravno protumačiti. Upravo zbog toga što u potpunosti ovisi o vještini i znanju pregledavača, UZV je zapravo jedna od najtežih dijagnostičkih metoda (23).

Konvencionalna pretraga ultrazvukom mora se provoditi svakih 6-12 mjeseci kao probir pacijenata sa cirozom jetre zbog moguće pojave hepatocelularnog karcinoma. Tu funkciju tranzijentna elastografija ne može ispuniti, međutim ona je komplementarna konvencionalnom ultrazvuku za procjenu jetrenog oštećenja.

Pretraga TE je superiorna ultrazvučnoj pretrazi za otkrivanje fibroznih promjena jetre, i stoga se može upotrijebiti prilikom procjene radi li se u pacijenta s kroničnom jetrenom bolešću o cirozi ili o uznapredovaloj fibrozi prisutnoj u inicijalnoj pretrazi, ili se pak razvila tijekom praćenja zbog progresije bolesti (22). Dosadašnje studije su pokazale da jetrena tvrdoća pruža prognostičke informacije, pogotovo u pacijenata

s kroničnim virusnim hepatitisom B i C, uključujući i rizik od buduće jetrene dekompenzacije, jetrenih tumora i preživljavanja (12). Mehta i sur. daju dobar pregled neinvazivnih metoda kojima se može izmjeriti jetrena masnoća te naglašavaju da sve te metode (UZV, CT, MRI – *Magnetic Resonance Imaging*, H MRS – *Proton Magnetic Resonance Spectroscopy*) mogu detektirati hepatalnu steatozu, međutim ne mogu razlikovati steatozu i steatohepatitis, ili odrediti stupanj fibroze (24). Među tim metodama nije bilo usporedbe s tranzijentnom elastografijom. U tablici 4. prikazana je usporedba UZV, TE, biopsije jetre i seroloških pretraga (prema atributima odabranim od strane autora ovog rada).

**Tablica 4.**  
*Usporedba UZV, TE, biopsije jetre i seroloških pretraga (prema atributima odabranim od autora ovog rada)*

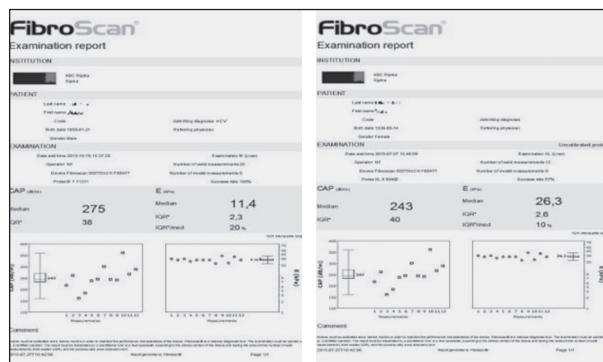
	Ultrazvuk	Elastografija	Biopsija jetre	Biomarkeri
<b>Invanzivnost</b>	NE	NE	DA	DA
<b>Brzina pregleda</b>	DA	DA	NE	DA
<b>Definicija stadija</b>	NE	Samo F $\geq$ 2 i ciroza	DA	Ne intermedijalnih stadija
<b>Mogućnost komplikacija</b>	NE	NE	Da (bol, krvarenje)	NE
<b>Kontraindikacije</b>	NE	Pretilost, ascites, kolestaza, visok ALT	Da (apsolutne i relativne)	NE
<b>Cijena</b>	Prihvatljiva	Prihvatljiva	Skupa	Variabilna ali prihvatljiva
<b>Edukacija / iskustvo</b>	Min. 350 pregleda pod mentorstvom	Min. 100 pregleda pod mentorstvom	Min. 40 biopsija pod nadzorom eksperta	NE
<b>Dodatno med. osoblje</b>	NE	NE	Ekspert patolog	NE
<b>Potreba za hospitalizacijom</b>	NE	NE	DA (opservacija bar 3 h)	NE
<b>Uzimanje hrane prije pregleda</b>	NE bar 6h	NE bar 4h	Nedefiniran stav	NE
<b>Izazivanje nelagode, боли</b>	NE	NE	DA	DA
<b>Potreba za sedacijom</b>	NE	NE	DA	NE
<b>Potreba za obrandom prije samog pregleda</b>	NE	NE	DA	NE

#### Interpretacija rezultata dobivenih TE

TE vrijednosti tvrdoće jetre kreću se od 2,5 kPa do 75 kPa.

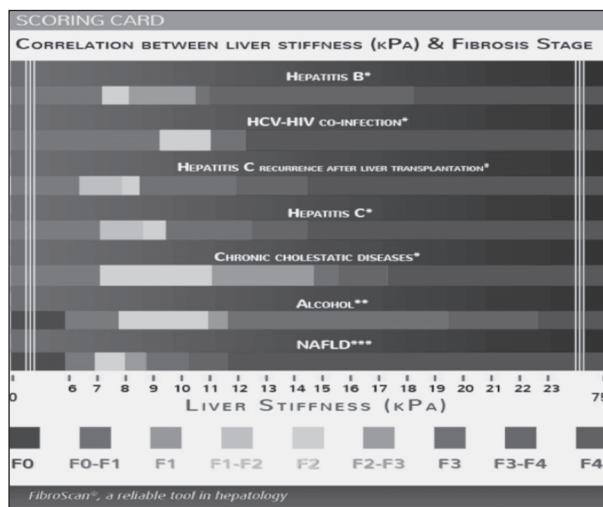
Između 90-95 % zdravih ljudi bez jetrene bolesti imaju rezultat mjerjenja jetrene tvrdoće manji od 7,5 kPa (medijan je 5,3 kPa) (25).

Sveobuhvatne valjane studije koje su uzimale jetrenu punkciju kao zlatni standard za procjenu fibroze jetre naznačile su optimalnu granicu za detekciju ciroze od 14 kPa. Pacijenti s kroničnim hepatitisom C i jetrenom tvrdoćom >14 kPa imaju vjerovatnost oko 90 % da imaju cirozu jetre, dok pacijenti s jetrenom tvrdoćom > 7 kPa imaju oko 85 % vjerovatnosti za značajnu fibrozu (26). Na sl. 4. vide se dva primjera nalaza učinjenih TE-om.



Sl. 4. Izgled nalaza TE pretrage

Senzitivnost i specifičnost očitanja >7 kPa za signifikantnu fibrozu je samo 79 %, odnosno 78 % u odnosu na pacijente s kroničnom lezijom jetre, što pokazuje da TE ne može potpuno isključiti mogućnost signifikantne jetrene bolesti i u pacijenata s tvrdoćom jetre manjom od 7 kPa (27). Korejski autori su ove godine objavili retrospektivnu studiju sa 304 pacijenta unutar godine dana kojima su uspoređivali nalaze dobivene biopsijom jetre i TE/SWE (Shear Wave Elastography). Zaključili su da je bolje korištenje TE/SWE, koji je neinvazivan, brz, bezbolan, reprezentira 1/500 cijelog parenhima jetre i direktno mjeri tvrdoću jetre bez oštećenja drugih organa (13).



Sl. 5. Prikaz rezultata TE u odnosu na oštećenja jetre određenim stanjima i bolestima

Interpretacija očitovanja jetrene tvrdoće ovisi o etiologiji samog nastanka jetrenog oštećenja te može varirati kroz nekoliko stupnjeva, stoga je interpretaciju očitanih vrijednosti na TE potrebno učiniti zajedno sa drugim kliničkim ili biokemijskim parametrima, i to pogotovo od strane nekoga tko ima iskustva u vođenju i praćenju jetrenih oštećenja (28). Na sl. 5. prikazani su rezultati TE u odnosu na oštećenja jetre određenim stanjima i bolestima.

## ZAKLJUČAK

TE se može koristiti kao dijagnostička metoda za isključivanje ciroze i može pomoći za utvrđivanje teške fibroze kod bolesnika s alkoholnom jetrenom bolešću. Neinvazivne biološke i fizikalne metode mogu se pouzdano koristiti u procjeni uznapredovale fibroze pri čemu su pouzdanije za utvrđivanje ciroze u odnosu na značajnu fibrozu ( $F \geq 2$ ). Vrijednosti ALT do 3 x iznad granice normale mogu se uzeti kao prihvatljive za provođenje elastografske analize. Primjenom kombinacija dviju neinvazivnih metoda moguće je s većom pouzdanosti procijeniti stadij fibroze ( $F \geq 2$ ) i time izbjegći do 3/4 biopsija. Biopsija jetre ostaje značajna i pouzdana metoda za procjenu jetrene fibroze, tj. oštećenja jetrenog parenhima, u smislu fibroze i ciroze, ako se neinvazivnim metodama ne može s preciznošću odrediti stadij. Prije uvrštavanja TE u algoritam dijagnostičkih pretraga, potrebno je odrediti standardizirane uključne i isključne vrijednosti za različite stadije jetrenih oštećenja.

## LITERATURA

1. Bokun T, Kardum D, Filipek-Kanižaj T i sur. Čimbenici rizika za kronične bolesti jetre: primarna i sekundarna preventija. Medix 2015; 117: 168-72.
2. Portincasa P. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): approaching more tailored and effective therapies. J Gastrointest Liver Dis JGLD. 2007;16: 167-9.
3. Schuppan D, Afshar NH. Liver cirrhosis. Lancet Lond Engl 2008; 371: 838-51.
4. Ijetopis\_2014.pdf [Internet]. [cited 2015 Dec 7]. Available from: [http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2014/04/Ijetopis\\_2014.pdf](http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2014/04/Ijetopis_2014.pdf)
5. Zalesak M, Francis K, Gedeon A i sur. Current and future disease progression of the chronic HCV population in the United States. PloS One 2013; 8: e63959.
6. Sharma S. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. World J Gastroenterol 2014; 20: 16820.
7. Poupon T, Munteanu M, Imbert-Bismut F i sur. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. Clin Chem 2004; 50: 1344-55.

8. Regev A, Berho M, Jeffers LJ i sur. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2614-8.
9. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatol Baltim Md* 1996; 24: 289-93.
10. Ishak K, Baptista A, Bianchi L i sur. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-9.
11. Ivančević Ž. MSD priručnik: dijagnostike i terapije = The Merck Manual : of diagnosis and therapy. Split: Placebo; 2000.
12. Castéra L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012; 142: 1293-302.e4.
13. Kim MY. Invasive and non-invasive diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4300.
14. Chen C-H, Lin S-T, Yang C-C i sur. The accuracy of sonography in predicting steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1699-706.
15. Kutcher R, Smith GS, Sen F i sur. Comparison of sonograms and liver histologic findings in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med* 1998; 17: 321-5.
16. Hong WK, Kim MY, Baik SK i sur. The usefulness of non-invasive liver stiffness measurements in predicting clinically significant portal hypertension in cirrhotic patients: Korean data. *Clin Mol Hepatol* 2013; 19: 370-5.
17. Foucher J, Castéra L, Bernard P-H i sur. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospectivestudy of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 411-2.
18. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M i sur. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-13.
19. Tapper EB, Castera L, Afdhal NH. FibroScan (vibration-controlled transient elastography): where does it stand in the United States practice. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2015; 13: 27-36.
20. Castéra L, Vergniol J, Foucher J i sur. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-50.
21. Castéra L, Foucher J, Bernard P-H i sur. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatol Baltim Md* 2010; 51: 828-35.
22. Kemp W, Roberts S. FibroScan® and transient elastography. *Aust Fam Physician* 2013; 42: 468-71.
23. Ahuja AT, ed. *Ultrasound*. 1. ed. Salt Lake City, Utah: Amirsys; 2007.
24. Mehta S-R, Thomas E-L, Bell J-D. Non-invasive means of measuring hepatic fat content. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3476-83.
25. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupstor M i sur. Performance of AcousticRadiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012; 19: e212-9.
26. Ziolkowski M, Handra-Luka A, Kettaneh A i sur. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Baltim Md*. 2005; 41: 48-54.
27. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E i sur. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 1970-9, 1979.e1-3.
28. Pinzani M, Vizzutti F, Arena U i sur. Technology Insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 95-106.

## S U M M A R Y

### TRANSIENT ELASTOGRAPHY – FUTURE OF DIAGNOSIS OF LIVER LESIONS OR JUST AN ATTEMPT

T. ZAVIDIĆ and Đ. LOVRINIĆ<sup>1</sup>

*Istria Health Centers and <sup>1</sup>Specialist Family Medicine Office, Pazin, Croatia*

Comprehensive care that each general practitioner offers to his patients includes familiarity with different methods of diagnosis. In diagnosis today there are frequent indications of various liver scarring which first need to be diagnosed correctly and then treated and monitored over time. Chronic liver diseases are among the top ten causes of death in developed countries and one of the leading public health issues in the world. In Croatia, fibrosis and cirrhosis ranked 10th among causes of death in 2013, accounting for 1.95% of all deaths and even 3.11 % in men. The degree of liver fibrosis is the most direct and the best way to indicate the seriousness of liver scarring, while prognosis depends on advancement of fibrosis. In this paper, we attempted to explain a noninvasive method called transient elastography (TE), its basic properties, advantages and disadvantages, diagnostic precision, as well as its application in medical practice. Currently, TE may be used as a diagnostic method for elimination of cirrhosis and may help determine severe fibrosis in patients with alcohol liver disease. By using two noninvasive diagnostic methods, it is possible to assess the stage of fibrosis ( $F \geq 2$ ) with high accuracy and avoid up to three-fourths of biopsy procedures. However, before including TE in the algorithm of diagnosis, it is necessary to define the standardized cut off values for different stages of liver scarring.

**Key words:** elasticity imaging techniques/methods, liver cirrhosis, liver, biopsy, fibrosis

## SUŽIVOT S BAKTERIJOM *HELICOBACTER PYLORI* U OBITELJSKOJ MEDICINI

MARIJA VRCA BOTICA, INES ZELIĆ<sup>1</sup>, IVA BOROVEČKI ŽUTI<sup>2</sup>, IVA BOTICA<sup>3</sup>, ANJA GAČINA<sup>2</sup>  
i DIJANA HARALOVIĆ<sup>2</sup>

*Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, Katedra  
obiteljske medicine, Zagreb, <sup>1</sup>Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Bukovje, <sup>2</sup>Dom zdravlja  
Zagrebačke županije i <sup>3</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska*

Rezistencija bakterije *Helicobacter pylori* (HP) na antibiotike danas je globalno rasprostranjen problem. Liječnik obiteljske medicine donosi odluku o liječenju gastrointestinalnih bolesti bez direktnog endoskopskog nalaza i izolata eventualno prisutne bakterije, po principu „testiraj i liječi“. Prije donošenja odluke postavlja pitanja: ima li pacijent infekciju, treba li prisutnost bakterije odrediti, koji dijagnostički test izabrati, treba li propisati antibiotik, koji antibiotik propisati. Prikazane su tri kliničke slike pacijenata koje najčešće susrećemo u praksi: dispepsijska, gastroezofagealna refluksna bolest (GERB), ekstragastrične bolesti koje se vežu uz prisustvo HP. Prikazani su serološki testovi, test antigena HP u stolici i ureja izdisajni test. Zahtjevna je uloga obiteljskog liječnika u istodobnoj racionalizaciji propisivanja antibiotika i eradicaciji HP. Treba stalno imati na umu da je bolest rezultat odgovora nositelja/domaćina i čimbenika–bakterije u varijabli vremena i stupnja oštećenja što je bakterija eventualno izazvala.

**Ključne riječi:** *Helicobacter pylori*, rezistencija na antibiotike, testovi, liječenje

**Adresa za dopisivanje:** Marija Vrca Botica, dr. med.  
Klenovac 6  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
Tel. 098281444, 013330726  
E-pošta: vrcabotica@yahoo.com

### UVOD

Rezistencija bakterija na antibiotike nije novijeg datuma. To je evolucijski je proces prilagodbe i održavanja bakterija na različite nokse. Rezistencija bakterija na antibiotike danas je globalni problem. U Europi, zemlje mediteranskog bazena (Hrvatska) imaju do dva puta veću potrošnju antibiotika od skandinavskih zemalja. U zemljama te regije zabilježena je veća rezistencija na antibiotike. U Hrvatskoj je 2014. godine u primarnoj zaštiti propisano 92 % od ukupno propisanih antibiotika (1).

Na globalnoj razini već se zbrajaju posljedice rezistencije na antibiotike kao smrtnost uzrokovanu multirezistentnim bakterijama, komplikacije nakon invazivne kirurgije i invazivne dijagnostike. S druge strane, sve veći je broj imunokompromitiranih pacijenata zbog kemoterapije i transplantacije organa. U porastu je sve više sojeva rezistentnih bakterija: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *E. coli*, *Enterobacteriaceae* (1). Bakteriju *Helicobacter pylori* (HP) često nalazimo uz gastrične bolesti (2,3). Smatra se da je oko 50 % populacije inficirano bakterijom HP (4-6).

Infekcija u 80-100 % osoba rezultira razvojem različitih stupnjeva gastritisa, a među njima će oko 80 % biti bez značajnijih gastrointestinalnih tegoba. U 10 % inficiranih razvija se peptički ulkus, u 1 % karcinom želuca, a u manje od 0,1 % *Mucosa Associated Lymphoid Tissue* (MALT) limfom (6). Prevalencija infekcije HP u Hrvatskoj 2014. g bila je 67 %. Najviša je u sjevernim krajevima, te raste u starijim dobnim skupinama, posebice iznad 45. godine života (1,4).

Kao terapija izbora u 1996. godini prihvaćena je standardna trojna terapija koja se sastojala od uzimanja inhibitora protonskе pumpe (IPP)+amoksicilin+klaritromicin u trajanju 7-10 dana (7). Porast primarne rezistencije na klaritromicin, sa 9 % u 1998. godini popeo se na 17,6 % u 2009. godini i doveo do pada postotaka uspješnosti eradicacije sa željenih 80-90 % na 70 % ili čak u nekim dijelovima Europe i na vrlo niskih 25-60 % (5,7). U sjevernim hrvatskim područjima primarna je rezistencija na klaritromicin sa 7 % 1999. godine porasla na 25,6 % 2011. (4). U priobalnom području rezistencija je porasla na 22 % (5). Raste i primarna rezistencija na metronidazol, ali se može prevladati povećanjem doze i dužine terapije (sa

10 na 14 dana ) ili dodatkom preparata bizmuta, te je njezin utjecaj na uspjeh eradikacije puno manji nego one na klaritromicin. U Hrvatskoj gdje je rezistencija na klaritromicin  $\geq 20\%$  (kao i u Španjolskoj, Turskoj, Italiji, Japanu, Kini) standardna trojna terapija, treba biti ukinuta (7-9), te se bez kulture i dokaza o osjetljivosti, klaritromicin ne bi trebao rabiti u eradikacijskoj shemi (5).

U Hrvatskoj u primarnoj zaštiti, bez endoskopskog pristupa, liječnik nema jasne smjernice u pristupu dijagnostici i eradikaciji HP.

Postoji li mogućnost racionalizacije propisivanja antibiotika za eradikaciju HP u primarnoj zaštiti u Hrvatskoj? Koliko je nepotrebna antibiotska eradikacija HP povećala preskripciju antibiotika u primarnoj zaštiti u Hrvatskoj?

## METODA RADA

Prikazane su tri kliničke slike pacijenata sa mogućim prisustvom HP koje susrećemo u praksi obiteljskog liječnika. Pacijenti su izabrani prema izboru sedam liječnika obiteljske medicine povezanih u peer grupu iz dva županijska doma zdravlja koji imaju zajednički interes proučavanja - doprinos propisivanja antibiotika u obiteljskoj medicini problemu rezistencije na antibiotike. Izbor pacijenta je usuglašen prema obilježjima: najčešća pojavnost u praksi i najčešće nedoumice i greške koje se rade u praksi. Dijagnostički i terapijski postupak pridodan je i opisan za svakog pacijenta prema smjernicama Gastroenterološkog društva u Hrvatskoj, i prema Europskim relevantnim smjernicama (3-5,8,9).

## PRIKAZ PACIJENATA

### PACIJENT 1:

“Evo, donosim nalaz pozitivnog testa na *Helicobacter pylori*. Dajte mi, molim Vas, antibiotike i uputnicu za gastroskopiju”.

Pacijentica je 50-godišnja liječnica, ne radi s pacijentima ni s lijekovima. Udata je majka jednog sina. Ne bojuje od kroničnih bolesti, ne uzima lijekove. Pušačica je 30 godina. Od proljeća (unazad tri-četiri mjeseca) ima „težinu“ i neodređenu nejasnu bol u žličici, „nadutost“ i osrednji apetit, na težini nije gubila. Zna da tegobe u želucu mogu biti uzrokovane sa HP pa je „sama“ učinila serološki test na HP. Donosi nalaz - serološki test na HP pozitivan.

Uz anamnezu i kratki pregled postavljena je radna dijagnoza – dispepsijska. Predložena je terapija inhibitorima protonske pumpe (IPP) u trajanju od četiri tjedna, dobita je usmene i pisane materijale o korekciji prehrane. Pacijentici je objašnjeno da nije nužno odrediti HP u njenoj kliničkoj slici, a pogotovo ne izabratati pri tom dijagnostičku metodu - serološki test na HP. Uz predloženi terapijski postupak može konzultirati i gastroenterologa.

Ubrzo donosi nalaz gastroenterologa. Gastroenterolog nije indicirao gastroskopiju, jer pacijentica nema alarmantnih simptoma, prvo je javljanje dispepsije. Nije preporučio eradikacijsku terapiju zbog nepouzdanoći testa, posebice zbog činjenice da je pacijentica prije mjesec dana bila na terapiji amoksicilinom i metronidazolom zbog bolesti zuba. Taj podatak nismo imali u anamnezi.

---

Iz prikaza pacijentice razabire se:

- pacijenti često samoinicijativno donose odluke o potrebi dijagnostike i terapije kod infekcije *Helicobacter pylori*, u ovom slučaju uz kliničku sliku dispeptičkih tegoba.

Poznajući anamnezu, klinički status, kliničke indikacije za dijagnostiku HP prema današnjim „spoznajama medicine utemeljene na dokazima“, obiteljski liječnik ima prostora za racionalizaciju dijagnostičkih i terapijskih postupaka na HP.

Ova pacijentica je primjer racionalnog postupanja liječnika obiteljske medicine i gastroenterologa, zajednički je donesena odluka da nema potrebe za dodatnom dijagnostikom HP. U terapiji ostaje IPP.

## DISPEPSIJA

Dispepsija obično označava bol i nelagodu u gornjem dijelu abdomena (4,8). Dispepsiju mogu uzrokovati razni čimbenici, a s obzirom na etiologiju simptomi mogu biti:

- ulkusni simptomi: bol u području epigastrija, najčešće prije obroka, prolazi uzimanjem hrane, antacida ili H2 blokatora
- simptomi nalik poremećaju motiliteta: nelagoda, rana zasićenost, osjećaj postprandijalne punoće, mučnina, povraćanje, nadutost, pogoršavaju se uzimanjem hrane
- simptomi nalik refleksu: žgaravica, vraćanje želučanog sadržaja.

Alarmantri simptomi su anoreksija, gubitak težine, učestalo i neprekidno povraćanje, palpatorna rezistencija u trbušu, sideropenična anemija, hematemiza ili melena, krv u stolici, disfagija, odinofagija, loš odgovor na terapiju. Pojava alarmantrih simptoma indikacija je za endoskopsku dijagnostičku obradu – „ENDOSKOPIRAJ I LIJEĆI“ (4).

U navedenom primjeru pacijentica se odlučila za jedan od neinvazivnih testova na HP - serološki test.

#### O SEROLOŠKIM TESTOVIMA

Znanstveni dokaz: 1b Razina preporuke: B

Postoji nekoliko antigena HP koji stvaraju imuni odgovor. Kako je infekcija HP kronična bolest, prevlada IgG odgovor. Metoda ne može razlikovati aktivnu od lječene bolesti – razina antitijela perzistira dugo nakon lječene bolesti (4,9). Dostupno je više testova s osjetljivošću višom od 90 %, a specifičnošću 76–96 %. U kliničkoj praksi potrebno je koristiti samo validirane komercijalno dostupne testove. Zbog dugotrajno pozitivnog nalaza, čak i nakon uspješne eradicacije bakterije, ne preporučuje se u rutinskoj primjeni serološkim testovima pratiti uspjeh terapije (4,5,9). Serološki testovi jedini nisu pod utjecajem lokalnog nalaza sluznice želuca povezanog s niskim brojem bakterija (i posljedično lažnim negativnim nalazima drugih testova). Pad broja bakterija na sluznici želuca povezan je s primjenom antibiotika i antisekrečijskih lijekova, krvarećim ulkusima te prisutnosti premalignih i malignih histoloških promjena (5).

Uporaba seroloških testova preporučuje se bolesnicima koji aktualno krvare, koji su na protusekretornoj terapiji IPP-om, pri nalazu atrofije ili maligne bolesti želučane sluznice.

Uz već propisanu terapiju IPP-om, pacijentici smo preporučili i dijetalnu prehranu.

#### PREHRANA

Dnevni unos hrane potrebno je rasporediti na više manjih obroka te uesti hranu bogatu prehrambenim vlaknima poput voća i povrća, uz fermentirane mlijecne proizvode i probiotike. Preporuča se redovito uzmati maslinovo ulje, izbjegavati pržena i pohana jela, ograničiti unos soli, šećera i bijelog brašna. Za ublažavanje simptoma žgaravice preporuča se unos badema i proizvoda od cijelovitih žitarica (integralni kruh, riža, tjestenina). Uz prehranu i svakodnevnu tjelesnu aktivnost, važno je ograničiti unos kave, gaziranih pića i prestati pušiti.

Pacijentici su preporučeni i probiotici prema novijim smjernicama (4).

#### PACIJENT 2:

42-godišnja pacijentica, majka dvoje djece, zaposlena, puši do 10 cigareta/dan, normalne tjelesne težine, dolazi u ordinaciju obiteljske medicine jer već nekoliko dana osjeća nelagodu, bol i žarenje u gornjem dijelu abdomeна, te žgaravicu i regurgitaciju posebno nakon obroka. Bol se pogoršava uzimanjem hrane. Stolica je redovita, bez promjene u boji. Mučninu i povraćanje negira. U terapiju se uvodi IPP, pantoprazol 2x40 mg sedam dana, te idućih 28 dana 1x40 mg, uz upute o dijetalnoj prehrani. Mjesec dana nakon terapije IPP-om, tegobe su i dalje prisutne, ali u manjem opsegu. S obzirom na klinički tijek bolesti, pacijentica se uputi na testiranje infekcije HP i to neinvazivnom metodom: stolica na antigen HP uz upute da iduća dva tjedna bude bez terapije IPP-om, kako rezultati ne bi bili lažno negativni. Na temelju pozitivnog nalaza, s obzirom na dob pacijentice i nepostojanje alarmantrih simptoma u dalnjem tijeku obrade, postupilo bi se prema jednoj od strategija dijagnostike HP „TESTIRAJ I LIJEĆI“ gdje se na temelju pozitivnog testa provodi eradicacija infekcije (5).

Budući da je u ove pacijentice nalaz HP bio pozitivan, provedena je sekvencijska eradicacijska terapija (4). Pacijentica se nakon završetka terapije osjeća dobro i bez tegoba. Mjesec dana kasnije provedena je kontrola uspjeha eradicacijske terapije. Kontrolni nalaz pokazao je da je eradicacijska terapija uspješno provedena. Nekoliko mjeseci kasnije pacijentica ponovo dolazi u ordinaciju obiteljske medicine žaleći se na recidiv simptoma (regurgitacija i pečenje iza prsne kosti). S obzirom da se pridržavala uputa dobivenih o prehrani i provela šest tjedana terapiju IPP, indicirana je endoskopska pretraga kojom je potvrđena radna dijagnoza: gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)(10). Dakle primijenjena je strategija „ENDOSKOPIRAJ I LIJEĆI“

GERB ili gastroezofagealna refluksna bolest patološko je stanje uzrokovano vraćanjem sadržaja želuca i dvanaesnika u jednjak, usta i dišne puteve. Simptomi i znakovi refluksne bolesti različite su jačine i koreliraju s oštećenjem sluznice jednjaka (10). Infekcija HP, kao ni njena eradicacija, ne utječe na jačinu simptoma, učestalost recidiva i učinkovitost liječenja GERB-a. Prije uvođenja dugotrajne terapije inhibitorima protonskih pumpa (duže od šest tjedana), preporuča se eradicacija HP(4). Tijekom terapije IPP-om dolazi do preseljenja HP iz antruma u korpus, a time i smanjenja intenziteta antralne upale i povećanja upalne aktivnosti u korpusu koja može rezultirati razvojem teške atrofije sluznice korpusa, što može dovesti do razvoja adenokarcinoma. Ako terapija traje mjesec dana (četiri do šest tjedana), uvodi se IPP bez potrebe za eradicacijom i testiranjem na HP(5).

Neinvazivni test koji se koristio u gore navedenom primjeru, test je antigena *Helicobacter pylori* u stolici.

#### TEST ANTIGENA HP U STOLICI

Znanstveni dokaz: 1a Razina preporuke A

Test antigena HP u stolici je praktična serološka metoda otkrivanja antigena HP u stolici prije i poslije tretmana. Antigen nestaje iz stolice nakon tretmana. Postoji rizik lažno negativnog testa kod pacijenata na terapiji s IPP-om(11). On je jeftiniji od ureja izdisajnog testa, a koristan je kod djece i pacijenata nakon gastrektomije (12).

Dostupna su dva testa:

1. laboratorijski test ELISA
2. brzi uredski test temeljen na imunokromatografskoj tehnici (UIT) (7,14).

Testovi temeljeni na monoklonskim protutijelima imaju visoku razinu pouzdanosti, za razliku od brzih uredskih testova s niskom razinom pouzdanosti, te se preporučuje primjenjivati test ELISA (5). Osjetljivost testa je 94 %, a specifičnost 92 %. Razina pouzdanosti testa ELISA je niža od UIT, ali je ipak pouzdan u primarnoj dijagnostici infekcije i praćenju uspjeha terapije. Pouzdani interval primjene testa za procjenu uspjeha terapije jest 4 tjedna od završetka terapije, odnosno barem 2 tjedna nakon prekida terapije IPP-om (5). Testovi korištenjem monoklonalnih antitijela bili su usporedivi s endoskopijom i/ili ureja izdisajnim testom u određivanju rezultata eradikacijske terapije. Studije ekonomičnosti pokazale su da je test na antigen HP u stolici isplativ (*cost-effective*) kod olakšavanja simptoma dispepsije ili smanjivanja nastanka ulkusa kod populacije s visokom prevalencijom (13). Preciznost testa je manja kod rijetke neformirane stolice, jer su antigeni razrijeđeni. Temperatura i interval između uzimanja uzoraka i analize mogu utjecati na rezultat (11). Nedostatci ovog testa su u tome što izlučivanje antigena može varirati tijekom vremena i antigen se može uništiti tijekom prolaska kroz crijevo. Isto tako uzimanje N-acetilcisteina i sličnih mukolitika može smanjiti točnost dijagnoze (9).

#### TERAPIJA INFEKCIJE HELICOBACTER PYLORI

Kao prva linija terapije preporuča se standardna terapija IPP+amoksicilin+metronidazol, ali u trajanju 10-14 dana, što popravlja uspjeh terapije za 5-10 % ili sekvencijska terapija koja se sastoji od 5-dnevнog uzimanja IPP+amoksicilin, a potom sljedećih 5 dana IPP+amoksicilin+metronidazol/tinidazol. Smatra se da tijekom prve faze sekvencijske terapije amoksici-

lin reducira broj na klaritromicin rezistentnih sojeva. Četverostruka «konkomitantna terapija» sastoji se od istovjetnih lijekova kao i sekvencijska terapija, ali se oni primjenjuju paralelno u trajanju sedam do deset dana. Kao druga terapija preporuča se trojna terapija s levofloksacinom ili četverostruka terapija s bizmutom u trajanju od deset dana. Terapija zasnovana na levofloksacinu i četverostruka terapija zasnovana na bizmutu, za sada nisu dostupne u Hrvatskoj. U slučaju neuspjeha 2. linije terapije potrebno je odrediti osjetljivost HP na antibiotike. U prethodno navedenim terapijskim shemama, kao protusekretorni lijek, preporučuje se jedan od tri inhibitora protonskih pumpa: Omeprazol 2x20 mg, Pantoprazol 2x40 mg ili Lansoprazol 2x30 mg (4,5,14,15).

Probiotici smanjuju učestalost nuspojava, osobito proljeva i time omogućuju bolju suradljivost bolesnika, što povećava postotak eradicacije HP (14). Istraživanja pokazuju da je najučinkovitija konkomitantna terapija, slijedi trostruka terapija kombinirana s probioticima u trajanju 10-14 dana, potom terapija zasnovana na levofloksacinu u trajanju 10-14 dana i na kraju sekvencijska terapija u trajanju 10-14 dana (15).

**Tablica 1.**  
*Algoritam terapije u liječenju infekcije *Helicobacter pylori*\**

7 dana trojna terapija: IPP + amoksicilin 2x1 g + metronidazol 2x400 mg
Sekvencijska terapija: 5 dana IPP + amoksicilin 2x1g, potom 5 dana IPP + klaritromicin 2x500 mg + metronidazol 2x400 mg (tinidazol 2x500 mg)
Četverostruka istodobna terapija: 7-10 dana IPP + amoksicilin 2x1 g + klaritromicin 2x500 mg + metronidazol 2x400 mg
Terapija sa levofloksacinom: 7 dana IPP + amoksicilin 2x1g + levofloksacin 2x500 mg
Četverostruka terapija sa bizmutom: 7a dana IPP + bizmut citrat +2 od antibiotika (amoksicilin, klaritromicin, metronidazol)
Bolesnici alergični na penicilin: 7 dana IPP + metronidazol + tetraciklin ili četverostruka terapija s bizmutom

\* Smjernice za terapiju HP infekcije prema Hrvatskom postupniku za dijagnostiku i terapiju infekcije *Helicobacter pylori* (4).

Uspješnost eradicacije potrebno je ispitati 4 tjedna od završetka terapije. U bolesnika u kojih je postojanje infekcije HP dokazano neinvazivnim metodama dijagnostike, ureja izdisajni test ili analiza antigena u stolici, metode su izbora za provjeru uspjeha terapije. U bolesnika u kojih je provedena endoskopija ili dokazano postojanje ulkusa ili MALT limfoma, neophodna je endoskopska kontrola i uzimanje biopsije (4,9,11).

### PACIJENT 3:

„Dugo imam akne, sada mi je i kosa počela ispadati...，“ dermatologinja“ predlaže određivanje HP. Molim Vas recite mi koji je test najbolji za otkrivanje te bakterije?“

25-godišnji muškarac, student prava, otac 2-godišnje djevojčice. Ne boluje od kroničnih bolesti, ne uzima lijekove. Nije pušač. Obiteljska anamneza je negativna na postojanje alopecije, a pacijent negira uzimanje anaboličkih steroida. Iz statusa se izdvajaju papulo-pustulozne akne lica, čela, vrata i leđa, a na vlasističu nekoliko eritematoznih okruglih alopecičnih areala. Uz rub žarišta izraženo je ispadanje kose na lagani vlak.

Povezanost HP infekcije i dermatoloških manifestacija još je predmet istraživanja, no s obzirom na izraženu kliničku sliku pacijent je upućen na neinvazivni test na HP.

### HP TEST I EKSTRAGASTRIČNE MANIFESTACIJE

Od ekstragasteričnih manifestacija dokazana je povezanost HP infekcije s idiopatskom trombocitopeničnom purpurom (ITP), neobjašnjrenom sideropeničnom anemijom i megaloblastičnom anemijom te je u tim slučajevima potrebno provesti dijagnostiku i liječenje (16-18). Infekcija HP povezuje se i sa smanjenom apsorpcijom određenih lijekova zbog smanjene kiselosti želučanog sadržaja, a posljedično time i pogoršanjem tijeka pojedinih bolesti. Druge ekstragasterične manifestacije HP infekcije (dermatološke, neurološke, kardiovaskularne, laringealne) i dalje su predmet istraživanja. Dermatološke bolesti, poput alopecije, angioedema ili rozaceje povezuju se s HP infekcijom (16-19).

Kao metoda dijagnostike, u ovog pacijenta izabran je ureja izdisajni test.

#### UREJA IZDISAJNI TEST

Znanstveni dokaz: 1a Razina preporuke: A

Pacijentu je preporučen ureja izdisajni test (UIT) jer je pouzdan i jednostavan, najbolji je neinvazivni test za otkrivanje infekcije i praćenje uspjeha terapije (4). Izvodi se tako da pacijent uzme ureju označenu prirodnim i stabilnim ugljikovim izotopom  $^{13}\text{C}$  koji u želucu razgradi ureaza enzim HP ako je tamо prisutan. Oslobođeni radioaktivni ugljikov dioksid oslobađa se u plućima te se izdahnuti zrak koristi za mjerenje aktivnosti označenog ugljika (9). Prema literaturi, osjetljivost mu je 88–95 %, specifičnost 95–100 %, a pouzdanost 95 %. U većini studija osjetljivost i spe-

cifičnost UIT veće su od osjetljivosti i specifičnosti ostalih neinvazivnih testova (testa antigena u stolici i seroloških testova) (4). Slaba mu je osjetljivost kod pacijenata nakon gastrektomije te kod pacijenata koji koriste lijekove koji utječu na pH gastrične sluznice (9). Lažno negativni nalazi primjećeni su kod osoba liječenih inhibitorima protonске pumpe IPP, antibioticima i bizmutom. Zbog toga se preporučuje da pacijenti kojima se treba napraviti UIT budu bez terapije antibioticima barem četiri tjedna, a bez IPP-a dva tjedna prije testiranja (4).

Nakon završetka testiranja, nalaz je bio negativan te je nastavljena dermatološka obrada.

### ZAKLJUČAK

Neosporna je štetnost prisustva bakterije *Helicobacter pylori* u gornjem dijelu probavnog trakta u obliku perzistiranja gastrointestinalnih bolesti i nastanka gastričnih ulkusa i karcinoma. Također je dokazan porast rezistencije na klaritromicin i metronidazol te zbog toga usporene eradicacije HP.

Eradikaciju HP moramo sagledati i u kontekstu ukupnog porasta rezistencije bakterija na antibiotike, a i u kontekstu intervencije IPP u kiselom miljeu želuca. Definitivno su potrebna daljnja istraživanja u oba područja.

Obiteljski liječnik ima prostora za racionalizaciju dijagnostičkih i terapijskih postupaka na HP poznavajući anamnezu, klinički status i kliničke indikacije za dijagnostiku HP prema današnjim spoznajama medicine utemeljene na dokazima (19).

### LITERATURA

1. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2014.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2014.
2. Stollman NH, Graham DY. Rallyng community health care providers to close the gap between *Helicobacter pylori* guidelines and the challenges of eradication. Gastroenterol Hepatol 2014; 10: 811-13.
3. Papastergiou V, Georgopoulos SD, Karatapanis S. Treatment of *Helicobacter pylori* infection:past, present and future. World J Gastrointest Pathophysiol 2014; 5: 392-9. doi:10.4291/wjgp.v5.i4.392
4. Katičić M, Duvnjak M, Filipek Kanižaj T i sur. Hrvatski postupnik za dijagnostiku i terapiju infekcije *Helicobacter pylori*. Lijec Vjesn 2014; 36: 1-17.

5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA i sur. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut 2012; 61: 646-64. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084
6. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of Helicobacter pylori. Gastroenterology 2007; 133: 652-72.
7. Federico A, Gravina AG, Miranda A, Loguercio C, Romano M. Eradication of Helicobacter pylori infection: Which regimen first? World Gastroenterol 2014; 20: 665-72. doi:10.3748/wjg.v20.i3.665
8. Musana AK, Yale SH, Lang KA. Managing Dyspepsia in a Primary Care Setting. Clin Med Res 2006; 4: 337-42.
9. Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of Helicobacter pylori: What should be the gold standard? World J Gastroenterol 2014; 20: 12847-59. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12847 PMCID: PMC4177467
10. Pulanić R. Gastroesophageal refluxna bolest. Medicus 2006; 15: 25-37.
11. Allahveriyev AM, Melahat Bagirova M, Reyhan Caliskan R. Isolation and diagnosis of Helicobacter pylori by a new method: Microcapillary culture. World J Gastroenterol 2015; 21: 2622-8.
12. Shimovama T. Stool antigen tests for the management of Helicobacter pylori infection. World J Gastroenterol 2013; 19: 8188-91. doi: 10.3748/wjg.v19.i45.8188.
13. Stool Antigen Tests for *Helicobacter pylori* Infection: A Review of Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2015; (1). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC25632493/>
14. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32:1069-79. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04457
15. Li BZ, Threapleton DE, Wang JY i sur. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2015; 351: h4052. doi:10.1136/bmj.h4052
16. Kuo HC, Chen HY, Goh LH, Chang LL. Helicobacter pylori and Systemic Disease; Hindawi Publishing Corporation Gastroenterology Research and Practice. 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/358494>
17. Bohr MRU, Annibale B, Franceschi F, Roccarina D, Gasbaririni A. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection – Other Helicobacters. Helicobacter 2007; 12: 45-53.
18. Magen E, Sclesinger M, Hadari I. Chronic urticaria can be triggered by eradication of Helicobacter pylori. Helicobacter. 2013; 18: 83-7.
19. Yilmaz T, Bajin MD, Günaydin RÖ, Ozer S, Sözen T. Laryngopharyngeal reflux and Helicobacter pylori. World J Gastroenterol 2014; 21;20: 8964-70.
20. Zelić Baričević I, Vrca Botica M, Pavlić Renar I. Kvarternarna prevencija kao temelj racionalnog pristupa pacijentu u obiteljskoj medicini. Lijec Vjesn 2014; 136: 152-5.

## S U M M A R Y

### ACCUSTOMING TO *HELICOBACTER PYLORI* BACTERIUM IN FAMILY PRACTICE

M. VRCA BOTICA, I. ZELIĆ<sup>1</sup>, I. BOROVEČKI ŽUTI<sup>2</sup>, I. BOTICA<sup>3</sup>, A. GAČINA<sup>2</sup> and D. HARALOVIĆ<sup>2</sup>

University of Zagreb School of Medicine, Andrija Štampar School of Public Health, Department of Family Medicine, <sup>1</sup>Bukovje Family Medicine Office, <sup>2</sup>Health Center of Zagreb County and <sup>3</sup>Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia

Today, antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* (HP) is a worldwide problem. The 'test and treat' strategy is the recommended approach in family medicine, as family medicine doctors make decisions on treating gastrointestinal conditions without endoscopic findings or HP testing. In treatment strategy, family medicine doctor has to answer several questions: whether the patient has HP infection, is it necessary to evaluate HP infection, which diagnostic test to use in evaluation of HP infection, should he prescribe antibiotic, and which antibiotic to prescribe. In this article, we present three common clinical cases to determine which approach to use in daily practice: dyspepsia, gastroesophageal reflux disease (GERD), and extragastric diseases associated with HP infection. Serology test, stool antigen test and urea breath test are described. It is required from family medicine doctors not only to rationalize antibiotic prescription but also to eradicate HP infection at the same time. We need to have in mind that disease is a result of the host-agent (bacterium) interaction that varies in time and possible damage/impairment from the disease.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, antibiotic resistance, test, treatment

# KRONIČNE UPALNE BOLESTI CRIJEVA – SPECIFIČNI ASPEKTI SKRBI OBITELJSKOG LIJEČNIKA

NEVENKA VINTER-REPALUST

*Ordinacija opće medicine, primarius mr. sc. Nevenka Vinter Repalust, Zagreb, Hrvatska*

Kvaliteta života bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva niža je u odnosu na opću populaciju. Osim simptoma bolesti, kvalitetu života dodatno snižavaju česti boravci u zdravstvenim ustanovama, učestaliji liječnički pregledi i slično. Dugoročno gledano, problem predstavlja i briga bolesnika za budućnost i konačni ishod bolesti, planiranje obitelji te strah od nastanka maligne bolesti. Namjera ovog članka je prikazati neke posebnosti s kojima se oboljeli od kroničnih upalnih bolesti crijeva susreću, te prikazati suvremene znanstvene spoznaje iz područja pružanja skrbi za osobe oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva. U članku su obrađeni kao posebni entiteti: kronična upalna bolest crijeva u djece/adolescenata, trudnoća i kronične upalne bolesti crijeva, kronične upalne bolesti crijeva i prehrana, kirurgija, psihosocijalni čimbenici i upalne bolesti crijeva, samopomoć. Važna uloga liječnika obiteljske medicine je osim pomoći da se na vrijeme bolest dijagnosticira i započne liječiti, i upoznavanje bolesnika kako živjeti s tim bolestima, odnosno odgovori na praktična pitanja koja se u svakodnevnome životu neizostavno nameću.

*Ključne riječi:* kronične upalne bolesti crijeva, prehrana, trudnoća, psihosocijalni čimbenici, samopomoć, obiteljska medicina

**Adresa za dopisivanje:** Prim. mr. sc. Nevenka Vinter-Repalust, dr. med.  
Odranska 10  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: 098 322892;  
e-pošta: n.vinter.repalust@gmail.com

## UVODNE NAPOMENE

Kronične upalne bolesti crijeva (*inflammatory bowel disease - IBD*) su heterogena skupina upalnih bolesti karakterizirane kroničnom imunom aktivacijom i upalom gastrointestinalnog trakta praćene brojnim ekstraintestinalnim komplikacijama (1). Kronične upalne bolesti crijeva obilježene su opetovanim upalama različitih dijelova probavnog sustava koje su, ovisno o zahvaćenom odsječku probavnog sustava te izraženosti i trajanju upale, popraćene raznolikim tegobama. U ovu skupinu bolesti ubrajaju se ulcerozni kolitis, Crohnova bolest i nedeterminirani kolitis. Ulcerozni kolitis zahvaća debelo i završno crijevo, a Crohnova bolest može zahvatiti bilo koji odsječak probavnog sustava od usta do anusa. U oko 10 % -15 % bolesnika s upalnom bolesti crijeva upalne promjene se ne mogu svrstati ni u ulcerozni kolitis ni u Crohnovu bolest, pa se za takvo stanje rabi naziv nedeterminirani kolitis. Patogeneza bolesti je još uvijek nejasna. Dijagnostički i terapijski pristup je vrlo kompleksan i zahtjeva do-

bro poznavanje tijeka i komplikacija bolesti i terapije. Osnovni ciljevi terapije upalnih bolesti crijeva su brza kontrola simptoma, brzo postizanje remisije te održavanje stabilne remisije. Takvim se pristupom nastoji spriječiti progresivna destrukcija tkiva i razvoj komplikacija, što onda rezultira smanjenim brojem hospitalizacija i operacija, poboljšanjem kvalitete života i prevencijom invaliditeta. U terapijskom pristupu se primjenjuje akcelerirani "step-up" pristup, što znači da se ne okljeva predugo s uvođenjem učinkovitih lijekova. Terapijski cilj mora biti trajna stabilna remisija postignuta rano u tijeku bolesti. Biljeg takve stabilne remisije jest mukozno cijeljenje, endoskopska remisija bez prisutnosti sluzničnih ulceracija (2).

Kao i kod većine drugih kroničnih bolesnika kvaliteta života bolesnika s kroničnim upalnim bolestima crijeva je niža u odnosu na opću populaciju. Bolesnici s kroničnom upalnom bolesti crijeva dugoročno moraјu živjeti s vrlo neugodnim simptomima, koji su često društveno neprihvatljivi i ograničavaju ih u svako-

dnevnom životu. Najčešći problem su učestale stolice, strah od fekalne inkontinencije, širenje neugodnog vonja, poremećaji u seksualnom životu. To je posebice često izraženo u žena. Oko 24 % žena s Crohnovom bolesti ima neredovite seksualne odnose. Osim tih simptoma kvalitetu života dodatno snižavaju česti boravci u zdravstvenim ustanovama, učestaliji liječnički pregledi i slično. Dugoročno gledano, problem predstavlja i briga bolesnika za budućnost i konačni ishod bolesti, planiranje obitelji te strah od nastanka maligne bolesti (3).

Obiteljski liječnik je uz svog bolesnika i u akutnoj i u kroničnoj fazi bolesti. On pozna bolesnika, njegovu obitelj i njihove međusobne odnose. Prepoznaće kad se u bolesnika počinje događati „nešto novo“. Važna uloga liječnika obiteljske medicine je osim pomoći da se na vrijeme bolest dijagnosticira i započne liječiti, i da upozna bolesnika kako živjeti s tim bolestima, odnosno odgovori na praktična pitanja koja se u svakodnevnome životu neizostavno nameću.

Namjena ovog članka je prikazati neke specifične aspekte skrbi, posebnosti s kojima se susreću oboljeli od kroničnih upalnih bolesti crijeva, prikazati suvremene znanstvene spoznaje iz područja pružanja skrbi za osobe oboljele od kroničnih upalnih bolesti crijeva te ponuditi moguće odgovore i rješenja liječnicima obiteljske medicine u njihovoj skrbi za oboljele od IBD-a.

### KRONIČNA UPALNA BOLEST CRIJEVA U DJECE/ADOLESCENATA

Kronična upalna bolest crijeva klinički se očituje u dječjoj dobi u 20 % do 25 % oboljelih, pri čemu je više oboljelih od Crohnove bolesti (4). Bolest je u djece agresivnija, zahvaća veće površine crijeva, i može imati značajne posljedice na rast i psihosocijalni razvoj djeteta.

Dječja dob ima i terapijskih implikacija, primjerice isključiva enteralna prehrana (a ne kortikosteroidi) lijek je izbora za indukciju remisije Crohnove bolesti, dok elektivni kirurški zahvati imaju važniju ulogu u djece u usporedbi s odraslim bolesnicima u obje kronične upalne bolesti crijeva. Biološka terapija, poglavito blokatori tumor nekrotizirajućeg faktora (*anti-Tumor Necrosis Factor*, anti-TNF), primjenjuju se u djece više od 10 godina (5).

Za adolescente je veliki problem kontrola bolesti nakon prestanka liječenja na pedijatrijskom odjelu. Oni se vežu uz dugotrajnu pedijatrijsku skrb, imaju percepciju lošije skrbi za odrasle. Obveza da postanu odgovorni za vlastito zdravlje, a nemaju odgovarajuća

saznanja o svojoj bolesti, s obzirom na činjenicu da su o tome do sada vodili brigu njihovi roditelji, problemi su s kojima se svakodnevno susreću (6). U cilju pomoći i podrške adolescentima s teškim upalnim bolestima crijeva poput Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa u Klinici za dječje bolesti u Klaićevoj ulici započela je organizacija tzv. prve tranzicijske klinike u Hrvatskoj koja omogućuje, nakon pedijatrijske skrbi, nastavak kvalitetne skrbi na internističkim gastroenterološkim odjelima za odrasle. U projekt uspostave tranzicijske klinike uključeni su odjeli pedijatrijske gastroenterologije iz Klinike za dječje bolesti Zagreb, KBC-a Zagreb i KBC-a Sestre milosrdnice, te internisti gastroenterolozi iz KBC-a Zagreb, KBC-a Sestre milosrdnice i KB-a Dubrava

### KRONIČNE UPALNE BOLESTI CRIJEVA U TRUDNICA

Upalne bolesti crijeva često zahvaćaju žene generativne dobi. Često se postavlja pitanje utjecaja trudnoće na prirodnji tijek bolesti, utjecaja same bolesti na tijek i ishod trudnoće te sigurnosti primjene lijekova u trudnoći. Simptomi IBD u trudnoći ne razlikuju se od onih koji se javljaju izvan trudnoće. U trudnica se dodatno, uz uobičajene simptome, može pojaviti i neadekvatno dobivanje na tjelesnoj težini kao simptom upalne bolesti crijeva. Ako je potrebna endoskopska evaluacija, sigmoidoskopija je sigurna metoda u trudnoći, ali ako je moguće treba je pokušati izbjegći u trećem trimestru trudnoće. Kolonoskopija se izvodi samo ako je nužno potrebna, uz pažljivo monitoriranje ploda (7).

Žene s upalnom bolesti crijeva u pravilu mogu očekivati normalan tijek trudnoće te rađanje zdravog novorođenčeta, iako postoji povišeni rizik za dijete u smislu prematuriteta ili niske porođajne mase. Važno je shvatiti da je za majku i dijete tijekom trudnoće najveći rizik aktivna bolest, a ne lijek koji treba primjeniti u liječenju. Aktivnost bolesti prigodom konцепcije najvažniji je čimbenik koji utječe na tijek i ishod trudnoće. Terapija koja se uobičajeno koristi za liječenje upalnih bolesti crijeva sigurna je za primjenu u trudnoći i dojenju. Iznimke su metotreksat i talidomid koji su apsolutno kontraindicirani. Anti-TNF lijekovi su sigurni, ali se preporučuje nakon 30.-32. tijedna trudnoće prekinuti liječenje s obzirom da postoji mogućnost placentnog prijenosa lijeka. Infliksimab se izljučuje u majčino mlijeko u minimalnim količinama te se prepostavlja da je dojenje sigurno (8).

Bolesnicama treba savjetovati da planiraju trudnoću u stabilnoj remisiji bolesti te da u trudnoći nastave uzimati terapiju održavanja remisije (aminosalicilati, azatioprin, 6-merkaptopurin). Svakako, tijekom trud-

noće bolesnicu trebaju redovito klinički opservirati gastroenterolog i ginekolog radi pravodobne procjene potrebe za eventualnim intenziviranjem terapije ili promjenom lijeka.

## KRONIČNE UPALNE BOLESTI CRIJEVA I PREHRANA

Dijetoterapija u bolesnika s IBD ima važnu ulogu u nadoknadi povećane energetske potrošnje, sprječavanju prekomjerne razgradnje tkiva i sprječavanju i nadoknadi gubitka bjelančevina zbog narušene cjelovitosti crijeva i gubitka crijevnih funkcija. U prvom je redu važna dijetoterapija u prevenciji i liječenju pothranjenosti ili malnutricije, kao i prevencija osteoporoze, a u djece je važno istaknuti ulogu prehrane u promoviranju optimalnog rasta i razvoja. Zablude je vjerovati u postojanje jednog, idealnog ili najpoželjnijeg dijetnog pristupa liječenju bolesnika s Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom. Pristup pacijentu je individualan, budući da nekim bolesnicima pojedine namirnice odgovaraju, dok ih drugi ne podnose. Temelj dijete je osobno iskustvo bolesnika te uklanjanje nepoželjnih nutritiva iz prehrane. Enteralna prehrana je iznimno važan dio nutritivnog liječenja u upalnim bolestima crijeva, u pojedinim situacijama ima značenje primarne terapije i danas se smatra standardnom primarnom terapijom u liječenju pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolesti. Parenteralna prehrana ima svoje mjesto u liječenju upalnih bolesti crijeva, kako u akutnim situacijama tako i u kroničnom liječenju bolesnika sa sindromom kratkog crijeva.

Uloga prehrane u prevenciji IBD nije do kraja razjašnjena. Posebna se pozornost pridaje protuupalnom djelovanju kratkolančanih masnih kiselina, prije svega butiratu, zatim ulozi probiotika i prebiotika te omega-3 masnih kiselina. Također, valja istaknuti i novije strategije terapijskog pristupa, kao što je enteralna prehrana s dodatkom transformirajućeg čimbenika rastabeta (TGF-beta) (9).

## KIRURŠKO LIJEĆENJE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

Kirurški zahvat je nužan u pacijenata sa životno ugrožavajućim komplikacijama bolesti, kao što su jako krivenje, perforacija crijeva ili infekcija. Također može biti potreban i u pacijenata s kroničnim oblikom bolesti, koja se ne poboljšava na medikamentnu terapiju.

Kirurški zahvati za bolesnike s Crohnovom bolesti nisu kurativni, ipak vrlo često potrebni. Čak 70 % bo-

lesnika tijekom života mora biti podvrgnuto barem jednom kirurškom zahvatu. S obzirom na prirodu i kompleksnost bolesti, odluku o ekstenziji kirurškog zahvata donosi tim kirurga i gastroenterologa koji se bave kroničnim upalnim bolestima crijeva. Kako su recidivi bolesti na mjestu anastomoze nakon resekcije pravilo, potrebno je inzistirati na minimalnim resekcijama tankog crijeva i strikturoplastikama kad god je to moguće (10). Pacijenti s dugotrajnim ulceroznim kolitisom mogu biti kandidati za resekciju debelog crijeva zbog povećanog rizika za nastanak karcinoma debelog crijeva. Ti se pacijenti pomno prate, s čestim kolonoskopijama i biopsijama, te se kirurški zahvat učini samo kod sumnje na nastanak karcinoma.

Pacijente je potrebno detaljno informirati o mogućim oblicima kirurškog zahvata, prednostima i nedostacima, te potencijalnim rizicima. Osobito je važno nglasiti da nijednim od kirurških zahvata neće biti u potpunosti normalno pražnjenje crijeva.

## PSIHOSOCIJALNI ČIMBENICI I UPALNE BOLESTI CRIJEVA

Odnos psihosocijalnih čimbenika i IBD je složen i često kontroverzan. Danas je u potpunosti napuštena teorija da je kronična upalna bolest primarno psihogeni poremećaj. Smatra se da psihosocijalni čimbenici pridonose egzacerbaciji kronične upalne bolesti crijeva, ali ne u etiologiji ili početku bolesti (11). Međutim, recentna biopsihosocijalna istraživanja ukazuju da psihološki stres, te depresivno raspoloženje mogu imati ulogu u cjelokupnom tijeku bolesti, emotivni stresovi osobito imaju ulogu u nastanku recidiva (12).

Uobičajeno funkcioniranje i kvaliteta života obitelji djece s kroničnim IBD mogu biti ozbiljno narušeni. Reakcija obitelji na bolest djeteta ovisi o dobi djeteta, prirodi, težini i prognozi bolesti. Cijela obitelj mora se udruženo suočiti s bolesti te na taj način ostaje zajedno.

Kronični tijek bolesti s mogućim komplikacijama zahtijeva snažnu psihologiju podršku. Napose se to odnosi na adolescentnu dob. U bolesnika te dobi uočeno je značajno povišenje depresivnih stanja u odnosu i na druge kronične bolesnike. Zanimljivo su nalazi da je stupanj depresivnog stanja u obrnutoj korrelaciji s težinom bolesti. U ovih je bolesnika češća zastupljenost obiteljskih problema i depresija u roditelja, posebice majke. Zato je potrebno u terapiju oboljele djece s kroničnom IBD od početka uključiti psihologa i cijelu obitelj što može imati značajni udjel u kasnijem tijeku bolesti (13). Psihoterapija nema utjecaja na tijek bolesti, ali u nekim slučajevima pozitivno utječe

na pacijentovo psihološko stanje te se preporučuje tzv. „rizičnoj skupini“ pacijenata u kojih psihosocijalne komponente imaju jači utjecaj na tijek bolesti nego u drugih pacijenata (14).

## SAMOPOMOĆ

U liječenju i tretmanu kroničnih IBD ključna je i neophodna uz pomoć zdravstvenih profesionalaca i samopomoći. Brojni su problemi i pitanja s kojima se oboljeli s kroničnom upalnom bolesti crijeva susreću: psihički i psihosocijalni problem, gubitak energije, gubitak kontrole, strah i izolacija, kako se nositi sa simptomima bolesti, koji medikamentni tretman primjeniti i kada, kako individualizirati dijetu, stres, primjena alternativne medicine, planiranje života, radna sposobnost, trudnoća, nedostatak informacija od medicinske zajednice..Sve su to pitanja na koja oboljeli od kroničnih upalnih bolesti crijeva traže odgovor.

U posljednje su vrijeme sve učestalija kvalitativna istraživanja na temu samopomoći. Postoje dobra iskustva s takozvanim „mentorskim programom parnjaka,“ (*peer mentoring program*). Uočeno je da mladi puno lakše i bolje prihvaćaju savjete svojih vršnjaka nego od roditelja ili profesionalaca. Pri tome se preporuča da mentor ima - boluje od kronične IBD jednu godinu („jer je prva godina bolesti najteža“ pa će i najbolje razumjeti novooboljelog pacijenta) i da nije stariji od 2-3 godine od „učenika“ (15).

Zdravstveni profesionalci moraju dobro poznavati pacijenta, njegove potencijale te ih savjetovati i usmjeriti u raznim oblicima samopomoći (16).

Velika pomoć našim pacijentima s kroničnim upalnim bolestima crijeva je nadasve „Hrvatsko udruženje za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis,“ (HUCUK), dobrovorna neprofitna udruga koja organizira predavanja, seminare, okrugle stolove. Udruga je izdala brojne edukativne tiskane materijale i letke te video materijale. Surađuje sa zdravstvenim djelatnicima, organizira druženja oboljelih od kroničnih IBD (17).

Upravo je HUCUK pomogao izradu mobilne aplikacije namijenjene oboljelim od kroničnih IBD. To je takozvani C pomoćnik oboljelima od upalnih bolesti crijeva (C *Inflammatory Bowel Disease Assistant* - C *IBD Assistant*). C *IBD Assistant* pomaže pratiti znakovne aktivne bolesti. Iz aplikacije se mogu generirati izvještaji u obliku kontrolnih lista o simptomima koji su se javljali unazad godinu dana. Posjeduje i alarm kao podsjetnik za lijekove te opširan IBD rječnik koji objašnjava stručne izraze. C *IBD Assistant* će pomoći bolesnicima da s liječnicima postignu bolje rezultate

liječenja. C *IBD Assistant* trenutno je dostupan za pametne telefone s android i iOS platformom.

U okviru djelovanja Referentnog centra za upalne bolesti crijeva Ministarstva zdravlja RH započeto je s programom trajne edukacije oboljelih od IBD. Edukacija se održava u četiri modula kroz godinu dana, a polaznici nakon završetka programa dobivaju certifikat. Moduli se odvijaju u obliku radionice svaka tri mjeseca. Osnovna ideja ove edukacije je postizanje boljeg razumijevanja ovih bolesti i olakšavanje svakodnevne oboljelima, a konačni je cilj učinkovitije liječenje i sprječavanje neželjenih komplikacija bolesti.

## RASPRAVA I ZAKLJUČCI

Akutnu fazu IBD-a kao i remisije bolesti liječe gastroenterolozi i kirurzi i to najčešće u bolnici. U kroničnoj fazi bolesti psihoterapeut, obitelj, obiteljski liječnik, imaju odlučujuću ulogu. Obiteljski liječnik se konzultira s internistom, kirurgom i psihijatrom ali i dalje ostaje ključna osoba u liječenju. Upravo liječnikova osobnost je ljekovita, on je tu u fazama egzacerbacije i remisije. Liječnik obiteljske medicine je taj koji pruža psihološku potporu, daje bolesniku i obitelji potrebne informacije, odgovara na brojna svakodnevna i praktična pitanja koja mu postavlja oboljeli. Obiteljski liječnik pruža sveobuhvatnu i trajnu skrb te je stoga važno da je dobro upoznat sa suvremenim znanstvenim spoznajama povezanima s nekim specifičnim aspektima iz područja pružanja skrbi za osobe oboljele od kroničnih IBD. Posebno je važno u liječnika obiteljske medicine razviti senzibilitet za psihološko, kako bi probleme oboljelih sa IBD-om mogao na vrijeme prepoznati i dugoročno pratiti. Uspjeh liječenja, to jest adaptacija na život s kroničnom upalnom bolesti crijeva, ovisi o tome koliko je oboljela osoba optimistična i puna nade, kao i o ohrabrujućem podržavajućem obiteljskom liječniku.

## LITERATURA

1. Vučelić B. Upalne bolesti crijeva. Reumatizam 2013; 60: 13-23.
2. Vučelić B. Današnja strategija liječenja upalnih bolesti crijeva: važnost mukoznog cijeljenja. Medicus 2013; 21: 171-8.
3. Drossman DA, Ringel Y. Psychosocial factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. U: Sartori BR, Sandborn WJ, ur. Kirsner's Inflammatory Bowel Disease. 6th ed. London:WB Saunders 2004, 340-56.
4. de Bie CI, Paerregaard A, Kolaček S i sur. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROPIDS registry. JPGN 2012;54:374-380.

5. Kolaček S. Primjena biološke terapije u djece s kroničnim upalnim bolestima crijeva. Acta Med Croatica 2013; 67: 89-92.
6. Gray WN, Resmini AR, Baker KD i sur. Concerns, Barriers, and Recommendations to Improve Transition from Pediatric to Adult IBD Care: Perspectives of Patients, Parents, and Health Professionals. Inflamm Bowel Dis. 2015; 21: 1641-51. doi: 10.1097/MIB.0000000000000419.
7. Subhani JM, Hamilton MI. Review article: The management of inflammatory bowel disease during pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 1039-53.
8. Peršić M. Primjena anti-TNF lijekova u upalnim bolestima crijeva tijekom trudnoće i dojenja. Acta Med Croatica 2013; 67: 157-63.
9. Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Čuković-Čavka S, Vučelić B. Dijetoterapija upalnih bolesti crijeva. Medicus 2008; 17: Nutricionizam, 133-9.
10. Vučelić B. Upalne bolesti crijeva. U: Vučelić B i sur, ur. Gastroenterologija i hepatologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2002, 723-60.
11. Grover M, Herfarth H, Drossman DA. The functional-organic dichotomy: postinfectious irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 59: 487-92. doi: 10.1097/MPG.0000000000000473
12. Singh S, Graff LA, Bernstein CN. Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? Am J Gastroenterol 2009; 104: 1298-1313.
13. Palčevski G, Knez R, Peršić M, Vuković D. Psihosocijalni aspekti kronične upalne bolesti crijeva u djece i adolescenata. Medicina Fluminensis 2010; 46: 325-31.
14. Wietersheim J, Kessler H. Psychotherapy with Chronic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Review. Inflamm Bowel Dis 2007; 12: 1175-84.
15. Mackner LM, Ruff JM, Vannata K. Focus Groups for Developing a Peer Mentoring Program to Improve Self-Management in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 59: 487-92. doi: 10.1097/MPG.0000000000000473
16. Lovén Wickman U, Yngman-Uhlén P, Hjortswang H, Riegel B, Stjernman H, Hollman Frisman G. Self-Care Among Patients With Inflammatory Bowel Disease: An Interview Study. Gastroenterol Nurs 2015. [Epub ahead of print]
17. www.hucuk.hr. pristupljeno domeni 15. 10. 2015.

## SUMMARY

### CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASES – SPECIFIC ASPECTS OF FAMILY PHYSICIAN CARE

N. VINTER-REPALUST

*Nevenka Vinter Repalust Family Medicine Office, Zagreb, Croatia*

Patients with chronic inflammatory bowel diseases have lower quality of life compared to general population. Aside from disease symptoms, the quality of life is additionally lowered by frequent admissions, more frequent follow up, and the like. From a long term perspective, problems also arise in patients worrying about the disease outcome, fear from developing a malignant disease arising from chronic inflammatory bowel disease, and family planning. The purpose of this article is to present some of the specific situations faced by people with chronic inflammatory bowel disease and review the state-of-the-art in the field of providing care for people with chronic inflammatory bowel disease. The following specific problems are tackled: chronic inflammatory bowel disease in children/adolescents, pregnancy, chronic inflammatory bowel disease and nutrition, surgery, psychosocial factors and inflammatory bowel disease, and self-help. The role of family medicine consists not only of helping diagnosing the disease as early as possible in order to enable early treatment, but also to advise patients how to live with the disease and offer answers to their questions arising from everyday life with the disease.

**Key words:** chronic inflammatory bowel disease, nutrition, pregnancy, psychosocial factors, self-help, family medicine

# TUMORI JEDNJAKA U PRAKSI LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE

VJEKOSLAVA AMERL ŠAKIĆ i INES BALINT<sup>1</sup>

*Specijalistička ordinacija prim. Vjekoslava Amerl Šakić, Zagreb i <sup>1</sup>Specijalistična ordinacija Ines Balint, dr.med., Strmec Samoborski, Hrvatska*

Tumori jednjaka su relativno rijetki tumori. Javljuju se tipičnim simptomima u pacijenata koji konzumiraju ljutu hranu, alkohol ili su pušači, te nakon ingestije lužina, a s obzirom na dobru dostupnost, moguće ih je rano otkriti. Posljednjih godina raste incidencija adenokarcinoma u odnosu na planocelularni karcinom, što je povezano s GERB-om i razvojem Barretovog jednjaka. Korištenjem kvalitetnih algoritama u dijagnostici i praćenju rizičnih pacijenata, tumore jednjaka bi trebali otkriti u ranijem stadiju, kako bi liječenje bilo uspješnije.

*Ključne riječi:* tumori jednjaka, rizični faktori, Barretov jednjak

*Adresa za dopisivanje:* Prim. Vjekoslava Amerl Šakić, dr. med.  
Kutnjački put 4  
10 000 Zagreb, Hrvatska

## UVOD

Tumori jednjaka su relativno rijetki tumori. Javljuju se tipičnim simptomima u pacijenata koji su pušači, konzumiraju ljutu hranu ili alkohol, te nakon ingestije lužina, a s obzirom na dobru dostupnost moguće ih je rano otkriti. Dijele se na benigne i maligne. Benigni tumori su vrlo rijetki i čine 10 % svih tumora jednjaka.

Iako se maligni tumori jednjaka javljaju u svega 1,4 % svih tumora probavnog sustava s obzirom na visoku smrtnost potrebno je voditi računa na mogućnost njihovog javljanja u pacijenata s rizičnim faktorima. Sve veća pojavnost adenokarcinoma koji se razvija na Baretovom jednjaku upućuje na potrebu za endoskopijom u pacijenata s GERB-om. Točno određivanje stadija bolesti omogućava pravilan izbor između endoskopskog, kirurškog, kemoterapijskog ili radioterapijskog liječenja. Ranim preventivnim aktivnostima u svrhu edukacije pacijenata o štetnim rizičnim čimbenicima (konsumacija određene hrane i napitaka, korištenje sredstava ovisnosti poput alkohola i nikotina, stres, premašno tjelesne aktivnosti i sl.), pravodobnom dijagnostikom, te pravilnim odabirom liječenja možemo poboljšati duljinu i kvalitetu života oboljelih.

## BENIGNI TUMORI

Prema histološkoj građi, dijele se na epitelne, koji rastu egzofitno u lumen jednjaka i ne-epitelne (mezenhimske), koji se šire prema vanjskom zidu jednjaka, a kasnije i u lumen jednjaka. Epitelni tumori su papilomi i adenomi. Ne-epitelni su miomi, fibromi, lipomi, neurinomi, mikromi, lejomiomi i cistični tumori. Većina ih ne dovodi do štetnih posljedica, već samo do neugodnih smetnji gutanja, a rijetko se javljaju ulceracije ili krvarenja. U benigne promjene koje se mogu naći endoskopskim pregledom svrstavaju se glikogena akantoza, heterotopična sluznica jednjaka, skvamozni papilom, hiperplastični polip, ektopične lojnice i ksantomi. Od subepiteljskih tvorbi zabilježeni su: hemangiomi, lejomiomi, tumor granularnih stanica. Većina benignih lezija jednjaka može se dijagnosticirati rutinskom biopsijom ili endoskopskom resekcijom ako je promjena smještena submukozno. Liječenje ovisi najviše o tome izazivaju li promjene simptome, a preporuča se endoskopska resekcija svih tumora granularnih stanica i skvamoznih papiloma zato jer, iako se rijetko javljaju, imaju maligni potencijal (1).

## MALIGNI TUMORI

### *Incidencija i epidemiologija*

Incidencija karcinoma jednjaka u Europskoj uniji je oko 4.5:100.000 godišnje. Mortalitet iznosi oko 5,4 : 100.000 (20.750 smrти) kod muškaraca i 1.1 : 100.000 kod žena godišnje (2) te je na 6. mjestu po smrtnosti od malignog tumora u svijetu. Glavni rizični faktori za nastanak karcinoma pločastih stanica u zapadnim zemljama su pušenje i konzumiranje alkohola, dok se adenokarcinomi predominantno javljaju kod pacijenata s gastroezofagealnim refluksom, koji konzumiraju jako začinjenu hranu i njihov rizik je povezan s visokim ITM-om. Dok incidencija karcinoma pločastih stanica stagnira, pojavnost adenokarcinoma, osobito donje trećine jednjaka, se brzo povećava u zapadnim zemljama te sada čine više od polovine slučajeva karcinoma jednjaka (3).

Prema Biltenu br 37 Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Republici Hrvatskoj je 2013. godini zabilježeno 189 novooboljelih od malignih bolesti jednjaka, što je 4,54 :100.000 stanovnika (4). Oboljelih muškaraca bilo je 150, a žena 39.

Najčešće se maligna bolest jednjaka javlja nakon 60-te godine života i 5-godišnje prezivljjenje je iznimno nisko, jer se pacijenti javljaju s već razvijenom bolešću. Planocelularni karcinomi javljaju se u 60 % pacijenata i lokalizirani su uglavnom u gornje 2/3 jednjaka, dok se adenokarcinomi javljaju u <40 % i to u distalnoj trećini pretežno iz metaplazije (Barrettovog ezofagu) žlijezdanog tkiva te direktno širenjem adenokarcinoma želuca proksimalno. Limfomi i melanomi su rijetki: 10 % je smješteno u gornjoj, 35 % u srednjoj i 55 % u donjoj trećini jednjaka. Glavni rizični faktori za planocelularni karcinom su etilizam i pušenje (uz sinergistički učinak), a među ostale rizične čimbenike spadaju ingestija lužine i struktura jednjaka, izloženost radijaciji kod liječenja tumora glave i vrata, ahalazija, pušenje opijata, Plummer-Vinsonov sindrom, tiloza, dugotrajno konzumiranje izrazito vrućeg čaja, manjak A vitamina, cinka i molibdena (5,6). Glavni rizični čimbenik za adenokarcinom je pojava Barrettovog jednjaka odnosno gastroezofagealni refluks (GERB). Istraživanja su pokazala da su FOXP1, BARX1 i FOXF1 genetički lokusi povezani s rizikom za pojavu adenokarcinoma jednjaka (7). Endoskopski probir pri otkrivanju Barrettovog jednjaka preporuča se u pacijenata s kroničnom refluksnom bolešću, ako imaju tri ili više rizičnih čimbenika (bijelci, pretili muškarci u dobi >50 godina) ili u onih s pozitivnom obiteljskom anamnezom s bar jednim srodnikom u prvom koljenu s Barrettovim jednjakom ili adenokarcinomom jednjaka (8).

## KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA

U kliničkoj slici dominira progresivna disfagija (prvo krute hrane, a zatim i tekućine), nagli gubitak tjelesne mase, bol u prsištu, odinofagija, aspiracija (zbog opstrukcije ili traheozofagealne fistule), promuklost (zbog paralize laringealnog živca) i hiperkalcijemija (hipersekrecija peptida sličnog paratiroidnom hormonu koji izlučuju stanice planocelularnog karcinoma). Krvarenje se rijetko javlja i samo je sporadično ozbiljnije. Klinički pregled je najčešće nesignifikantan (5,6).

Trenutno jedina metoda praćenja razvoja Barrettovog jednjaka je endoskopija s histopatološkom procjenom displazije. Prati se duljina metaplazijom zahvaćenog jednjaka (Praški kriteriji, 2006.), biopsija 4 kvadranta prema protokolu iz Seattlea, kao i biopsija promjena na kojima se endoskopski vide ulceracije. Ako postoji bilo kakvo suženje uz ulceracije treba pretpostaviti malignitet, te učiniti mnogo više bioptičkih uzoraka. Ako su inicijalne biopsije negativne na displaziju preporučuje se intenzivirano liječenje IPP-om tijekom 8 tjedana i ponovljeni endoskopski pregled. U 30-40 % pacijenata s visoko displastičnim promjenama očekuje se adenokarcinom, te se u slučaju da displazija perzistira i nakon intenzivnog liječenja IPP-ima preporučuje kirurška resekcija jednjaka. U pacijenata s niskom displastičnim promjenama preporuke Britanskog gastroenterološkog društva su dvije ponovljene endoskopije u idućih godinu dana, te u slučaju potvrde dijagnoze u obje pretrage pacijenta treba uputiti na endoskopsko liječenje. Najveću skupinu pacijenata s Barrettovim jednjakom čine oni bez displazije. Njihovo praćenje ovisi o duljini zahvaćenog segmenta te se oni s promjenama <3 cm endoskopski prate svakih 3-5 godina, a ako je promjena >3 cm, to se razdoblje smanjuje na 2-3 godine, uz pažljivo praćenje patohistoloških promjena (9).

**Tablica 1.**

*Postupanje s pacijentom s Barrettovim jednjakom, prema PHD i endoskopskom nalazu (prema Britanskim kliničkim smjernicama, 2015)(9)*

PHD nalaz	Zahvaćeni segment < 3 cm	Zahvaćeni segment ≥ 3 cm
Bez displazije	Ponavljanje endoskopije svakih 3-5 godina	Ponavljanje endoskopije svake 2-3 godine
Niski stupanj displazije	Dvije ponovljene endoskopije unutar 1 godine, ako displazija perzistira - endoskopsko liječenje	
Visoki stupanj displazije, ulceracije, strukture	8 tjedana intenzivno liječenje IPP-om (npr. esomeprazol 2x40 mg), kontrolna endoskopija, ponovljena displazija - kirurški zahvat	

Još uvijek je prvi dijagnostički postupak rendgenogram jednjaka s dvostrukim barijevim kontrastom, dok je najosjetljivija i visoko specifična ezofagoskopija fleksibilnim endoskopom u kombinaciji s nalazom ci-

tološkog obriska mukoze i PHD-om (nijedan sam za sebe nije dovoljno osjetljiv). CT i endoskopski UZV imaju veliku ulogu u određivanju stadija bolesti s obzirom na proširenost u okolna tkiva i limfne čvorove (3,5,6,9).

U određivanju stadija proširenosti tumora koristimo sustav TNM klasifikacije (3,5).

**Tablica 2.**  
*TNM klasifikacija tumora probavnog sustava*

T1	Tumor ograničen na laminu propriju/submukozu
T2	Tumor ograničen na muskularnu propriju/subserozu
T3	Tumor obuhvaća adventiciju
T4	a) tumor zahvaća okolne strukture – pleuru, perikard dijaphragmu ili obližnji peritoneum
	b) tumor zahvaća okolne strukture – aortu, traheju, kralješke
NO	Nema zahvaćenih limfnih čvorova
N1	1-2 zahvaćena limfna čvora
N2	3-6 zahvaćenih limfnih čvorova
N3	7+ zahvaćenih limfnih čvorova
Mx	Nepoznato postoje li udaljene presadnice
M0	Bez udaljenih presadnica
M1	Udaljene presadnice

Dijagnoza se temelji na endoskopskoj biopsiji s histologijom, koja se klasificira sukladno kriterijima WHO (8). Karcinomi malih stanica, koji su vrlo rijetki, moraju se identificirati i razlikovati od karcinoma pločastih stanica i adenokarcinoma zbog specifičnog liječenja.

Budući da se odluka o terapiji zasniva na procjeni kliničkog stadija bolesti potrebno je vrlo precizno odrediti stadij u kojem se bolest nalazi, a koriste se rutinski laboratorijski testovi, određivanje jetrene, plućne i bubrežne funkcije, endoskopija kao i CT prsišta i trbuha.

U bolesnika kod kojih se razmatra kirurška resekcija, potrebno je učiniti endoskopski UZV i PET-CT, kako bi se odredila T- i N- kategorija tumora. Ipak, točnost procjene zahvaćenosti limfnih čvorova (N) rijetko prelazi 80 %. PET ili PET-CT mogu znatno pomoći u identificiranju udaljenih metastaza. Kod adenokarcinoma smještenih na gastroezofagealnom prijelazu od velike pomoći je eksploracijska laparaskopija kojom se mogu isključiti peritonealne metastaze u čak 70 % oboljelih dok se UZV i CT-om nađu u samo 15 %. Kod određivanja lokalnog liječenja tumori se moraju podjeliti prema mjestu na kojem se nalaze – vratu, prsištu ili na prijelazu u želudac. Prema VII. reviziji određivanja stadija metastaze limfnih čvorova u području trunksa celijakusa ili paraezofagealno definiraju se kao regionalne metastaze (3).

**Tablica 3.**  
*Klasifikacija raka prema stadiju bolesti (3)*

Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij IA	T1	N0	M0
Stadij IB	T2	N0	M0
Stadij IIA	T3	N0	M0
Stadij IIB	T1, T2	N1	M0
	T4a	N0	M0
Stadij IIIA	T3	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
Stadij IIIB	T3	N2	M0
	T4a	N1, N2	M0
Stadij IIIC	T4b	Bilo koji N	M0
	Bilo koji T	N3	M0
Stadij IV	Bilo koji T	Bilo koji N	M1

## LIJEČENJE

Kirurška resekcija moguća je u manje od 40 % pacijenata, a povezana je s visokom rizikom pojave komplikacija (fistule, apsesi, aspiracije). Kod površinskog planocelularnog karcinoma može se koristiti i manje invazivna endoskopska resekcija umjesto ezofagektomije, no u pacijenata sa zahvaćenim limfnim čvorovima potrebno je dodatno liječenje nakon endoskopske resekcije (12). Tako se za planocelularni karcinom najčešće kombinira kirurški zahvat nakon adjuvantne kemoterapije uz radioterapiju, što produljuje preživljjenje i kvalitetu života. Kod adenokarcinoma rijetko je moguća kurativna kirurška resekcija, a manje od 20 % pacijenata preživi 5 godina. Palijativne mjere uključuje lasersku ablaciju tumora, mehaničku dilataciju, radioterapiju i postavljanje luminalne proteze kako bi se zaobišao tumor. Gastrostomija i jejunostomija često se provode zbog nutritivne potpore. Predoperacijska kemoterapija uz postoperacijsku radioterapiju su nešto učinkovitije, ali znatno toksičnije terapije (3,4).

## ZAKLJUČAK

Iako se radi o relativno rijetkim tumorima, s obzirom na dobru dostupnost, tipične simptome i mogućnost prevencije izbjegavanjem štetnih čimbenika, incidencija inoperabilnih karcinoma jednjaka trebala bi s boljom skrbi za pacijente stalno padati. Posebnu pozornost treba obratiti pacijentima s GERB-om, a one s Barretovim jednjakom često kontrolirati za što je potrebno učiniti algoritam praćenja.

## LITERATURA

1. Tsai SJ, Lin Ch Ch, Chang ChW i sur. Benign esophageal lesions: Endoscopic and pathologic features. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1091-8.
2. WHO Cancer World Cancer Report 2014: Fact sheet №297 Updated February 2015.
3. Stahl M, Mariette C, Haustermans K i sur. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Supplement 6): 51-6.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak: Incidencija raka u Hrvatskoj, 2012. *Bilten* 37, Zagreb, 2014.
5. Vrdoljak E, Krajina Z, Šamija M i sur. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2013, 126-41, 159-62.
6. Tumors of the gastrointestinal tract. U: Longo DD et al. *Harrison's manual of medicine*, 18th ed. 2013, 446-7.
7. Becker J, May A, Gerges C i sur. Supportive evidence for FOXP1, BARX1, and FOXF1 as genetic risk loci for the development of esophageal adenocarcinoma. U: *Cancer Medicine*. London: John Wiley & Sons Ltd, 2015.
8. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath H i sur. *Gut* 2013; 0: 1-36.
9. Barrett's Oesophagus Clinical Guidelines; London Cancer Alliance West and South, February 2015.
10. Tumori probavnog sustava. U: *MSD priručnik dijagnostike i terapije*. 18. izdanje. Split: Placebo, 2010, 168-83; 235-8: 248; 1312-18.
11. May A, Gürter E, Roth F i sur. Accuracy of staging in early esophageal cancer using high resolution endoscopy and high resolution endosonography: a comparative, prospective, and blinded trial. *Gut* 2004; 53: 634-40.
12. Xue L, Ren L, Zou Sh i sur. Parameters predicting lymph node metastasis in patients with superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Modern Pathol* 2012; 25: 1364-77.

## SUMMARY

### ESOPHAGEAL TUMORS IN FAMILY PHYSICIAN PRACTICE

V. AMERL ŠAKIĆ and I. BALINT<sup>1</sup>

*Vjekoslava Amerl Šakić Family Physician Office, Zagreb and  
<sup>1</sup>Ines Balint Family Physician Office, Strmec Samoborski, Croatia*

Esophageal tumors are relatively rare. They present with typical symptoms in patients that consume spicy food, alcohol, enjoy cigarette smoking, and after alkaline solution ingestion. Considering their accessibility, they can be diagnosed in early stages. In recent years, the incidence of adenocarcinoma has increased in comparison to squamous cell carcinoma. This surge in the incidence is associated with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. Using better algorithms in the diagnosis and follow up of patients at risk, in the years to come we should diagnose patients at earlier stages of the disease.

**Key words:** esophageal tumors, risk factors, Barrett's esophagus

# TUMORI GUŠTERAČE U PRAKSI LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE

DRAGICA IVEZIĆ-LALIĆ

*Ordinacija obiteljske medicine u Novskoj, Dom zdravlja Kutina, Novska, Hrvatska*

Tumori gušterače su u posljednjih nekoliko desetljeća u porastu. Incidencija raste s dobi bolesnika, a vrhunac doseže u 7. i 8. desetljeću. Kasna pojava simptoma uz nemogućnost ranog otkrivanja razlog su što se bolest dijagnosticira u fazi kada izljeчењe više nije moguće. Specifičnih testova za rano otkrivanje tumora gušterače nema. Nizak apsolutni rizik od razvoja najčešćeg oblika tumora, duktalnog adenokarcinoma, ne opravdava rani probir u općoj populaciji. Prepoznavanje i lijeчењe simptoma vezanih uz bolest su prioriteti uz sagledavanje bolesnika kao cjelokupne ličnosti. Važno je ublažiti simptome bolesti i nuspojave liječeњa. Najčešći simptomi su: bol, crijevna opstrukcija, opstrukcija žučnih vodova, insuficijencija gušterače, anoreksija-kaheksija i depresija. Bol je simptom koji najviše uznamirava bolesnika neovisno o stadiju i tipu zločudne bolesti i to je simptom kojeg se bolesnici najviše plaše. Suvremena farmakoterapija boli temelji se na konceptu "triju stepenica liječeњa boli" Svjetske zdravstvene organizacije, koji je univerzalno primjenjiv i omogućuje fleksibilnost u izboru i primjeni analgetika. Postoje i nefarmakološki modaliteti liječeњa boli kao i "lift model". Obiteljski liječnik ima odgovornu ulogu da u domeni svojih mogućnosti pomogne oboljelome i njegovoj obitelji u organiziranju palijativne skrb te da pruži potporu u njezinoj koordinaciji i provođenju.

**Ključne riječi:** obiteljska medicina, tumori gušterače, palijativna skrb

**Adresa za dopisivanje:** Dr. sc. Dragica Ivezic-Lalic, dr. med.  
 Ordinacija obiteljske medicine u Novskoj  
 44 330 Novska, Hrvatska  
 Tel: 044 608 313  
 E-pošta: divezic.lalic@gmail.com

## UVOD

Gušterača je žlijezda koja ima egzokrinu i endokrinu funkciju. Većina tumora gušterače su egzokrini tumori koji nastaju iz duktalnih i acinusnih stanica. Klasifikacija egzokrinskih tumora pankresa prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji dijeli tumore na: benigne (serozni cistadenom, mucinozni cistadenom, intraduktalni papilarni mucinozni adenom), potencijalno maligne (mucinozne cistične neoplazme s umjerenom displazijom, intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma s umjerenom displazijom, solidni pseudopapillarni tumori) i maligni tumori (duktalni adenokarcinom - najčešći, intraduktalni papillarni mucinozni karcinom, mucinozni cistadenokarcinom, solidni pseudopapillarni karcinom, karcinom acinarnih stanica, pankreatoblastom, serozni cistadenokarcinom) (1). Endokrini tumori podrijetlom su iz različitih stanica Langerhansovih otočića. Karcinom gušterače po učestalosti zauzima trinaesto mjesto u odnosu na sve maligne tumore, s incidencijom od 8 do 10 oboljelih na 100.000 stanovnika (2,3).

U SAD-u je na četvrtom mjestu od svih uzroka smrti od karcinoma i kod muškaraca i kod žena (4) te drugi uzrok smrti u skupini karcinoma probavnoga sustava, odmah nakon kolorektalnoga karcinoma (4). Incidencija karcinoma gušterače raste s dobi bolesnika, vrhunac doseže u 7. i 8. desetljeću, a rijetko se javlja prije 45. godine života. U posljednjih je nekoliko desetljeća u porastu. Ipak, radi se o relativno rijetkoj bolesti. Incidencija karcinoma gušterače je 1,3 puta viša u muškaraca u odnosu na žene. Prema dostupnim podatcima od karcinoma gušterače oboljeti će 0,53% muškaraca i 0,39% žena između 50. i 70. godine života. Postoje i etničke razlike u incidenciji i preživljjenju bolesnika. Najviša incidencija uočena je u Afroamerikanaca (14,8 na 100.000 u odnosu na 8,8 na 100.000 u općoj populaciji) (6), a nešto je veća i u osoba s nižim socioekonomskim statusom. U trenutku otkrivanja duktalnog adenokarcinoma, kao najčešćeg oblika tumora gušterače, operabilno je manje od 20 % bolesnika (s medijanom preživljjenja 12,6 mjeseci), a očekivano preživljjenje neoperiranih bolesnika je 3,5 mj. (7). U Hrvatskoj je incidencija u 2010. godini iznosila

14,6/100.000 stanovnika (8). Incidencija 2011. godine bila je je 16,8/100 000 kod muškaraca te 15,4/100 000. Prema podatcima Registra za rak od 2009. do 2013. godine dijagnosticirano je više od 600 novih slučajeva tumora gušterače godišnje u oba spola sa sličnom učestalošću ili tek neznatno češće u muškaraca. U 2013. godini umrlo je 318 muškaraca te 339 žena (9). U dostupnoj literaturi objavljeno je nekoliko radova o mogućem ranom probiru (10,11).

Čimbenici rizika za razvoj tumora gušterače uključuju nasljedne i promjenjive čimbenike rizika. Nasljedni čimbenici uključuju: nasljedni rak dojke i sindroma raka jajnika, sindrom Lynch, obiteljsku adenomatoznu polipozu, Peutz-Jeghersovog sindrom, nasljedni pankreatitis, cističnu fibrozu i teleangiektatičnu ataksiju. Navedeni čimbenici povećavaju rizik za duktalni adenokarcinom od 2 do 132 puta. Osobe s opterećenom obiteljskom anamnezom imaju 1,5 do 13 puta veću vjerojatnost za razvoj tumora gušterače u odnosu na opću populaciju (12). Dvije velike prospektivne studije istraživale su povezanost pojavnosti karcinoma pankreasa s krvnim grupama. Rezultati su pokazali da populacija s krvnim grupama A, AB i B ima 1,2 puta viši rizik od krvne grupe 0 (13). Također je uočeno da bolesnici koji nemaju krvnu grupu 0, a inficirani su s CagA pozitivnim sojevima *H. pylori*, imaju veći rizik od razvoja karcinoma pankreasa (13). Prema podatcima, meta-analiza iz 2010. godine pokazala je da je krvna grupa 0 bila povezana s relativnim rizikom od 0,79 za razvoj duktalnog adenokarcinoma (13,14).

Promjenjivi čimbenici rizika su: izlaganje duhanskom dimu, konzumacija alkohola, kronični pankreatitis, prehrana, pretilost, dijabetes melitus, kao i neke abdominalne operacije i infekcije (13). Pušenje je najčešći okolišni rizični čimbenik za koji je dokazana čvrsta povezanost. Neke meta-analize su potvrđile da je najveći identificirani, promjenjivi faktor rizika za duktalni adenokarcinom (20 % -35 % slučajeva) (13). Relativni rizik za nastanak tumora gušterače povećava se s brojem popušenih cigareta i godinama pušenja. Dugotrajnost pušenja ima veći učinak od samog broja cigareta (15). Meta-analize su ukazale da tri ili više alkoholnih pića/dan mogu biti povezani sa 1,22-1,36 povećanim rizikom od razvoja duktalnog adenokarcinoma. Kronični pankreatitis je prema meta-analizi iz 2010. godine pokazao relativni rizik 13,3 za razvoj tumora, s odmakom deset do dvadeset godina između pojavnosti pankreatitisa i maligniteta gušterače. Dvadeset posto karcinoma gušterače povezano je s prehranom, što su potvrđile i neke meta-analize (13). Rezultati Studije o prevenciji raka II (*Cancer Prevention Study II*) Američkog društva za karcinom provedena na 145 627 muškaraca i žena tijekom 7 godina ukazali su na povećani rizik od karcinoma gušterače među pretilim osobama ( $ITM \geq 30$ ) u usporedbi s osobama

normalne tjelesne mase ( $BMI < 25$ ) (16). Prekomjerno dobivanje na težini uvelike ovisi o energetskom unosu i energetskoj potrošnji (visokokalorična hrana i visokoenergetska pića) (8). Prospektivna studija objavljena 2009. godine pokazala je da sa svakim povećanjem ITM-a za  $5 \text{ kg/m}^2$  raste rizik od smrti zbog tumora za 10 % (17). Meta-analize su pokazale povezanost tumora gušterače i šećerne bolesti (13). Infekcija s *H. pylori* može doprinijeti razvoju duktalnog adenokarcinoma. Mechanizam je nepoznat, ali može biti povezan s kroničnom infekcijom (13).

## RASPRAVA

Kasna pojava simptoma uz nemogućnost ranog otkrivanja razlog su što se bolest dijagnosticira u fazi kada izljeчењe više nije moguće - primjerice petogodišnje preživljjenje oboljelih od duktalnog adenokarcinoma je 6 % (4). Specifičnih testova za rano otkrivanje tumora gušterače nema. Simptomi ovise o veličini i lokalizaciji tumora. Bol u epigastriju koja se širi u leđa ili pod lopatice, a pojačava se nakon jela ili kod ležanja jedan je od najčešćih simptoma. Karakteristični su opća slabost, gubitak apetita i značajan gubitak na težini. Mogu biti prisutni mučnina i povraćanje, a mogu se javiti žutica, promjene konzistencije stolice ili dijabetes. Dijagnostičke metode za otkrivanje tumora gušterače su, nažalost, nedostatne u ranoj fazi dok je bolest još lokalizirana i potencijalno operabilna. Neke od metoda koje se primjenjuju su: određivanje tumorskog biljega CA 19-9, ultrazvuk (UZV) abdomena, višeslojna kompjutorska tomografija (MSCT), magnetska rezonancija (MR), kolangiopankreatografija (MRCP), endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP), endoskopski ultrazvuk (EUS), aspiracijska citopunkcija tankom iglom pod vodstvom UZV-a, CT-a ili EUS-a i laparoskopija (18). CA 19-9 jedini je odobreni biomarker za duktalni adenokarcinom. Osjetljivost (70 %), specifičnost (87 %), pozitivna prediktivna vrijednost (59 %), a negativna prediktivna vrijednost (92 %) još uvijek nije dovoljno visoka da se koristi redovito u zdravim pacijenata. Može biti prediktor recidiva bolesti nakon resekcije. Ultrazvuk i magnetna rezonancija pokazali su najviše točnosti kao metoda ranog otkrivanja male, cistične lezije. Kolangiopankreatografija pruža najbolju vizualizaciju, a CT podvrgava bolesnika velikom zračenju (13).

Pristup liječenju bolesnika s tumorom gušterače u najvećoj mjeri ovisi o stupnju proširenosti bolesti koji se temelji na TNM-klasifikaciji (13). Tumori u stadiju I-IIIB su resekabilni. Ako je riječ o lokaliziranom karcinomu gušterače, radiološki resekabilnom, metoda izbora je radikalno kirurško uz moguću adjuvantnu kemoterapiju i/ili radioterapiju. Ako je riječ o lokal-

no uznapredovaloju ili metastatskoj bolesti provodi se palijativna terapija, u obliku kemoterapije ili radioterapije ili njihova kombinacija te palijativni postupci radi uklanjanja simptoma koji negativno utječu na kvalitetu života bolesnika (18). U bolesnika s karcinomom pankreasa lokaliziranim u glavi pankreasa i uncinatusu izvodi se pankreatikoduodenektomija, odnosno operacija po Whippleu. Kod duktalnih karcinoma, kolangiokarcinoma i kod postojanja duodenalnih masa petogodišnje preživljjenje je oko 20 % do 30 % uz medijan preživljjenja 10 do 20 mjeseci i postojanje mnogobrojnih komplikacija (19). Prema Housu i sur. (20) najvažniji prediktor preživljjenja nakon Whippleove operacije je broj pozitivnih čvorova. Totalna pankreatektomija je metoda koja se najrjeđe izvodi i karakterizirana je mortalitetom od 8,3 %. Metaboličke posljedice u obliku egzokrine i endokrine insuficijencije te manje preživljjenje (7,9 mjeseci u odnosu na 17,2 mjeseca kod Whippleove operacije) nisu uvrstile totalnu pankreatektomiju u rutinsku praksu. Regionalna pankreatektomija i ultraradikalna pankreatektomija primjenjuju se samo u pojedinačnim slučajevima (19). Nekoliko velikih studija ukazalo je da kemoterapija samostalno ili u kombinaciji s radioterapijom može poboljšati preživljjenje bolesnika nakon resekcije operabilne bolesti (21-23).

Palijativna skrb je važan aspekt skrbi o bolesniku s tumorom gušterače. Prepoznavanje i liječenje simptoma vezanih uz bolest su prioriteti uz sagledavanje bolesnika kao cijelokupne ličnosti. Važno je ublažiti simptome bolesti i nuspojave liječenja. Najčešći simptomi su: bol, crijevna opstrukcija, opstrukcija žučnih vodova, insuficijencija gušterače, anoreksija-kaheksija i depresija (24). Bol je simptom koji najviše uznemirava bolesnika neovisno o stadiju i tipu zločudne bolesti i to je simptom kojeg se bolesnici najviše plaše. Pristup liječenju maligne boli je multimodalni i uključuje farmakoterapiju, invazivne postupke te kognitivne i bihevioralne tehnike. Farmakoterapija uključuje dva osnovna oblika primjene lijekova: indirektni (sustavna analgezija) i direktni (neuroaksijalna primjena lijekova i neuroablacija). Farmakoterapija boli koja se temelji na konceptu "triju stepenica liječenja boli" Svjetske zdravstvene organizacije je univerzalno primjenjiva i omogućuje fleksibilnost u izboru i primjeni analgetika. Dugogodišnja praksa i uporaba "trostupanske analgoljestvice" upozorile su na neke od njezinih nedostataka u liječenju boli koja se javlja već na početku pojave i dijagnosticiranja tumora gušterače. Nesteroidni protupalni lijekovi iskazuju tzv. "krovni učinak" pri kojem se neovisno o povisivanju doze ne postiže bolji učinak na analgeziju, ali se povećava broj nuspojava. Međunarodno udruženje za proučavanje boli (IASP) predložilo je model "analgetskog lifta" za liječenje odnosno suzbijanje jake boli koja se javlja u početnoj fazi maligne bolesti ili kad bol vrlo jako progredira. Osnovna je razlika

u primjeni niske doze opioida već u prvoj stepenici, ako je bol jakog intenziteta. U drugoj se stepenici uz slabe opioide daju i male doze jakog opioida, a u trećoj stepenici jaki opioidi. Zbog jake boli, koja je česta kod tumora gušterače opioidi se moraju dati odmah. Liječkovi izbora su parcijalni antagonisti morfina (buprenorfina) ili kombinacija morfina s naloksonom kod probijajuće karcinomske boli, posebice u onih bolesnika koji uzimaju bubrengorfin u transdermalnom obliku kao opioid u trajnom liječenju. Liječnik obiteljske medicine mora poznavati postupak rotacije opioida. Osim farmakoloških postoje i nefarmakološki modaliteti liječenja. Nefarmakološke metode liječenja karcinomske boli obuhvaćaju psihosocijalne intervencije, fizikalnu terapiju, kemoterapiju, radioterapiju, anestezijološke, neurokirurške i kirurške postupke. Jasno je da u 10 – 20 % bolesnika bol se ne uspijeva kupirati korištenjem "trostupanske analgoljestvice" pa se govori o dodavanju "četvrte (intervencijske) stube" koja bi uključivala primjenu blokova živaca, intratekalnu primjenu lijekova i ostale kirurške metode, a primjenjivala bi se u slučajevima kada opioidi i drugi lijekovi ne bi bili učinkoviti. "Peta stuba" bi uključivala destruktivne postupke poput kordotomije, rizotomije i talamotomije te kirurške zahvate na limbičkom sustavu (očekivano trajanje života do tri mjeseca) (25). Na obiteljskome liječniku je odgovorna uloga da u domeni svojih mogućnosti pomogne oboljelome i njegovoj obitelji u organiziranju palijativne skrbi u najboljem mogućem opsegu (26). On ima važnu zadaću u pružanju potpore, organizaciji, koordinaciji i provođenju skrbi.

#### Trenutne smjernice probira

Nizak apsolutni rizik od razvoja duktalnog adenokarcinoma ne opravdava rani probir u općoj populaciji (27). Postoje preporuke za rani probir za pojedine rizične skupine no još nije postignut konsenzus (11).

#### ZAKLJUČAK

Posljednjih nekoliko desetljeća tumori gušterače su u porastu. Ipak, radi se o relativno rijetkoj bolesti. Incidencija raste s dobi bolesnika, a vrhunac doseže u 7. i 8. desetljeću. Kasna pojавa simptoma uz nemogućnost ranog otkrivanja razlog su što se bolest dijagnosticira u fazi kada izlječenje više nije moguće. Specifičnih testova za rano otkrivanje tumora gušterače nema. Nizak apsolutni rizik od razvoja najčešćeg oblika tumora, duktalnog adenokarcinoma, ne opravdava rani probir u općoj populaciji. Obiteljski liječnik ima odgovornu ulogu da u domeni svojih mogućnosti pomogne oboljelome i njegovoj obitelji u organiziranju palijativne skrbi te da pruži potporu u njezinu koordinaciji i provođenju.

## LITERATURA

1. Zamboni G, Klöppel G, Hruban RH i sur. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas. U: Hamilton SR, Aaltonen LA, ur. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press, 2000, 234-6.
2. Anderson KE, Mack T, Silverman D. Cancer of the pancreas. U: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. Cancer Epidemiology and Prevention. 3th., New York: Oxford University Press; 2006.
3. Flanders TY, Foulkes WD. Pancreatic adenocarcinoma: epidemiology and genetics. *J Med Genet* 1996; 33:889-98.
4. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2013. Atlanta: American Cancer Society; 2013.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E i sur. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
6. Ries LA, Eisner MP, Kosary CL i sur. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2000
7. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY i sur. Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. *Cancer* 2007; 110: 738-44.
8. Pin M, Štimac D. Povezanost debljine i karcinoma gušterače. *Lijec Vjesn* 2015; 137: 236-40.
9. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registrar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013, Bilten 38, Zagreb, 2015.
10. Bartsch DK, Gress TM, Langer P. Familial pancreatic cancer-current knowledge. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9:445-53.
11. Canto MI, Harinck F, Hruban RH i sur. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2013; 62:339-347.
12. Ghadirian P, Boyle P, Simard A i sur. Reported family aggregation of pancreatic cancer within a population-based case-control study in the Francophone community in Montreal, Canada. *Int J Pancreatol* 1991; 10: 183-96.
13. Becker EA, Hernandez YG, Frucht H. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Risk factors, screening, and early detection World J Gastroenterol (Online). 2014; 20: 11182-98.
14. Iodice S, Maisonneuve P, Botteri E, Sandri MT, Lowenfels AB. ABO blood group and cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3345-50.
15. Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN i sur. Cigarette smoking and pancreas cancer: A case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1510-6.
16. Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L, Chao A, Thun MJ, Calle EE. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 459-66.
17. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: a collaborative analysis of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083-96.
18. Hrabar D. Prognostička vrijednost izraženosti sindekana-1 i sindekana-2 u adenokarcinomu gušterače (doktorska disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2012.
19. McPhee JT, Hill JS, Whalen GF, Zayaruzny M, Litwin DE, Sullivan ME. Perioperative mortality for pancreatectomy: a national perspective. *Ann Surg* 2007; 246: 246-53.
20. House MG, Gonen M, Jarnagin WR, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y. Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1549-55.
21. Willett CG, Lewandrowski K, Warshaw AL, Efird J, Compton CC. Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy. *Ann Surg* 1993; 217: 144-8.
22. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120: 899-903.
23. Oettle H, Post S, Neuhaus P i sur. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 267-77.
24. Fazal S, M Wasif Saif M. Supportive and Palliative Care of Pancreatic Cancer. *JOP. J Pancreas (Online)* 2007; 8: 240-53.
25. Katić M, Bol u bolesnika koji boluju od zločudnih tumora. U: Bergman Marković B, ur. Zbornik. V. kongres Društva nastavnika opće/obiteljske medicine. Bol - peti vitalni znak. Zagreb: Društvo nastavnika opće / obiteljske medicine, 2014, 285-309.
26. Rapić M, Mačešić B, Rapić Mrgan M. Obitelj kao osnovna jezgra palijativne skrbi-prikaz slučaja. *Med Fam Croatica*, 2014; 22: 26-34.
27. Bartsch DK, Gress TM, Langer P. Familial pancreatic cancer-current knowledge. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 445-53.

## S U M M A R Y

### TUMORS OF THE PANCREAS IN FAMILY PHYSICIAN PRACTICE

D. IVEZIĆ-LALIĆ

*Kutina Health Center, Kutina, Family Physician Office, Novska, Croatia*

In the past few decades, tumors of the pancreas have been recorded to increase. The incidence increases with age and peaks in 7th and 8th decades of life. Late onset of symptoms and inability of early detection are the reasons why the disease is diagnosed at a stage when cure is no longer possible. There are no specific tests for early detection of pancreatic tumors. The low absolute risk of developing the most common form of cancer, ductal adenocarcinoma, does not justify early screening of general population. The recognition and treatment of symptoms related to the disease are priorities, approaching the patient as a whole person. It is important to alleviate the symptoms and side effects of treatment. The most common symptoms are pain, intestinal obstruction, bile duct obstruction, pancreatic insufficiency, anorexia-cachexia, and depression. Pain is the symptom most disturbing for patients regardless of the stage and type of malignancy, and it is a symptom patients are most afraid of. Modern pharmacotherapy of pain is based on the concept of 'three steps in the treatment of pain', issued by the World Health Organization, which is universally applicable and allows for flexibility in the selection and application of analgesics. There are also non-pharmacological modalities of pain treatment, as well as the 'elevator model'. Family physician has a responsible role in helping the patient and his family in the organization of palliative care and providing support for its coordination and implementation.

**Key words:** family doctor, pancreatic tumors, palliative care

## UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodnike, izvorne rade, pregledne, klinička zapažanja, osvrte, primjere iz kontinuirane medicinske edukacije, sažetke rada 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 tekstrom 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 disketu 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 nvesti 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 tekstom i naslovom. I svaka slika treba imati svoj redni broj prema redoslijedu kojim se pojavljuje u tekstu i ime prvog autora rada. Opis slika (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 cirtira 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 ekran/stranice] Dostupno na URL adresi: <http://www.cdc.gov/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 otisk rada na korekturu. Uredništvo ne mora rade 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.

# acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Acta Med. Croatica • Vol. 69 No. 4 • pp 229-412 • Zagreb, November 2015.

## Table of Contents

- 231 **Introductory Word** • *Biserka Bergman Marković*  
**Editorial**
- 233 **Palliative care of patient with gastrointestinal cancer in family medicine**  
*M. Katić, D. Kašuba Lazić, D. Soldo*
- Original Paper**
- 245 **Attitudes and knowledge of general practitioners about irritable bowel syndrome**  
*I. Kelava, V. Karabeg, S. Stojanović Špehar*
- Reviews**
- 253 **Functional bloating, constipation and diarrhea** • *S. Bekić*
- 263 **Quality of life in patients with functional disorders of the gastrointestinal system** • *N. Mrduljaš-Đujić*
- 271 **Approach to a patient with dyspepsia in family medicine practice**  
*I. Diminić-Lisica, B. Bergman Marković, L. Bukmir, N. Bašić Marković, N. Radošević Quadranti, I. Lisica*
- 279 **Gastroesophageal reflux disease – a multifaceted disease**  
*N. Bašić Marković, R. Marković, I. Diminić-Lisica, N. Radošević-Quadranti*
- 287 **Patient with peptic ulcer disease** • *N. Radošević Quadranti, I. Diminić-Lisica, N. Bašić Marković, B. Popović*
- 293 **Approach to patients with gastrointestinal bleeding** • *M. Nikolić, M. Hanževački, P. Jurčić, I. Budimir, N. Ljubičić*
- 305 **Non-alcoholic fatty liver disease** • *L. Bukmir, H. Smokrović, I. Diminić-Lisica, A. Ljubotina, B. Popović*
- 311 **Communication and health outcomes in patients suffering from gastrointestinal diseases**  
*G. Petriček, V. Cerovečki, Z. Ožvačić Adžić*
- 319 **Cholestasis and inflammation of the pancreas in family medicine**  
*B. Popović, I. Šutić, N. Skočibušić, A. Ljubotina, I. Diminić-Lisica, L. Bukmir*
- 327 **Hepatocellular carcinoma – news in diagnosis, follow up and treatment and role of family physician** •  
*V. Bralić Lang*
- 333 **Gastric cancer in the practice of family physician** • *K. Kranjčević*
- 339 **Malnutrition screening tools for elderly in general practice** • *D. Vrdoljak*
- 347 **Screening of nutritional status among elderly people at family medicine** • *M. Račić, N. Ivković, S. Kusmuk*
- 357 **Acute pancreatitis in family physician practice** • *S. Martinović Galijašević*
- 365 **Prevention and early detection of colorectal cancer** • *B. Bergman Marković*
- Epidemiologic Observation**
- 373 **Contribution of family medicine to colorectal cancer prevention and early detection; forty year experience of Family Medicine Department, Osijek Health Center** • *Z. Ebling*
- Clinical Observations**
- 381 **Transient elastography – future of diagnosis of liver lesions or just an attempt** • *T. Zavidić, D. Lovrinić*
- 389 **Accustoming to *Helicobacter pylori* bacterium in family practice** •  
*M. Vrca Botica, I. Zelić, I. Borovečki Žuti, I. Botica, A. Gaćina, D. Haralović*
- Short Reviews**
- 395 **Chronic inflammatory bowel diseases – specific aspects of family physician care** • *N. Vinter-Repalust*
- 401 **Esophageal tumors in family physician practice** • *V. Amerl Šakić, I. Balint*
- 405 **Tumors of the pancreas in family physician practice** • *D. Ivezić-Lalić*
- 412 **Notes for Contributors**

# acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske  
Acta Med. Croatica • Vol. 69 No. 4 • str. 229-412 • Zagreb, studeni 2015.

## Sadržaj

- 231 **Uvodna riječ** • *Biserka Bergman Marković*  
**Uvodnik**
- 233 **Palijativna skrb bolesnika s rakom probavnog sustava u obiteljskoj medicini**  
*M. Katić, Đ. Kašuba Lazić, D. Soldo*
- Izvorni rad**
- 245 **Stavovi i znanja liječnika obiteljske medicine o sindromu iritabilnog crijeva**  
*I. Kelava, V. Karabeg, S. Stojanović Špehar*
- Pregledi**
- 253 **Funkcionalna nadutost, opstipacija i dijareja** • *S. Bekić*
- 263 **Kvaliteta života bolesnika s funkcionalnim bolestima probavnog sustava** • *N. Mrduljaš-Đujić*
- 271 **Pristup bolesniku s dispepsijom u obiteljskoj medicini**  
*I. Diminić-Lisica, B. Bergman Marković, L. Bukmir, N. Bašić Marković, N. Radošević Quadranti, I. Lisica*
- 279 **Gastroezofagealna refluksna bolest – bolest s mnogo lica**  
*N. Bašić Marković, R. Marković, I. Diminić-Lisica, N. Radošević-Quadranti*
- 287 **Bolesnik s ulkusnom bolesti** • *N. Radošević Quadranti, I. Diminić-Lisica, N. Bašić Marković, B. Popović*
- 293 **Pristup bolesnicima s krvarenjem iz gastrointestinalnog sustava** • *M. Nikolić, M. Hanževački, P. Jurčić, I. Budimir, N. Ljubičić*
- 305 **Nealkoholna masna bolest jetre** • *L. Bukmir, H. Smokrović, I. Diminić-Lisica, A. Ljubotina, B. Popović*
- 311 **Komunikacija i zdravstveni ishodi s osvrtom na bolesnike koji boluju od gastrointestinalnih bolesti**  
*G. Petriček, V. Cerovečki, Z. Ozvačić Adžić*
- 319 **Kolestaza i upala gušteriče u praksi liječnika obiteljske medicine**  
*B. Popović, I. Šutić, N. Skočibušić, A. Ljubotina, I. Diminić-Lisica, L. Bukmir*
- 327 **Hepatocelularni karcinom – novosti u dijagnostici, praćenju i liječenju te uloga liječnika obiteljske medicine** • *V. Bralić Lang*
- 333 **Karcinom želuca u praksi liječnika obiteljske medicine** • *K. Kranjčević*
- 339 **Alati probira malnutricije starijih u obiteljskoj medicini** • *D. Vrdoljak*
- 347 **Probir i procjena nutritivnog statusa osoba starije životne dobi u obiteljskoj medicini** • *M. Račić, N. Ivković, S. Kusmuk*
- 357 **Akutni pankreatitis u praksi liječnika obiteljske medicine** • *S. Martinović Galijašević*
- 365 **Prevencija i rano otkrivanje karcinoma debelog crijeva** • *B. Bergman Marković*
- Epidemiološko zapažanje**
- 373 **Doprinos obiteljske medicine prevenciji i ranom otkrivanju raka debelog crijeva – 40-godišnje iskustvo obiteljske medicine Doma zdravlja Osijek** • *Z. Ebling*
- Klinička zapažanja**
- 381 **Tranzijentna elastografija – budućnost dijagnostike oštećenja jetre ili samo pokušaj?** • *T. Zavidić, Đ. Lovrinić*
- 389 **Suživot s bakterijom *Helicobacter pylori* u obiteljskoj medicini** • *M. Vrca Botica, I. Zelić, I. Borovečki Žuti, I. Botica, A. Gaćina, D. Haralović*
- Kratki osvrti**
- 395 **Kronične upalne bolesti crijeva – specifični aspekti skrbi obiteljskog liječnika** • *N. Vinter-Repalust*
- 401 **Tumori jednjaka u praksi liječnika obiteljske medicine**  
*V. Amerl Šakić, I. Balint*
- 405 **Tumori gušteriče u praksi liječnika obiteljske medicine**  
*D. Ivezić-Lalić*
- 411 **Upute autorima**