



Acta

Medica

Croatica



Vol. 69 2015.
Broj 5
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 69 (5)
413–500 (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

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), Theodor Dürriegl (Zagreb), Vladimir Goldner (Zagreb), Hans Georg Fassbender (Mainz), Olga Jelić (Slavonski Brod), Tatjana Jeren (Zagreb), Vjekoslav Jerolimov (Zagreb), Anica Jušić (Zagreb), Eduard Klain (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. 703109982800-137182; 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

Tisak – Printed by

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

Tiska se u 500 primjeraka – Printed in 500 copies

Tiskanje časopisa potpomognuto je financijskim sredstvima Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske.

The printing of the Journal is subsidized by the Ministry of Science, Education and Sports of the Republic of Croatia.

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

Acta Med Croatica • Vol. 69 Br. 5 • Str. 413-500 • Zagreb, prosinac 2015.

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Indexed/abstracted in:

Biosis Previews

Cancerlit

Embase/Excerpta Medica

Health Planning and Administration

Medline/Index Medicus

Toxline

EBSCO

NEURORAZVOJNI POREMEĆAJI I MOGUĆNOST NJIHOVOG PRENATALNOG PROBIRA

SANJA TOMASOVIĆ i MAJA PREDOJEVIĆ¹

Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za neurologiju (nastavna baza Medicinskog fakulteta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku) i ¹Klinika za ginekologiju i porodništvo, Zagreb, Hrvatska

Neurorazvojni poremećaji obuhvaćaju skupinu neprogresivnih i nezaraznih stanja, koja uzrokuju laka, srednje teška i teška odstupanja u neurorazvoju. Najteži oblik je cerebralna paraliza. Dijagnoza cerebralne paralize postavlja se u dobi od 5 godina. Podatak da veliki broj cerebralnih oštećenja nastaje prenatalno, kao i činjenica da je rana intervencija u slučaju neurološkog oštećenja uspješna, potaknuli su istraživanja mogućnosti otkrivanja neurološki oštećenog ploda još u maternici. Ta su istraživanja omogućena primjenom ultrazvučne tehnologije u realnome vremenu te prikazu pokretljivosti ploda. Zahvaljujući razvoju četverodimenzionalnog (4D) ultrazvuka razvijen je prenatalni test neurološkog probira fetusa koji se temelji na procjeni broja i kvalitete spontanih pokreta ploda. Postavlja se pitanje odražava li fetalno ponašanje, promatrano 4D ultrazvukom, neurološki razvoj ploda na način koji će omogućiti otkrivanje moždanog oštećenja.

Ključne riječi: neurorazvojni poremećaji, cerebralna paraliza, 4D ultrazvuk

Adresa za dopisivanje: Sanja Tomasović, dr. med.
Klinička bolnica Sveti Duh
Klinika za neurologiju
Sveti Duh 64
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: stomasovic98@gmail.com

UVOD

Neurorazvojni poremećaji (NRP) obuhvaćaju skupinu neprogresivnih i nezaraznih stanja, koja uzrokuju blaga i teška odstupanja u razvoju (1,2). Blaga odstupanja su: usporen neuromotorni razvoj, motorička nespornost, poremećaji komunikacije, smetnje govora, ponašanja i učenja. Teška odstupanja u neurorazvoju su: cerebralna paraliza (CP), mentalna retardacija (MR), epilepsija, oštećenje vida i sluha (1,2). Prema novijim istraživanjima smatra se da većina moždanih oštećenja (od 70 % do 90 %) nastaje tijekom trudnoće, 5 % do 10 % oštećenja događa se tijekom poroda, dok ih nakon poroda nastaje oko desetak posto (1,2). Etiološki se kod NRP najčešće radi o perinatalnom oštećenju mozga koje uključuje: hipoksično-ishemičnu encefalopatiju, peri- i intraventikularno krvarenje, infekciju u perinatalnom razdoblju, rjeđe bilirubinsku encefalopatiju, neke prirođene metaboličke bolesti ili drugo (1-3). Opisana oštećenja su neprogresivna i mogu kompenzirati neurobiološkim procesima plastičnosti i maturacije mozga s manjim ili većim funkcionalnim oporavkom. Plastičnost mozga označava promjene u

strukturi i funkciji mozga koje nastaju zbog djelovanja različitih epigenetskih činitelja (4,5). Kompenzacijske mogućnosti plastičnosti vezane su s ranim razvojnim razdobljem mozga, a potencijal plastičnosti određen je vremenom nastanka, kao i tipom, opsegom i lokalizacijom oštećenja (4,6). Najnovija istraživanja potvrdila su prijašnja klinička opažanja da je nakon perinatalne lezije mozga neurološki i kognitivni ishod varijabilan, a oporavak u nekim slučajevima upućuje na postojanje funkcionalne plastičnosti mozga. Plastičnošću mozga se u nekim slučajevima može objasniti oporavak čak i viših moždanih funkcija (4,9).

Zbog toga je rana dijagnostika neurorazvojnih poremećaja izrazito važna, jer pravodobna i stručno provedena rehabilitacija dovodi do značajnih funkcionalnih poboljšanja (1-5). Međutim, konačna dijagnoza CP se zbog promjenljivosti kliničkog nalaza motoričkog poremećaja postavlja tek s pet godina (1,2, 10-12).

Pretpostavlja se da se prenatalno neurološko oštećenje ploda može prepoznati već intrauterino zahvaljujući četverodimenzionalnom ultrazvuku (4D UZV) i pri-

mjeni novog prenatalnog testa neurološkog probira: Kurjakovog Antenatalnog Neurorazvojnog Testa (KANET) (13).

DEFINICIJA CEREBRALNE PARALIZE

Tijekom povijesti definicija i klasifikacija CP su se mijenjale. Prema posljednjoj definiciji, iz 2006. godine CP predstavlja skupinu trajnih poremećaja razvoja motorike i položaja koji dovode do ograničenja tjelesne aktivnosti, a rezultat su neprogresivnog oštećenja fetalnog ili dojenačkog mozga u razvoju (14). Motorički poremećaji u djece s CP često su udruženi s poremećajima osjeta, percepcije, kognitivnih funkcija, komunikacije i ponašanja, s mentalnom retardacijom, epilepsijom i posljedičnim sekundarnim koštano mišićnim promjenama (3-6,14).

KLINIČKA SLIKA CEREBRALNE PARALIZE

Klinička slika CP je u potpunosti izražena kada procesi sazrijevanja dosegnu stupanj topografske i funkcionalne organizacije i zrelosti (3,4).

Postoje sljedeći klinički oblici CP (4-7):

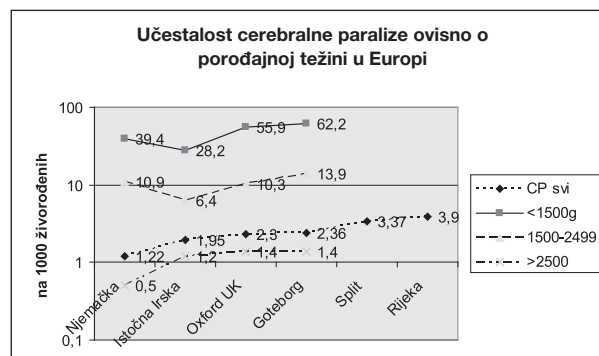
- spastična CP koja se javlja u 88 % oboljelih, može biti bilateralna i unilateralna
- diskinetska CP (distonija ili koreoatetozija) koja se javlja u 7 % oboljelih
- ataktična CP koja se javlja u 4 %
- neklasificirana u 1 %,

U većine oboljelih s CP može se naći korelacija između kliničke slike i poremećaja otkrivenih neuroradiološkim slikovnim metodama (11,12). Europsko istraživanje o učestalosti i etiologiji CP osniva se na nalazu magnetske rezonancije mozga u 180 djece s CP (12). U tom je istraživanju nađeno da u 13 % djece s CP postoji malformacija mozga, u 44 % oštećenje bijele moždane tvari, u 16 % kortikalno-subkortikalno oštećenje, u 15 % oštećenje bazalnih ganglija, dok je 12 % oboljelih imalo normalan nalaz (12-14). Kod 75 % pacijenata oštećenje mozga nije bilo povezano s prirodnim greškama u razvoju mozga, a u 12 % oboljelih unatoč jasnoj kliničkoj slici CP dostupnim neuroradiološkim slikovnim metodama nije bilo moguće dokazati oštećenje mozga (1,13,14). U američkom istraživanju kojim je obuhvaćeno 377 djece kod 273 (69 %) neurološkim slikovnim metodama dokazano je postojanje nekog neuroradiološkog supstrata, dok je u 31 % nađen normalan neuroradiološki nalaz mozga (15). Među oboljelima s neuroradiološkim promjena-

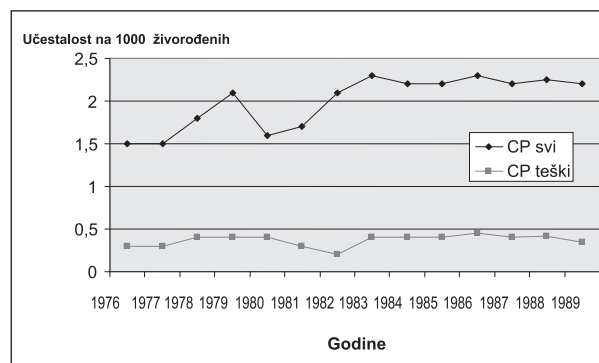
ma u 22 % nađen je arterijski moždani infarkt, u 12 % oštećenje bijele moždane tvari, u 14 % prirodne greške u razvoju mozga, u 7 % atrofija mozga, u 5 % intracerebralno krvarenje, te u 2 % odgođena mijelinizacija (11,15-17).

EPIDEMIOLOGIJA CEREBRALNE PARALIZE

Rizik pojave CP kod donošene novorođenčadi se u SAD povećao u razdoblju od 1975. do 1991. god. od 1,7 na 4 na 1000 živorođenih, što znači da se godišnje u SAD registrira 8000 novooboljelih s CP (15). Švedska ima najbolje podatke o učestalosti CP koji se prate već više od jednoga stoljeća (18,19). Švedska skupina istraživača je u svom istraživanju navela učestalost CP od 1,92 na 1000 živorođene djece (18,19). Ta se učestalost nije mijenjala zadnjih nekoliko desetljeća unatoč napretku u opstetričkoj i neonatalnoj skrbi koji je omogućio povećanje stope preživljavanja sve prijevremeno rođene djece, a naročito one vrlo male porođajne težine (2,18,19). Istraživanje učestalosti CP ovisno o porođajnoj težini u razdoblju od 1980. do 1990. godine provedeno je u osam europskih centara, a rezultati su prikazani na sl. 1 (12,18,19).



Sl. 1. Učestalost cerebralne paralize u Europi ovisno o porođajnoj težini



Sl. 2. Učestalost cerebralne paralize u Europi u razdoblju od 1976. do 1989. god.

Na sl. 2. je prikazana učestalost svih oblika CP u razdoblju od 1976. do 1989. godine iz koje proizlazi da je učestalost svih oblika CP u blagom porastu (2,12,18,19). U Hrvatskoj nema preciznih nacionalnih podataka o prevalenciji CP, no prema nekim istraživanjima ta je učestalost nešto veća nego u razvijenim zemljama i iznosi od 3 do 5 oboljelih na 1000 živorođenih (4).

ETIOLOGIJA I ČINITELJI RIZIKA

Činitelji rizika i okolnosti koje se smatraju odgovornima za nastanak neurorazvojnih poremećaja prikazani su u tablici 1 (1,2,11,12).

Tablica 1.

Činitelji rizika i okolnosti koje se smatraju odgovornima za nastanak neurorazvojnih poremećaja (1,2,11,12)

Prenatalno	- Bolesti majke u trudnoći (hipotireoza, šećerna bolest, virusne bolesti, preeklampsija, bolesti ovisnosti) - Dokazane TORCH infekcije - Brat ili sestra s CP - Genetski poremećaji - Prirodne greške u razvoju mozga - Moždani udar - Poremećaj zgrušavanja krvi majke i ploda - Rh izoimunizacija - Višeplodna trudnoća - Nedonošenost
Intrapartalno	- Intrapartalna hipoksija mozga: 1. Hipoksemija (asfiksija) 2. Intrapartalna ishemija mozga nastala zbog asistolije, bradikardije, insuficijencije srca, zatajenja cirkulacije - Intrakranijsko krvarenje (mehaničke ozljede, hipoksija)
Postnatalno	- Hipoksično ishemična encefalopatija: - Cistična periventrikularna leukomalacija (cPVL) - nedonošćad - Subkortikalna leukomalacija (SCL) donešena djeca - Fokalna periventrikularna leukomalacija - infarkt ACM - Meningoencefalitis - Akutne metaboličke krize (hiperbilirubinemija, hipoksija, hipernatrijemija, hipoglikemija, dehidracija) - Apneja, respiratorni distress - RDS. - Traumatska i netraumatska moždana krvarenja

DIJAGNOZA CEREBRALNE PARALIZE

Dijagnoza CP se uglavnom temelji na kliničkoj slici. Konačna dijagnoza CP se treba postaviti u dobi od pet godina, iako se u djece oboljele od CP već i ranije u dojenačkom razdoblju mogu pojaviti različiti patološki znakovi koji mogu ukazivati na razvoj CP (3, 4, 20-25). Tako se u djece u dobi od 1 do 3 mjeseca mogu često naći poremećaji prilagodbe, u dobi od 3 mjeseca, dobi vrpoljenja, poremećaji spontanijih pokreta, u dobi od 6 mjeseci poremećaji koordinacije pokreta gornjih ekstremiteta, te poremećaji okulomotorike, još uvijek

prisutnost primitivnih refleksa, a s 12 mjeseci zaostajanje u usvajanju posturalnih aktivnosti, poremećaji u razvoju govora i socijalnog kontakta, sa 18 mjeseci poremećaji artikulacije i razumijevanja govora, poremećaji komunikacije (3,4,24,25). Djeca kod koje postoje navedena odstupanja u razvoju u ranoj dobi su visokorizična za razvoj neurološkog poremećaja, i treba ih uključiti u intenzivnu multidisciplinarnu rehabilitaciju i praćenje (fizijski, fizioterapeuti, neuropedijatri, ortopedi, oftalmolozi, logopedi, psiholozi, psihijatri, socijalni radnici, pedagozi, pravnici i dr) (26-28).

POREMEĆAJI FETALNOG PONAŠANJA - POKAZATELJI MOGUĆIH VISOKORIZIČNIH ČINITELJA NEUROLOŠKOG OŠTEĆENJA

Prema sadašnjim istraživanjima većina cerebralnih oštećenja u djece s CP nastaje već prenatalno, što je potaknulo istraživanja prenatalnog otkrivanja neurorazvojnog oštećenja (2, 13-17).

Pojava različitih fetalnih pokreta povezana je sa sazrijevanjem središnjeg živčanog sustava. Zahvaljujući uvidu u fetalno ponašanje, prvo dvodimenzionalnim, a potom i četverodimenzionalnim ultrazvukom, dobiveni su obrasci fetalne motorike u normalnim trudnoćama te uočena odstupanja u patološkim trudnoćama (29-33). Prechtl upozorava da bi kvalitativna analiza fetalnih pokreta mogla omogućiti prenatalni uvid u integritet neurološkog sustava fetusa te da bi se ta analiza mogla iskoristiti u predikciji različitih cerebralnih i neuromuskularnih oštećenja (31). Upravo 4D ultrazvuk poboljšava analizu kvalitete fetalnih pokreta. Osim toga, pomoću 4D ultrazvuka moguće je proučavati i izraze lica. S ovim napretcima ultrazvučne dijagnostike omogućeno lakše razlikovanje ponašanja neurološki zdravih i poremećenih plodova, (13, 33-42). U plodova s poremećajem središnjeg živčanog sustava nađeni su patološki obrasci fetalnog ponašanja, kako u kvantitativnom, tako i u kvalitativnom smislu (13, 43-52).

Fetalno ponašanje istražuje se pomoću 4D UZ u Zagrebu, Kataru, Barceloni, Dubaiju, Bukureštu, Ateni, Istanbulu, Kartumu i drugdje iz čega su proizašle brojne publikacije (43-52). Nakon sumiranja vlastitih rezultata i iskustava drugih vodećih autora iz područja fetalne i neonatalne neurologije, predložen je novi prenatalni test probira za procjenu fetalnog ponašanja (13). Test je kasnije prema prvom autoru nazvan *Kurjak Antenatal Neurodevelopmental Test* (KANET) (13). KANET analizira ponašanje fetusa s posebnim naglaskom na facijalnu motoriku i kvalitativna obilježja pokreta. U KANET su uvršteni i znakovi oštećenja mozga iz neonatalnog Amiel-Tisson neurološkog testa, preklapanje šavova lubanje i neurološki palac (13).

Istraživanja su pokazala da KANET prepoznaje poremećeno ponašanje oštećenih fetusa (13,44-52). U studiji u kojoj je praćeno 120 fetusa iz visokorizičnih trudnoća, deset fetusa koji su postnatalno imali abnormalan neurološki nalaz, prenatalno su prema KANET-u svrstani u skupinu nedvojbeno abnormalnih (13). Nadalje, praćeno je ponašanje ploda s akranijom (44). Nedvojbeno je dokazano da u 20. tjednu trudnoće plod s akranijom izvodi stereotipne, jednostavne pokrete, velike amplitude i brzine. Ti su pokreti naglo nastajali i iznenada prestajali. Izostajala je promjenjivost pokreta glave, a nije bilo ni promjena izraza lica. Sa 32 tjedna plod je imao lice poput maske, a pokreti ruku su bili jednostavni i monotoni. U 36. tjednu bio je izrazit izostanak pokreta ekstremiteta i izraza lica (44). S napredovanjem trudnoće u zdravih fetusa supraspinalne strukture sve više sudjeluju u kontroli motorike, iako nisu dominantne. Kod ovog fetusa se jasno opažaju patološke promjene ponašanja u slučaju izostanka utjecaja supraspinalnih struktura. KANET se pokazao korisnim u identificiranju neurorizičnih fetusa tijekom ove multicentrične studije, koja je pratila 228 plodova iz visoko rizičnih trudnoća, od čega je 18 imalo definitivno abnormalan KANET nalaz (44). Nedavno su publicirani rezultati istraživanja tijekom kojeg je test KANET primijenjen na najvećem broju plodova do sada – na čak 620 (100 fetusa u skupini normalnih, niskorizičnih trudnoća, te 520 fetusa u skupini visokorizičnih trudnoća) (45). Statistički je potvrđena sposobnost KANET-a u razlikovanju plodova s normalnim ponašanjem od plodova s umjerenim odstupanjem od normalnog ponašanja, te plodova s nedvojbeno abnormalnim ponašanjem kako iz niskorizičnih tako i iz visokorizičnih trudnoća (45). U skupini fetusa s abnormalnim nalazom KANET-a prijevremeni porod bio je najčešći čimbenik rizika. Statistički značajna razlika u rezultatu KANET-a pronađena je uspoređujući plodove iz niskorizičnih trudnoća s plodovima iz sljedećih skupina: fetusi čiji roditelji već imaju dijete s dijagnosticiranom cerebralnom paralizom, hipertenzija u trudnoći (RR >160/100), prijevremeni porod, vrućica majke, intrauterini zastoj rasta fetusa, Rh izoimunizacija, placentalno krvarenje (45). Do sada objavljeni rezultati ukazuju na obećavajuće mogućnosti KANET-a u probiru neurorizičnih fetusa (44-52).

Nakon gotovo 4 godine primjene, test KANET je doživio neke promjene te se nakon dogovora u Osaki 2010. godine umjesto deset parametara koristi modificirani test koji ima 8 parametara (51). Prema ukupnom zbroju bodova plodovi se nakon procjene pomoću KANET-a mogu svrstati u tri skupine: patološku ili abnormalnu sa zbrojem od 0 do 5 bodova, graničnu sa zbrojem od 6 do 13 bodova i normalnu skupinu sa zbrojem od 14 i više bodova (51).

Cilj prenatalne dijagnostike je otkrivanje neurološki oštećenih plodova *in utero*. Kakvo će značenje imati prenatalno otkrivanje neuroloških oštećenja za sada nije posve poznato, jer neki plodovi s patološkim prenatalnim probirnim testom nakon rođenja kao novorođenčad imaju i dalje patološki neurološki status, dok su drugi posve normalni (45). Test KANET bi se trebao koristiti u svakodnevnoj kliničkoj praksi za praćenje fetusa s neurološkim rizicima te potom u skladu sa strogim i pouzdanim preporukama nastaviti s multidisciplinarnim postnatalnim praćenjem do najmanje 3 godine života ili duže, ako je potrebno. Time bi se omogućila bolja korelacija prenatalnih vrijednosti bodovanja testa KANET s postnatalnim neurorazvojnim ishodom (52).

ZAKLJUČAK

Daljnja istraživanja potrebno je usmjeriti u što ranije otkrivanje neurološkog oštećenja u prenatalnom i postnatalnom razvoju. Potrebno je spoznati kako rizični činitelji iz trudnoće utječu na pojavnost neurološkog oštećenja i moguću cerebralnu disfunkciju, a time i vjerojatnost razvoja CP. Rano otkrivanje neurorazvojnih poremećaja omogućuje započinjanje rane rehabilitacije, čime se dokazano mogu smanjiti posljedice bolesti (1-4).

L I T E R A T U R A

1. Palmer FP. Strategies for the early diagnosis of cerebral palsy. *J Pediatr* 2004; 145: S8-S11.
2. Himmelmann K, Hagberg G, Wiklund LM, Eek MN, Uvebranz P. Dyskinetic cerebral palsy: a population-based study of children born between 1991 and 1998. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 246-51.
3. Paneth N. Establishing the diagnosis of cerebral palsy. *Clinical Obstet Gynecol* 2008; 4: 742-48.
4. Mejaški-Bošnjak V. Neurološki sindromi dojenačke dobi i cerebralna paraliza. *Pediatr Croat* 2007; 51 (suppl 1): 120-29.
5. Volpe JJ. Cerebellum of the premature infant: rapidly developing, vulnerable, clinically important. *J Child Neurol* 2009; 24: 1085-104.
6. de Vries LS, Rademaker KJ, Groenendaal F i sur. Correlation between neonatal cranial ultrasound, MRI in infancy and neurodevelopmental outcome in infants with a large intraventricular haemorrhage with or without unilateral parenchymal involvement. *Neuropediatrics* 1998; 29: 180-8.
7. Sankar Ch, Mundkur N. Cerebral palsy-definition, classification, etiology and early diagnosis. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 865-68.

8. Shapiro Bruce K. Cerebral palsy: a reconceptualisation of the spectrum. *J Pediatr* 2004; 145: S3-S7.
9. Kostović I, Judaš M. Morfogeneza i histogeneza središnjeg živčanog sustava i procesi razvojnog preustrojenja. U: Kostović I, Judaš M. Temelji neuroznanosti. Zagreb: MD, 1997, 15-21.
10. Kostovic I, Judas M, Petanjek Z, Simić G. Ontogenesis of goal-directed behavior: anatomo-functional considerations. *Int J Psychophysiol* 1995; 19: 85-102.
11. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P i sur. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 571-6.
12. Palmer FP. Strategies for the early diagnosis of cerebral palsy. *J Pediatr* 2004; 145: 8-11.
13. Kurjak A, Miskovic B, Stanojevic M, i sur. New scoring system for fetal neurobehavior assessed by three- and four-dimensional sonography. *J Perinat Med* 2008; 36: 73-81.
14. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M. A report: the definition and classification of cerebral palsy, April 2006. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49 (Suppl.109): 8-14.
15. Wu WY, Croen LA, Shah SJ, Newman TB, Najjar DV. Cerebral Palsy in a Term Population: Risk Factors and Neuroimaging Findings. *Pediatrics* 2006; 118: 690-97.
16. Surveillance of cerebral palsy in Europe (SCPE). Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 633-40.
17. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res* 2001; 50:553-62.
18. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden.VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta Pediatr* 2001; 90: 271-77.
19. Himmelmann K, Hagberg G, Beckung E, Hagberg B, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden.IX. Prevalence and origin in the birth-year period 1995-1998. *Acta Pediatr* 2005; 94: 287-94.
20. Volpe JJ. Value of MR in definition of the neuropathology of cerebral palsy in vivo. *Am J Neuroradiol* 1992; 13: 79-83.
21. Volpe JJ. The encephalopathy of prematurity - brain injury and impaired brain development inextricably intertwined. *Semin Pediatr Neurol* 2009; 16: 167-78.
22. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009; 8: 110-24.
23. Beckung E, Hagberg G, Uldall P, Cans C. Probability of walking in children with cerebral palsy in Europe. *Pediatrics* 2008; 121: 187-92.
24. Strijbis EMM, Oudman I, van Essen P, MacLennan AH. Cerebral palsy and application of the international criteria for acute intrapartum hypoxia. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1357-65.
25. Hankins GDV, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 628-36.
26. Beckung E, Hagberg G, Uldall P, Cans C. Probability of walking in children with cerebral palsy in Europe. *Pediatrics* 2008; 121: 187-92.
27. Škarpa D. Bolesti živčanog sustava i mišića. U: Mardešić D i suradnici. Zagreb: Školska knjiga, 2003: 1013-8.
28. Pospiš M urednik. Zbornik radova „Značaj interdisciplinarnog pristupa u tretmanu cerebralne paralize“. Zagreb: Hrvatski savez udruga cerebralne i dječje paralize, 2002.
29. Prechtl HF. Qualitative changes of spontaneous movements in fetus and preterm infant are a marker of neurological dysfunction. *Early Hum Dev* 1990; 23: 151-8.
30. Prechtl HF. State of the art of a new functional assessment of the young nervous system. An early predictor of cerebral palsy. *Early Hum Dev* 1997; 50: 1-11.
31. Prechtl HF. Ultrasound studies of human fetal behaviour. *Early Hum Dev* 1985; 12: 91-8.
32. Kurjak A, Andonotopo W, Hafner T i sur. Normal standards for fetal neurobehavioral developments – longitudinal study by 4D sonography. *J Perinat Med* 2006; 34: 56-65.
33. Andonotopo W, Medic M, Salihagic-Kadic A. The assessment of fetal behavior in early pregnancy: comparison between 2D and 4D sonographic scanning. *J Perinat Med* 2005; 33: 406-14.
34. Kurjak A, Miskovic B, Andonotopo W, Stanojevic M, Azumendi G, Vrcic H. How useful is 3D and 4D ultrasound in perinatal medicine? *J Perinat Med* 2007; 35: 10-27.
35. Kurjak A, Azumendi G, Andonotopo W, Salihagic-Kadic A. Three- and four-dimensional ultrasonography for the structural and functional evaluation of the fetal face. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 16-28.
36. Kurjak A, Stanojevic M, Andonotopo W, Salihagic-Kadic A., Carrera JM, Azumendi G. Behavioral pattern continuity from prenatal to postnatal life - a study by four-dimensional (4D) ultrasonography. *J Perinat Med* 2004; 32: 346-53.
37. Kurjak A, Stanojevic M, Andonotopo W, Scazzocchio-duenas E, Azumendi G, Carrera JM. Fetal behavior assessed in all three trimesters of normal pregnancy by four-dimensional ultrasonography. *Croat Med J* 2005; 46: 772-80.
38. Andonotopo W, Kurjak A, Kosuta MI. Behavior of an anencephalic fetus studied by 4D sonography. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17: 165-8.
39. Yigiter AB Kavak ZN. Normal standards of fetal behavior assessed by four-dimensional sonography. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 707-21.
40. Kurjak A, Veccek N, Hafner T, Bozek T, Funud:Kurjak B, Ujević B. Prenatal diagnosis: what does four-dimensional ultrasound add? *J Perinat Med* 2002; 30: 57-62.
41. Kurjak A, Pooh RK, Merce LT, Carrera JM, Salihagic-Kadić A, Andonotopo W. Structural and functional early human development assessed by three-dimensional and four-dimensional sonography. *Fertil Steril* 2005; 84: 1285-99.
42. Kurjak A, Stanojevic M, Azumendi G, Carrera JM. The potential of four-dimensional (4D) ultrasonography in the assessment of fetal awareness. *J Perinat Med* 2005; 33: 46-53.

43. Kurjak A, Carrera J, Medic M i sur. The antenatal development of fetal behavioral patterns assessed by four-dimensional sonography. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17: 401-16.

44. Kurjak A, Abo-Yaqoub S, Stanojevic M i sur. The potential of 4D sonography in the assessment of fetal neurobehavior--multicentric study in high-risk pregnancies. *J Perinat Med* 2010; 38: 77-82.

45. Talić A, Kurjak A, Ahmed B i sur. The potential of 4D sonography in the assessment of fetal behavior in high risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011; 24: 948-54.

46. Miskovic B, Vasilj O, Stanojevic M, Ivankovic D, Kerner M, Tikvica A. The comparison of fetal behavior in high risk and normal pregnancies assessed by four dimensional ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 1461-7.

47. Predojević M, Stanojević M, Vasilj O, Kadić AS. Prenatal and postnatal neurological evaluation of a fetus and newborn from pregnancy complicated with IUGR and fetal hypoxemia. *J Matern Fetal Neonatal Med* (Epub ahead of print)

48. Kurjak A, Ahmed B, Abo-Yaguab S i sur. An attempt to introduce neurological test for fetus based on 3D and 4D-sonography. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;2:2944.

49. Kurjak A, Tikvica Luetic A, Stanojevic M i sur. Further experience in the clinical assessment of fetal neurobehavior. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 4: 59-71.

50. Kurjak A, Stanojević M. Noviji rezultati u praćenju strukturalnog i funkcionalnog razvoja fetalnog središnjeg živčanog sustava s prikazom prvih slučajeva neurorazvojnog oštećenja otkrivenih antenatalno. *Gynaecol Perinatol* 2012;21 Suppl 1: S65-74.

51. Stanojevic M, Talic A, Miskovic B i sur. An attempt to standardize Kurjak's Antenatal Neurodevelopmental Test: Osaka Consensus Statement. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;5:317-29

52. Stanojevic M, Antsaklis P, Salihagic Kadic A, Predojevic M, Vladareanu R, Vladareanu S. Is Kurjak Antenatal Neurodevelopmental Test Ready for Routine Clinical Application? Bucharest Consensus Statement. 10.5005/sp-journals.

SUMMARY

NEURODEVELOPMENT DISORDERS AND POSSIBILITY OF THEIR PRENATAL DETECTION

S. TOMASOVIĆ and M. PREDOJEVIĆ¹

Sveti Duh University Hospital, Department of Neurology (Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine), Osijek and ¹Department of Gynecology and Obstetrics, Zagreb, Croatia

Neurodevelopment disorders including cerebral palsy are a group of non-progressive and noninfectious diseases characterized by different levels of abnormal neurodevelopment. Most often, diagnosis is made at the age of 5 years or later. It has been recognized that most of the cerebral damages appear prenatally. This fact stimulated researchers all over the world to detect the possible causes in utero. These studies have been possible due to the development of ultrasound technology in real time and display of fetal mobility. Thanks to the development of four-dimensional (4D) ultrasound, prenatal screening neurological test was developed. The test is based on assessment of the number and quality of spontaneous movements of the fetus. The question arises whether fetal behavior, observed on 4D ultrasound, reflects neurological development of the fetus in a manner that will allow detection of brain damage *in utero*.

Key words: neurodevelopment disorders, cerebral palsy, 4D ultrasound

JAVNOZDRAVSTVENA PROCJENA POTREBA ZA PALIJATIVNOM SKRBI U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJ

IVANA MARASOVIĆ ŠUŠNJARA¹, ANKICA SMOLJANOVIĆ¹, MLADEN SMOLJANOVIĆ^{1,2},
INGA VUČICA¹, MARIJA ŽUPANOVIĆ³ i ZORAN PRIMORAC¹

¹Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, i ²Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i ³Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

Palijativna skrb je pristup koji poboljšava kvalitetu života pacijenata i njihovih obitelji koji se suočavaju s problemima povezanim s progresivnim, neizlječivim bolestima. Dostupnost palijativne skrbi pacijentima oboljelima ili onima koji umiru od uznapredovalih neizlječivih bolesti važan je i neizostavan dio suvremenih zdravstvenih sustava. Stoga je cilj rada bio da s javnozdravstvenog gledišta, kao jednim od početnih koraka za planiranje i unaprjeđenje/poboljšanje palijativne skrbi na lokalnoj razini/županiji, procijeni potrebu za palijativnom skrbi u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Procjena potreba provedena je korištenjem mortalitetnih podataka pacijenata prema odabranim dijagnozama koji su se, prema definiranim kriterijima smatrali potrebitima palijativne skrbi. Palijativna skrb bila je potrebna za gotovo polovicu preminulih tijekom 2012. godine u Splitsko-dalmatinskoj županiji, a najviše u dobnim skupinama 65-79 (40,2 %) i ≥80 godina (36,0 %). Novotvorine su bile najčešći uzrok smrti (69,1 %), podjednako u kući (46,8 %) i u bolnici (46,0 %). Na udaljenosti ≥60 minuta od bolnice značajno ih je više umrlo kod kuće nego u bolnici ($\chi^2=15,5$; $p<0,001$). Prosječno trajanje hospitalizacije osoba potrebitih palijativne skrbi u KBC Split tijekom 2012. godine bilo je 13,9 dana. Minimalni broj kreveta potrebitih palijativne skrbi je 35. Rezultati provedenog istraživanja pokazali su da postoje potrebe za palijativnom skrbi stanovnika Splitsko-dalmatinske županije, kao i posebnosti na koje treba obratiti pozornost u organiziranju takvog oblika skrbi.

Ključne riječi: palijativna skrb, zdravstveni sustav, procjena potreba, Splitsko-dalmatinska županija

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Ivana Marasović Šušnjara, dr. med.
Nastavni zavod za javno zdravstvo
Splitsko-dalmatinske županije
Služba za javno zdravstvo
Vukovarska 46
21 000 Split, Hrvatska
Tel: 091 530 31 36;
e-pošta: ivana_ms@yahoo.com

UVOD

Palijativna skrb je pristup koji poboljšava kvalitetu života pacijenata i njihovih obitelji suočenih s problemima povezanim sa smrtonosnom bolešću, prevencijom i olakšanjem patnje putem ranog prepoznavanja te besprijeorne procjene i suzbijanja boli i drugih problema, fizičkih, psihosocijalnih i duhovnih (1). Dostupnost palijativne skrbi pacijentima oboljelima ili onima koji umiru od uznapredovalih neizlječivih bolesti, važan je i neizostavan dio suvremenih zdravstvenih sustava.

Polovinom prošlog stoljeća uočeno je da zdravstveni sustavi ne prate na odgovarajući način osobe oboljele od malignih bolesti što je dovelo do inicijacije razvoja

palijativne skrbi. Pionirka u tom području bila je Dame Cicely Saunders kojoj se pripisuje zasluga utemeljiteljice modernog hospicijskog pokreta. Svojim radom s oboljelima od malignih bolesti uočila je da bolesnici s uznapredovalim stadijem bolesti imaju fizičke, socijalne, psihičke i duhovne potrebe koje zdravstveni profesionalci često zanemaruju (2). Kako bi to promijenili, Dame Cicely Saunders i njezini kolege osnovali su u Londonu 1967. godine prvi moderni hospicij „Sv. Kristofor“. Od otvaranja navedenog hospicija razvoj palijativnog pokreta prešao je dug put. Poticaj razvoju pridonijelo je više čimbenika: duži životni vijek i starenje stanovništva s popratnim povećanjem udjela kroničnih bolesti (3), promjena vodećih uzroka smrtnosti tijekom prošlog stoljeća, od akutnih, naglih i neočekivanih smrti, najčešće kao posljedica zaraznih

bolesti i nesreća, gdje smrti prethodi nekoliko dana do tjedana, do smrtnosti kao posljedice malignoma i kroničnih bolesti kojima prethode dugotrajna razdoblja progresivnog dizabiliteta (4). Osim toga, uočen je i problem korištenja skupe medicinske tehnologije koja produžuje život, ali ne i njegovu kvalitetu. Prepoznato je i da palijativna skrb može odgovoriti na kompleksne i mnogobrojne zahtjeve oboljelih (fizičke, socijalne, psihološke, duhovne) na kraju njihovog života, ali i tijekom različitih trajektorija bolesti (5,6). Sve to potkrijepila su i brojna znanstvena istraživanja koja su pokazala da palijativna skrb poboljšava okupaciju boli i drugih simptoma, poboljšava kvalitetu života i raspoloženje pacijenata, povećava zadovoljstvo pacijenta i njegove obitelji te može utjecati na produljenje života (6,7). Slijedilo je brzo širenje i rast usluga palijativne skrbi i otvaranje hospicija u mnogim zemljama poput Velike Britanije, Sjedinjenih Američkih Država, Australije i Kanade, a palijativna medicina je danas u mnogim zemljama svijeta priznata kao specijalizacija.

U Hrvatskoj, prepoznavanje i shvaćanje problematike organiziranja palijativne skrbi, seže još u 90-te godine prošloga stoljeća. U svrhu informiranja javnosti, u proljeće 1994. godine organiziran je Hrvatski simpozij o hospiciju i palijativnoj skrbi u Zagrebu (8). Osnovano je i Hrvatsko društvo za hospicij i palijativnu medicinu unutar Hrvatskog liječničkog zbora. Zakonski okvir postoji od 2003. godine stupanjem na snagu Zakona o zdravstvenoj zaštiti (9). Slijedile su brojne inicijative diljem cijele Hrvatske. U Rijeci je 2012. godine osnovan prvi hospicij u Hrvatskoj, a u nekim županijama postoje mobilni palijativni timovi.

Usprkos navedenom, Hrvatska još nema sustavno organiziranu palijativnu medicinu. Zdravstvene mjere zbrinjavanja oboljelih potrebitih djelatnosti palijativne skrbi provode se postojećim oblicima i razinama zdravstvene zaštite, ali aktualna zdravstvena infrastruktura za pružanje palijativne skrbi ne odgovara njihovim potrebama. Nacionalna strategija razvoja zdravstva Republike Hrvatske 2012.-2020. (10) ukratko opisuje organizacijski i zakonski okvir palijativne skrbi te navodi prioritetne mjere vezane uz strateški razvoj palijativne skrbi. Prema prijedlogu Strateškog plana razvoja palijativne skrbi u Republici Hrvatskoj za razdoblje od 2014. do 2016. predviđa se razvoj županijskih mreža (11).

S javno zdravstvenog gledišta, jedan od početnih koraka za planiranje i unaprjeđenje/poboljšanje palijativne skrbi na lokalnoj razini/županiji je sveobuhvatna analiza koja uključuje potrebe s obzirom na starenje stanovništva, pobol i smrtnost u odnosu na resurse (vrsta i broj postojećih usluga), pokrivenost i dostupnost zdravstvene zaštite.

CILJ

Cilj rada bio je s javnozdravstvenog aspekta procijeniti potrebu za palijativnom skrbi u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

METODE

Procjena potreba za palijativnom skrbi u ovom radu provedena je korištenjem mortalitetnih podataka stanovništva Splitsko-dalmatinske županije (SDŽ) prema odabranim dijagnozama koje se prema definiranim kriterijima smatraju potrebnim palijativne skrbi prema već provedenoj, recenziranoj metodologiji (12). U procjeni potreba za palijativnom skrbi u SDŽ korištene su šifre bolesti-stanja prema 10. međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih stanja (MKB-10) (13):

- bolesti skupine Novotvorina (C00-D48)
- druge definirane neonkološke kronične onesposobljavajuće bolesti (neurološke bolesti, zatajenja srca, pluća, bubrega), kao osnovni uzroci smrti u gradovima (16) i općinama (39) Splitsko-dalmatinske županije.

Izvori podataka bili su:

- Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske
- Elektroničke baze zdravstveno-statističkih podataka o hospitalizacijama stanovnika SDŽ-e Službe za javno zdravstvo Nastavnog zavoda za javno zdravstvo SDŽ.

Korišteni su podatci za 2012. godinu kao reprezentativni uzorak prethodnog desetogodišnjeg razdoblja. Pokazatelji su prikazani u apsolutnim brojevima, udjelima (%), dobno specifičnim stopama smrtnosti iskazanim na 1.000 stanovnika (Popis stanovništva 2011. godine Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske) te standardiziranim stopama smrtnosti (europsko standardno stanovništvo 2013.).

Podatci su statistički obrađeni korištenjem statističkog programa Statistika 7.0 (StatSoft®, Inc, Tulsa, OK, USA).

Statistička analiza uključivala je metode deskriptivne statistike i χ^2 -test. *P* vrijednost <0,05 smatrana je statistički značajnom.

REZULTATI

U razdoblju od 2003. do 2012. godine u SDŽ je umrla ukupno 45.461 osoba (muškaraca 23.451; žena 22.010)

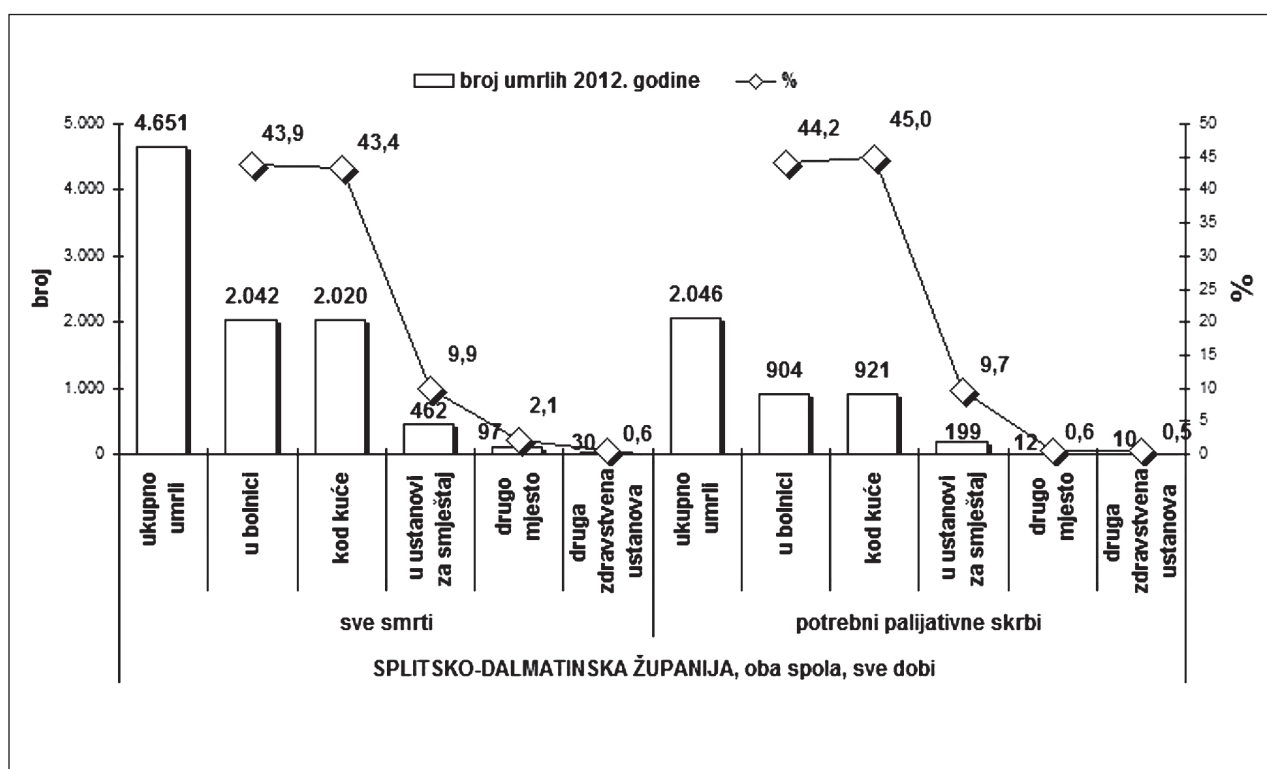
svih dobi, različitih uzroka smrti (A00-T98, MKB-10). Prosječno godišnje, u navedenom razdoblju, umrlo je 4.546 osoba (95 % CI 4.426,2-4.666,0), muškaraca 2.345 (95 % CI 2.298,0-2.392,2), žena 2.201 (95 % CI 2.123,2-2.278,8).

U 2012. godini u SDŽ umrlo je 4.651 osoba, od kojih je 2.046 (44,9 %) bilo potrebno palijativne skrbi. Muškarci su statistički značajno više bili potrebni palijativne skrbi - 1.209 (59,1 %) u odnosu na žene - 837 (40,9 %) ($\chi^2=134,5$; $p<0,001$).

Najveća smrtnost od svih uzroka smrti u 2012. godini u SDŽ zabilježena je u starijim dobnim skupinama. Od ukupno umrlih 4.651 u dobnoj skupini 65-79 godina umrlo je 1.578 (33,9 %), a u dobnoj skupini 80 i više godina 2.196 (47,2 %) osoba. Od 2.046 osoba ukupno potrebitih palijativne skrbi, prema navede-

nim mjerilima, tri četvrtine su bili stariji od 65 godina. Najviše ih je bilo u dobnoj skupini 80 i više godina 819 (40,0 %) te u dobnoj skupini 65-79 godina 785 (38,4 %). Specifična stopa smrtnosti za dobnu skupinu 65-79 godina bila je 13,6/1.000, a za dobnu skupinu dobi 80 i više godina 45,9/1.000. U dobi do 64 godine umrlo je 442 (21,6 %) stanovnika, specifična stopa smrtnosti 1,2/1.000. Do dobi od 19 godina umrlo je svega dvoje stanovnika potrebitih palijativne skrbi, u dobi 20-39 godina 21 (specifična stopa smrtnosti 0,2/1.000) te u dobi 40-64 godine 419 (94,8 % od svih umrlih u dobi do 64 godine ili 20,5 % od umrlih svih dobi) specifična stopa smrtnosti 2,7/1.000.

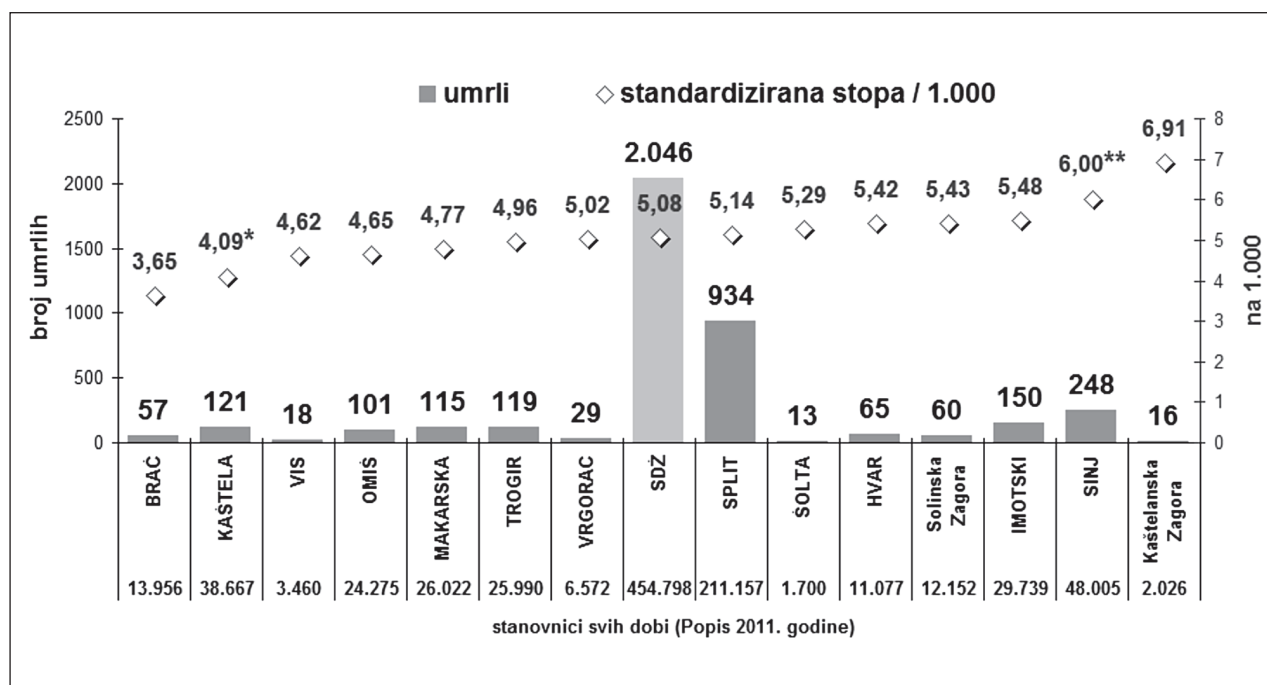
Prema mjestu smrti, nešto manje od polovine (2.020, 43,4 %) umrlo je u kući od ukupnog broja umrlih kao i onih potrebitih palijativne skrbi (921, 45,0%), što je bez statističke značajnosti razlika ($\chi^2=1,38$; $p>0,05$) (sl. 1).



Sl. 1. Ukupno umrli i umrli potrebni palijativne skrbi prema mjestu smrti oba spola svih dobi u Splitsko-dalmatinskoj županiji (SDŽ), 2012.

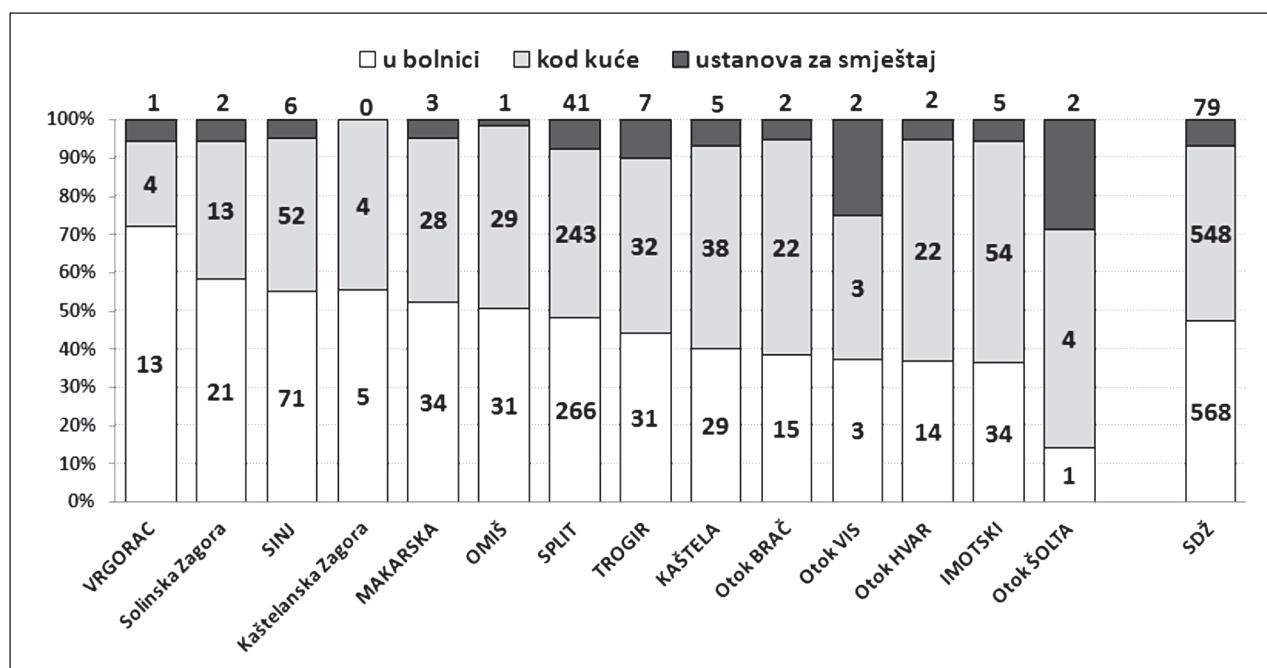
Umrle osobe oba spola bile su potrebite palijativne skrbi u svim ispostavama Županijskog doma zdravlja SDŽ tijekom 2012. godine. Najveću dobn standardiziranu stopu smrtnosti iskazanu na 1.000 stanovnika potrebitih palijativne skrbi imali su stanovnici Kaštelanske zagore sa 16 umrlih (6,9/1.000), a najmanju stanovnici otoka Brača sa 57 umrlih (3,6/1.000). U odnosu na prosjek Splitsko-dalmatinske županije

(5,8/1.000) statistički značajno manju smrtnost imali su stanovnici Grada Kaštela sa 121 umrlih (4,1/1.000) ($\chi^2=14,97$; $p<0,001$), a statistički značajno veću od županijskog prosjeka stanovnici Ispostave Sinj sa 248 smrtna ishoda (6,0/1.000) ($\chi^2=4,1$; $p<0,05$). Između ostalih ispostava i područja nema statističke značajnosti razlika u potrebi za palijativnom skrbi (sl. 2).

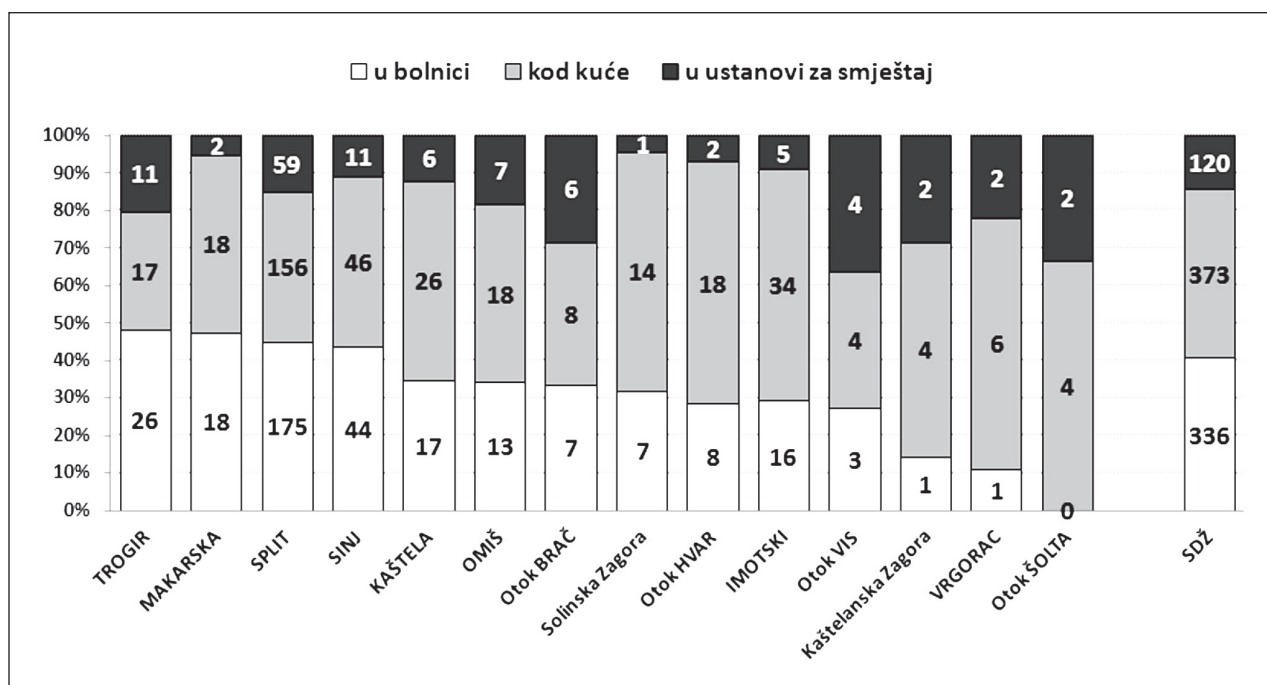


Sl. 2. Umrli potrebiti palijativne skrbi po ispostavama Županijskog doma zdravlja Splitsko-dalmatinske županije (SDŽ), 2012.
(*- $p < 0,001$; **- $p < 0,05$)

Palijativna skrb prema mjestu smrti bila je potrebna i kod kuće i u bolnici i ustanovama za smještaj i kod muškaraca (sl. 3) i kod žena (sl. 4) u svim dijelovima SDŽ.



Sl. 3. Umrli muškog spola 2012. godine u Splitsko-dalmatinskoj županiji (SDŽ) kojima je trebala palijativna skrb prema mjestu smrti



Sl. 4. Umrle osobe ženskog spola 2012. godine u Splitsko-dalmatinskoj županiji (SDŽ) kojima je trebala palijativna skrb prema mjestu smrti

Osobe muškog spola u SDŽ potrebitu palijativne skrbi više umiru u bolnici 568 (47,0 %), nego u kući 548 (45,4 %) (sl. 3), dok stanovnice potrebitu palijativne skrbi SDŽ-a više umiru kod kuće 373 (44,5 %) u odnosu na bolnicu 336 (40,1 %) (sl. 4). Ukupno, za oba spola kod umrlih u bolnici 904 (44,2 %) u odnosu na umrle kod kuće 921 (45,0 %), nema statističke značajnosti razlika ($\chi^2=0,28$; $p>0,05$). S obzirom na trajanje hospitalizacije u Kliničkom bol-

ničkom centru Split najveći dio osoba potrebitih palijativne skrbi preminuo je unutar mjesec dana hospitalizacije: muškog spola 381 (90,1 %), ženskog spola 226 (85,6 %) što je bez statističke značajnosti razlika ($\chi^2=2,73$; $p>0,05$). Gotovo polovina potrebitih palijativne skrbi umrla je unutar prvog tjedna hospitalizacije 193 (45,6%), što je statistički značajno više nego kod žena - 79 (29,9 %) ($\chi^2=16,11$; $p<0,001$) (tablica 1).

Tablica 1.

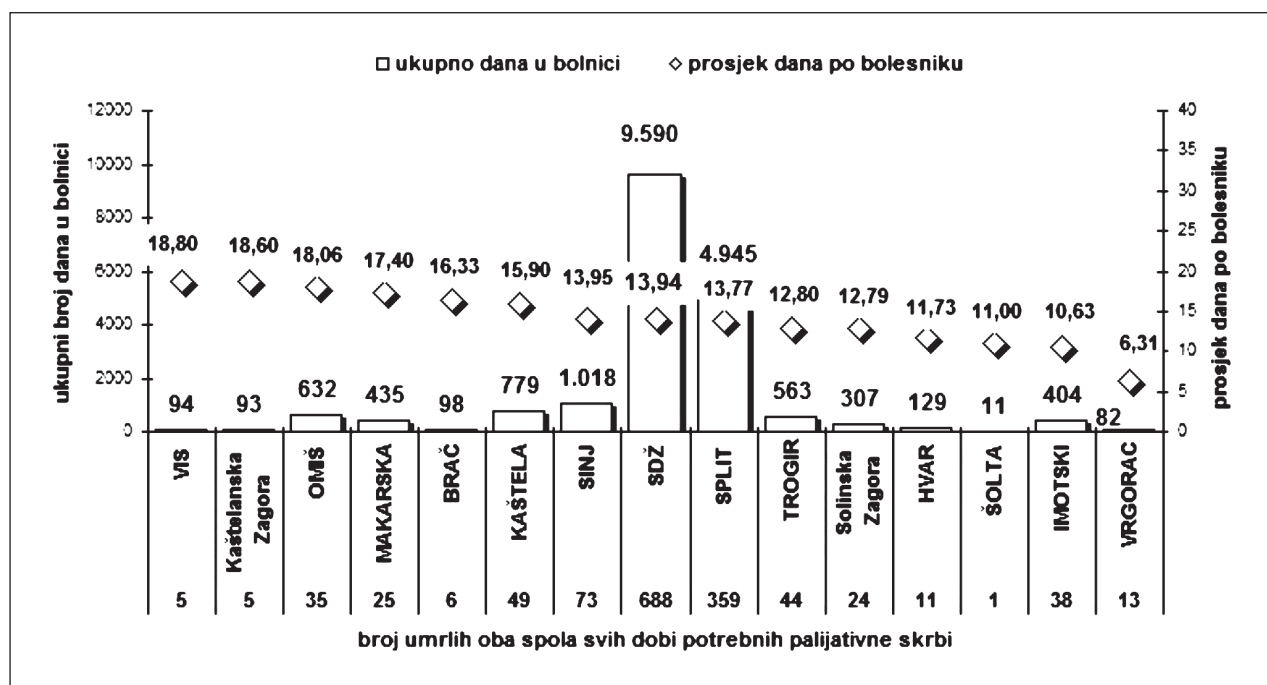
Umrli potrebiti palijativne skrbi prema spolu po danu događaja smrti nakon prijma u KBC Split, 2012.

	Ukupno hospitalizirani		1. tjedan hospitalizacije		2. tjedan hospitalizacije		3. tjedan hospitalizacije		4. tjedan hospitalizacije		> 4 tjedna hospitalizacije	
	Broj umrlih	%	Broj umrlih	% od ukupno	Broj umrlih	% od ukupno	Broj umrlih	% od ukupno	Broj umrlih	% od ukupno	Broj umrlih	% od ukupno
Muški spol	423	100,0	193	45,6	117	27,7	47	11,1	24	5,7	42	9,9
Ženski spol	264	100,0	79	29,9	78	29,5	45	17,0	24	9,1	38	14,4
χ^2 -test	72,7		16,11		0,199		4,44		2,42		2,73	
P	<0,001		<0,001		>0,05 (NS)		<0,05		>0,05 (NS)		>0,05 (NS)	

NS – neznačajno

Godišnja zauzetost kreveta za umrle u bolnici oba spola potrebitih palijativne skrbi bila bi 35 kreveta (za umrle muškog spola 20, a ženskog spola 15 kreveta).

Ukupno trajanje hospitalizacija umrlih potrebitih palijativne skrbi u KBC Split tijekom 2012. godine bilo je 9.590 dana, prosjek 13,9 dana (sl. 5).



Sl. 5. Dani trajanja hospitalizacija umrlih potrebitih palijativne skrbi hospitaliziranih u KBC Split po ispostavama Županijskog doma zdravlja SDŽ 2012. godine.

U odnosu na udaljenost od KBC Split, na udaljenosti do 60 minuta umrlo je 1.560 osoba potrebitih palijativne skrbi (4,38/1.000), dok je na udaljenosti više od 60 minuta umrlo 486 osoba (4,94/1.000) (statistička značajnost razlike $\chi^2=5,42$; $p<0,05$).

Prema uzroku smrti potrebitih palijativne skrbi, od novotvorina su tijekom 2012. godine umrle dvije trećine od svih osoba potrebitih palijativne skrbi 1.414 (69,1 %), dok se jedna trećina odnosila na sve druge uzroke smrti 632 (30,9 %).

U 2012. godini novotvorine su više bile zastupljene kod muškaraca 845 (59,8 %) u odnosu na žene 569 (40,2 %). Jednaka raspodjela osoba umrlih od novotvorina bila je i tijekom desetogodišnjeg razdoblja od 2003. do 2012. godine u kojem je umrlo od novotvorina 7.542 (59,9 %) muškaraca i 5.048 (40,1 %) žena.

Prema mjestu smrti osobe umrle od novotvorina najvećim su dijelom, gotovo podjednako umrle u kući 662 (46,8 %) i u bolnici 650 (46,0 %), bez većih razlika u razdiobi među spolovima. Umrlih od novotvorina muškog spola u kući bilo je 401 (47,5 %), a u bolnici 396 (46,9 %) osoba. Umrlih od novotvorina ženskog spola u kući bilo je 261 (45,9 %), a u bolnici 254 (44,6 %) osoba.

Podatci pokazuju kako osobe oba spola umrle od novotvorina značajno više umiru kod kuće, nego u bolnici, ako žive na udaljenosti većoj od 60 minuta od bol-

nice KBC Split (169 osoba umrlo u kući, 119 u bolnici, $\chi^2=15,5$; $p<0,001$). Statistički značajna razlika postoji i kod osoba ženskog spola (69 žena umrlo u kući, 36 u bolnici, $\chi^2=17,6$; $p<0,001$), ali ne i kod muškog spola (100 umrlih u kući, 83 u bolnici, $\chi^2=2,8$; $p>0,05$).

Prosječno vrijeme hospitalizacije tijekom 2012. godine umrlih od svih uzroka smrti za oba spola bilo je 12,3 dana, umrlih od novotvorina 15,3 dana te umrlih potrebitih palijativne skrbi 13,9 dana. Pri tome je prosječno trajanje hospitalizacije osoba ženskog spola bilo statistički značajno dulje, i kod umrlih od novotvorina 19,2 dana i kod umrlih potrebitih palijativne skrbi, 17 dana u odnosu na prosječno ukupno trajanje hospitalizacije umrlih osoba ženskog spola zbog svih uzroka smrti 13 dana ($\chi^2=22,64$; $p<0,001$), odnosno ($\chi^2=14,94$; $p<0,001$). Kod muškog spola, između prosječnih trajanja hospitalizacije zbog svih uzroka smrti 11,8 dana, umrlih od novotvorina 13,1 dana i umrlih zbog svih uzroka potrebitih palijativne skrbi 12,1 dana, nema statističke značajnosti razlika ($\chi^2=2,17$; $p>0,05$).

RASPRAVA

Provedeno istraživanje pokazalo je da postoje potrebe za palijativnom skrbi stanovnika, muškaraca i žena, svih dobni grupa Splitsko-dalmatinske županije u svim njenim dijelovima, gradovima i općinama.

Najveća smrtnost stanovništva je u starijim dobnim skupinama te su i potrebe za palijativnom skrbi najveće u dobnim skupinama 65-79 godina i 80 godina i više. Za očekivati je, s obzirom na demografske projekcije sve većeg udjela starijeg stanovništva da će te potrebe biti i veće. S većim udjelom starijih veći je udio i onih koji umiru s većim udjelom malignih bolesti, a i kroničnih nezaraznih bolesti.

Manji dio osoba umire u mlađim dobnim skupinama, bilo da se radi o onkološkim ili drugim bolestima, no ne treba zanemariti potrebu za razvojem pedijatrijske palijativne skrbi. Iako blisko srodna s palijativnom njegom odraslih, pedijatrijska palijativna skrb je posebno područje sa specifičnim zahtjevima palijativne skrbi za djecu s neizlječivim i za život opasnim bolestima (14,15). Za razliku od palijative odraslih, pedijatrijsku palijativnu skrb karakterizira heterogeni spektar stanja i veći udio neonkoloških bolesnika. Palijativna skrb za djecu počinje čim je bolest dijagnosticirana, a nastavlja se bez obzira prima li dijete liječenje usmjereno na bolest (16). Uz sveukupnu skrb za dijete, skrb obuhvaća i obitelj.

Smrtnost prema mjestu pokazuje da veliki dio podjednako umire u svom domu ili bolnici. Tek mali udio oboljelih umire na drugim mjestima. Prema nekim istraživanjima većina oboljelih želi posljednje dane života provesti u svome domu, što se ne događa često (17). U ovoj analizi pokazano je da osobe koje žive na vremenskoj udaljenosti više od 60 minuta od bolnice, značajno više umiru u kući nego u bolnici. Ova saznanja moraju biti uključena u planiranje i organizaciju određenih modela skrbi i usluga kako bi se osiguralo da palijativna skrb bude dostupna svima kojima treba. Analiza o mjestu gdje ljudi umiru također može pružiti korisne informacije o tome gdje se usluge trebaju nalaziti, a može pomoći i u identifikiranju razina potrebne skrbi. Zasigurno je potrebno razviti mrežu različitih organizacijskih jedinica, koja svaka u svojoj domeni, rješava na racionalan način svoj dio skrbi (18). Činjenica je da i određene trajektorije bolesti prate različite potrebe zbrinjavanja, a tako i potrebe razvoja organizacijskih modela. Tako će osobe oboljele od malignih bolesti imati jasan tijek bolesti, dugo će biti stabilne do trenutka naglog pogoršanja, kada će najvjerojatnije trebati skrb u hospiciju. Kronične bolesti, kao što su zatajenje srca, bubrega ili jetre, koje trebaju dugotrajnu palijativnu skrb najveći dio svojih potreba za palijativnom skrbi zadovoljit će u okviru dobro organizirane kućne skrbi, dok će demencije i slična stanja na samom početku trebati oblike dobro organizirane palijativne kućne skrbi, a zatim dugotrajne institucijske skrbi (4).

S obzirom na trajanje hospitalizacije pokazano je da je najveći dio osoba preminuo unutar mjesec dana hos-

pitalizacije, a gotovo polovina muškaraca potrebitih palijativne skrbi umrla je unutar prvog tjedna hospitalizacije, što pokazuje da se oboljeli stanovnici SDŽ potrebitih sustavne palijativne skrbi smještaju u daleko uznapređovaloj bolesti na bolničko liječenje. Prema definiciji palijativne skrbi Svjetske zdravstvene organizacije, palijativnu skrb treba započeti u što ranijoj fazi, a ne biti ograničen na terminalnu fazu bolesti (1). Pozitivna su iskustva s implementacijom postupaka GSF (*The Gold Standards Framework*) (19), SPCIT (*the Supportive and Palliative Care Indicators Tool*) (20) te NECPAL (*Palliative Necessities*) (21) u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, bolnicama i domovima za skrb o starima u prepoznavanju potreba i u unaprjeđenju skrbi osoba potrebitih palijativne skrbi (22-25).

Novotvorine su bile najčešći uzrok smrti potrebitih palijativne skrbi, dok se ostatak odnosio na druge uzroke smrtnosti. U početku razvoja palijativne medicine taj je pojam bio vezan uz onkološke bolesnike. Danas je jasno da u tu skupinu pripadaju i druge bolesti. Palijativna skrb bi trebala biti dostupna svim pacijentima s uznapređovanim neizlječivim bolestima, a nikako ne bi smjela biti ograničena na predefinirane medicinske dijagnoze (14). Prema nekim procjenama u europskoj regiji trenutno više od 320.000 onkoloških i nešto manje neonkoloških pacijenata treba neki oblik palijativne skrbi (14). Vrlo je moguće da su ti brojevi i veći, budući da opterećenost simptomima i potrebe za palijativnom skrbi često nisu prepoznate. Osim toga, ove procjene pretpostavljaju da je opća palijativna skrb dobro razvijena, što je stvarnost u samo nekoliko europskih zemalja (14). Upravo osiguranje pristupačnosti visoko kvalitetne palijativne skrbi za neonkološke pacijente treba biti prioritet nacionalnog i europskog razvoja zdravstvene politike (14).

Procjena potreba za palijativnom skrbi početni je korak u identifikaciji razine potreba za palijativnom skrbi. U provedenom istraživanju o procjeni potreba za palijativnom skrbi u Splitsko-dalmatinskoj županiji korišteni su mortalitetni podatci. Argumenti za utemeljenost korištenja mortalitetnih podataka, u svrhu grube javnozdravstvene procjene potreba za palijativnom skrbi, proizlaze iz definicije palijativne skrbi, definiranih razina palijativne skrbi te definiranog obuhvata palijativnom skrbi. Tu spadaju sve teške, iscrpljujuće, uznapređovale i za život opasne bolesti (14), koje su kao takve unutar promatranog razdoblja završile smrću i stoga su predmet procjene, jer su tijekom njihovog uznapređovanja i pogoršanja oboljeli bez sumnje bili potrebiti nekih i/ili svih razina palijativne skrbi. Iako je ova metodologija najgrublji način procjene, ona svakako pruža vrlo korisne informacije o veličini populacije potencijalnih korisnika palijativne skrbi, kao i o nekim njenim ključnim obilježjima.

Da bi se dobilo što precizniju procjenu potreba za palijativnom skrbi treba uz navedeno provesti dodatna istraživanja. Potrebno je uključiti dodatne izvore informacija, osobito ako su dostupni podatci o pružanju palijativne skrbi, bilo da se radi o primarnoj razini, iz bolničkog okruženja ili iz određenih specijaliziranih servisa za pružanje palijativne skrbi. Naime, podatci o uzrocima smrti su indikativni za procjenu potencijalnih potreba za palijativnom skrbi, no nisu precizni indikator (26). Potrebe za palijativnom skrbi nisu determinirane samo određenom dijagnozom, nego mnogo širim spektrom stanja (fizički simptomi, psihološki stres, obiteljska i socijalna podrška, informacijske i praktične potrebe) koji je određen brojnim kompleksnim i interaktivnim čimbenicima nego što je sama dijagnoza (27,28). Osim toga, uzrok smrti ne mora uvijek biti točan odraz dijagnoze. Znati preciznije brojeve o potrebama za palijativnom skrbi neprocjenjiva je vrijednost za planiranje i razvoj usluga koje će imati višestruke dobrobiti, na prvom mjestu za pacijente i njihove obitelji, ali i zdravstveni sustav u cijelosti.

ZAKLJUČCI

Palijativna skrb je jedan od vodećih javnozdravstvenih problema s tendencijom porasta s obzirom na demografske promjene u stanovništvu. Prema provedenom istraživanju, u Splitsko-dalmatinskoj županiji postoje potrebe za palijativnom skrbi stanovnika, muškaraca i žena svih dobnih skupina u svim gradovima i općinama. Uočene razlike i posebnosti razmatrane u ovom prvom javno zdravstvenom istraživanju potrebno je ciljano istražiti daljnjim medicinsko-sociološkim istraživanjima i sukladno njihovim rezultatima poduzimati i provoditi adekvatne mjere, osiguravajući tako jednaku kvalitetu palijativne skrbi svakom stanovniku Splitsko-dalmatinske županije, neovisno o bilo kojem čimbeniku njegovog socijalno-zdravstvenog okruženja.

ZAHVALA

Autori zahvaljuju prof. dr. sc. Anti Rozgi na vrijednim savjetima povezanima sa statističkom obradom podataka te Juliji Vejić, prof. hrvatskog jezika na lektoriranju teksta.

L I T E R A T U R A

1. Svjetska zdravstvena organizacija. WHO definition of palliative care. Dostupno na na URL adresi: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>. Datum pristupanja informaciji: 19. travanj 2014.
2. Clark D. From margins to centre: a review of the history of palliative care in cancer. *Lancet Oncol* 2007; 8: 430-8.
3. Meier DE. The Development, Status and Future of Palliative Care. U: Meier DE, Isaacs SL, Hughes RG, ur. *Palliative care: Transforming the care of serious illness*. San Francisco, CA: Jossey-Bass, 2010. Dostupno na na URL adresi: <http://www.rwjf.org/files/research/4558.pdf>. Datum pristupanja informaciji: 4. listopada, 2014.
4. Lynn J, Adamson D. Living Well at the End of Life. *Rand Health White Paper WP-137*. Santa Monica, CA: RAND, 2003. Dostupno na URL adresi: <http://www.medicaring.org/whitepaper>. Datum pristupanja informaciji: 2.srpanj 2014.
5. Field M, Cassel C. Approaching death. Improving care at the end of life. Committee on care at the end of life, Institute of Medicine. Washington, D.C.: National academy press, 1997.
6. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A i sur. Early palliative care for patients with metastatic non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733-42.
7. Report and Recommendations of the Massachusetts Expert Panel on End of Life Care. Patient Centered Care and Human Mortality. Massachusetts, 2010. Dostupno na URL adresi: <http://www.healthit.gov/archive>. Datum pristupanja informaciji: 13.studen 2014.
8. Jušić A, Dubravčić M, Bralić T, Perković M. Palijativna medicina/skrb. *Borba protiv raka* 1996/1997; 27/28: 39-42.
9. Zakon o zdravstvenoj zaštiti, NN 121/03.
10. Nacionalna strategija razvoja zdravstva 2012.-2020. Zagreb: Vlada Republike Hrvatske i Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske, 2012. Dostupno na na URL adresi: www.zdravlje.hr. Datum pristupanja informaciji: 15. travanj 2014.
11. Strateški plan razvoja palijativne skrbi u Republici Hrvatskoj za razdoblje od 2014-2016. Dostupno na na URL adresi: <http://www.palijativa.hr/documents/sp2014.pdf>. Datum pristupanja informaciji: 20. ožujka 2014.
12. Palliative care council of New Zealand. National Health Needs Assessment for Palliative Care. Phase 1 Report: Assessment of Palliative Care Need. Wellington, New Zealand: Cancer control New Zealand, 2011. Dostupno na na URL adresi: <http://www.southerncancernetwork.org.nz>. Datum pristupanja informaciji 25. listopada 2014.
13. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema - deseta revizija, svezak 1. Zagreb: Medicinska naklada, 1994.
14. Bijela knjiga o standardima i normativima za hospicij-sku i palijativnu skrb u Europi. Preporuke Europskog društva za palijativnu skrb. *Eur J Pall Care* 2009; 16: 279.
15. Council of Europe. Recommendation Rec 24 of the Committee of Ministers to member states on the organization of palliative care. Stockholm: Council of Europe 2004. Dostupno na na URL adresi: www.coe.int/t/dg3/health/Source/

Rec(2003)24_en.pdf. Datum pristupanja informaciji 10. listopada 2013.

16. Craig F, Abu-Saad Huijer H, Benini F i sur. Steering Committee of the EAPC Task Force on Palliative Care for Children and Adolescents. IMPaCCT: standards for paediatric palliative care in Europe. *Eur J Pall Care* 2007; 14: 109–14.

17. Thoonsen B, Engels Y, van Rijswijk E i sur. Early identification of palliative care patients in general practice: development of RADboud indicators for Palliative Care Needs (RADPAC). *Br J Gen Pract* 2012; 62: e625-31. doi:10.3399/bjgp12X654597.

18. Prijedlog organizacije palijativne skrbi u RH, 29. 5. 2011. Hrvatsko društvo za palijativnu medicinu HLZ i Hrvatski centar za palijativnu skrb. Dostupno na URL adresi: http://www.palijativa.com/index.php?option=com_content&view=article&id=219%3Aprijedlog-organizacije-palijativne-skrbi-u-republici-hrvatskoj&Itemid=53. Datum pristupanja informaciji: 12. rujna 2014.

19. Thomas K. Prognostic Indicators Guidance (PIG). 4th ed. The Gold Standards Framework Centre in End of Life Care CIC, 2011. Dostupno na URL adresi: <http://www.goldstandardsframework.org.uk/cd-content/uploads/files/General%20Files/Prognostic%20Indicator%20Guidance%20October%202011.pdf>. Datum pristupanja informaciji: 13. studeni 2014.

20. Boyd K, Murray SA. Recognizing and managing key transitions in end of life care. *BMJ* 2010; 341: c4863.

21. Gómez-Batiste X, Martínez-Muñoz M, Blay C i sur.

Identification of people with chronic advanced diseases and need of palliative care in sociosanitary services: elaboration of the NECPAL CCOMS-ICOL© tool. *Med Clin (Barc)* 2013; 140: 241-5.

22. Hugues PM, Bath PA, Ahmed N i sur. What progress has been made towards implementing national guidance on end of life care? A national survey of UK general practices. *Palliat Med* 2010; 24: 68-78.

23. Shaw KL, Clifford C, Thomas K i sur. Improving end of life care: a critical review of the Gold Standards Framework in Primary Care. *Palliat Med* 2010; 24: 317-29.

24. Weissman DE, Meier DE. Identifying patients in need of a palliative care assessment in the hospital setting. *J Palliat Med* 2011; 14: 1. doi:10.1089/jpm2010.0347.

25. Moss AH, Lunney JR, Culp S i sur. Prognostic significance of the Surprise Question in Cancer patients. *J Palliat Med* 2010; 13: 7. doi:10.1089/jpm2010.0018

26. Murtagh EMF, Bausewein C, Verne J i sur. How many people need palliative care? A study developing and comparing methods for population-based estimates. *Palliat Med* 2014; 28(1): 49-58.

27. McIlfatrick S. Assessing palliative care needs: views of patients, informal carers and healthcare professionals. *J Adv Nurs* 2007; 57: 77-86.

28. Higginson IJ, Addington-Hall JM. Palliative care needs to be provided on basis of need rather than diagnosis. *BMJ* 1999; 318: 123.

SUMMARY

ASSESSMENT OF PUBLIC HEALTH NEEDS FOR PALLIATIVE CARE IN SPLIT-DALMATIA COUNTY

I. MARASOVIĆ ŠUŠNJARA¹, A. SMOLJANOVIĆ¹, M. SMOLJANOVIĆ^{1,2}, I. VUČICA¹,
M. ŽUPANOVIĆ³ and Z. PRIMORAC¹

¹*Teaching Public Health Institute of Split-Dalmatia County, University of Split,* ²*School of Medicine, and*
³*Split University Hospital Center, Split, Croatia*

Palliative care is an approach that improves quality of life of patients and their families facing the problems associated with incurable life-threatening illness. The aim was to assess the needs for palliative care in Split-Dalmatia County. Assessment of the needs was conducted using mortality data on the Split-Dalmatia County population by selected diagnoses defined according to the criteria as necessitating palliative care. Almost half of the deceased in 2012 in Split-Dalmatia County needed palliative care. Among them there were significantly more males ($\chi^2=134.5$, $p<0.001$). The majority of patients requiring palliative care were in the 65-79 (40.2%) and ≥ 80 (36%) age groups. Most of them died from neoplasms (69%). The most common places of death of persons that died from neoplasms were at home (46.8%) and in the hospital (46%). In cases where patient residence was more than 60 min from the hospital, significantly more patients died at home than in the hospital ($\chi^2=15.5$; $p<0.001$). The mean duration of hospitalization of persons that required palliative care at Split University Hospital Center in 2012 was 13.9 days. The minimum number of beds needed for those patients was 35 per day. In conclusion, study results pointed to the needs of palliative care for both men and women of all age groups and in all parts of the Split-Dalmatia County, including urban and rural communities.

Key words: palliative care, health system, needs assessment, Split-Dalmatia County

POVEZANOST FOTOTIPA KOŽE I IZLOŽENOSTI UV ZRAČENJU S IZRAŽENOSTI HER RECEPTORA, Ki67 I p53 U BOLESNIKA S PLANOCELULARNIM KARCINOMOM KOŽE

DANIELA LEDIĆ DRVAR, JASNA LIPOZENČIĆ¹, ZRINKA BUKVIĆ MOKOS, IVANA ILIĆ²
i FABIJAN KNEŽEVIĆ³

Klinički bolnički centar Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za dermatovenerologiju, ¹Akademija medicinskih znanost Hrvatske, ²Klinički bolnički centar Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za patologiju i citologiju i ³Klinička bolnica Sveti Duh, Zavod za patologiju i citologiju, Zagreb, Hrvatska

Zadnjih nekoliko desetljeća zamijećena je povećana učestalost tumora općenito, osobito tumora kože. Planocelularni karcinom kože je maligni tumor koji nastaje iz epidermalnih keratinocita. Zajedno s bazocelularnim karcinomom predstavlja nemelanomske tumore kože koji su najčešći maligni tumori u ljudi. Smatra se da je danas rizik za nastanak ovog karcinoma tijekom života u bijelaca oko 15 %, što je gotovo dvostruko više nego prije 20 godina. Najvjerojatnije su tome razlog povećana ekspozicija UV zračenju (izlaganje umjetnim izvorima UV svjetla u „salonima za sunčanje“, provođenje više vremena na otvorenom, promjene u načinu odijevanja, te ozonske „rupe“) kao i duže trajanje života. Cilj rada bio je utvrditi postoji li povezanost izraženosti HER receptora, Ki67 i p53 u bolesnika s planocelularnim karcinomom kože s fototipom kože, te anamnestičkim podatcima o pojačanoj izloženosti UV zračenju i broju sunčevih opekline u djetinjstvu. Ispitivana skupina uključivala je 101 bolesnika s planocelularnim karcinomom.

U istraživanje su uključeni bolesnici stariji od 50 godina, oba spola, s patohistološkom dijagnozom planocelularnog karcinoma, bez prethodne terapije, čiji su uzorci bili dostatni za imunohistokemijske analize, te oni koji su imali potpune kliničke podatke dobivene upitnikom. U našem su istraživanju pronađeni značajno veći medijani ekspresije EGFR-a, Ki67 i p53 u ispitanika svjetlije fototipa kože, koji su tijekom života bili izloženi pojačanom UV zračenju, ili su zadobili 3 ili više opekline u djetinjstvu, što govori u prilog tome da bi UV zračenje moglo dovesti do indukcije EGFR i Ki67, a time i nastanka planocelularnog karcinoma kože.

Ključne riječi: fototip kože, izloženost UV zračenju, HER receptori, protein p53, faktor proliferacije Ki67, planocelularni karcinom kože

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Daniela Ledić Drvar, dr. med.
Klinika za dermatovenerologiju
Kliničkog bolničkog centra Zagreb i
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Šalata 4
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: dledic@kbc-zagreb.hr

UVOD

Zadnjih nekoliko desetljeća zamijećena je povećana učestalost tumora općenito, osobito tumora kože. Danas su kožni tumori značajan javnozdravstveni problem u Hrvatskoj i svijetu. Znatni se naponi ulažu u proučavanje biologije tumora kako bi se spoznalo više o nastanku, a time i mogućnostima liječenja tumora. Rezultat novih spoznaja u molekularnoj biologiji nastanka tumora je i pronalazak ciljanih lijekova. Do-

uglas Hanah i Robert A. Weinberg (2011.) saželi su obilježja koja su zajednička svim tipovima zloćudnih tumora: samodostatnost s obzirom na signale rasta, neosjetljivost na signale koji inhibiraju rast, zaobilaznje programirane stanične smrti (apoptoze), neograničen potencijal umnažanja, tumorska angiogeneza, sposobnost tkivne invazije i presađivanja, poremećen metabolizam, sposobnost izbjegavanja imunskog odgovora, genomska nestabilnost i upala (1).

U nastanku tumora važnu ulogu imaju onkogeni i tumorsupresorski geni. Onkogeni su geni koji imaju središnju ulogu u nastanku zloćudnih tumora. Oni su promijenjena inačica normalnih staničnih gena koji se nazivaju proto-onkogeni i sudjeluju u regulaciji normalne stanične proliferacije i diferencijacije. Aktivacija onkogeni nastaje na nekoliko načina. Može nastati kao posljedica genske amplifikacije odnosno povećanja broja gena, kao u slučaju onkogeni ERBB2 (HER2), ili kao posljedica kromosomske translokacije (2). Tumorsupresorski geni su geni čija mutacija, inaktivacija ili gubitak obično ima recesivni učinak, nužna je inaktivacija obaju alela da bi se očitovao njihov učinak. Važan tumorsupresorski gen je p53. Aktivirani p53 ima dva osnovna načina djelovanja: zaustavlja stanicu u određenoj fazi staničnog ciklusa i aktivira popravak oštećenja DNA te potiče apoptozu. Inaktivacija p53 u stanicama zloćudnih tumora povezana je i s tumorskom angiogenezom te rezistencijom na kemoterapiju i radioterapiju (2).

Planocelularni karcinom kože

Planocelularni karcinom kože (SCC - *squamous cell carcinoma*) je maligni tumor koji nastaje iz epidermalnih keratinocita. Zajedno s bazocelularnim karcinomom (BCC- *basal cell carcinoma*) predstavlja neme-lanomske tumore kože (NMSC – *nonmelanoma skin cancer*) koji su najčešći maligni tumori u ljudi (3).

Smatra se da je danas rizik za nastanak ovog karcinoma tijekom života u bijelaca oko 15%, što je gotovo dvostruko više nego prije 20 godina. Razlog tome su najvjerojatnije povećana ekspozicija UV zračenju (izlaganje umjetnim izvorima UV svjetla u „salonima za sunčanje“, provođenje više vremena na otvorenom, promjene u načinu odijevanja, te ozonske „rupe“) kao i duže trajanje života.

U etiopatogenezi važnu ulogu imaju sljedeći čimbenici rizika: genetski čimbenici, svjetli fototip kože, UV zračenje, kronični degenerativni i upalni procesi, kemijski čimbenici, onkogeni virusi, imunosupresija, ionizirajuće zračenje, te životne navike (3). Smatra se da se lokalne i udaljene metastaze pojavljuju u oko 5 % - 12 % slučajeva. Postotak metastaziranja je i viši u visoko rizičnih planocelularnih karcinoma (4-7).

Imunosuprimirani bolesnici, osobito oni nakon transplantacije solidnih organa, prvenstveno srca, potom bubrega, a manje jetre, imaju znatno veći rizik za nastanak planocelularnog karcinoma kože (8).

Budući da s razvojem i napretkom medicine u populaciji raste broj bolesnika koji se liječe imunosupresi-

vima, moramo biti svjesni rizika takve terapije. Kako se radi o tumorima koji su često multipli te rezistentni na terapiju, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se omogućila ciljana terapija.

Obitelj HER receptora

Obitelj HER receptora (*Human epidermal growth factor receptor*) nadzire brojne signalne puteve (9).

Neodgovarajuća aktivacija HER signalnog puta povezana je s nastankom brojnih vrsta tumora: karcinoma dojke, karcinoma pluća ne-malih stanica, karcinoma jajnika, karcinoma pankreasa, karcinoma prostate, karcinoma glave i vrata te glioblastoma (10-15).

HER signalni put uključuje: vezanje liganda, dimerizaciju receptora, aktivaciju tirozin-kinaza domene, te nizvodne signalne molekule (9,16). Budući da je HER signalni put uključen u nastanak karcinoma, predstavlja i cilj za terapijske učinke. Nekoliko je strategija za djelovanje na HER signalni put i uključuje djelovanje na: ligande, domenu ekstracelularnog receptora (aktivacija i dimerizacija), intracelularnu domenu receptora (tirozin kinaza), nizvodne signalne molekule (9,17,18).

p53

Inaktivacija p53 dovodi do destabilizacije genoma u cijelosti. Inaktivira se „točkastom“ mutacijom. Mutacije gena za p53 prisutne su u više od 50 % svih bazocelularnih i planocelularnih karcinoma kože. Mutirani gen p53 nije funkcionalan, te je izgubljena njegova zaštitna funkcija uvođenja oštećene stanice u apoptozu što pridonosi preživljavanju abnormalnih stanica. Imunohistokemijska analiza izraženosti p53 smatra se korisnim pokazateljem njegovih mutacija.

Za planocelularni karcinom utvrđena je mutacija p53 u >90 % slučajeva (19-22).

Ki67

Proliferacijski indeks Ki67 mjeri količinu jezgrinog antigena Ki67 koji je smješten na dugom kraku kromosoma 10. Izraženost toga gena u razmjeru je s drugim biljezima proliferacije kao što su udio stanica u S-fazi. Visoki Ki67 indeks znak je loše prognoze, a povezan je s mogućim dobrim odgovorom na kemoterapiju (23).

Novija istraživanja otkrivaju membransku i citoplazmatsku aktivnost Ki67 (24).

CILJ RADA

Cilj rada bio je utvrditi postoji li povezanost izraženosti HER receptora s fototipom kože, te anamnestičkim podatcima o pojačanoj izloženosti UV zračenju i broju sunčevih opeklinu u djetinjstvu u bolesnika s planocelularnim karcinomom kože.

BOLESNICI I METODE

Ispitivana skupina uključivala je 101 bolesnika s planocelularnim karcinomom. Svi su ispitanici ispunili upitnik, koji je sadržavao osnovne epidemiološke, kliničke, podatke o fototipu kože određene prema Fitzpatricku (tablica 1), te podatke o izloženosti UV zračenju i sunčevim opeklinama tijekom života. Pojačana izloženost UV zračenju definirana je kao izloženost UV zračenju (boravak na moru i sl.) u trajanju duljem od 3 tjedna godišnje.

Tablica 1.

Tipovi kože po Fitzpatricku i sur. prema osjetljivosti na ultraljubičaste zrake (3).

Tip kože po Fitzpatrick-u	Odgovor na izlaganje suncu	Primjer	Osjetljivost
I	Uvijek izgori, ne potamni	Svjetla boja kože, svjetle oči (Kelti)	Vrlo visoka
II	Uvijek izgori, minimalno potamni	Svjetla boja kože, plava kosa, plave oči, (Skandinavci)	Visoka
III	Ponekad izgori, umjereno potamni	Svjetla boja kože, smeđe oči i kosa, neeksponirana koža bijela	Prosječna
IV	Rijetko izgori, lako potamni	Svjetlosmeđa koža, tamnosmeđa kosa, smeđe oči. Neeksponirana koža je preplanule boje. (Mediterranci, Hispanoamerikanci)	Niska
V	Rijetko izgori, dobro potamni	Smeđa boja kože, tamniji (Mediterranci, orijentalni narodi, Indijanci)	Vrlo niska
VI	Nikada ne izgori, izrazito pigmentirani	Afroamerikanci	Minimalna

Bili su zastupljeni fototipovi kože II i III prema Fitzpatricku.

U istraživanje su uključeni bolesnici stariji od 50 godina, oba spola, s patohistološkom dijagnozom planocelularnog karcinoma, bez prethodne terapije, čiji su uzorci bili dostatni za imunohistokemijske analize, te

oni koji su imali potpune kliničke podatke dobivene upitnikom.

Materijal dobiven ekscizijskom biopsijom u cijelosti je patohistološki pregledan, a dodatni rezovi tkiva imunohistokemijski obrađeni.

Svi uzorci fiksirani su u 10 %-tnom formaldehidu, uklopljeni u parafin, rezani u rezove debljine 4 µm i obojeni hemalaun-eozinom. Preparate je analizirao patolog.

Imunohistokemijska analiza učinjena je metodom LSAB kao vizualizacijskim sistemom na Dako Tech-Mate automatiziranom stroju za imunohistokemijsko bojanje uz pozitivne i negativne kontrole.

Pozitivnom reakcijom na protutijela EGFR i HER2 smatrala se membranska obojenost stanica. Pozitivnom reakcijom na HER3 smatrala se citoplazmatska obojenost stanica. Kao pozitivna reakcija na p53 smatrana je nuklearna obojenost stanice, dok je kod analize Ki67 pozitivnom reakcijom smatrana nuklearna i/ili citoplazmatska obojenost stanice.

U *statističkoj analizi* su zbog veličine uzorka i osobitosti podataka korištene neparametrijske statističke metode i statistički prikazi. Kao mjera središnje tendencije numeričkih podataka korišten je medijan, a kao mjera varijabilnosti interkvartilni raspon. U prikazu kategorijskih podataka korišteni su apsolutni brojevi i odgovarajući udjeli. U analizi numeričkih podataka korišten je Mann-Whitneyev U test za usporedbu razlika između dviju skupina. Za analizu kategorijskih varijabli korišten je hi-kvadrat test. Analiza je provedena korištenjem statističkog paketa R, sa razinom statističke značajnosti postavljenom na $P < 0,05$.

REZULTATI

U našem su istraživanju bili zastupljeni sljedeći fototipovi kože (prema Fitzpatricku): 54 (53,47 %) bolesnika bilo je fototipa II, dok ih je 47 (46,53 %) bilo fototipa kože III. Većina ispitanika ($N = 93$, 92,08 %) je tijekom života bila izložena pojačanom UV zračenju. Tri ili više sunčevih opeklinu u djetinjstvu imalo je 40 (39,60 %) bolesnika.

Povezanost izraženosti transmembranskih receptora tirozin kinaze s fototipom kože prikazana je u tablici 2. Analizom rezultata istraživanja uočena je statistički značajna razlika između pojedinih fototipova kože (u postotku) izraženosti EGFR-a (veće vrijednosti u svjetlijem tipu kože) (tablica 2).

Tablica 2.*Povezanost izraženosti transmembranskih receptora tirozin kinaze s fototipom kože (Mann-Whitneyev U test).*

Fototip	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile		
						25.	Medijan	75.
EGFR (%)	Tip 2	82	81,71	30,30	10,00	100,00	50,00	100,00
	Tip 3	51	73,73	32,68	10,00	100,00	40,00	100,00
EGFR intenzitet	Tip 2	82	2,85	0,36	2,00	3,00	3,00	3,00
	Tip 3	51	2,76	0,51	1,00	3,00	3,00	3,00
HER2	Tip 2	83	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Tip 3	51	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HER3 (%)	Tip 2	83	100,00	0,00	100,00	100,00	100,00	100,00
	Tip 3	51	100,00	0,00	100,00	100,00	100,00	100,00
HER3 intenzitet	Tip 2	83	2,10	0,53	1,00	3,00	2,00	2,00
	Tip 3	51	2,06	0,65	1,00	3,00	2,00	2,00
Ki67	Tip 2	80	33,59	30,11	2,00	100,00	10,00	20,00
	Tip 3	51	35,69	28,46	5,00	100,00	10,00	30,00
P53	Tip 2	80	50,50	42,95	0,00	100,00	10,00	50,00
	Tip 3	51	50,20	41,52	0,00	100,00	10,00	50,00

	Mann-Whitney U	Z	P
EGFR (%)	1624,0	-2,433	0,015
EGFR intenzitet	1975,0	-0,833	0,405
HER2	2116,5	0,000	1,000
HER3 (%)	2116,5	0,000	1,000
HER3 intenzitet	2061,0	-0,305	0,760
Ki67	1876,5	-0,786	0,432
p53	2009,5	-0,148	0,883

Povezanost izraženosti transmembranskih receptora tirozin kinaze s anamnestičkim podacima o pojačanoj izloženosti UV zračenju prikazana je u tablici 3. Pronađeni su statistički značajno veći medijani ekspresije EGFR-a i Ki67 u ispitanika koji su tijekom života bili izloženi pojačanom UV zračenju.

Tablica 3.*Povezanost izraženosti transmembranskih receptora tirozin kinaze s anamnestičkim podacima o pojačanoj izloženosti UV zračenju (Mann-Whitneyev U test).*

UV zračenje tijekom života	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Maks	Percentile		
						25.	Medijan	75.
EGFR (%)	Da	125	80,32	30,37	10,00	100,00	65,00	100,00
	Ne	8	52,50	36,94	10,00	100,00	15,00	95,00
EGFR intenzitet	Da	125	2,81	0,43	1,00	3,00	3,00	3,00
	Ne	8	3,00	0,00	3,00	3,00	3,00	3,00
HER2	Da	126	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Ne	8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HER3 (%)	Da	126	100,00	0,00	100,00	100,00	100,00	100,00
	Ne	8	100,00	0,00	100,00	100,00	100,00	100,00
HER3 intenzitet	Da	126	2,10	0,56	1,00	3,00	2,00	2,00
	Ne	8	1,75	0,71	1,00	3,00	1,00	2,00
Ki67	Da	123	35,46	29,21	2,00	100,00	10,00	20,00
	Ne	8	18,13	29,15	5,00	90,00	5,00	10,00
P53	Da	123	51,87	41,82	0,00	100,00	10,00	50,00
	Ne	8	27,50	44,88	0,00	100,00	0,00	5,00

	Mann-Whitney U	Z	P
EGFR (%)	280,5	-2,339	0,019
EGFR intenzitet	412,0	-1,292	0,196
HER2	504,0	0,000	1,000
HER3 (%)	504,0	0,000	1,000
HER3 intenzitet	359,5	-1,627	0,104
Ki67	252,5	-2,344	0,019
p53	294,0	-1,950	0,051

Povezanost izraženosti transmembranskih receptora tirozin kinaze s brojem sunčevih opeklini u djetinjstvu prikazana je u tablicama 4 i 5, te na sl. 1. Sukladno prikazanim podacima, pronadjeni su značajno veći medijani izraženosti EGFR-a u ispitanika koji su tijekom života imali više od 3 opekline uzrokovane sunčevim zračenjem.

Tablica 4.

Povezanost izraženosti transmembranskih receptora tirozin kinaze s brojem sunčevih opeklinu u djetinjstvu (Mann-Whitney U test)

Broj sunčevih opeklinu u djetinjstvu		N	Aritmetička sredina	SD	Min	Maks	Percentile		
							25.	Medijan	75.
EGFR (%)	≥3	69	85,22	26,49	10,00	100,00	80,00	100,00	100,00
	<3	64	71,56	34,70	10,00	100,00	30,00	90,00	100,00
EGFR intenzitet	≥3	69	2,81	0,39	2,00	3,00	3,00	3,00	3,00
	<3	64	2,83	0,46	1,00	3,00	3,00	3,00	3,00
HER2	≥3	70	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	<3	64	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HER3 (%)	≥3	70	100,00	0,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
	<3	64	100,00	0,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
HER3 intenzitet	≥3	70	2,13	0,54	1,00	3,00	2,00	2,00	2,00
	<3	64	2,03	0,62	1,00	3,00	2,00	2,00	2,00
Ki67	≥3	67	37,79	31,07	2,00	100,00	10,00	20,00	70,00
	<3	64	30,86	27,31	5,00	100,00	10,00	20,00	50,00
P53	≥3	68	56,69	41,72	0,00	100,00	10,00	60,00	100,00
	<3	63	43,57	42,06	0,00	100,00	5,00	20,00	100,00

	Mann-Whitney U	Z	P
EGFR (%)	1646,0	-2,850	0,004
EGFR intenzitet	2115,5	-0,646	0,518
HER2	2240,0	0,000	1,000
HER3 (%)	2240,0	0,000	1,000
HER3 intenzitet	2065,5	-0,932	0,351
Ki67	1898,0	-1,153	0,249
p53	1757,5	-1,815	0,069

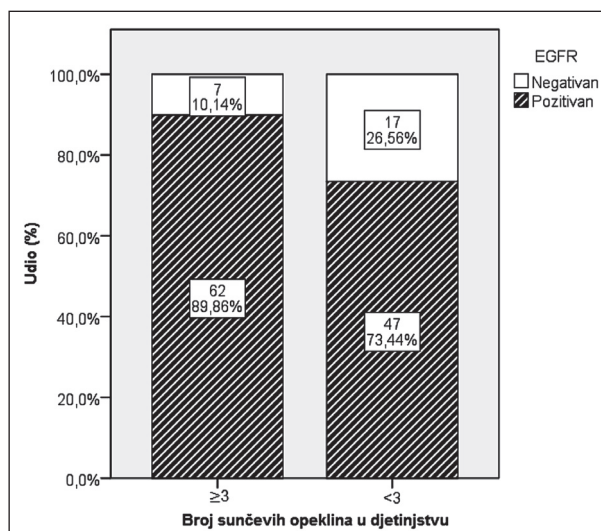
Tablica 5.

Povezanost izraženosti transmembranskih receptora tirozin kinaze s brojem sunčevih opeklinu u djetinjstvu (hi kvadrat test).

		Broj sunčevih opeklinu u djetinjstvu			
		≥3		<3	
		N	%	N	%
EGFR*	Negativan	7	10,1%	17	26,6%
	Pozitivan	62	89,9%	47	73,4%
HER2	Negativan	70	100,0%	64	100,0%
	Pozitivan	0	,0%	0	,0%
HER3	Negativan	0	,0%	0	,0%
	Pozitivan	70	100,0%	64	100,0%
Ki67: skupine	Negativan	36	53,7%	43	67,2%
	Pozitivan	31	46,3%	21	32,8%
p53: skupine	Negativan	26	38,2%	32	50,8%
	Pozitivan	42	61,8%	31	49,2%

*P<0,05

Sl. 1. Povezanost izraženosti EGFR s brojem sunčevih opeklinu u djetinjstvu.



RASPRAVA

U našem istraživanju bili su zastupljeni sljedeći fototipovi kože (prema Fitzpatricku): 54 (53,47 %) bolesnika bilo je fototipa II, dok ih je 47 (46,53 %) imalo fototip kože III. Većina ispitanika (N= 93, 92,08 %) je tijekom života bila izložena pojačanom UV zračenju. Tri ili više sunčevih opeklinu u djetinjstvu je imalo 40 (39,60 %) bolesnika. Naime, i ovdje se radi o opće-poznatim činjenicama da je planocelularni karcinom češći u osoba svjetlije fototipa koje su tijekom života bile izložene pojačanom UV zračenju i zadobile više od tri sunčeve opekline u djetinjstvu. Većoj incidenciji pridonosi način života (odijevanje, pojačano izla-

ganje UV zračenju, osobito trend odlazaka u salone za sunčanje), kao što je navedeno u uvodu (3,25). Preporučene preventivne mjere: mjere fotoprotekcije, edukacija opće populacije, osobito mlađih dobnih skupina, te naglašavanje štetnosti odlazaka u salone za sunčanje su neophodne za sniženje morbiditeta.

Danas se smatra da je EGFR ključan u nastanku planocelularnog karcinoma kože (26). Aktivacija EGFR u keratinocitima dovodi do stanične proliferacije i povećanja debljine epidermisa i broja stanica, inducira ili blokira diferencijaciju keratinocita ovisno o eksperimentalnim uvjetima, dovodi do migracije normalnih keratinocita, te povećava preživljenje stanica i rezistenciju na apoptozu (5,27,28). Povećana izraženost EGFR u tumorima dovodi do stanične proliferacije, preživljenja tumorskih stanica, invazije, angiogeneze i pojave metastaza. Najvažnije razlike između našeg i do sada objavljenih istraživanja HER-receptora u koži su sljedeće:

- Razlika u veličini uzorka: sva navedena istraživanja imala su značajno manji broj uzoraka u odnosu na naše istraživanje
- U istraživanjima je primijenjena različita metodologija
- Kriteriji očitavanja razlikuju se u istraživanjima koja su koristila istu ili sličnu metodu.

Ki67 se osobito koristi u istraživanjima tkivne proliferacije (29), kao i razlike između proliferativne, preneoplastične i neoplastične kože. Prijelaz u invazivni fenotip obilježen je obrnutim odnosom između diferencijacije i proliferacije stanica, što korelira sa stupnjem histološke diferencijacije (30).

Analizom rezultata istraživanja uočena je značajna razlika između pojedinih tipova kože u postotku izraženosti EGFR-a (veće vrijednosti u svjetlijem tipu kože). Navedeni rezultat upućuje na zaključak da jačina izraženosti EGFR ovisi o fototipu kože.

U studiji na transgeničnim miševima pojačano osjetljivim za nastanak karcinoma kože proučavan je stupanj do kojega UV-inducirana aktivacija EGFR utječe na nastanak tumora u koži. Miševima je prije izlaganja UV zračenju lokalno ili intraperitonejski apliciran inhibitor EGFR, AG1478. Inhibicija EGFR dovela je do smanjenja proliferacije stanica, povećane apoptoze i odgođene hiperplazije epidermisa nakon UV zračenja (31). Galer i sur. istraživali su utjecaj ciljane terapije na rast i preživljenje staničnih linija kožnog planocelularnog karcinoma nakon primjene IGF-IR (*anti-insulin-like-growth factor -I receptor*) protutijela, samog ili u kombinaciji s EGFR antitijelom cetuksimabom, *in vitro* i *in vivo* na mišjem modelu. Liječenje s IGF-IR protutijelom i cetuksimabom inhibiralo je proliferaciju i

induciralo apoptozu u planocelularnom karcinomu. Autori su zaključili da bi dvojno liječenje monoklonskim protutijelima za EGFR i IGF-IR moglo biti korisno u liječenju kožnog planocelularnog karcinoma (32). Rezultati našeg istraživanja upućuju na zaključak da je kod osoba koje su bile izložene pojačanom UV zračenju došlo do povećane izraženosti EGFR, koja je potom svojim učinkom na keratinocyte u obliku proliferacije, blokade diferencijacije, povećanja preživljenja tumorskih stanica i rezistencije na apoptozu pogodovala nastanku karcinoma. Ki67 je kao biljeg proliferacije također bio povećan, što samo potvrđuje našu hipotezu.

Naši podatci dokazuju da su značajno veći medijani ekspresije EGFR-a u ispitanika koji su tijekom života imali više od tri opekline uzrokovane sunčevim zračenjem. Navedeno je sukladno dosadašnjim spoznajama o ulozi UV zračenja na aktivaciju receptora tirozin kinaze (33,34). Međutim, nismo zamijetili povišenu izraženost HER2. Moguće je da je razlog prolazna aktivacija HER2 nakon izloženosti UV zračenju, što je pokazano u istraživanju Madsona i sur. (35). Na temelju toga možemo zaključiti da je aktivacija HER2 zapravo rani i prolazni događaj u procesu nastanka planocelularnog karcinoma. To bi moglo biti i objašnjenje činjenice da su istraživanja provedena neposredno nakon izlaganja UV zračenju dala pozitivne nalaze izraženosti HER2, dok se u našem istraživanju na već nastalom planocelularnom karcinomu ova povezanost nije utvrdila.

ZAKLJUČCI

U našem istraživanju pronađeni su značajno veći medijani ekspresije EGFR-a i Ki67 u ispitanika koji su tijekom života bili izloženi pojačanom UV zračenju, što ukazuje na to da je UV zračenje dovelo do indukcije EGFR i Ki67, a time i nastanka planocelularnog karcinoma kože.

Najčešći fototipovi bili su: tip II (53,47 %) i tip III (46,53 %). Tri ili više opekline u djetinjstvu imalo je 39,60% ispitanika. Analizom rezultata istraživanja uočena je statistički značajna razlika između pojedinih fototipova kože u izraženosti EGFR-a. Veće vrijednosti uočene su u svjetlijem fototipu kože. Budući je EGFR važan u nastanku planocelularnog karcinoma kože, veća izraženost u bolesnika sa svjetlijim fototipom kože ide u prilog većoj izloženosti te populacije nastanku planocelularnog karcinoma kože. Stoga je potrebno poduzeti daljnje mjere u prevenciji kod osoba svjetlijeg fototipa.

L I T E R A T U R A

1. Hanah D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-74.
2. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z, ur. *Klinička onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada Zagreb, 2013, 1-13.
3. Grossman D, Leffell DJ. Squamous Cell Carcinoma. U: Wolff K, Goldsmith LA, Katz, SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7. ed. McGraw-Hill, 2008, Chapter 114: 1028-36.
4. Nuno-Gonzales A, Vincente-Martin FJ, Pinedo-Moraleda F, Lopez-Esterbanz JL. High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103: 567-78.
5. Uribe P, Gonzales S. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and squamous cell carcinoma of the skin: Molecular bases for EGFR-targeted therapy. *Pathol Res Pract* 2011; 207: 337-42.
6. Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg* 2002; 28: 268-73.
7. Czarnecki, Staples M, Mar A, Giles G, Meehan C. Metastases from squamous cell carcinoma of the skin in southern Australia. *Dermatology* 1994; 1: 52-4.
8. de Koning MN, Weissenborn SJ, Abeni D i sur. Prevalence and associated factors of betapapillomavirus infections in individuals without cutaneous squamous cell carcinoma. *J Gen Virol* 2009; 90: 1611-21.
9. Sliwowski MX. U: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*, 3.ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 415-26.
10. Prenzel N, Fischer OM, Streit S, Hart S, Ullrich A. The epidermal growth factor receptor family as a central element for cellular signal transduction and diversification. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8: 11-31.
11. Ménard S, Tagliabue E, Campiglio M, Pupa SM. Role of HER2 gene overexpression in breast carcinoma. *J Cell Physiol* 2000; 182: 150-62.
12. Edwards J, Traynor P, Munro AF, Pirret CF, Dunne B, Bartlett JM. The role of HER1-HER4 and EGFRvIII in hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 123-30.
13. Ejlskjær K, Sørensen BS, Poulsen SS, Forman A, Nexø E, Mogensen O. Expression of the epidermal growth factor system in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 158-67.
14. Langer R, Von Rahden BH, Nahrig J i sur. Prognostic significance of expression patterns of c-erbB-2, p53, p16INK4A, p27KIP1, cyclin D1 and epidermal growth factor receptor in oesophageal adenocarcinoma: a tissue microarray study. *J Clin Pathol* 2006; 59: 631-4.
15. Baker CH, Pino MS, Fidler IJ. Phosphorylated epidermal growth factor receptor on tumor-associated endothelial cells in human renal cell carcinoma is a primary target for therapy by tyrosine kinase inhibitors. *Neoplasia* 2006; 8: 470-6.
16. Burgess AW, Cho HS, Eigenbrot C i sur. An open-and-shut case? Recent insights into the activation of EGF/ErbB receptors. *Mol Cell* 2003; 12: 541-52.
17. Baselga J. A new anti-ErbB2 strategy in the treatment of cancer: prevention of ligand-dependent ErbB2 receptor heterodimerization. *Cancer Cell* 2002; 2: 93-5.
18. Sergina NV, Rausch M, Wang D i sur. Escape from HER-family tyrosine kinase inhibitor therapy by the kinase-inactive HER3. *Nature* 2007; 445: 437-41.
19. Weinberg RA. P53 and Apoptosis: Master Guardian and Executioner. U: *The biology of Cancer*. Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC, 2007; 307-56.
20. Giglia-Mari G, Sarasin A. TP53 mutations in human skin cancers. *Hum Mutat* 2003; 21: 217-28.
21. Moch C, Moysan A, Lubin R i sur. Divergence between the high rate of p53 mutations in skin carcinomas and the low prevalence of anti-p53 antibodies. *Br J Cancer* 2001; 85: 1883-6.
22. Erb P, Ji J, Kump E, Mielgo A, Wernli M. Apoptosis and pathogenesis of melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Adv Exp Med Biol* 2008; 624: 283-95.
23. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z, ur. *Klinička onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2013, 43-8.
24. Faratian D, Munro A, Twelves C, Bartlett JMS. Membranous and cytoplasmic staining of Ki67 is associated with HER2 and ER status in invasive breast carcinoma. *Histopathology* 2009; 54: 254-57.
25. Schulman JM, Fisher DE. Indoor ultraviolet tanning and skin cancer: health risks and opportunities. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 144-9.
26. Yamamoto T, Kamata N, Kawano H i sur. High incidence of amplification of the epidermal growth factor receptor gene in human squamous cell carcinoma cell lines. *Cancer Res* 1986; 46: 414-6.
27. Jost M, Kari C, Rodeck U. The EGF receptor – an essential regulator of multiple epidermal functions. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 505-10.
28. Rodeck U, Jost M, Kari C i sur. EGF-R dependent regulation of keratinocyte survival. *J Cell Sci* 1997; 110(Pt2): 113-21.
29. Bacchi CE, Gown AM. Detection of cell proliferation in tissue sections. *Braz J Med Biol Res* 1993; 26: 677-87.
30. Caldwell CJ, Hobbs C, McKee PH. The relationship of Ki67 and involucrin expression in proliferative, preneoplastic and neoplastic skin. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22: 11-6.
31. El-Abaseri TB, Fuhrman J, Trempus C, Shendrik I, Tennant RW, Hansen LA. Chemoprevention of UV light-induced skin tumorigenesis by inhibition of the epidermal growth factor receptor. *Cancer Res* 2005; 65: 3958-65.
32. Galer CE, Corey CL, Wang Z i sur. Dual inhibition of epidermal growth factor receptor and insulin-like growth factor receptor I: reduction of angiogenesis and tumor growth in cutaneous squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2011; 33: 189-98.

33. Madson JG, Hansen LA. Multiple mechanisms of Erbb2 action after ultraviolet irradiation of the skin. *Mol Carcinog* 2007; 46: 624-8.

34. Xu J, Shao Y, Zhou J, Voorhees JJ, Fisher GJ. Ultraviolet irradiation-induces epidermal growth factor receptor (EGFR)

nuclear translocation in human keratinocytes. *J Cell Biochem* 2009; 107: 873-80.

35. Madson JG, Lynch DT, Tinkum KL, Putta SK, Hansen LA. Erbb2 regulates inflammation and proliferation in the skin after ultraviolet irradiation. *Am J Pathol* 2006; 169: 1402-14.

SUMMARY

ASSOCIATION OF SKIN PHOTOTYPE AND UV EXPOSURE WITH EXPRESSION OF HER RECEPTORS, Ki67 AND p53 IN PATIENTS WITH CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA

D. LEDIĆ DRVAR, J. LIPOZENČIĆ¹, Z. BUKVIĆ MOKOS², I. ILIĆ² and F. KNEŽEVIĆ³

Zagreb University Hospital Center, Department of Dermatology and Venereology, School of Medicine, University of Zagreb, ¹Croatian Academy of Medical Sciences, ²Zagreb University Hospital Center and School of Medicine, University of Zagreb, Department of Pathology and Cytology and ³Sveti Duh University Hospital, Department of Pathology and Cytology, Zagreb, Croatia

An increase in the incidence of cancer, in particular skin cancer, has been observed in the last few decades. Skin cancer represents a significant public health problem in Croatia and worldwide. Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is a malignant tumor arising in epidermal keratinocytes. Together with basal cell carcinoma it belongs to non-melanoma skin cancers, which are the most common cancers in humans. The lifetime risk of cSCC development in Caucasian population is nowadays estimated to about 15%, which makes it double compared to 20 years ago. The most probable causes are increased ultraviolet light (UV) exposure (exposure to artificial UV sources in suntan parlors, spending more time outdoors, changes in fashion, as well as ozone holes), and longer life expectancy. In its etiopathogenesis, important risk factors include genetic factors, fair-skin phototype, UV exposure, chronic degenerative and inflammatory conditions, chemical factors, oncogenic viruses, immunosuppression, ionizing radiation, as well as habitual risk factors. Human epidermal growth factor receptor (HER) family is involved in the control of multiple signal pathways. Their dysregulation is associated with development of many cancers such as breast carcinoma, non-small cell lung carcinoma, ovarian carcinoma, carcinoma of pancreas, head and neck carcinoma, as well as glioblastoma. The objective of our investigation was to establish if there is association of the skin phototype and UV exposure with the expression of HER receptors, Ki67 and p53 in patients with cSCC. Study group included 101 cSCC patients. Inclusion criteria were age >50, both sexes, histopathologically confirmed cSCC, no previous therapy, specimens sufficient for immunohistochemistry, and complete clinical data collected by a questionnaire. Material obtained by excisional biopsy was completely histopathologically evaluated and additional tissue slices were immunohistochemically analyzed. Statistical analysis of the sample included non-parametrical statistical methods and statistical reviews. Analysis was done using R statistical package. Statistical significance was set at $p < 0.05$. The following skin phototypes (according to Fitzpatrick) were present in our study: 54 (53.47%) patients with phototype II and 47 (46.53%) patients with phototype III. The majority of patients ($n=93$; 92.08%) were exposed to increased UV radiation during lifetime. Forty (39.60%) patients had three or more sunburns during childhood. Study results showed a significantly higher expression of EGFR receptors, Ki67 and protein p53 in patients with light skin phototype that had been exposed to increased UV light during lifetime or had acquired 3 or more sunburns in childhood, suggesting that UV exposure led to the induction of EGFR, Ki67 and protein p53, and consequently to development of cSCC.

Key words: skin phototype, UV exposure, HER receptors, protein p53, proliferation marker Ki67, cutaneous squamous cell carcinoma

UHRANJENOST I MOGUĆI PREVENTABILNI ČIMBENICI UTJECAJA NA UHRANJENOST UČENIKA PETIH RAZREDA NA PODRUČJU BJELOVARSKO-BILOGORSKE ŽUPANIJE

ZRINKA PUHARIĆ, GORANKA RAFAJ i DANIELA ČAČIĆ KENJERIĆ¹

*Visoka tehnička škola, Studij sestrinstva, Bjelovar i ¹Sveučilište J. J. Strossmayera,
Prehrambeno-tehnološki fakultet, Osijek, Hrvatska*

Prehrambene navike i stavovi formiraju se u ranom djetinjstvu, a usvojena znanja i vještine prenose se na sljedeće generacije. Cilj rada je ispitati stanje uhranjenosti i prehrambene navike učenika petih razreda osnovnih škola na području Bjelovarsko-bilogorske županije te ih povezati s određenim socioekonomskim i demografskim čimbenicima obitelji (mjesto stanovanja, obrazovanje roditelja, provođenje slobodnog vremena). Ispitivanje je provedeno tijekom obveznog sistematskog pregleda učenika petih razreda prigodom kojeg su učenici anonimno ispunjavali posebno osmišljeni upitnik nakon kojeg im je izmjerena tjelesna masa i visina. U anketi je sudjelovalo 466 učenika, što je 40,5 % ove populacije. Rezultati pokazuju da je, prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) 15,0 % pothranjene, 56,0 % normalno uhranjene i 29,0 % prekomjerno teške i pretile djece. Dnevno 54,5 % djece ima tri obroka, od čega su dva kuhana. Prosječno 4,7 % svakodnevno jede brzu hranu, a 11,6 % pije gazirana pića, dok meso jede 24,7 %, voće i povrće 55,8 %, slatkiše 21,9 %, mlijeko 56,9 %. Organiziranom aktivnosti van škole bavi se 57,6 % učenika, dok pred televizorom 4 i više sati provede 11,8 % učenika, a 7,8 % igranjem 3 sata i više od kojih je 77,3 % sedentarnog tipa. Istraživanjem je utvrđen značajan udio prekomjerno teške i pretile djece u županiji, koja imaju loše prehrambene navike i nisku fizičku aktivnost uz povećan udio sedentarnog načina života.

Ključne riječi: 11-godišnja djeca, stil života, percentile, krivulje rasta, Bjelovarsko-bilogorska županija

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

UVOD

Djetinjstvo, pubertet i adolescencija vrijeme su brzih tjelesnih, emocionalnih i socijalnih promjena, ali ujedno i vrijeme stjecanja životnih navika i stavova prema osobnom zdravlju i osobnoj ulozi u promicanju zdravlja te prevenciji bolesti. U tom razdoblju najbržeg rasta i razvoja osobito su važna istraživanja i praćenje prehrane i stanja uhranjenosti djece i mladeži zbog pravilnog razvoja te sprječavanja zdravstvenih problema poput pretilosti. Istodobna primjena intervencijskih mjera ne samo da rješava trenutni aktualni problem već se na taj način ulaže u zdravlje za cijeli život. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) upozorava na problem pretilosti kod mladih ističući kako

je najvažnija dugoročna posljedica njezino zadržavanje i u odrasloj dobi što se očituje povećanim pobolom i smrtnošću od kroničnih bolesti (1). Prema procjenama WHO-a, u dječjoj i adolescentnoj dobi učestalost pretilosti se utrostručila u odnosu na stanje prije dvadeset i pet godina, pri čemu je čak 10,0 % dječje svjetske populacije pretilo ili rizično za razvoj pretilosti. Američka studija provedena od 2003. do 2006. godine pokazuje da je 16,3 % djece i adolescenata u dobi od 2 do 19 godina pretilo, odnosno iznad 95 percentile tjelesne mase s obzirom na dob i spol (2).

Porast prekomjerne tjelesne mase mladih zabilježen je i u Kanadi, Velikoj Britaniji, Kini, Njemačkoj, Francuskoj i Finskoj (3). Slično stanje zabilježeno je i u Re-

publici Hrvatskoj. Naime, prema podacima Odjela za školsku i adolescentnu medicinu Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, prikupljenima na sistematskim pregledima u osnovnoj školi, pretilo je 10,41 % dječaka i 9,43 % djevojčica, u srednjoj školi 10,46 % mladića i 10,78 % djevojaka, a na fakultetima 9,14 % mladića i 6,42 % djevojaka (4). Prema podacima istraživanja o ponašanju mladih u dobi od 11, 13 i 15 godina (*The Health Behaviour of School-aged Children* - HBSC, 2010.) koje je provedeno u 40 država Europe i SAD, Hrvatska se nalazi na sedmom mjestu po udjelu prekomjerno teške i pretile djece. U usporedbi s ostalim europskim zemljama, hrvatska su djeca prema pretilosti u dobi od 13 godina u 2002. godini bila na 25. mjestu, u 2006. godini na 11., a u 2010. godini na 7. mjestu. U dobi od 15 godina bila su na 23., zatim na 8. i 2010. na 10. mjestu. Međutim, prema indeksu tjelesne mase dječaka, u 2010. godini je Hrvatska prema udjelu pretilosti djece u dobi od 13 godina na četvrtom, a u dobi od 15 godina na petom mjestu od svih zemalja sudionica istraživanja (5).

Definicija medicinskog standarda uhranjenosti u populaciji je BMI koji se računa kao omjer tjelesne mase pojedinca (izražene u kilogramima) podijeljene s kvadratom njegove/njezine tjelesne visine (izražene u metrima) (6). Za odrasle osobe, prema WHO-u, pothranjenost se smatra BMI manji od $18,5 \text{ kg/m}^2$ dok je raspon od $18,5$ do $24,9 \text{ kg/m}^2$ definiran kao normalna tjelesna masa. Za osobe s vrijednosti BMI iznad 25 kg/m^2 smatra se da imaju povećanu tjelesnu masu, dok se osobe s BMI iznad 30 kg/m^2 smatraju pretilima (7). U slučaju preciznije klasifikacije pretilosti za BMI iznad 40 upotrebljava se izraz ekstremne, odnosno morbidne pretilosti. Pretilost se definira kao stanje organizma u kojem dolazi do prekomjernog nakupljanja masti što rezultira negativnim utjecajem na zdravlje i skraćenim očekivanim životnim vijekom (8).

Praćenje tjelesnog rasta i definiranje stupnja uhranjenosti djece i mladih osobito je važno u vrijeme njihovog rasta i razvoja. Razlozi za to su višestruki. Važan razlog je u svakodnevnom preventivnom i kliničkom radu zbog procjene rasta djeteta i njegove uhranjenosti kao odgovor na pitanje je li u granicama karakterističnima za dob i spol ili postoje odstupanja. Drugi razlog je javnozdravstveni, jer su promjene stupnja uhranjenosti vrlo osjetljiv pokazatelj zdravstvenog stanja i prehrane stanovništva, ako se na odgovarajući način izuzme utjecaj genetskog potencijala (9). U praksi se koriste rezultati dobiveni presječnim i/ili longitudinalnim istraživanjima. U presječnim istraživanjima mjeri se tjelesna visina i masa velikog broja djece različite dobi. Mjerenja se provode samo jednom, dok se u longitudinalnim istraživanjima tjelesna visina i tjelesna masa djece i mladih mjeri u određenim vremenskim razmacima od rođenja do odrasle dobi. Krivulje rasta

dobivene presječnim i longitudinalnim istraživanjima imaju različitu primjenu: presječna mjerenja primjenjuju se za usporedbu populacijskih istraživanja u raznim sredinama ili za usporedbu djece pojedinih skupina unutar iste populacije, dok se longitudinalnim studijama dinamično prati rast pojedinog djeteta (10).

Prosječna količina masti u tijelu pri rođenju iznosi oko 13,0 % mase tijela, a na kraju prve godine oko 28,0 %. Sljedećih godina količina masti se smanjuje, a ponovni porast javlja se oko 12. godine u djevojaka i 16.-17. godine u dječaka. Razlike među spolovima u količini masti u tijelu pojavljuju se već u ranom djetinjstvu. Djevojčice pokazuju veći postotak masnog tkiva nego dječaci već od 5. do 6. godine života. Kod dječaka najčešće se zamjećuje znatnije smanjenje relativnog udjela masti između 12.-13. i 16.-17. godine, tj. u razdoblju spolnog sazrijevanja. U tom razdoblju kod dječaka dolazi do velikog prirasta nemasne tjelesne mase te posljedičnog smanjenja relativnog udjela masti u ukupnoj masi tijela. Na kraju adolescencije razlika u postotku masti između spolova iznosi oko 10,0 %. Od početka odrasle dobi pa sve do 60. godine postotak masti u tijelu raste za oko 1,0 % po desetljeću, dok nakon 60. godine relativni udio masti u ukupnoj masi tijela blago pada ponajprije zbog smanjenja nemasnog tkiva (11).

Distribucija potkožnog masnog tkiva nije stalna tijekom djetinjstva i adolescencije. Nakon stabilnih vrijednosti omjera količine potkožne masti na trupu i udovima između 4. i 10. godine života, taj se omjer počinje značajno povećavati u oba spola. Kod djevojaka omjer količine potkožne masti na trupu i udovima znatno se ne mijenja nakon 12.-13. godine, dok kod dječaka raste do kraja adolescencije. Dakle, razlike između spolova u distribuciji potkožne masti nisu vidljive do 12. godine kada vrijednosti omjera količine potkožne masti na trupu i udovima postaju više kod dječaka u odnosu na djevojčice. Uz to, istraživanja su pokazala da spolno zrelija djeca imaju manji postotak masnog tkiva za isti BMI od njihovih manje zrelih vršnjaka (12), a djeca s centralnom distribucijom masti procijenjenom pomoću opsega struka imaju veći postotak masnog tkiva za isti BMI od njihovih vršnjaka s perifernijom raspodjelom masti. Kako djevojke sazrijevaju 2-3 godine prije dječaka, razlike između spolova su izrazite.

Istraživanje (13) na nacionalno reprezentativnom uzorku britanske djece pokazalo je da je medijan BMI najmanji pri rođenju; oko 13 kg/m^2 . Do kraja prve godine života medijan indeksa tjelesne mase raste da bi nakon prve godine iznosio 17 kg/m^2 , a zatim se u 6. godini smanjio na 15 kg/m^2 . Nakon 6. godine života BMI se stalno povećava da bi u 20. godini dosegnuo središnju vrijednost od 21 kg/m^2 .

Iz ranije opisanih dinamičnih promjena tijekom odrastanja i razlika prema spolu, vrlo rano je prepoznato da kriteriji određivanja stanja uhranjenosti odraslih ne mogu biti primijenjeni kod procjene statusa uhranjenosti djece i mladih u kliničkoj praksi i u istraživanjima. Dok se kod odraslih, bez obzira na spol i dob, prekomjerna tjelesna masa i pretilost definiraju stalnim vrijednostima BMI, u djece i adolescenata se mijenjaju s dobi i tjelesnim razvojem. Stoga se za ovu populaciju ne koriste univerzalne dijagnostičke vrijednosti BMI, već se BMI određuje s obzirom na percentilne krivulje za dob i spol.

Brojne su percentilne krivulje za određivanje stupnja uhranjenosti djece te je pitanje koju odabrati za rad u kliničkoj i javnozdravstvenoj praksi. Nekoliko je izazova u izboru. Prvi je dob djeteta. Drugi problem su etničke razlike, a treći vrijeme puberteta u kojem su prisutne razlike između dječaka i djevojčica. Značajan doprinos odgovoru na ovo pitanje dali su Wang i Wang (14) koji su temeljem istraživanja u Velikoj Britaniji u vremenu od 1980. do 1990. godine na oko 15 000 djece uveli kriterije koji uključuju promjene u pubertetu. Cole i sur. su objavili i rezultate istraživanja o masi i visini preko 10 000 dječaka i djevojčica u dobi od 6 do 18 godina u SAD, Singapuru, Nizozemskoj, Hong Kongu, Velikoj Britaniji i Brazilu. Percentilne krivulje za BMI djece koristile su metodu lambda-mu-sigma (LMS). Prema rezultatima istraživanja, Cole i sur. su dali preporuke prema kojima prekomjernu tjelesnu masu imaju djeca kojoj je BMI između 85. i 95. percentile, a pretila su ona s BMI većim od 95. percentile za dob.

Temeljem navedenih preporuka, WHO je 2007. godine izradila nove krivulje tjelesne visine, tjelesne mase i indeksa tjelesne mase za djecu i mlade od 5 do 19 godina, koje je preporučila i za zemlje koje nemaju izrađene nacionalne pokazatelje (15).

Nakon toga uslijedila su brojna istraživanja koja su koristila različite standarde, najčešće koristeći 85. i 95. percentilu kao kriterij prekomjerne mase djece (16). Njihov zaključak je da taj kriterij povećava broj djece s prekomjernom masom i pretilih te da su potrebne nacionalne studije za određivanje standarda i kriterija. U Republici Hrvatskoj također je vrlo rano prepoznata potreba praćenja rasta i razvoja školske djece i adolescenata. Dijelom je to povezano s vrlo rano organiziranom djelatnošću zaštite zdravlja školske djece i mladih s naglaskom na mjere očuvanja i unaprjeđenja njihovog zdravlja te kontinuiranim poslijediplomskim i specijalističkim podučavanjem djelatnika na tom području (17). Iako je djelatnost mijenjala organizaciju i način rada, redoviti sistematski pregledi na kojima se mjeri tjelesna visina i masa mladih ostala je njihovom zadaćom i danas. Podatci za Republiku Hrvatsku ne

obuhvaćaju razdoblje ranog djetinjstva, već tek razdoblje nakon kretanja u školu. Kod dječaka medijan BMI-a pokazuje konstantan porast tijekom djetinjstva, od najniže vrijednosti u 7. godini od 16 kg/m² pa do 22,6 kg/m² u 19. godini (18). Nasuprot tome, kod djevojaka središnje vrijednosti indeksa tjelesne mase rastu od 15,5 kg/m² u 7. godini do 20,7 kg/m² u 15. godini.

U Republici Hrvatskoj je rađeno nekoliko antropometrijskih mjerenja djece i mladih. Usporedba međunarodnih i nacionalnih kriterija za prekomjernu masu i debljinu učinjena je (19) u studiji s učenicima u dobi od 6,5 do 15 godina. Ispitivana je učestalost prekomjerne tjelesne mase i debljine temeljem međunarodnih (20) i nacionalnih kriterija (90. percentila za prekomjernu tjelesnu masu i 97. percentila za pretilost, s obzirom na dob i spol). Dobiveni rezultati potvrdili su važnost korištenja nacionalnih kriterija za procjenu stanja uhranjenosti. Jureša i sur. (19) naglasili su, međutim, kako u praksi treba razlikovati standardne vrijednosti antropometrijskih mjera koje opisuju kako bi djeca trebala rasti, za razliku od referentnih vrijednosti koje opisuju rast djece određene dobne skupine koja žive na određenom području u određenom vremenu. Stoga se referentne vrijednosti mogu koristiti za usporedbu, ali ne i za vrednovanje javnozdravstvenih aktivnosti. Najčešće korištene centilne krivulje su one WHO-a iz 2007. godine.

Poseban problem su debljina i pretilost djece i mladih. Prema podacima WHO u svijetu je 20 milijuna pretila djece mlađe od pet godina, što čini 10,0 % dječje populacije. Godišnji porast prevalencije debele djece iznosio je u 70-im godinama oko 0,2 %, u 80-im oko 0,6 %, u ranim 90-im 0,8 %, a početkom 2000. godine 2,0 %. U posljednja dva desetljeća prevalencija pretilosti u djece i adolescenata rasla je po stopi od 0,5 do 1,0 % godišnje (12). Broj pretila djece u zapadnim zemljama povećan je više od tri puta u samo dvadesetak godina. Ovi podatci su zabrinjavajući jer je debljina povezana ne samo sa značajnim zdravstvenim problemima u populaciji djece i adolescenata, već je i važan čimbenik rizika pobola i smrtnosti u odrasloj dobi (21). Porast tjelesne mase dječje dobi zabrinjava i zbog posljedica koje su problem u odrasloj dobi. Za dio učinaka stanja uhranjenosti, tjelesne aktivnosti i funkcionalne sposobnosti kardiorespiratornog sustava u adolescenciji na zdravlje u odrasloj dobi odgovorna je i njihova međusobna povezanost u različitim životnim razdobljima (22). Dokazano je da smrtnost od navedenih bolesti raste s porastom BMI-a te da je debljina u djetinjstvu i školskoj dobi povezana s višim rizikom pobola i smrtnosti u odrasloj dobi (23). Prema pokazateljima u državama Europske unije, problem pretilosti mladih raste. U 2005. godini jedno od petero djece bilo je pretilo, 14 milijuna ih je imalo

prekomjernu tjelesnu masu, 3 milijuna bilo je debele djece, a bilježen je godišnji porast od 400 000 djece s tjelesnom masom iznad normalnih vrijednosti. Prema izvješću OECD 13,3 % djece u EU u dobi od 11. do 15. godine je pretilo, a zapažene su razlike među državama. U Francuskoj, Švicarskoj, Poljskoj, Češkoj, Mađarskoj, Njemačkoj, Danskoj, Nizozemskoj i Bugarskoj prevalencija pretilih djece je 10,0 % do 20,0 %, u Engleskoj, Irskoj, Švedskoj, Grčkoj i na Cipru oko 20,0 %, a najviša je kod djece koja žive na području Mediterana (prevalencija od 30,0 % u Italiji, Portugalu, Španjolskoj i Malti)(12). Prema podacima prikupljenima u službama za školsku medicinu na sistematskim pregledima prije upisa u prvi razred, u petom i osmom razredu osnovne škole, prvom razredu srednje škole i na prvoj godini studija, situacija je sljedeća: u osnovnoj školi pretilo je 12,4 % dječaka i 11,7 % djevojčica, u srednjoj 10,4 % dječaka i 9,2 % djevojčica, a na fakultetu 14,2 % mladića i 9,2 % djevojčica (5).

Zadatak rada bio je ispitati stanje uhranjenosti i prehrambene navike učenika petih razreda osnovnih škola na području Bjelovarsko-bilogorske županije te ih povezati s određenim socioekonomskim i demografskim čimbenicima obitelji (mjesto stanovanja, obrazovanje roditelja, provođenje slobodnog vremena) te prema spolu. Kako se radi o translacijskom istraživanju, cilj je bio utvrditi što u svakodnevnoj praksi može učiniti liječnik školske medicine, osim dosadašnjeg mjerenja mase i visine mladih na sistematskim pregledima, kako bi rano prepoznao odstupanja od normalne tjelesne mase i rano intervenirao. Sistematski pregledi obvezni su u prvom, petom i osmom razredu osnovne škole, te bi školski liječnik u suradnji s roditeljima mogao detektirati problem u djeteta dobi od 6 godina.

ISPITANICI I METODE

Ispitanici

Presječno istraživanje obuhvatilo je 466 učenika petih razreda škola Bjelovarsko-bilogorske županije, što je 40,5 % ukupnog broja učenika 5. razreda u županiji (1150 učenika), u rujnu 2014. godine.

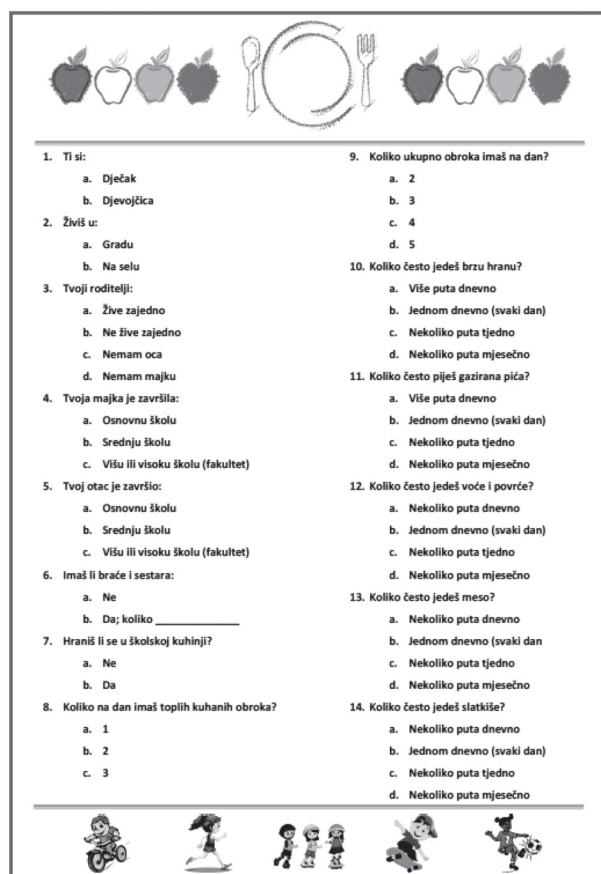
Sudjelovanje u istraživanju bilo je anonimno i dobrovoljno. Prikupljanje podataka te mjerenje tjelesne mase i visine izvodilo se u Zavodu za javno zdravstvo Bjelovar, u Službi za školsku medicinu prigodom obaveznog sistematskog pregleda. Budući da svi učenici petih razreda podliježu obaveznom zakonski reguliranom sistematskom pregledu, u istraživanju su sudjelovale sve škole sa područja Bjelovarsko-bilogorske županije, te time smatramo uzorak reprezentativnim.

Upitnik

Ispitivanje je provedeno primjenom posebno osmišljenog anonimnog jednokratnog upitnika koji je obuhvatio osnovne podatke o ispitaniku (spol, dob, mjesto stanovanja, obrazovanje roditelja, prisutnost braće i sestara), prehrambene navike (broj obroka, broj kuhanih obroka, učestalost konzumacije brze hrane, gaziranih pića, voća i povrća, mesa, slatkiša i mlijeka), te provođenje slobodnog vremena ispitanika (slobodne aktivnosti, gledanje televizije, igranje).

Ispunjavanju upitnika prethodilo je kratko pojašnjenje cilja istraživanja kao i davanje jasnih uputa za ispunjavanje upitnika (prilog 1). Popunjavanje ankete u prosjeku je trajalo 30 minuta.

Prilog 1 Anketni obrazac



1. Ti si:

- Dječak
- Djevojčica

2. Živiš u:

- Gradu
- Na selu

3. Tvoji roditelji:

- Žive zajedno
- Ne žive zajedno
- Nemam oca
- Nemam majku

4. Tvoja majka je završila:

- Osnovnu školu
- Srednju školu
- Višu ili visoku školu (fakultet)

5. Tvoj otac je završio:

- Osnovnu školu
- Srednju školu
- Višu ili visoku školu (fakultet)

6. Imaš li braće i sestara:

- Ne
- Da; koliko _____

7. Hraniš li se u školskoj kuhinji?

- Ne
- Da

8. Koliko na dan imaš toplih kuhanih obroka?

- 1
- 2
- 3

9. Koliko ukupno obroka imaš na dan?

- 2
- 3
- 4
- 5

10. Koliko često jedeš brzu hranu?

- Više puta dnevno
- Jednom dnevno (svaki dan)
- Nekoliko puta tjedno
- Nekoliko puta mjesečno

11. Koliko često piješ gazirana pića?

- Više puta dnevno
- Jednom dnevno (svaki dan)
- Nekoliko puta tjedno
- Nekoliko puta mjesečno

12. Koliko često jedeš voće i povrće?

- Nekoliko puta dnevno
- Jednom dnevno (svaki dan)
- Nekoliko puta tjedno
- Nekoliko puta mjesečno

13. Koliko često jedeš meso?

- Nekoliko puta dnevno
- Jednom dnevno (svaki dan)
- Nekoliko puta tjedno
- Nekoliko puta mjesečno

14. Koliko često jedeš slatkiše?

- Nekoliko puta dnevno
- Jednom dnevno (svaki dan)
- Nekoliko puta tjedno
- Nekoliko puta mjesečno

Antropometrijska mjerenja

U sklopu sistematskog pregleda u okviru kojeg je provedeno istraživanje ispitanicima je izmjerena tjelesna masa (standardna digitalna Seca vaga s preciznošću $\pm 0,1$ kg) i visina (školski učvršćeni visinomjer s preciznošću $\pm 0,5$ cm). Mjerenja su obavljena bez obuće i u donjem rublju. Mjerenje visine provedeno je s po-

ložajem glave u frankfurtskoj ravnini. Iz izmjerenih podataka o masi i visini ispitanicima je određen status uhranjenosti prema kriterijima WHO-a (2007.) percentilnih krivulja prema dobi i spolu ispitanika.

Statistička obrada podataka

Rezultati su prikazani apsolutnim frekvencijama i postotcima, a za testiranje povezanosti primijenjen je χ^2 -test. Provedena je logistička regresijska analiza kako bi se utvrdio samostalni doprinos pojedinih faktora razvoju stupnja uhranjenosti. Podatci su izraženi za cjelokupnu ispitivanu populaciju te na podskupine kreirane s obzirom na spol, mjesto stanovanja i stupanj uhranjenosti. S obzirom na stanje uhranjenosti prema kriterijima WHO (2007.) ispitanici iznad 85. percentile svrstani su u skupinu s povećanom tjelesnom masom i pretilosti, oni u rasponu 15.-85. percentile u skupinu normalne tjelesne mase, a ispitanici ispod 15. percentile u skupini pothranjenih. Obrada podataka učinjena je pomoću statističkog paketa Statistika 7.0. Korelacija između varijabli testirana je standardnim testovima za korelaciju (Spearmanov test korelacije i Kendall Tau). Kao razina statističke značajnosti odabrano je $p < 0,05$.

REZULTATI

U ispitivanom uzorku nalazi se 17,1 % pothranjenih dječaka, 49,7 % normalno uhranjenih i 33,2 % dječaka s povećanom tjelesnom masom ili pretilošću. Pothranjenih djevojčica je 12,1 %, normalno uhranjenih 62,3 % i 25,6 % djevojčica s povećanom tjelesnom masom i pretilošću.

Tablica 1.

Prosječne vrijednosti tjelesne mase i visine izražene na sve ispitanike te podskupine temeljene na spolu

		Tjelesna masa (kg)	Percentila*	Tjelesna visina (cm)	Percentila*
Svi ispitanici (N=466)	Srednja vrijednost	42,69	59,17	148,40	57,94
	SD	12,370	31,397	91,93	28,531
	Median	40,00	75,00	149,00	55,00
Dječaci (n=227)	Srednja vrijednost	42,95	59,41	148,87	57,95
	SD	12,56	32,98	7,294	28,59
	Median	40,00	75,00	148,00	50,00
Djevojčice (n=239)	Srednja vrijednost	42,43	58,94	147,95	57,93
	SD	12,20	29,87	10,686	28,53
	Median	40,00	60,00	149,00	60,00

*Prema percentilnim krivuljama WHO, 2007.

Prosječno istraživanje obuhvatilo je 466 učenika petih razreda škola Bjelovarsko bilogorske županije, što je 40,5 % ukupnog broja učenika 5. razreda u županiji (1150 učenika) u rujnu, 2014. godine. Od ukupnog broja ispitanika 167 bilo je s prebivalištem u gradu, a 299 s prebivalištem u selu. Prosječna životna dob ispitanika bila je 11 godina.

Tablica 2.

Status uhranjenosti ispitanika u podskupinama promatranim prema spolu, mjestu stanovanja te životnom statusu i obrazovanju roditelja

Kriterij	Podskupina	Pothranjeni (n=68)		Normalno uhranjeni (n=262)		Povećane tjelesne mase i pretili (n=136)	
		n	%	n	%	n	%
Spol	Dječaci	39	57,4	113	43,1	75	55,1
	Djevojčice	29	42,6	149	56,9	61	44,9
Mjesto stanovanja	Grad	19	4,1	93	20,1	55	11,8
	Selo	49	10,5	169	36,3	81	17,9
Životni status roditelja	Zajedno	59	86,8	232	88,5	117	86,7
	Odvojeno	9	13,2	30	11,5	18	13,3
Obrazovanje majke	NKV	19	27,9	55	21,1	16	11,8
	SSS	36	52,9	150	57,5	91	66,9
	VSS	13	19,1	56	21,5	29	21,3
Obrazovanje oca	NKV	12	17,6	33	12,6	14	10,3
	SSS	42	61,8	171	65,3	90	66,2
	VSS	14	20,6	58	22,1	32	23,5

NKV – završena osnovna škola; SSS – završena srednja škola; VSS – završena viša ili visoka škola (fakultet)

Većina djece živi u cjelovitoj obitelji (87,5 %), s roditeljima koji imaju završenu srednju školu te imaju brata ili sestru (87,3 %) i to najvećim dijelom samo jednog/jednu (54,5 %).

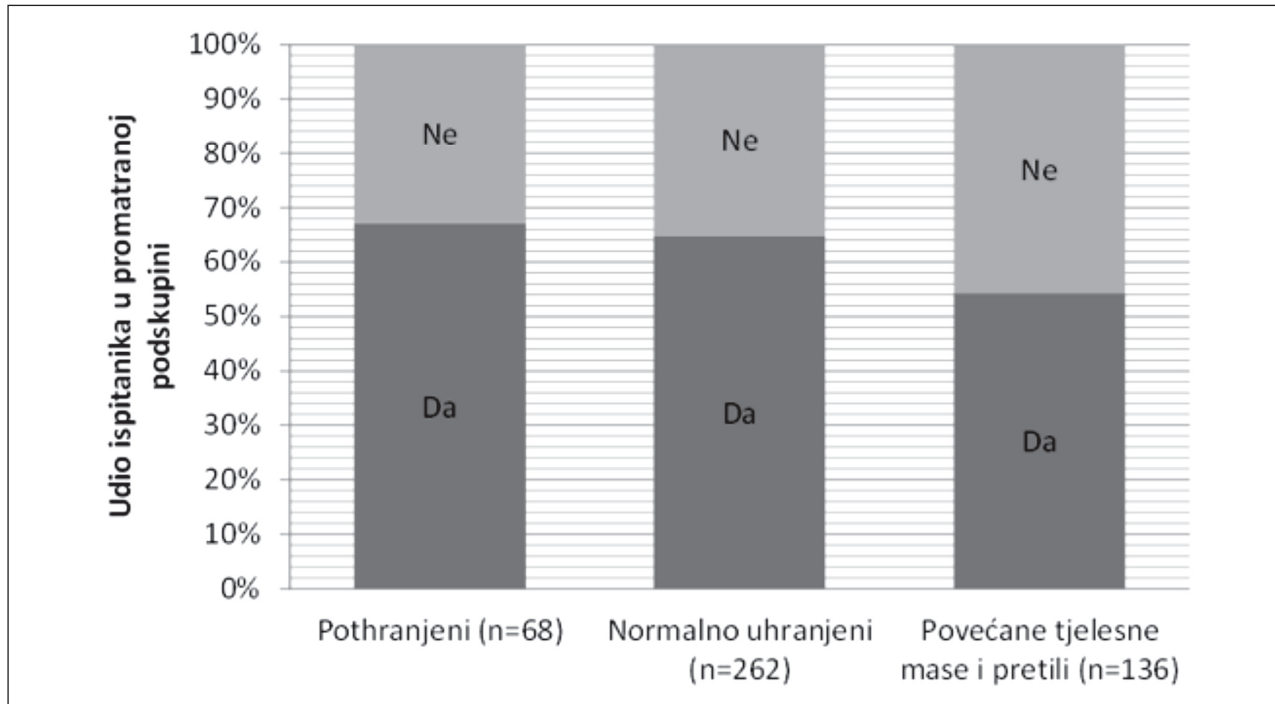
Prema spolu i stupnju uhranjenosti, u kategoriji pothranjenih dječaka je 57,4 %, a djevojčica 42,6 %. Normalnu tjelesnu masu ima 43,1 % dječaka i 56,9 % djevojčica dok je povećane tjelesne mase i pretilo 55,1 % dječaka i 44,9 % djevojčica. Značajno više je dječaka u kategoriji veće tjelesne mase i nešto više ih je pothranjeno, dok su djevojčice većinom u srednjoj kategoriji tjelesne mase ($\chi^2=7,554$, ss=2, $p=0,023$).

Prema tjelesnoj masi u gradu je 13,8 % djece koja imaju povećanu tjelesnu masu ili su pretila, 79,6 % normalno uhranjene i 6,6 % pothranjene djece dok je na selu taj postotak 8,4 % djece s povećanom tjelesnom masom i pretilošću, 80,6 % normalno uhranjene i 11,1

% pothranjene djece. Nema razlike u tjelesnoj masi ($\chi^2=3,111$, ss=2, p=0,211).

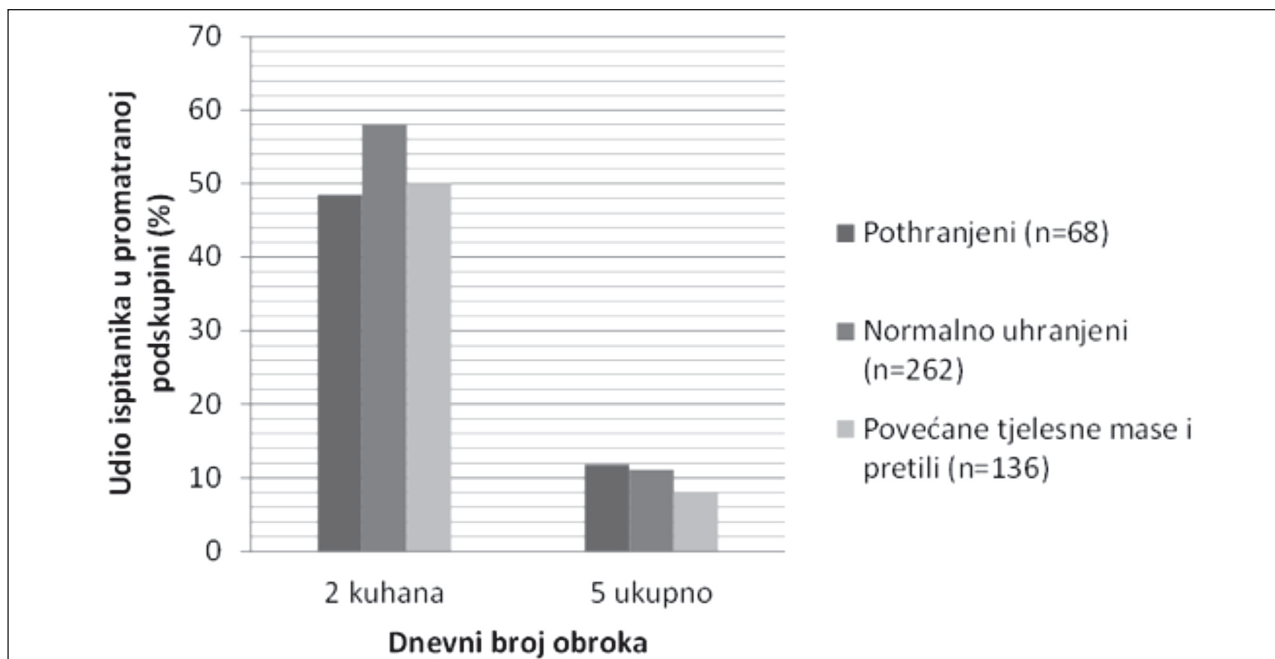
S obzirom na obiteljski status ispitanika uhranjenost nije značajno povezana s time žive li roditelji zajedno ili ne

($\chi^2=0,364$, ss=2, p=0,833). Obrazovanje majke granično je povezano s uhranjenošću učenika ($\chi^2=9,107$, ss=4, p=0,058) – pothranjeni u većem broju slučajeva imaju niže obrazovane majke. Obrazovanje oca nije povezano s uhranjenošću učenika ($\chi^2=2,264$, ss=4, p=0,687).



Sl. 1. Sudjelovanje ispitanika različitog statusa uhranjenosti u organiziranoj prehrani u školi

U školskoj kuhinji hrani se 62,2 % ispitanika. Razlika u stupnju uhranjenosti nije statistički značajna ($\chi^2=5,011$, ss=2, p=0,082) s obzirom na prehranu u školskoj kuhinji.



Sl. 2. Udio ispitanika u podskupinama s obzirom na status uhranjenosti koji dnevno uzimaju 5 obroka od kojih su 2 kuhana

Samo 10,3 % djece ima 5 obroka/dan, svi imaju barem 1 topli obrok/dan, a najviše ih ima tri obroka/dan (54,5 %). Što se tiče kuhanih obroka na dnevnoj bazi, svi učenici imaju barem jedan kuhani obrok, a polovica učenika (54,3 %) čak i dva. Razlika u stupnju uhranjenosti nije statistički značajna s obzirom na

broj obroka/dan ($\chi^2=8,034$, $ss=6$, $p=0,236$). Nema statistički značajne razlike u stupnju uhranjenosti i broju dnevnih obroka. Broj kuhanih obroka/dan ($\chi^2=4,181$, $ss=4$, $p=0,382$) također ne pokazuje statistički značajni utjecaj na stupanj uhranjenosti djece i u prosjeku iznosi dva kuhana obroka/dan.

Tablica 3.

Učestalost konzumacije navedenih skupina hrane i pića u podskupinama ispitanika baziranim na statusu uhranjenosti

	SU*	Brza hrana		Gazirana pića		Voće i povrće		Meso		Slatkiši		Mlijeko	
		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%	N	%
Više puta dnevno	<NTM	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	10	15,4	45	66,1
	NTM	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	58	22,7	176	69,0
	>NTM	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	34	26,2	102	78,5
Svaki dan (jednom)	<NTM	2	2,9	7	10,3	31	45,6	11	16,2	11	16,9	3	0,4
	NTM	16	6,1	31	11,8	150	57,3	65	24,8	38	14,9	25	9,8
	>NTM	4	2,9	16	11,8	79	58,1	39	28,7	24	18,5	10	7,7
Nekoliko puta tjedno	<NTM	31	45,6	33	48,5	29	42,6	54	79,4	18	27,7	2	3,0
	NTM	95	36,3	114	43,5	92	35,1	185	70,6	47	18,4	20	7,8
	>NTM	42	30,9	59	43,4	47	34,6	90	66,2	30	23,1	4	3,1
Nekoliko puta mjesečno	<NTM	35	51,5	28	41,2	8	11,8	3	4,4	26	40,0	3	4,4
	NTM	151	57,6	117	44,7	20	7,6	12	4,6	112	43,9	2	0,8
	>NTM	90	66,2	61	44,9	10	7,4	7	5,1	42	32,3	3	2,3

* Status uhranjenosti (SU): <NTM - pothranjeni (n=68), NTM - normalno uhranjeni (n=262), >NTM - povećane tjelesne mase i pretili (n=136)

Brzu hranu više puta ili jednom/dan konzumira samo 4,7 % učenika. Nešto je veći udio djece koja svako-dnevno konzumiraju gazirana pića (11,6 %), svako-dnevno voće ne konzumira 44,2 % djece, a čak 76,0 % ne jede povrće svaki dan (5). Meso na dnevnoj bazi konzumira samo 24,7 % djece. Slatkiše nekoliko puta ili jednom/dan konzumira 38,9 % djece. Mlijeko kao namirnicu uopće ne konzumira 11,4 % ispitanika.

Konzumiranje brze hrane ($\chi^2=7,073$, $ss=4$, $p=0,132$), gaziranih pića ($\chi^2=0,618$, $ss=4$, $p=0,961$), učestalosti

jedenja voća i povrća ($\chi^2=3,747$, $ss=4$, $p=0,441$), mesa ($\chi^2=4,076$, $ss=4$, $p=0,396$), te slatkiša i mlijeka ne daje odgovor na pitanje zašto su djeca iste dobi i istog geografskog okoliša različito uhranjena.

Učenici koji su sudjelovali u ovom istraživanju nemaju naviku pranja zubi ujutro i navečer te poslije svakog jela. Više puta dnevno zube pere samo 56,9 % djece, što je nešto manje od hrvatskog prosjeka 61,0 % (5). Svaki mjesec zubara posjećuje čak 29,8 % djece. Karijes ima 25,8 %.

Tablica 4.

Aktivnost i provođenje slobodnog vremena u podskupinama različitog statusa uhranjenosti

Kriterij		Pothranjeni (n=68)		Normalno uhranjeni (n=262)		Povećane tjelesne mase i pretili (n=136)	
		n	%	n	%	n	%
Bavljenje slobodnom aktivnošću	Da	38	55,9	151	57,6	79	58,5
	Ne	30	44,1	111	42,4	56	41,5
Vrijeme provedeno u igri (h/dan)	5 i više	4	6,1	2	0,8	2	1,5
	4	2	3,0	3	1,2	1	0,8
	3	3	4,5	13	5,1	5	3,8
	2	8	12,1	37	14,5	24	18,5
	1	17	25,8	56	22,0	32	24,6
	<1	13	19,7	59	23,1	28	21,5
	Ne svaki dan	19	28,8	85	33,3	38	29,2
Preferirana vrsta igre	U zatvorenom *	44	67,7	159	62,4	72	55,3
	Na otvorenom **	21	32,3	96	37,6	58	44,7
Vrijeme provedeno pred televizijom (h/dan)	5 i više	0	0	4	1,5	0	0
	4	10	14,7	22	8,4	19	14,0
	3	6	8,8	49	18,7	19	14,0
	2	18	26,5	80	30,5	36	26,5
	1	20	29,4	69	26,3	42	30,9
	>1	14	20,6	38	14,5	20	14,7

*računalo, tablet, društvene igre; **sport

Ispitanici imaju organizirano planirane aktivnosti u svega 57,6 % i to se najčešće bave sportom 80,0 %. Televiziju manje od 1 sata/dan gleda 15,5 %, 1 sat 28,1 %, 2 sata 28,8 %, dok 3 i više sati gleda 27,7 %. Igrajući se tri i više sati vrijeme provede 7,8 % i to najvećim dijelom igrice sedentarnog tipa 61,1 %. Razlika nije statistički značajna s obzirom na bavljenje slobodnim aktivnostima ($\chi^2=0,129$, $ss=2$, $p=0,938$), kao ni u tipu aktivnosti kojima se bave, s obzirom na vrijeme utrošeno na gledanje televizije ($\chi^2=13,171$, $ss=10$, $p=0,214$) igranje igara ($\chi^2=13,985$, $ss=12$, $p=0,302$) te vrstu igre ($\chi^2=7,741$, $ss=6$, $p=0,258$).

RASPRAVA

Ovo istraživanje o statusu uhranjenosti učenika petih razreda osnovnih škola Bjelovarsko-bilogorske županije provedeno je na uzorku od 466 učenika petih razreda osnovnih škola Bjelovarsko-bilogorske županije, pri čemu je po zastupljenosti bilo nešto više djevojčica nego dječaka, više sa sela nego iz grada, prosječne dobi 11,1 godina. Pothranjenih i mršavih u ovom istraživanju bilo je prosječno 15,0 %, a u Hrvatskoj ih je 4,8 %, normalno uhranjenih 56,0 %, u Hrvatskoj ih je 82,0 % i prekomjerno teških i pretelih 29,0 %, a u Hrvatskoj ih je 13,7 % (4). Prosječna tjelesna masa djece obuhvaćene ispitivanjem iznosila je 40,0 kg (75. percentila), a visina 149,0 cm (55. percentila). Rezultati su zabrinjavajući, jer je utvrđena veća prevalencija djece ekstremno niske i visoke tjelesne mase. Slično istraživanje na oko 5000 ispitanika u dobi 7-15 godina u Hrvatskoj pokazalo je da je 69,5 % djece bilo normalno uhranjeno, 14,3 % mršavo i pothranjeno, a 16,2 % prekomjerno teško i debelo (24). Mjerenje u Trogiru djece jednake dobi i slične veličine uzorka pokazuje da nema pothranjene i mršave djece, normalno uhranjenih je 77,1 % ispitanika, a prekomjerno teško i pretilo 22,9 % ispitanika (25). Veliko istraživanje u Grčkoj ispitanika u dobi 10-12 godina pokazuje da je 36,6 % djece prekomjerno teško i pretilo (26).

U školskoj kuhinji hrani se 62,2 % ispitanika, što je relativno mali broj s obzirom da su djeca do 5 sati u školi, a taj bi im obrok trebao biti dodatni hranjivi i ukusni obrok koji bi im nadomjestio izgublenu energiju.

Zabrinjavajući je podatak da samo 10,3 % djece ima 5 obroka/dan, što je preporuka za razdoblje rane adolescencije. Od ukupnog broja ispitanika svi imaju barem 1 topli obrok/dan, a najviše ih ima tri obroka/dan (54,5 %). Što se tiče kuhanih obroka na dnevnoj bazi, svi učenici imaju barem jedan kuhani obrok, a polovica učenika (54,3 %) čak i dva. Razlika u stupnju uhranjenosti nije statistički značajna s obzirom na broj obroka/

dan ($\chi^2=8,034$, $ss=6$, $p=0,236$). I dalje je taj broj u svim kategorijama uhranjenosti tri obroka najčešće kao i u velikoj studiji u Grčkoj te nema statistički značajne razlike u stupnju uhranjenosti i broju dnevnih obroka. Grci su pronašli poveznicu obrazovanja roditelja i broja obroka/dan – što je veći stupanj obrazovanja roditelja, dijete ima veći broj obroka/dan (26).

Brzu hranu više puta/dan ili jednom/dan konzumira samo 4,7 % učenika. Rezultati mogu ukazivati na to da ipak preko vikenda roditelji ili srodnici djeci pripremaju kuhane obroke, tako da se za te odgovore odlučilo relativno malo djece. Nešto je veći udio djece koja svakodnevno konzumiraju gazirana pića (11,6 %), ali taj je podatak značajno manji od hrvatskog prosjeka (26,0 %) (5). Iako je preporuka za konzumaciju voća i povrća ukupno pet serviranja na dan, svakodnevno voće ne konzumira 44,2 % djece što je zabrinjavajući podatak, ali još uvijek bolji od hrvatskog prosjeka (66,0 % učenika i učenica ne jede voće svaki dan, a čak 76,0 % ne jede povrće svaki dan) (5). Meso na dnevnoj bazi konzumira samo 24,7 % djece, a budući da su adolescenti rane faze adolescencije upravo pred zamahom rasta i razvoja i bitno je da imaju zadovoljavajući unos proteina promotivnim akcijama trebalo bi utjecati na promjenu konzumacije mesa. Slatkiše nekoliko puta/dan ili jednom/dan konzumira 38,9 % djece, što je veliki broj i ovo istraživanje na teritoriju Bjelovarsko-bilogorske županije može ukazivati baš na taj prehrambeni izvor kao na odlučujuću kariku u pretilosti mladih adolescenata. Konzumacija slatkiša je viša od hrvatskog prosjeka od 35,0 % (5). Mlijeko kao namirnicu uopće ne konzumira 11,4 % ispitanika, što ostavlja prostor za daljnja istraživanja, je li u pitanju trend ili zdravstvene poteškoće uzrokovane konzumiranjem. Istraživanjem je utvrđeno da će konzumacija mlijeka još više pasti osobito u ženskoj adolescentnoj populaciji zbog straha od debljanja, a mlijeko je vrijedan izvor kalcija, otvaramo prostor mogućoj edukaciji o mlijeku i mliječnim proizvodima kao važnim i potrebnim namirnicama djece školske dobi.

Istraživanje o prehrambenim navikama školske djece u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji prije dvije godine proveo je Županijski zavod za javno zdravstvo (27) s učenicima šestih razreda osnovnih škola. Prema tim rezultatima većina učenika (39,0 %) u školskom danu ima tri obroka/dan, jedan obrok 9,0 %, dva obroka 8,0 %, četiri obroka 28,0 %, pet obroka 13,0 % i više od pet 3,0 %. Voće više puta tjedno konzumira 52,0 % ispitanika, svaki dan 33,0 %, a rijetko 15,0 %. Slatkiše svaki dan jede 31,0 % ispitanih učenika, više puta tjedno 28,0 %, do dva puta tjedno 27,0 %, vrlo rijetko 14,0 %. Prema anketi većina učenika (43,0 %) konzumira gazirane sokove više puta tjedno, svaki dan 18,0 %, vrlo rijetko 36,0 %. 60,0 % učenika konzumira brzu hranu vrlo rijetko, 23,0 % više puta tjedno, 10,0 % sva-

ki dan, 7,0 % nikada, 6,0 % ne konzumira mliječne proizvode. Većina učenika (59,0 %) se hrani u školskoj kuhinji (27). U usporedbi s tim podacima, broj konzumenata školske kuhinje prema rezultatima ovog istraživanja ostao je sličan. I dalje najveći broj ispitanika ima tri obroka/dan, konzumacija voća na dnevnoj bazi je porasla, broj konzumenata slatkiša na dnevnoj bazi približno je isti, no porastao je broj učenika koji rijetko jedu slatkiše. Konzumacija gaziranih pića i brze hrane je približno ista u oba istraživanja. Podvostružio se broj učenika koji uopće ne konzumiraju mlijeko sa 6,0 % na 11,4 %.

Rezultati ispitivanja učenika petih razreda Zagrebačke županije pokazuju sljedeće: kuhani obrok rijetko ili nikada ima 23,6 % učenika, što je manje od rezultata ovog istraživanja - svi učenici imaju barem jedan kuhani obrok, a polovica učenika (54,3 %) čak i dva. Brzu hranu svaki dan konzumira 4,3 % učenika što je rezultat identičan ovom istraživanju. Nedovoljno voća (1 komad ili ništa) konzumira 31,9 % učenika u Bjelovarskoj županiji 44,2 % a nedovoljno povrća 58,7 % učenika u Zagrebačkoj i čak 76,0 % u Bjelovarskoj županiji. Preferiranje nezdravih međuobroka (slatkiši, grickalice) ima 16,9 % kao i svakodnevno uzimanje slatkiša 27,7 %. U Bjelovarskoj županiji slatkiše nekoliko puta/dan ili jednom/dan konzumira 38,9 % djece. Slatke napitke pije 5,3 % učenika što je dvostruko manje od vršnjaka u Bjelovarskoj županiji (11,6 %). Nedovoljno mlijeka (1 čašu dnevno ili ništa) uzima 57,6 %, što je pet puta više nego u ovom istraživanju (11,4 %) (28).

Konzumiranje brze hrane ($\chi^2=7,073$, $ss=4$, $p=0,132$), gaziranih pića ($\chi^2=0,618$, $ss=4$, $p=0,961$), učestalost jedenja voća i povrća ($\chi^2=3,747$, $ss=4$, $p=0,441$), mesa ($\chi^2=4,076$, $ss=4$, $p=0,396$), te slatkiša i mlijeka ne daje odgovor na pitanje zašto su djeca iste dobi i istog geografskog okoliša različito uhranjena. Istraživanje u Saudijskoj Arabiji na uzorku dobi 11-16 godina, dokazalo je da povećana konzumacija brze hrane utječe na nastanak pretilosti kod djevojčica, ali ne i kod dječaka, što se objasnilo većim udjelom sedentarnog načina života ženske populacije (29). Istraživanje Zavoda za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije pokazuje da je u petim razredima 12,5 % dječaka i 11,0 % djevojčica prekomjerno teško (30). Istraživanje je razlikovalo prehranu prekomjerno teške djece na dijeti i one koja nisu na dijeti u odnosu na ispitanike normalne tjelesne mase. Način prehrane se donekle popravlja u skupini preuhranjenih koji su na dijeti: unosi se više voća i povrća, ribe, povećava se broj obroka tijekom dana, a smanjuje unos slatkiša, grickalice, brze hrane. Unos sendviča ostaje na podjednakoj razini u odnosu na skupinu preuhranjenih koja nije na dijeti, ali je ipak manji u odnosu na normalno uhranjene (30). Veliko istraživanje u Kanadi na uzorku djece 11-16 godina s

obzirom na stupanj uhranjenosti i konzumaciju određene vrste hrane također ne nalazi statistički značajnu razliku u prehrani normalno uhranjene te pretile djece i djece s povećanom tjelesnom masom, što objašnjavaju loše ispunjenim FFQ testom u kojem su očito pretila djeca i djeca s povećanom tjelesnom masom namjerno ili nenamjerno davala lažne podatke o konzumiranju hrane. No, ova studija nalazi povezanost sedentarnog načina života i debljine (31).

Budući da je odlazak zubaru traumatično iskustvo, moguće je da se učenicima čini da idu učestalije zubaru nego što to u stvarnosti jest ili su svjesni da je prihvatljiviji odgovor ispitivaču da češće idu zubaru pa su zaokružili takve odgovore. Karijes ima 25,8 % što se uklapa u državni prosjek djece te dobi koji iznosi 22,6 % (4).

Što se tiče provođenja slobodnih aktivnosti, slično istraživanje provedeno u Zadru sa učenicima sedmih i osmih razreda osnovnih škola pokazuje da manje od 1 sata/dan televiziju gleda 12,7 %, do 2 sata 24,6 %, do 3 sata 31,9 % i preko 3 sata 30,8 % (32). Igrajući se tri i više sati vrijeme u zatvorenom provede 7,8 % i to najvećim dijelom igrice sedentarnog tipa 61,1 %. Može se zaključiti kako ispitanici provode malo vremena radeći neku fizičku aktivnost koja bi svakako doprinijela njihovom boljem fizičkom i psihičkom stanju. Rezultati ne pokazuju da djeca koja se bave organizirano sportom van škole imaju statistički značajnu razliku u tjelesnoj masi od ostatka ispitanika. Razlika nije statistički značajna s obzirom na vrijeme utrošeno na gledanje televizije ($\chi^2=13,171$, $ss=10$, $p=0,214$) (tablica 4), što znači da sedentarni način života nije presudni čimbenik za razvoj pretilosti, igranje igara ($\chi^2=13,985$, $ss=12$, $p=0,302$) te vrstu igre ($\chi^2=7,741$, $ss=6$, $p=0,258$). Mnoga istraživanja donose drugačije rezultate. Američka studija djece u dobi 8-14 godina pokazuje da svaki dodatni sat koji djeca dnevno provedu pred televizijskim ekranom povećava rizik za nastanak pretilosti za 20-30 %, što se objašnjava činjenicom da je vrijeme provedeno pred televizijom ili računalom vrijeme koje nije posvećeno nekoj fizičkoj aktivnosti već se povezuje s konzumacijom visoko kalorične hrane i sjedenjem (33). Slično istraživanje donosi slične rezultate s naglaskom na statistički značajno veću povezanost vremena provedenog pred televizijom i nastanka pretilosti kod ženskog spola (34).

Sveukupno gledano u ispitivanom uzorku nalazi se 17,1 % pothranjenih dječaka, 49,7 % normalno uhranjenih i 33,2 % dječaka s povećanom tjelesnom masom ili pretilošću. Pothranjenih djevojčica je 12,1 %, normalno uhranjenih 62,3 % i 25,6 % djevojčica s povećanom tjelesnom masom i pretilošću. Od svih testiranih varijabli statistički značajna razlika utvrđena je samo kao poveznica obrazovanja majke i niže tjelesne

mase djeteta. Što je majka niže obrazovana, dijete je pothranjenije. Pothranjenost je posljedica nedostatne i neadekvatne prehrane što može imati za posljedicu negativne učinke na zdravlje djeteta i općenito na rast i razvoj djeteta. Mora se pravodobno otkriti i početi liječiti na stručan i adekvatan način. Pothranjenost ili mršavost bez obzira o uzrocima nenapredovanja na tjelesnoj masi u osnovi se može pojasniti prisutnošću jednog od četiri čimbenika: nedovoljan unos hrane, smanjeno iskorištavanje hrane, povećan gubitak hrane ili povećane potrebe za hranom (35). Ako kalorijska vrijednost hrane nije dovoljna, organizam je prisiljen da svoje energetske potrebe podmiruje razgradnjom vlastitih rezervi (potkožno masno tkivo). Kad se te rezerve potroše, organizam je primoran razgrađivati vlastite bjelančevine, prvo iz mišićnog tkiva, a zatim iz unutrašnjih organa, što može imati teške posljedice za zdravlje.

Praćenje tjelesnog rasta i definiranje stupnja uhranjenosti djece i mladih osobito je važno u vrijeme njihovog rasta i razvoja. Razlozi za to su višestruki. Važan razlog je u svakodnevnom preventivnom i kliničkom radu zbog procjene rasta djeteta i njegove uhranjenosti kao odgovor na pitanje je li u granicama karakterističnima za dob i spol ili postoje odstupanja. Drugi razlog je javnozdravstveni, jer su promjene stupnja uhranjenosti vrlo osjetljiv pokazatelj zdravlja i prehrane stanovništva, ako se na odgovarajući način izuzme utjecaj genetskog potencijala (9). Pretilost je, na razini patofizioloških zbivanja, usko povezana s čitavim nizom mehanizama koji presudno utječu na razvoj pojedinih poremećaja, što onda progresijom i međudjelovanjem, preko složenih patoloških stanja i bolesti, dovodi do prijevremene smrti (36).

Programi za prevenciju pretilosti u dobi od 6 do 12 godina (37) trebaju promovirati zdrave prehrabene navike, a ne restriktivne dijete, podupirati povećanje tjelesne aktivnosti, a izbor metode liječenja potrebno je prilagoditi pojedincu te u sve aktivnosti treba uključiti obitelj. Provođenje prevencije pretilosti u dječjoj dobi zahtijeva multidisciplinarni pristup, koji uz obitelj obuhvaća sve razine obrazovnog i zdravstvenog sustava. Nositelji programa prevencije pretilosti su stručni timovi koji se koordiniraju na lokalnoj i nacionalnoj razini, a čine ih: pedijatar/specijalist školske medicine, profesor tjelesne i zdravstvene kulture, nutricionist i psiholog. Cilj primarne prevencije pretilosti je poticati djecu i mlade da usvoje zdrav način života, što je ujedno i najzahtjevniji dio čitavog preventivnog programa, jer iziskuje dugotrajnu motivaciju velikog broja sudionika različitog profila. Sekundarna prevencija je usmjerena na rizičnog pojedinca, odnosno populaciju rizičnu za razvoj pretilosti. Cilj je pravodobno uočiti postojanje prekomjerne tjelesne mase i moguću pojavu bolesti povezanih s pretilošću. Kontrolira se vrijed-

nost krvnog tlaka, lipidograma, hepatograma, urina i glukoze u krvi. Održavanje primjerene tjelesne mase nadzire se antropometrijskim mjerenjem minimalno jedan put, optimalno dva puta na godinu. Tercijarna prevencija zasniva se na multidisciplinarnom pristupu i iziskuje individualno sagledavanje problema pretilosti i bolesti povezanih s pretilošću, uz redovito antropometrijsko i biokemijsko praćenje (38).

Budući da provedeno ispitivanje prehrabnenih navika djece nije donijelo odgovor na pitanje zašto su neka djeca deblja a druga mršavija samo na temelju kratkog upitnika navika hranjenja i provođenja vremena, možemo zaključiti da stupanj uhranjenosti ne ovisi samo o prehrabnenim navikama, već i o genetskoj podlozi, tjelesnoj masi oba roditelja, količini, kvaliteti i načinu pripreme unešene hrane i tjelesnoj aktivnosti tako da istraživanje ostavlja brojne mogućnosti prikupljanja, obrade i interpretacije podataka u budućnosti (39).

ZAKLJUČAK

Istraživanje je provedeno na relativno malom uzorku s obzirom na brojnost generacije u Republici Hrvatskoj (oko 40 000 učenika u generaciji) no predstavlja reprezentativni uzorak učenika petih razreda na području Bjelovarsko-bilogorske županije jer su ispitanici podjednako zastupljeni iz svih osnovnih škola navedene županije. Zabrinjava podatak o većem broju pothranjene djece u odnosu na državne podatke, kao i na, unatoč brojnim kampanjama, edukacijama i savjetima koje je moguće dobiti od nastavnika, liječnika, medija i literature, loše prehrabnene navike petoškolaca. Dobiveni rezultati mogu poslužiti za izradu edukacijskog programa s kojim bi se krenulo u najranijoj dobi. Na nacionalnoj je razini potrebno osigurati kvalitetni obrok u vrtićima i školama te konačno riješiti prehranu u srednjim školama. Istraživanje ostavlja mogućnost daljnje intervencije, pozivanje djece s niskom i visokom tjelesnom masom u savjetovalište gdje bi individualno dobili savjete i upute u kojem pravcu krenuti.

LITERATURA

1. World Health Organization: Obesity and overweight. Geneva: WHO, 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> [06.11.2014.]
2. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. High Body Mass Index for age among US children and adolescents, 2003-2006. JAMA 2208; 20: 2401-05.
3. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and yo-

ung people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004; 1: 4-104.

4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2015, 152.

5. Kuzman M, Pavić-Šimetin I, Pejnović-Franelić I. Ponašanje u vezi sa zdravljem u djece školske dobi 2009/2010. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2012, 57.

6. International Obesity Task Force (IOTF). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation on obesity. Geneva: WHO, 1998.

7. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197-1209.

8. Jureša V, Musil V, Majer M, Kujundžić-Tiljak M. Debljina kao čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti u školske djece. U: Hrvatski kongres preventivne medicine i unaprjeđenja zdravlja s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, 2011, 31-2.

9. Puharić Z. Povezanost stupnja uhranjenosti adolescentica i čimbenika koji utječu na sociokulturne stavove o tjelesnom izgledu i zadovoljstvo izgledom (disertacija). Osijek: Medicinski fakultet, 2012, 127.

10. Malina RM, Katzmarzyk PT. Validity of the body mass index as an indicator of the risk and presence of overweight in adolescents. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 1316.

11. World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: WHO, 1995.

12. Lobstein T, Rigby N, Leach R. EU Platform on Diet, Physical Activity and Health. International Obesity Task Force and European Association for the Study of Obesity, Brussels, 2005.

13. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995; 73: 25-9.

14. Wang Y, Wang JQ. A comparison of international references for the assessment of child and adolescent overweight and obesity in different populations. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 973-82.

15. Puharić Z, Pavleković G. The role of school medicine doctors in health education in Croatia – Past, present, future. *Coll Antropol* 2006; 30: 151-7.

16. Prebeg Ž. Kako su rasla školska djeca u Hrvatskoj u posljednjim desetljećima drugog milenija. *Lijec Vjesn* 2002; 124: 3-9.

17. Jureša V, Kujundžić Tiljak M, Musil V. Hrvatske referentne vrijednosti antropometrijskih mjera školske djece i mladih. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, 2011a.

18. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ* 2007; 335: 194.

19. World Health Organization (WHO): Growth reference 5-19 years BMI-for-age (percentiles), 2007. Dostupno na URL adresi http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/ [08.01.2015.].

20. Cole TJ. The international growth standard for preadolescent and adolescent children: statistical considerations. *Br J Nutr* 2007; 4: 799-805.

21. Doyle AC, LeGrange D, Goldschmidt A. Psychosocial and Physical Impairment in Overweight Adolescents at High risk for Eating Disorders. *Obesity* 2007; 15: 145-54.

22. Malina RM. Physical activity and fitness: Pathways from childhood to adulthood. *Am J Hum Biol* 2001; 13: 190-6.

23. Grgurić J. Dopuštene krivulje. Nove antropometrijske mjere Svjetske zdravstvene organizacije za praćenje rasta i razvoja djece. *Narodni zdravstveni list* 2007; 16: 568-9.

24. Antonić-Degač K, Kaić-Rak A, Mesaroš-Kanjski E Petrović Z, Capak K. Stanje uhranjenosti i prehrabene navike školske djece u Hrvatskoj. *Paed Cro* 2004; 48: 35-9.

25. Bralić I, Vrdoljak J, Kovačić V. Associations Between Parental and Child Overweight and Obesity. *Coll Antropol* 2005; 29: 481-6.

26. Antonogeorgos G, Panagiotakos DB, Papadimitriou A, Priftis KN, Anthracopoulos M, Nicolaidou P. Breakfast consumption and meal frequency interaction with childhood obesity. *Pediatr Obes* 2011; 7: 65-72.

27. Bertić Ž. "Prehrana školske djece" – projekt Zavoda za javno zdravstvo Bjelovarsko-bilogorske županije u suradnji sa Županijskim stručnim vijećem voditelja školskih preventivnih programa u osnovnim školama. *HČJZ* 2013; 3: 92-108.

28. Koprivnjak J. Prehrabene navike mladih i promocija zdravlja. *HČJZ* 2008; 4: 16A.

29. Zaal AA, Musaiger AO, Souza RD. Dietary habits associated with obesity among adolescents in Dubai, United Arab Emirates. *Nutr Hosp* 2009; 24: 437-44.

30. Meandžija N, Jurišić I, Ivanko M. Prehrabene navike i uhranjenost školske djece u Brodsko-posavskoj županiji. *HČJZ* 2011; 7: br. 28.

31. Janssen I, Katzmarzyk PT, Boyce WF, King M, Pickett W. Overweight and Obesity in Canadian Adolescents and their Associations with Dietary Habits and Physical Activity Patterns. *J Adolesc Health* 2004; 35: 360-7.

32. Miliša Z, Milačić V. Uloga medija u kreiranju slobodnog vremena mladih. *Riječki teološki časopis* 2010; 18: 571-90.

33. Steffen LM, Dai S, Fulton J, Labarthe D. Overweight in Children and Adolescents Associated with TV Viewing and Parental Weight. *Am J Prev Med* 2010; 37: 50-5.

34. Hancox RJ, Poulton R. Watching television is associated with childhood obesity: but is it clinically important? *Int J Obes* 2006; 30: 171-5.

35. Filipović D. Proteinsko-energetska malnutricija. U: Dječja gastroenterologija. Beograd: Naučna knjiga; 1989, 182-271.

36. Kremers S, Reubsat A, Martens M, Gerards S, Jonkers R, Candel M. Systematic prevention of overweight and obesity in adults: a qualitative and quantitative literature analysis. *Obes Rev* 2010; 11: 371-9.

37. Edmunds L, Waters E, Elliott EJ. Evidence based management of childhood obesity. *BMJ* 2001; 323: 916-19.

38. Bralić I, Jovančević M, Predavec S, Grgurić J. Pretilost djece-novo područje multidisciplinarnog preventivnog programa. Paed Cro 2010; 54: 25-34.

39. Puharić Z, Perasović J. Ima li razlike u stupnju uhranjenosti prvoškolaca bjelovarsko-bilogorske i splitsko dalmatinske županije? Radovi Zavoda za znanstvenoistraživački i umjetnički rad u Bjelovaru 2013; 7: 57-70.

SUMMARY

NUTRITIONAL STATUS AND POSSIBLE PREVENTABLE FACTORS AFFECTING THIS STATUS IN FIFTH-GRADERS IN BJELOVAR-BILOGORA COUNTY

Z. PUHARIĆ, G. RAFAJ and D. ČAČIĆ KENJERIC

Technical College, Nursing Study, Bjelovar and ¹Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Food Technology, Department of Food and Nutrition Research, Osijek, Croatia

Eating habits and attitudes are formed in early childhood, and acquired knowledge and skills are transferred to the next generation. The aim of this study was to examine nutritional status and dietary habits of elementary school fifth-graders in Bjelovar-Bilogora County and connect them with certain socioeconomic and demographic family factors (residence, parental education, and activity). The survey was conducted during the obligatory systematic examination. The students filled out an anonymous questionnaire specially designed for this purpose and then they had their body weight and height measured. The survey included 466 students, which made 40.5% of the population. The results showed, according to the World Health Organization (WHO) criteria, 15.0% of study subjects to be underweight, 56.0% had normal weight and 29.0% were overweight and obese children. Furthermore, 54.5% of the children had three meals per day, two of these cooked. About 4.7% of study subjects reported taking fast food daily and 11.6% drank soda. Daily consumption of meat was reported by 24.7%, fruit and vegetables by 55.8%, sweets by 21.9% and milk by 56.9% of the subjects. Organized activities outside the school were reported by 57.6% of students, whereas 11.8% of subjects spent 4 or more hours watching TV and 7.8% playing for 3 hours and more, 77.3% of these of sedentary types. The research identified a significant proportion of overweight and obese children in the county, who had poor eating habits and low physical activity, with an increased proportion of sedentary lifestyle.

Key words: 11-year-old children, lifestyle, percentiles, growth curves, Bjelovar-Bilogora County

INTEGRACIJA KOMPLEMENTARNE I ALTERNATIVNE MEDICINE S PRIMARNOM ZDRAVSTVENOM ZAŠTITOM U REPUBLICI HRVATSKOJ - MIŠLJENJA LIJEČNIKA PRIMARNE ZDRAVSTVENE ZAŠTITE

ZDESLAV RADOVČIĆ i ISKRA ALEXANDRA NOLA

Energy Clinic i ¹Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar«, Katedra za zdravstvenu ekologiju i medicinu rada, Zagreb, Hrvatska

Od prijelaza stoljeća u Hrvatskoj se intenzivno razvijaju i postaju sve popularnije metode komplementarne i alternativne medicine (KAM). Promatrajući razvoj KAM-a u razvijenim zdravstvenim sustavima za očekivati je da će se prije ili kasnije metode KAM-a integrirati u sustav primarne zdravstvene zaštite u Hrvatskoj. Radi toga proveli smo ovo istraživanje među liječnicima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti o njihovom stavu i mišljenju o komplementarnoj i alternativnoj medicini. Od ukupnog broja ispitanika (N=84) 88,1 % ih smatra da bi metode KAM-a trebalo kombinirati s postupcima konvencionalne medicine, a da bi trebalo voditi evidenciju u zdravstvenim kartonima pacijenata o pacijentovoj primjeni KAM-a smatra čak 97,6 % ispitanika. Paralelno 76,2 % tih istih, slučajno odabranih liječnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, smatra da postoji jak otpor prema KAM- u među liječnicima u Hrvatskoj.

Ključne riječi: komplementarna medicina, alternativna medicina, hrvatski liječnici, stavovi

Adresa za dopisivanje: Zdeslav Radovčić
Jurkovićeve 5
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 01 46 33 025;
e-pošta: zdeslav@energyclinic.com

UVOD

Komplementarna i alternativna medicina (KAM) doživljavale su mnogobrojne pokušaje definicije koje su stalno bile podložne promjenama pa samim time i gubile obilježje definicije. Trenutno u medicinskoj antropologiji ne postoji opće prihvaćena definicija KAM-a (1). Prema rječničkoj definiciji, "alternativna medicina je oblik medicinske terapije koji se ne smatra konvencionalnim od strane medicinske profesije (zapadne), kao što su herbalizam, naturopatija i liječenje kristalima. Komplementarna medicina je bilo koji oblik medicinske terapije koji izlazi iz okvira znanstvene medicine, a koji se može koristiti usporedno s njom u tretiranju bolesti i pogoršanog zdravlja, kao npr. akupunktura i osteopatija" (2).

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) komplementarna i alternativna medicina označava dopunu

alopatskoj medicini, a u nekim zemljama komplementarna i alternativna medicina znači isto što i tradicionalna medicina. Unatoč prožimanju komplementarne i alternativne medicine postoji opća razlika između ta dva pojma. Komplementarne tehnike, tretmani i terapije uglavnom se ne fokusiraju na liječenje bolesti već se primjenjuju radi smanjenja nuspojava i stresa nastalog zbog tretmana i terapija konvencionalne medicine, kao i radi promocije dobrog osjećaja pacijenta (*well-being*). Alternativne tehnike se primjenjuju umjesto konvencionalne medicine sa ciljem izlječenja pacijenta (3). Prema službenom izvješću SZO, podatci iz nekoliko europskih zemalja s kraja devedesetih godina prošloga stoljeća pokazuju da je otprilike 20-30 % stanovništva zapadnoeuropskih zemalja koristilo različite vrste komplementarne i alternativne medicine, dok ih je 70-80 % zainteresirano za mogućnost da zdravstveno osiguranje pokrije neke oblike liječenja alternativnom medicinom (4).

Klasifikacija prema Stonu dijeli terapije KAM-a u šest osnovnih skupina (5):

- terapije položenim rukama koje uključuju: kiropraktiku, osteopatiju, shiatsu masažu, refleksologiju, aromaterapiju, i terapijski dodir
- invazivne terapije koje uključuju: akupunkturu, irigaciju, kelacijsku terapiju, i sve druge koje upotrebljavaju invazivne tehnike
- terapija temeljena na proizvodima uključuje: homeopatiju, travarstvo, ayurvedu, aromaterapiju, Bach cvjetnu terapiju
- energetska medicina uključuje: duhovno iscjeljivanje i molitve, iscjeljivanje kristalima, frekvencijama i kanalima, reiki, terapijski dodir, akupunkturu, shiatsu, tai-chi, qi-gong
- psihološke intervencije uključuju: hipnozu, savjetovanje i psihoterapiju
- tehnike samopomoći uključuju: yogu, meditaciju, "biofeedback", vizualizaciju, samohipnozu, relaksacijske tehnike, tehniku Alexander, tai-chi, qi-gong, autogeni trening.

KAM U SVIJETU

U Sjedinjenim Američkim Državama istraživanja su pokazala da 40 % pacijenata koristi KAM, a da se od tih 40 % samo njih 4,4 % u potpunosti oslanja na KAM. Zanimljiv je podatak da tek 38,5 % pacijenata o tome informira svoga liječnika primarne zdravstvene zaštite (6).

Klasifikacija KAM- a u svijetu je različita a osobito u dijelovima svijeta gdje je utjecaj odnosno dostupnost konvencionalne medicine ograničena. Oko 80 % svjetske populacije oslanja se na tradicionalne oblike iscjeljivanja-izlječenja tako da je status nekonvencionalne medicine u tim sredinama bitno različit, jer je to često jedina dostupna medicina. Danas u svijetu postoje četiri različita sustava integracije KAM-a u zdravstvene sustave (5):

1. MONOPOLISTIČKI SUSTAV u kojem liječnici konvencionalne medicine imaju ekskluzivno pravo prakticiranja medicine, a svi ostali oblici izlječenja (iscjeljivanja) su ilegalni, iako različite države različito zakonski provode ovaj monopol. (npr. Francuska).
2. TOLERANTNI SUSTAV gdje konvencionalna medicina ima ekskluzivnost u javno zdravstvenom sektoru, dok je nekonvencionalna medicina legalna izvan ovog sektora (npr. UK).
3. PARALELNI SISTEM u kojem je praksa konvencionalne medicine i nekonvencionalne medicine jednako službeno priznata i oba sektora su jednako

dostupna pacijentima, ali organizacija kontrolnog sustava je razdvojena (Njemačka –sustav *Heilpraktiker*).

4. INTEGRIRANI SUSTAV u kojem su konvencionalna i nekonvencionalna medicina spojene u jedan zdravstveni sustav koji uključuje i edukaciju i usluge (Indija).

Konvencionalno medicinsko osoblje agitira i argumentira da ne postoji alternativna medicina već isključivo znanstveno dokazana medicina (*evidence-based medicine*) podržana temeljitim istraživanjima s egzaktnim podacima, a na drugoj strani nedokazana medicina kojoj nedostaje znanstveno istraživanje koje bi potvrđivalo njezinu učinkovitost (7).

KAM U EUROPI I HRVATSKOJ

Unatoč znatnom rastu KAM-a u Hrvatskoj i unutar Europske unije i dalje ne postoji nikakva europska klasifikacija KAM-a. Generalno stanje je takvo da svaka država unutar EU odlučuje da li će regulirati ovo područje. U većini zemalja članica bavljenje medicinom od strane ne-liječnika je ilegalno. Takva je tehnički i situacija u Nizozemskoj no tu se je zauzeo stav da se neće procesuirati kvalificirani ne-liječnici osim u slučaju štetnog događaja. Reforma zdravstveno-legalnog sustava u Nizozemskoj, a koja će regulirati i KAM, trenutno je u toku. U Danskoj kvalificirani ne-liječnici mogu se baviti medicinom, ali je opseg njihovog rada strogo ograničen zakonom. Jedinstvena situacija je u Njemačkoj gdje je *Heilpraktiker* sustav inauguriran još 1939. godine i koji licencira ne-liječnike da obavljaju medicinsku djelatnost s time da moraju položiti ispit osnovnog znanja iz medicine i biti registrirani u zemaljskim uredima. Zakon im izričito zabranjuje da se bave porođajima, stomatologijom i venerologijom (8).

U Hrvatskoj se najviše pomaka napravilo upravo na području akupunkture i to osnivanjem Hrvatskog društva za akupunkturu (HDA) kao tijela Hrvatskog liječničkog zbora, te omogućavanje financiranja tretmana akupunkturu od strane Hrvatskog zavoda za obavezno zdravstveno osiguranje kod određenih ustanova (npr. KBC Zagreb, Rebro). S druge strane mnoge privatne osiguravajuće kuće nude ugovarateljima zdravstvenog osiguranja liječenje i drugim alternativnim metodama u ugovornim institucijama osiguranja i to uglavnom metodom homeopatije, akupunkture i kiropraktike.

Unatrag dvije godine HDA je prema principima i prijedlozima Europske unije usvojilo novi program tečaja iz medicinske akupunkture (200 sati nastave i dvije godine kliničke prakse za samostalni rad). Međutim,

HDA se ograđuje od primjene akupunkture u smislu duhovne, filozofske ili energetske medicine, te zastupa mišljenje da akupunkturu u Hrvatskoj mogu raditi samo liječnici s licencom Hrvatske liječničke komore, primjenjujući suvremene medicinske principe i tehnike, a što podrazumijeva rad samo s iglama za jednokratnu upotrebu. To je u suprotnosti sa stavovima mnogih zemalja među kojima su SAD, UK i Australija gdje je legalizirano registriranje ove djelatnosti i ne-liječnicima s adekvatnim obrazovanjem. Primjerice 36 država unutar SAD-a ima donesenu zakonsku regulativu za akupunkturu koja se prakticira od strane ne-liječnika, te imaju propisane standarde edukacije za dobivanje certifikata ovlaštenog akupunkturista (9). Ovome je svakako pridonijelo što je Svjetska zdravstvena organizacija još davne 1979. godine sastavila popis bolesti na koje dobrobitno mogu djelovati tretmani akupunkturou. Lista je u prvom redu utemeljena na kliničkom iskustvu, a ne nužno i na kontroliranom kliničkom istraživanju. Zbog toga mnogi danas smatraju akupunkturu i sastavnim dijelom konvencionalne medicine (10).

POTREBA ZA KAM-OM

Potrebno je napomenuti da ni u konvencionalnoj medicini neke metode i terapije lijekovima, a koje se u ovome trenutku primjenjuju, nisu bile, a trebale su biti strogo evaluirane (11). Treba se složiti da većina metoda KAM-a nije znanstveno istražena niti klinički ispitana. Također smo s druge strane svjedoci svakodnevnog objavljivanja rezultata istraživanja koji dokazuju masovnu neučinkovitost široko propisivanih lijekova i potvrđuju ono u što već duže vremena sumnjaju skoro svi zdravstveni radnici (11). Privatno financiranje istraživanja, uglavnom od strane farma divova, pretvara klinički pokus u marketinški proizvod te je vrlo često u istraživanjima prisutna pristranost a interpretacija rezultata i prikaz rezultata istraživanja ide uvijek u prilog sponzoru. Dolazi do zamjene statističke i kliničke značajnosti, a samo rijetko se spominje produženje života i broj ispitanika koji treba liječiti za jedan (1) prevenirani događaj (11).

Bez obzira na sve, KAM metode danas su iznimno popularne i široko prihvaćene, te čine multimilijunsku industriju čiji sastavni dio je i područje Republike Hrvatske. KAM terapije uglavnom se primjenjuju kao nadopuna konvencionalnoj medicini, a ne kao zamjena za nju, ali postoje i skupine pacijenata koje u potpunosti odbacuju konvencionalnu medicinu.

Općenito govoreći konvencionalna medicina bazično se oslanja na visoku tehnologiju i farmaceutiku, dok KAM povijesno egzistira bez sofisticirane tehnike i

skupih lijekova pa je već samim time predodređen da bude manje skup (12). Nadalje, korisnici KAM terapija uvijek iznova izjavljuju da smanjuju posjete specijalistima konvencionalne medicine kao i upotrebu lijekova na recept. KAM integriran s bio-medicinom je posebno povezan sa zabilježenim smanjenjem bolničkih dana (reduciranost od 58 %), smanjenim prijemom u bolnice (reduciranost od 43 %), te smanjenom uporabom lijekova na recept (reduciranost od 51,8 %) (13). Sve zajedno neosporno upućuje na dugoročnu uštedu, ali bit će potrebno još dodatno istražiti ovo područje kako bi se odredila dugoročna politika integracije različitih metoda KAM-a (13).

U Australiji, primjerice, Vlada je stimulirala suradnju primarne zdravstvene zaštite i KAM-a inaugurirajući paket *Medicare*-a koji omogućava do sada nezabilježenu mogućnost povrata sredstava potrošenih na liječenje KAM-om i to samo u slučaju kada je pacijent upućen na liječenje KAM-om u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Ovaj je program temeljen na dokazima povećanog zadovoljstva pacijenata i njihovog poboljšanog kliničkog i zdravstvenog statusa kada su u suradnji sa svojim liječnikom opće prakse i obiteljske medicine dogovarali tretmane KAM-om koji su nadopunjavali liječenje provedeno u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (14).

Kako se u Hrvatskoj Strategijom razvoja zdravstva prihvatila uloga primarne zdravstvene zaštite kao temelja brige o zdravlju stanovništva, a sve prema uputi Svjetske zdravstvene organizacije, to će gore navedena iskustva drugih zemalja biti dobar temelj za eventualno buduće integriranje KAM-a u primarnu zdravstvenu zaštitu i na području Hrvatske.

CILJ RADA

Temeljni cilj rada je pokazati stvarni stav liječnika primarne zdravstvene zaštite prema KAM-u, a vezano uz prednosti i nedostatke primjene KAM-a u Hrvatskoj.

Specifični ciljevi:

1. Utvrditi potrebu liječnika za edukacijom iz područja KAM-a u svrhu bolje i lakše integracije KAM-a u zdravstveni sustav Republike Hrvatske;
2. Utvrditi potrebu liječnika za vođenjem evidencije u kartonu pacijenata koji iskazuju zainteresiranost, ili su već koristili, metode KAM-a.

METODOLOGIJA

Ispitivanje je provedeno među aktivnim liječnicima primarne zdravstvene zaštite u Republici Hrvatskoj. Svi ispitanici su uključeni posebnim probirom koji isključuje liječnike izvan primarne zdravstvene zaštite, pa je na nasumice izabranih 388 adresa e-pošte liječnika primarne zdravstvene zaštite poslan *on-line* upitnik. Ispitanicima nije bila ponuđena bilo kakva nagrada ili stimulacija za doprinos istraživanju. Od svih ukupno pozvanih liječnika odazvalo ih se 84, tj. 21,6 %. Ovakav odaziv smatrali smo dostatnim za daljnju statističku obradu kojom smo pokušali odgovoriti na postavljene ciljeve rada.

On-line upitnik se sastojao od 10 pitanja na koja su ponuđene dvije vrste odgovora - DA i NE, pri čemu *on-line* sustav nije dozvoljavao neodgovorena pitanja. Potrebno vrijeme za ispunjavanje upitnika procijenjeno je na 5-7 minuta. Upitnik je posebno kreiran samo za potrebe ovog istraživanja (od autora članka), te validiran na uzorku od 10 liječnika temeljem čijih primjedbi su pitanja preformulirana kako bi bila jasnija.

Ispitivanje se sastojalo iz ankete, analize prikupljenih podataka te interpretacije dobivenih rezultata.

Statistička obrada

On-line upitnik je proslijeđen ispitanicima korištenjem internetske stranice www.monkeysurvey.com. Korištenje usluga navedenog portala uključuje i automatsku statističku obradu dobivenih podataka. Dodatna statistička obrada napravljena je korištenjem IBM SPSS Statistics 21,0 statističkog softverskog paketa. χ^2 test analiza učinjena je kako bi se testirala razlika u proporcijama promatranih varijabli. Određeno je kriterijsko pitanje *Da li ste prošli neki formalni oblik edukacije na temu KAM?* (kod kojeg je uočena najveća razlika među ispitanicima), pa su sva ostala pitanja uspoređivana s tim pitanjem. Razina $p < 0,05$ smatrana je graničnom vrijednosti za statističku značajnost.

REZULTATI

U tablici 1 prikazana je razdioba rezultata po pitanjima. Ukupni broj ispitanika je 84. Svi su odgovorili na sva postavljena pitanja jer u elektronskoj *on-line* anketi nije bilo moguće ostaviti neodgovorena pitanja.

Tablica 1.

Razdioba rezultata po pitanjima (broj ispitanika N=84)

PITANJE	BROJ ISPTANIKA		ODGOVORI %	
	DA	NE	DA	NE
Znate li razliku između komplementarne i alternativne medicine (KAM)?	66	18	78.6%	21.4%
Imate li upite od strane Vaših pacijenata na temu KAM-a?	67	17	79.8%	20.2%
Smatrate li da imate dovoljno znanja za vođenje informativnog razgovora sa pacijentima zainteresiranim za KAM?	24	60	28.6%	71.4%
Da li ste prošli neki formalni oblik edukacije na temu KAM?*	23	61	27.4%	72.6%
Da li imate potrebu za formalnim oblikom edukacije na temu KAM?	61	23	72.6%	27.4%
Smatrate li da bi takva edukacija trebala u dodiplomskom obrazovanju studenta medicine?	64	20	76.2%	23.8%
Da li smatrate da bi takva edukacija bila potrebna na poslijediplomskoj razini?	69	15	82.1%	17.9%
Smatrate li da postoji jaki otpor prema KAM-u među liječnicima u Hrvatskoj?	64	20	76.2%	23.8%
Smatrate li da biste trebali voditi evidenciju o pacijentovoj primjeni KAM-e (npr. koristite li i druge oblike liječenja osim ovih koje vodim u Vašem kartonu)?	82	2	97.6%	2.4%
Smatrate li da bi neke metode KAM-a trebalo kombinirati sa postupcima konvencionalne medicine?	74	10	88.1%	11.9%

Tablica 2.

Razlike u odnosu na upit *Da li ste prošli neki formalni oblik edukacije na temu KAM?*

Znate li razliku između komplementarne i alternativne medicine (KAM)?	Hi-kvadrat df P	3,443 1 0,064
Imate li upite od strane Vaših pacijenata na temu KAM-a?	Hi-kvadrat df P	5,389 1 0,020
Smatrate li da imate dovoljno znanja za vođenje informativnog razgovora sa pacijentima zainteresiranim za KAM?	Hi-kvadrat df P	24,322 1 <0,001
Smatrate li da bi takva edukacija trebala u dodiplomskom obrazovanju studenta medicine?	Hi-kvadrat df P	2,822 1 0,093
Da li imate potrebu za formalnim oblikom edukacije na temu KAM?	Hi-kvadrat df P	0,747 1 0,387
Da li smatrate da bi takva edukacija bila potrebna na poslijediplomskoj razini?	Hi-kvadrat df P	0,675 1 0,411
Smatrate li da postoji jaki otpor prema KAM-u među liječnicima u Hrvatskoj?	Hi-kvadrat df P	0,177 1 0,674
Smatrate li da biste trebali voditi evidenciju o pacijentovoj primjeni KAM-e (npr. koristite li i druge oblike liječenja osim ovih koje vodim u Vašem kartonu)?	Hi-kvadrat df P	0,452 1 0,501
Smatrate li da bi neke metode KAM-a trebalo kombinirati sa postupcima konvencionalne medicine?	Hi-kvadrat df P	0,421 1 0,516

Za usporedbu i izračun χ^2 -testa uzet je odnos s jednim od ponuđenih pitanja i pitanjem *Da li ste prošli neki formalni oblik edukacije na temu KAM?* Gledajući strukturu pitanja najprikladnije pitanje je bilo pitanje o formalnom obrazovanju u usporedbi s ostalim pitanjima (označeno * u tablici 1.). Tako se pokazalo da su značajne razlike u odnosu na pitanja: *Imate li upite od strane Vaših pacijenata na temu KAM-a?* i *Smatrate li da imate dovoljno znanja za vođenje informativnog razgovora sa pacijentima zainteresiranim za KAM?*

Tablica 3.

Statistički značajne razlike (χ^2 -test) u odnosu na kriterijsko pitanje (*Da li ste prošli neki formalni oblik edukacije na temu KAM?*)

Znate li razliku između komplementarne i alternativne medicine (KAM)?	Hi-kvadrat df P	3,443 1 0,064
Imate li upite od strane Vaših pacijenata na temu KAM-a?	Hi-kvadrat df P	5,389 1 0,020
Smatrate li da imate dovoljno znanja za vođenje informativnog razgovora sa pacijentima zainteresiranim za KAM?	Hi-kvadrat df P	24,322 1 <0,001
Smatrate li da bi takva edukacija trebala u dodiplomskom obrazovanju studenta medicine?	Hi-kvadrat df P	2,822 1 0,093
Da li imate potrebu za formalnim oblikom edukacije na temu KAM?	Hi-kvadrat df P	0,747 1 0,387
Da li smatrate da bi takva edukacija bila potrebna na poslijediplomskoj razini?	Hi-kvadrat df P	0,675 1 0,411
Smatrate li da postoji jaki otpor prema KAM-u među liječnicima u Hrvatskoj?	Hi-kvadrat df P	0,177 1 0,674
Smatrate li da biste trebali voditi evidenciju o pacijentovoj primjeni KAM-e (npr. koristite li i druge oblike liječenja osim ovih koje vodim u Vašem kartonu?)	Hi-kvadrat df P	0,452 1 0,501
Smatrate li da bi neke metode KAM-a trebalo kombinirati sa postupcima konvencionalne medicine?	Hi-kvadrat df P	0,421 1 0,516

U odnosu na odabrano pitanje *Da li ste prošli neki formalni oblik edukacije na temu KAM?* pokazalo se da su statistički značajno češći upiti pacijenata liječnicima koji imaju formalnu edukaciju ($p=0,020$) kao i u odnosu na samo mišljenje liječnika smatra li se kompetentnim za vođenje razgovora s pacijentima o KAM metodama ($p<0,001$).

RASPRAVA

Iako većina ispitanika razlikuje alternativnu od komplementarne medicine, još uvijek 21,4 % ispitanika ne razlikuje ta dva pojma (tablica 1). Iz ovoga se može zaključiti da čak 21,4 % liječnika opće prakse i obiteljske medicine od ukupnog broja ispitanika nema niti najosnovnijeg znanja o KAM-u, te nije osposobljeno ni za najosnovniju komunikaciju sa svojim pacijentima na temu KAM-a. Zaključuje se da ti liječnici ne pokazuju interes prema KAM-u jer se predmetno pojmovno razlikovanje moglo savladati i van formalnog obrazovanja mnogobrojnim i svakodnevnim objavljivanjem informacije u raznim populističkim medijima. Nadalje, rezultati su pokazali da 79,8 % ispitanika (tablica 1) ima upite od strane pacijenata na temu KAM-a, za razliku od npr. SAD-a gdje je istraživanje provedeno na 28 liječnika primarne zdravstvene zaštite pokazalo da prosječno samo 32 % pacijenata ima upite na temu KAM-a (15). Naši rezultati u skladu su s ranije provedenim istraživanjem u Hrvatskoj u kojem je više od pola ispitanika, 59,6 %, izvijestilo svoga liječnika o primjeni KAM-a, a 81,7 % izjavilo je da bi željeli prodiskutirati upotrebu KAM-a sa svojim obiteljskim liječnikom (16). Ovakvom usporedbom moglo bi se zaključiti kako u Hrvatskoj postoji iznimno visok zahtjev tržišta za ovim proizvodom odnosno uslugom. Da bi se udovoljilo ovom zahtjevu tržišta kao prvo potrebno je organizirati odnosno proširiti postojeću formalnu edukaciju iz KAM-a. U Sjedinjenim Američkim Državama istraživanje provedeno još 1997. godine pokazalo je da 29,7 % medicinskih fakulteta i programa primarne zdravstvene zaštite već podučava KAM, a daljnjih 12 % se već te daleke 1997. spremalo uključiti programe KAM-a u svoju redovnu nastavu (17).

Edukacija bi morala zahvatiti što veći broj liječnika primarne zdravstvene zaštite, a što smatraju nužnim i sami liječnici. Naime 71,4 % (tablica 1) ih smatra da nemaju dovoljno znanja za vođenje informativnog razgovora s pacijentima zainteresiranim za KAM, te je od ukupnih ispitanika svega 27,4 % prošlo neki formalni oblik edukacije iz područja KAM-a. Upravo je ovo pitanje u daljnjoj obradi podataka poslužilo kao referentno pitanje jer smo smatrali da su odgovori na ostala pitanja u direktnoj vezi s formalnom izobrazbom na temu KAM (tablica 2). Tako je obrada χ^2 -testom izlučila kao statistički značajna pitanja: *Imate li upite od strane Vaših pacijenata na temu KAM-a?* i *Smatrate li da imate dovoljno znanja za vođenje informativnog razgovora s pacijentima zainteresiranim za KAM?* (tablica 3). Može se zaključiti kako liječnici koji su iz navedenog područja više educirani potiču same pacijente na razgovor o primjeni

KAM-a u liječenju ili su prema mišljenju pacijenta bolji izvor informacija. Također, logično je i da oni koji smatraju da imaju dovoljno znanja o KAM-u češće i vode takve razgovore sa svojim pacijentima.

Vrlo velik postotak ispitanika, 76,2 %, smatra da bi se formalna edukacija trebala organizirati na dodiplomskom studiju, a čak 82,1 % ispitanika smatra da bi takva edukacija bila potrebna i na poslijediplomskoj razini (tablica 1). Ovi podatci upućuju na potrebu dodatnog organiziranja nastave i programa usavršavanja na temu KAM-a, te na proširenje i veću obuhvatnost već postojećih programa. Od postojećih programa koje bi trebalo intenzivirati ovdje valja navesti predavanja Hrvatskog liječničkog zbora primjerice o aromaterapiji, tečaj Hrvatskog udruženja za akupunkturu kao tijela Hrvatskog liječničkog zbora (18) te predmet *Alternativna i komplementarna medicina* na poslijediplomskom specijalističkom studiju obiteljske medicine (19), kao i predavanje *Alternativna medicina* u sklopu kolegija Medicinska sociologija (20). Tečaj Hrvatskog udruženja za akupunkturu je organiziran prema principima i prijedlozima Europske unije, što podrazumijeva oko 200 sati nastave i kliničke prakse. Možda bi taj oblik bio dobro rješenje da se putem posebnih udruženja kao tijela Hrvatskog liječničkog zbora organiziraju i tečajevi drugih oblika KAM-a kao oblik kompetentnog i sveobuhvatnog obrazovanja. Uzimajući u obzir postojeće stanje i rezultate dobivene našim istraživanjem te veliki porast integracije KAM-a i konvencionalne medicine u svijetu (6), nameće se pitanje treba li organizirati KAM kao zasebni predmet na dodiplomskom studiju i kao zaseban poslijediplomski studij pri medicinskom fakultetu. Uostalom, svjedoci smo takvog razvoja promjena i na drugim svjetskim renomiranim sveučilištima kao primjerice na *Harvard Medical School* gdje postoji čitav niz stručnih tijela i institucija koje se bave problematikom i edukacijom iz područja KAM-a: *Center for Alternative Medicine Research*, *The Institute of Lifestyle Medicine in the Department of Physical Medicine and Rehabilitation*, kao i kontinuirana stručna predavanja koja pokrivaju medicinsku, ali i pravnu tematiku iz područja KAM-a (21).

Zanimljiv je podatak dobiven ovim istraživanjem o odnosu liječnika prema KAM-u i njihovog mišljenja o stavu kolega prema ovoj tematici. Naime, 88,1 % ispitanika smatra da bi metode KAM-a trebalo kombinirati s postupcima konvencionalne medicine (tablica 1), a da bi trebalo voditi evidenciju u zdravstvenim kartonima pacijenata o pacijentovoj primjeni KAM-a smatra čak 97,6 % ispitanika. Takav stav koji govori o potrebi komunikacije s pacijentima i integraciji KAM-a, te vođenju evidencije moglo bi se objasniti interesom pacijenata koji je i potvrđen istraživanjem u Hrvatskoj koje pokazuje zašto se pacijenti odlučuju za tretmane KAM-om: 27 % ih je donijelo odluku jer

vjeruju da će im primjena KAM-a pomoći, 19,7 % zato jer im konvencionalna medicina nije mogla riješiti zdravstvene probleme, a 13,3 %, jer se boje nuspojava lijekova (16). Paralelno, 76,2 % naših ispitanika (tablica 1) smatra da postoji jak otpor prema KAM-u među liječnicima u Hrvatskoj, a na što definitivno ne upućuju rezultati dobiveni ovim istraživanjem. Rezultati ujedno upućuju i na slabu komunikaciju među liječnicima u Hrvatskoj na temu KAM-a, kao i na eventualni strah od osude i podsmjeha od strane kolega radi vlastitog pozitivnog stava prema KAM-u. Iako ovim istraživanjem ispitanici nisu bili podijeljeni u skupine po dobi i spolu vjerujemo kako bi šira istraživanja u budućnosti pokazala trendove razvijenih zemalja. Njihova su istraživanja pokazala kako je za očekivati da su stariji liječnici skeptičniji prema KAM-u u odnosu na mlađe te da su muškarci liječnici skeptičniji prema KAM-u u odnosu na liječnike žene (22).

Budućnost KAM-a u Hrvatskoj još uvijek je osjetljivo i „sivo“ područje čemu svakako pridonosi nepostojanje adekvatnih, registriranih akademskih državnih i privatnih ustanova i programa za edukaciju iz komplementarne i alternativne medicine, neriješena legislativa, kao i otpor farmaceutskih kompanija prema metodama KAM-a čiji zagovornici se uglavnom protive masovnoj konzumaciji farma proizvoda.

ZAKLJUČAK

Intenziviranjem daljnjeg istraživanja područja KAM-a i pronalaženjem optimalnog modusa aplikacije dokazanih metoda KAM-a u zdravstveni sustav Hrvatske, Hrvatska bi se priključila zemljama poput Australije, Sjedinjenih Američkih Država, Njemačke, Nizozemske, i dr. koje su prepoznale ovaj novi zdravstveni proizvod-uslugu kao neosporni zahtjev tržišta kojem je potrebno obratiti značajnu pozornost u budućem razvoju zdravstvenog sustava.

Navedeni rezultati ovoga rada otvaraju pitanja bitna za eventualnu stručnu raspravu na temu KAM-a, a koja bi uključila i provođenje opsežnog istraživanja u svrhu dobivanja jasnih pokazatelja kojima bi se pokrenulo stvaranje temelja za:

1. klasifikaciju i potpunu legalizaciju pojedinih dokazanih metoda KAM-a,
2. sveobuhvatnu i temeljitiju izobrazbu iz područja KAM-a,
3. izmjenu legislative zdravstvenog sustava Hrvatske.

L I T E R A T U R A

1. Goldstein MS. The Persistence and Resurgence of Med Pluralism. *J Health Politics, Policy, Law* 2004; 4-5: 925-45.
2. Oxford English Dictionary – complementary medicine definition <http://www.oxforddictionaries.com/definition/english/complementary-medicine?q=complementary+medicine>
3. MacIntosh A. Understanding the differences between conventional, alternative, complementary, integrative and natural medicine. *Townsend Letter*, July 1999.
4. Gazdić S, Berce-Bratko B, Šinkovec J. Stanje nekonvencionalne medicine u pojedinim državama. // Kvalitetna suradnja za zdravijeg čovjeka. 2002., 13-26. Dostupno na: <http://www.huped.hr/hr/clanci-detaji/huped-info/stanje-nekonvencionalne-medicine-u-pojedinim-drzavama-eu-5>
5. Heller T, Lee-Treweek G, Katz J, Stone S, Spurr J. Perspectives on Complementary and Alternative Medicine. Oxford: OUP, 2005.
6. Astin JA. Why patients use alternative medicine: results of a national study. *JAMA* 1998; 279: 1548-54.
7. Marušić M. Complementary and Alternative Medicine. *Croat Med J* 2004; 45: 684-8.
8. Fisher P, Ward A. Complementary medicine in Europe. *BMJ* 2004; 309: 107-11.
9. Chinese acupuncture gets nod from the West. *Harv Health Lett* 1998; 23: 4-12.
10. Viewpoint on Acupuncture. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1979.
11. Gajski L. Lijekovi ili priča o obmani. Zagreb: Pergame-na, 2009.
12. Sarnat RL, Winterstein J. Clinical and Cost Outcomes of an integrative medicine. *J Manipulative Physiol Ther* 2004; 27: 336-47.
13. White House Commission on Complementary and Alternative Medicine Policy. Final Report. March; 2002.
14. Willison KD, Mitmaker L, Andrews GJ. Integrating Complementary and Alternative Medicine With Primary Health Care Through Public Health To Improve Chronic Disease Management. *J Compl Integr Med* 2005; 2: 1-23.
15. Koenig CJ1, Ho EY, Yadegar V, Tarn DM. Negotiating complementary and alternative medicine use in primary care visits with older patients. *Patient Educ Couns* 2012; 89: 368-73. doi: 10.1016/j.pec.2012.02.020. Epub 2012 Apr 6.
16. Čižmešija T, Bergman-Marković B. Upotreba komplementarne i alternativne medicine kod pacijenata u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. *Acta Med Croat* 2008; 62: 15-22.
17. Carlston M, Stuart MR, Jonas W. Alternative Medicine Instruction in Medical Schools and Family Practice Residency Programs. *Fam Med* 1997; 29: 559-62.
18. Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za akupunkturu <http://www.medicinska-akupunktura.com/akupunktura/faq.htm>
19. Prijedlog sveučilišnog poslijediplomskog specijalističkog studija Obiteljska medicina, 2013, <http://www.mef.unizg.hr/website/wp-content/uploads/2015/06/Obiteljska-medicina.pdf>
20. Izvedbeni nastavni plan predmeta Medicinska Sociologija Akademski godina 2013/2014 <http://www.mef.unizg.hr/website/wp-content/uploads/2015/09/Medicinska-sociologija.pdf>
21. Wetzel M, Eisenberg MD, Kaptchuk TJ. Courses Involving Complementary and Alternative Medicine at U.S. Medical Schools. *JAMA* 1998; 280: 784-7.
22. And the survey says: Harvard docs practice what they preach, *Harvard University Gazette*, October 2005, <http://news.harvard.edu/gazette/2005/10.06/13-docsurvey.html>

SUMMARY

INTEGRATION OF COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE WITH
PRIMARY HEALTH CARE IN CROATIA – OPINIONS OF PRIMARY HEALTH CARE
PHYSICIANS

Z. RADOVČIĆ and I.A. NOLA

*Energy Clinic and ¹University of Zagreb, School of Medicine, Andrija Štampar School of Public Health,
Department of Environmental and Occupational Health, Zagreb, Croatia*

Since the turn of the century, Complementary and Alternative Medicine (CAM) has been on the fast track in Croatia, particularly in big cities. Following the examples of developed health systems in the world, it was to be expected that sooner or later CAM would be integrated within primary health care system in Croatia as well. The main aim of this survey was to reveal the actual attitude and opinion of the Croatian primary health care physicians toward CAM. Specific aims were to reveal the physicians' need for additional education and to reveal the need for keeping CAM therapy records in patient history of illness. On-line questionnaire consisted of 10 questions with two possible answers, Yes or No. The questionnaire was sent to 388 e-addresses and 84 (21.6%) of them responded. This response rate we considered sufficient for further statistical analyses. Although most of the respondents could differentiate alternative and complementary medicine, 21.4% of them still did not know the difference between these two types of medical approach. Furthermore, 79.8% of the respondents confirmed patient interest in CAM. Almost 72% of the respondents considered they did not have sufficient knowledge for informative conversation about CAM with their patients. Only 27.4% of the respondents had enrolled some kind of formal education related to CAM, and almost 73% confirmed their need for formal education on the topic; 88.1% of the respondents considered that CAM methods should be combined with conventional medicine and 97.6% believed that primary health care physicians should keep records on patient use of CAM methods. Interestingly, 76.2% of the same randomly chosen primary health care physicians considered that there is strong resistance among medical doctors towards CAM methods, but our results did not show it. According to the results of our survey, although the majority of respondents (primary care physicians) distinguished alternative and complementary medicine, 21.4% of respondents still did not differentiate these two concepts. Accordingly, it is concluded that as many as 21.4% of general practitioners and family physicians lack even basic knowledge about CAM and thus are not qualified for even initial communication with their patients on the subject of CAM. These physicians show no interest in CAM since they could have learned about this difference independently of their formal education through numerous articles published daily in popular media. Furthermore, the results showed that 79.8% of respondents received queries from their patients with regards to CAM, and this indicator clearly shows that there is strong market demand for this service. In order to meet this demand, it is necessary to urgently organize or expand the existing formal education with regards to CAM with the aim of encompassing as many primary health care physicians as possible, which is also considered necessary by physicians themselves (76.2%). These data indicate the need for urgent organization of teaching and training programs on the subject of CAM, as well as expansion and increased scope of the existing programs. Unresolved legislation and lack of appropriate registered academic state and private institutions and programs for education in CAM certainly contribute to the current situation in which the position of CAM in Croatia is not regulated. Acts and declarations do not automatically make CAM services safer, but will start the new age of CAM integration in the health care system, thus empowering patient rights.

Key words: complementary medicine, alternative medicine, Croatian physicians, attitudes

ETIOLOGIJA RAKA PROSTATE

SILVIO ALTARAC, JOSIP GALIĆ, ŽELJKO VIDAS, IVAN SAVIĆ¹, DAMIR ŠTAJCAR²,
ZORAN RAJKOVIĆ³, NUHI ARSLANI⁴, LUKA VUČEMILO⁵, JOSIP BUBNJAR³ i DINO PAPEŠ⁶

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Medicinski fakultet u Osijeku; ¹Klinička bolnica Dubrava, Zagreb; ²Poliklinika Sveti Nikola, Varaždin; ³Opća bolnica Zabok, Hrvatska; ⁴Klinička bolnica Maribor, Slovenija; ⁵Klinička bolnica Merkur i ⁶Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Za rak prostate može se reći da je jedan od najvažnijih medicinskih problema u muškoj populaciji. U razvoju i progresiji karcinoma prostate bitne su epigenetska regulacija ekspresije gena pomoću promotora metilacije i acetilacije histona, proupalni enzim ciklooksigenaza-2, kao i somatske mutacije različitih gena s različitim biološkim funkcijama.

Ključne riječi: rak prostate, etiologija, epigenetika

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Silvio Altarac, dr. med.
Medicinski fakultet
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera
Ulica Josipa Huttlera 4
31 000 Osijek, Hrvatska
E-pošta: silvio.altarac@vip.hr

Karcinom prostate jedinstven je među solidnim tumorima po tome što postoji u dva oblika: (1) histološki ili latentni oblik, koji se javlja u približno 30 % muškaraca starijih od 50 godina i 60-70 % muškaraca starijih od 80 godina, te (2) klinički evidentni oblik (koji se u SAD-u javlja u 1/6 muškaraca). Vjeruje se da latentni karcinom prostate ima sličnu prevalenciju posvuda u svijetu i među svim etničkim skupinama, dok se incidencija klinički evidentnog karcinoma drastično razlikuje u pojedinim zemljama. Iz tog razloga razumijevanje etiologije karcinoma prostate mora sadržavati informacije o nastajanju latentnog histološkog karcinoma te o njegovoj progresiji u klinički manifestnu bolest. Nije poznat egzaktni molekularni odnos između latentnog i klinički manifestnog karcinoma. Smatra se da progresija latentnog u klinički oblik ima biološki kontinuitet s preklapanjem pridruženih molekularnih događanja. U progresiji karcinoma prostate važni su mutacija, poremećaj metilacije te drugi mehanizmi modifikacije proteina.

UTJECAJ ANDROGENA

Androgeni imaju bitnu ulogu u karcinogenezi karcinoma prostate. Primarni androgen prostate je dihidrotestosteron koji se ireverzibilno katalizira iz testosterona pomoću enzima 5 alfa-reduktaze. Dihidrotestosteron se veže na intracitoplazmatski androgeni receptor značajno većim afinitetom od testosterona, a s tim vezivanjem povećano je prenošenje kompleksa steroid-receptor u jezgru, čime su aktivirani elementi androgenog odgovora (1). Dva su izoenzima 5 alfa-reduktaze kao produkti odvojenih gena. 5 alfa-reduktaza tipa 1 primarno se stvara u koži i u jetri i tek u manjoj mjeri u prostati, dok se tip 2 enzima primarno stvara u epitelu prostate i u drugim genitalnim tkivima (2). 5 alfa-reduktaza tipa 2 preduvjet je normalnog razvoja prostate i vanjskog spolovila u muškaraca. U muškaraca s nedostatkom 5 alfa-reduktaze tkivo prostate oskudno je i nerazvijeno, a biopsijom se nađe stroma, ali ne i epitel (3). Osim nedostatka enzimске aktivnosti, i manjak testosterona može djelovati protektivno protiv razvoja karcinoma prostate, što je nađeno u slučaju atrofije prostate u muškaraca nakon kirurške kastracije (4).

Dodatni argument za ulogu dihidrotestosterona u karcinogenezi prostate dolazi na temelju studija koje pružaju dokaze o povezanosti između benigne hiperplazije prostate i karcinoma prostate s razinom testosterona i dihidrotestosterona. Wu i sur. (5) utvrdili su da su vrijednosti ukupnog i slobodnog testosterona

na više u Amerikanaca azijskog podrijetla, srednje u Amerikanaca afričkog podrijetla i najniže u bijelaca. Odnos dihidrotestosterona prema testosteronu najviši je u Afroamerikanaca, srednji u bijelaca i najniži u Amerikanaca azijskog podrijetla. Upravo je taj odnos dihidrotestosterona prema testosteronu sukladan s incidencijom i mortalitetom od karcinoma prostate u pojedinim etničkim skupinama (5). Varijacije dihidrotestosteron: testosteron i incidencija karcinoma prostate dovodi se u vezu s genetskim polimorfizmom gena SRD5A1 i SRD5A2 koji šifriraju 5 alfa-reduktazu.

Iako je izlaganje prostate androgenima preduvjet za kasniji razvoj karcinoma prostate, nije poznato o kojim je vrijednostima androgena riječ i u kojem vremenu ekspozicije. Najočitiji dokaz pozitivne korelacije između vrijednosti cirkulirajućih androgena i rizika karcinoma prostate je longitudinalna studija "Physician's Health Study" koja je našla 2,6 puta veći rizik nastanka karcinoma prostate u muškaraca s gornjim kvartilom vrijednosti testosterona, kao i smanjenje rizika karcinoma prostate za 54 % u muškaraca s razinom globulina koji veže spolne hormone u gornjoj kvartili (6). To je u suprotnosti s drugim studijama, kao što je na primjer "Finnish Mobile Clinic Health Examination Survey" u kojima nije nađena povezanost između cirkulirajućih androgena, globulina koji veže spolne hormone i rizika karcinoma prostate (7-11).

MATIČNE STANICE

Matične stanice neophodne su u tkivima s brзом regeneracijom, gdje stanice trebaju biti kontinuirano nadomještene novim stanicama. Većina epitelijalnih organa, kao što je i prostata, sadrži matične stanice sposobne za diferencijaciju u različite stanične linije. Prisutnost matičnih stanica prostate potvrđena je studijama na kastriranim glodavcima kod kojih je došlo do regeneracije epitela prostate administracijom androgena (12-14). Hudson (15) je na „golim“ (engl. *nude*) miševima utvrdio pomoću imunohistokemijskog bojenja (npr. različitih vrsta keratina) da bazalne i luminalne stanice prostate imaju različite fenotipove. To zapažanje može dovesti do teorije o matičnim stanicama karcinoma prostate s hipotezom da androgen-neovisne matične stanice stvaraju androgen-neovisne prijelazne stanice koje se mogu transformirati u androgen-ovisne potpuno diferencirane luminalne sekrecijske stanice (12). Matične stanice prostate nalaze se u bazalnom epitelu i razvijaju se prema „hijerarhiji“ progenitorskih stanica i nadalje se diferenciraju u sekretorne i neuroendokrine stanice (15). Matične stanice su potencijalno atraktivan cilj kako u prevenciji, tako i u terapiji karcinoma prostate.

EPIGENETSKE PROMJENE

Epigenetske promjene pogađaju ekspresiju gena bez promjene aktualne sekvence DNK. Poznati mehanizmi uključuju hipermetilaciju i hipometilaciju DNK, prepravljanje kromatina, modifikaciju histona i međudjelovanje RNK (16). Različiti geni sudjeluju u nastanku i progresiji karcinoma prostate uključujući hipermetilaciju hormonski odgovornih gena (AR, ESR1, ESR2, RARB i RARRES), gena koji kontroliraju stanični ciklus (CCND2 i CDKN2A), gena izgradnje i invazije tumora (APC, CAV1, CD44, CDH1, CDH13, LAMA3, LAMB3 i LAMC2), gena za obnovu DNK (GSTP1 i MGMT), gena za pretvaranje signala (DAB2IP, DAPK1, EDNRB i RASSF1), gena upalnog odgovora (PTGS2), gena za hipometilaciju (CAGE, HPSE i PLAU), gena za hipoacetiliranje histona (CAR, CPA3 i RARB), gena za receptor vitamina D, kao i gena za metilaciju histona (GSTP1 i PSA) (17). Kliničke studije pokazale su da se analizom kvantitativne metilacije gena GSTP1 može poboljšati osjetljivost i specifičnost dijagnoze karcinoma. Učinci razvoja profila genske metilacije u serumu, urinu i tkivu mogli bi biti dodatni element u predviđanju rizika karcinoma utvrđujući potrebu za ponavljanjem biopsije i pokazujući agresivnost tumora (18). Nadalje, agensi koji inhibiraju ili mijenjaju učinke metiltransferaze DNK i deacetilaze histona te time vraćaju normalnu gensku ekspresiju mogli bi biti od važnosti za prevenciju i terapiju karcinoma.

CIKLOOKSIGENAZA (COX)

Upalne stanice prostate stvaraju različite tvari za uklanjanje infektivnih mikroorganizama. Neke od tih tvari mogu prouzročiti oksidativno oštećenje DNK. Te tvari su superoksid, hidrogen peroksid, kisikovi slobodni radikali i peroksinitrit (19). Upalni odgovor stimulira stvaranje prostaglandina (kao dio obitelji eikosanoida), koji uključuju dugolančane polinezasićene masne kiseline. Enzimi ciklooksigenaze ključni su korak u katalizi sinteze prostaglandina, pretvarajući arahidoničnu kiselinu u intermedijarni prostaglandin G₂ (20). Identificirana su dva izo-oblika COX-1 i COX-2 (21,22). COX-1 je konstitutivni element koji posreduje u zaštiti bubrežne funkcije, agregaciji trombocita i u hemostazi te ima citoprotektivni učinak na gastrointestinalnu sluznicu. COX-2 je enzim koji posreduje u akutnoj i kroničnoj upali, boli i u celularnim mehanizmima popravka oštećenja DNK. Ekspresija COX-2 izaziva odgovor na upalne i mitogene podražaje, uključujući bakterijske lipopolisaharide, proupalne citokine, epidermalne i trombocitne faktore rasta, kao i androgene (20,22).

Prostaglandini proizašli od ekspresije COX-2 posreduju u različitim odgovorima na oštećenje tkiva i hipoksiju omogućujući stvaranje tumora te apoptozu, celularnu proliferaciju i angiogenezu (22). Karcinom prostate stvara više COX-2 nego epitel benigne hiperplazije prostate. Celecoxib i nimesulid specifičnom inhibicijom COX-2 smanjuju ekspresiju gena ovisnih o androgenima ograničavajući aktivaciju PSA posredovanu androgenim receptorima, kao i pokretačku aktivnost hK2, i time se sprječava ekspresija proteina posredovanih androgenim receptorima (23). Shapell i sur. (24) našli su selektivnu ekspresiju COX-2 u prostatičnoj intraepitelnoj neoplaziji visokog stupnja (engl. *high-grade prostatic intraepithelial neoplasia*, H-G PIN) u transgeničnih miševa, čime je potvrđena uloga COX-2 u nastanku karcinogeneze. Nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. NSAID) inhibiraju ekspresiju COX-2, čime je utvrđena protektivna uloga nesteroidnih protuupalnih lijekova protiv razvoja karcinoma prostate.

SOMATSKJE MUTACIJE POVEZANE S NASTANKOM I PROGRESIJOM TUMORA

Tijekom klonalne ekspresije tumora javljaju se brojne somatske mutacije tumorske DNK kao rezultat pogrešaka prilikom mitoze, manjkavosti mehanizama obnove DNK, gubitka mogućnosti apoptoze i drugih mehanizama. Dakle, u slučaju karcinoma prostate pogođeni su različiti geni.

ANDROGENI RECEPTOR

Polimorfizam androgenih receptora epidemiološki je povezan s rizikom karcinoma prostate. Mutacija gena za androgeni receptor prisutna je u oko 50 % karcinoma te može dovesti do poremećene regulacije ili gubitka ekspresije receptora, stvaranja hipoaktivnih ili hiperaktivnih receptora, promjene specifičnosti receptor-ligand, kao i promjene androgenih receptora iz antagonista u agoniste podudarajući se s progresijom tumora (25). Mnogi faktori rasta i kinaze tirozina umiješani su u nastanak i progresiju karcinoma prostate preko androgenih receptora (26,27). Studija Chena i sur. (28) na ksenograftu potvrđuje pojačavanje androgenih receptora glasničke RNK u hormonski otpornih tumora, tako da stanice otporne na androgene postaju osjetljive i na manje količine androgena (28). Taj mehanizam čini podlogu za rezistenciju na androgene u terminalnom stadiju bolesti u kojem se događa progresija tumora neovisno o niskim kastracijskim vrijednostima serumskog testosterona. Na taj način je moguće objasniti slučajeve paradoksalnog sniženja

vrijednosti PSA nakon prekida uzimanja antiandrogena (sindrom ukidanja antiandrogena).

NKX3-1

NKX3-1 je androgenima reguliran i za prostatu specifičan gen na kromosomu 8p21 i pripada obitelji "homeobox" gena (29,30). Miševi s nedostatkom NKX3-1 pokazuju poremećaj morfogenezu prostatičnih duktusa i stvaranja sekrecijskih proteina te s vremenom razvijaju displaziju i karcinom (31,32). Gubitkom jednog ili više alela za NKX3-1 povećava se učestalost oštećenja prostate, zbog čega dolazi do progresije prostatične intraepitelijalne neoplazije u lokaliziran, metastatski ili o androgenu neovisan tumor (32).²

PTEN

PTEN na kromosomu 10q23 drugi je gen za supresiju tumora i ima ulogu kako u nastanku, tako i u progresiji tumora (33). PTEN inaktivira druge glasnike (npr. Akt), koji se fosforiliraju na faktore rasta (npr. IGF-1). Gubitak PTEN-a rezultira povećanjem fosforilacije Akt, poremećenom regulacijom apoptoze i povećanom staničnom proliferacijom. Gubitak funkcije PTEN nalazi se kod prostatične intraepitelne neoplazije te je povezan s visokim Gleasonovim zbrojem i uznapredovalim stadijem maligne bolesti (34).

KLASIČNI ONKOGENI

Genetske promjene gena tumorske supresije RB1 i TP53 često su prisutne kod metastatske bolesti i u slučaju hormonske neovisnosti – što upućuje na ulogu tih gena u progresiji tumora. Nađene su i promjene gena MYC, ERBB2 i BCL2 kod uznapredovalog i hormonski neovisnog karcinoma prostate, ali ih često nema u slučajevima nižeg stupnja (engl. *grade*) i stadija karcinoma. To upućuje na činjenicu da se mutacije proto-onkogene obično javljaju kao sekundarni događaj tumorske progresije (35,37).

TELOMERAZA

Eukariotski kromosomi imaju na svojem kraju telomerazu koja se sastoji od ponavljajućih jedinica šest parova baza (TTAGGG) koje štite krajeve kromosoma od neodgovarajuće rekombinacije. Normalna stanič-

na starost karakterizirana je progresivnim gubitkom tih ponavljajućih elemenata. Zbog toga se sukcesivno duljina telomera skraćuje sa svakom replikacijom stanice. Nakon 50 do 100 udvostručenja telomera dostiže kritičnu duljinu pri kojoj stanica podliježe „starenju“ i nisu moguće daljnje diobe. „Kritično“ skraćenje telomere dovodi do nestabilnosti kromosoma, što povećava incidenciju karcinoma zbog fuzije kromosoma, njihovog prekida i kasnijeg preuređenja (3). Telomeraza kao ribonukleoproteinski enzim djeluje kao reverzna transkriptaza u održavanju ili povećanju duljine telomere. Nije poznata precizna uloga duljine telomere i ekspresije telomerase u slučaju karcinoma prostate, ali je poznato da se te promjene javljaju rano u razvoju tumora (39). Studije su utvrdile kod prostatične intraepitelne neoplazije visokog stupnja i kod invazivnog karcinoma prostate i povećanje ekspresije telomerase i skraćenje duljine telomere (33).

GLUTATION S-TRANSFERAZA

Reaktivne vrste kisika inaktiviraju se u domaćina pomoću zaštitnih enzima, kao što su glutation S-transferaza (GST), glutation peroksidaza i superoksid dismutaza. Ekspresija jednog od tih enzima GSTP1 odsutna je u otprilike 70 % prostatične intraepitelne neoplazije i praktično u svim slučajevima karcinoma prostate (40). Taj gubitak ekspresije rezultira zbog hipermetilacije dijelova CpG u promotoru GSTP1 uzrokujući poremećaj stanične obrane protiv oksidativnog stresa, čime se povećava stupanj mutacije. Osim toga je hipermetilacija GSTP1 nađena u uzorcima biopsije prostate s histološkim nalazom proliferativne upalne atrofije (41). Polimorfizam germinativnih stanica genske obitelji GST ima funkcionalnu posljedicu modifikacije rizika karcinoma, premda studije polimorfizma GST nisu mogle potvrditi nedvojbenu povezanost (42-46).

P 27

P 27 pripada obitelji Cip/Kip inhibitora ciklin-ovisne kinaze i regulira progresiju staničnog ciklusa od faze G₁ do faze S. Gubitak p 27 ubrzava tumorigenezu dovodeći u staničnom ciklusu do poremećaja regulacije. Miševi s nedostatkom p 27 razvijaju benignu hiperplaziju prostate, dok oni s nedostatkom p 27 i Pten imaju povećanu incidenciju karcinoma prostate (47,48). U 50 % bolesnika s metastatskim karcinomom prostate nađen je gubitak heterozigotičnosti za p 27 (49). U bolesnika u kojih je bila učinjena radikalna prostatektomija nađena je povezanost između gubitka ekspresije p 27 i povećanog rizika biokemijskog recidiva (47,50).

VASKULARNI ENDOTELNI FAKTOR RASTA (VEGF)

Vaskularni endotelni faktor rasta, važan kao posrednik u angiogenezi tumora, nađen je u većini karcinoma prostate i njegova povećana ekspresija je povezana s kliničkom agresivnošću (51). Vaskularni endotelni faktor rasta reguliran je androgenima, što upućuje na moguće puteve u kojima androgeni reguliraju rast karcinoma prostate (52). Vaskularni endotelni faktor rasta posreduje u tropizmu kostiju metastatskog karcinoma prostate aktivacijom integrina na tumorskim stanicama (53).

E-KADHERIN

Kadherini su obitelj molekula odgovornih za staničnu adheziju vezanjem na citoskeleton. Disfunkcija kadherina dovodi do gubitka adhezije, što je povezano s progresijom razvoja karcinoma. Ekspresija E-kadherina smanjena je u značajnom postotku uznapredovalih karcinoma prostate, osobito u slabo diferenciranih. Kod karcinoma prostate ekspresija E-kadherina obrnuto je proporcionalna sa stupnjem bolesti (engl. *grade*), stadijem, metastazama, recidivom i preživljenjem (54). Gubitak ekspresije E-kadherina može uzrokovati gubitak heterozigotičnosti ili hipermetilaciju promotora. Jačina metilacije E-kadherina je uzajamno povezana s progresijom karcinoma (55).

ALFA-METILACIL-CO A RACEMAZA

Alfa-metilacil-Co A racemaza katalizira pretvorbu R- u S-stereoizomere razgranatih lanaca masnih kiselina što omogućuje metabolizam beta-oksidacijom i poremećajem regulacije karcinoma prostate (16). Epidemiološke studije upućuju na to da je povećano unošenje mliječnih proizvoda i govedine (kao bogat izvor razgranatih masnih kiselina) povezano s povećanim rizikom karcinoma prostate – a prekomjerna ekspresija alfa-metilacil-Co A racemaze povezana je s progresijom tumora.

PROSTATA SPECIFIČNI ANTIGEN MEMBRANE (PSAM)

Prostata specifični antigen membrane je transmembranski glikoprotein kojeg stvara epitel karcinoma prostate (56). Pojačana ekspresija prostata specifičnog antigena membrane javlja se zbog nedostatka andro-

gena, kao i u hormonski-neovisnoj bolesti – na čemu se temelje studije koje koriste monoklonska protutijela anti PSAM. Iznenadujuće, pojačana ekspresija PSAM inhibira invazivnost tumora u kulturi stanica (56). Zbog ograničenog stvaranja u tkivima, PSAM se ispituje kao imunoterapijski agens (57).

EPIDERMALNI FAKTOR RASTA (EGF)

Karcinom prostate stvara epidermalni faktor rasta i receptor za epidermalni faktor rasta. Epidermalni faktor rasta stimulira ekspresiju gena za vaskularni endotelijalni faktor rasta i time pojačava angiogenezu i vaskularnu permeabilnost. Razina receptora za epidermalni faktor rasta viša je u karcinomu prostate nego kod benigne hiperplazije prostate. Članovi obitelji receptora za epidermalni faktor rasta povezani su s onkogenima HER2/neu, HER3 i HER4, a njihova ekspresija povećana je s progresijom tumora.

EZH2

EZH2 je metiltransferaza histona lizina i njegova aktivnost povezana je s represivnim kompleksima PRC2 i PRC3. Vrijednosti EZH2 povišene su u progresiji karcinoma prostate. Pojačana ekspresija EZH2 u kulturi tkiva omogućuje stvaranje kompleksa PRC4 koji sadrži deacetilazu histona, a to upućuje na epigenetsku ulogu karcinoma prostate u uzorcima podešavanja genske ekspresije regulacijom strukture kromatina (58). Ekspresija EZH2 prilagođena je transkripciji faktora E2F3 koji se stvara u karcinomu prostate (59). Razina ekspresije E2F3 predviđa preživljenje nakon radikalne prostatektomije (59), a povišena razina EZH2 i E-kadherina predviđa biokemijski recidiv nakon radikalne prostatektomije (60).

ZAKLJUČAK

U tumorogenezi raka prostate prisutna su mnogobrojna kumulirana genska oštećenja u različitim fazama diobe stanica i ekspresije gena. Naglasak je na utjecaju androgena i androgenim receptorima, važnosti matičnih stanica te epigenetskim promjenama u ekspresiji gena (fenotipu), ali bez djelovanja na DNK (genotip). Izdvojene su somatske mutacije povezane s nastankom i progresijom tumora, zatim, značenje ciklooksigenaze (COX), važnost enzima telomeraze, glutation-S-transferaze, alfa-metilacil-Co A racemaze i metiltransferaze histona lizina (EZH2). Navedena je

uloga transmembranskog glikoproteina prostata-specifičnog antigena (PSA), kao i pojedinih faktora rasta – vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF) i epidermalnog faktora rasta (EGF). Progresija karcinoma i metastaziranje je povezano s jačinom metilacije E-kadherina, odgovornog za staničnu adheziju putem vezivanja na citoskeleton. Osnova tumorogeneze je u genetskim promjenama, kako klasičnih onkogenâ, tako i pojedinih specifičnih gena poput NKX3-1, PTEN i p 27. Dakle, nastanak raka prostate je složen proces pretvorbe normalne stanice u malignu stanicu, kao rezultat višestrukih oštećenja gena (mutacija), odnosno DNK koja je molekularna osnova gena (61).

L I T E R A T U R A

1. Steers WD. 5 alpha-reductase activity in the prostate. *Urology* 2001; (6 Suppl 1): 17-24.
2. Andriole G, Bruchovsky N, Chung LW i sur. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5 alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004; 172(4 Pt 1): 1399-403.
3. Imerato-McGinley J, Gautier T, Zirinsky K i sur. Prostate visualization studies in males homozygous and heterozygous for 5 alpha-reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1022-6.
4. Wilson JD, Roehrborn C. Long-term consequences of castration in men: lessons from the Skoptzy and the eunuchs of the Chinese and Ottoman courts. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4324-31.
5. Wu AH, Whittemore AS, Kolonel LN i sur. Serum androgens and sex hormone-binding globulins in relation to lifestyle factors in older African-American, white, and Asian men in the United States and Canada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 735-41.
6. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(16): 1118-26.
7. Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies. *Br J Cancer* 1999; 80: 930-4.
8. Heikkilä R, Aho K, Heliövaara M i sur. Serum testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of prostate carcinoma: a longitudinal study. *Cancer* 1999; 86: 312-5.
9. Chen C, Weiss NS, Stanczyk FZ i sur. Endogenous sex hormones and prostate cancer risk: a case-control study nested within the carotene and Retinol Efficacy Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1410-6.
10. Kaaks R, Lukanova A, Rinaldi S i sur. Interrelationships between plasma testosterone, SHBG, IGH-I, insulin and leptin in prostate cancer cases and controls. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 309-15.

11. Stattin P, Lumme S, Tenkanen L i sur. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Cancer* 2004; 108: 418-24.
12. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Suppl* 1989; 2: 33-50.
13. Bui M, Reiter RE. Stem cell genes in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 1998; 17: 391-9.
14. De Marzo AM, Nelson WG, Meeker AK, Coffey DS. Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells. *J Urol* 1998; 160(6 Pt 2): 2381-92.
15. Hudson DL. Epithelial stem cells in human prostate growth and disease. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7: 188-94.
16. Gonzalgo ML, Isaacs WB. Molecular pathways to prostate cancer. *J Urol* 2003; 170 (6 Pt 1): 2444-52.
17. Chin SP, Dickinson JL, Holloway AF. Epigenetic regulation of prostate cancer. *Clin Epigenetics* 2011; 2: 151-69.
18. Harden SV, Sanderson H, Goodman SN i sur. Quantitative GSTP1 methylation and the detection of prostate adenocarcinoma in sextant biopsies. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1634-7.
19. Potts JM, Pasqualotto FF. Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Andrologia* 2003; 35: 304-8.
20. Zha S, Yegnasubramanian V, Nelson WG, Isaacs WB, De Marzo AM. Cyclooxygenases in cancer: progress and perspective. *Cancer Lett* 2004; 215: 1-20.
21. Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7384-8.
22. Pruthi RS, Derksen E, Gaston K. Cyclooxygenase-2 as a potential target in the prevention and treatment of genitourinary tumors: a review. *J Urol* 2003; 169: 2352-9.
23. Pan Y, Zhang JS, Gazi MH, Young CY. The cyclooxygenase 2-specific nonsteroidal anti-inflammatory drugs celecoxib and nimesulide inhibit androgen receptor activity via induction of c-jun in prostate cancer cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 769-74.
24. Shapell SB, Olson SJ, Hannah SE i sur. Elevated expression of 12/15-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 in a transgenic mouse model of prostate carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63: 2256-67.
25. Sweat SD, Pacelli A, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bostwick DG. Androgen receptor expression in prostatic intraepithelial neoplasia and cancer. *J Urol* 1999; 161: 1229-32.
26. Klocker H, Culig Z, Hobisch A, Cato AC, Bartsch G. Androgen receptor alterations in prostatic carcinoma. *Prostate* 1994; 25: 266-73.
27. Craft N, Sawyers CL. Mechanistic concepts in androgen-dependence of prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 1999; 17: 421-7.
28. Chen CD, Welsbie DS, Tran C i sur. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004; 10: 33-9.
29. He WW, Sciavolino PJ, Wing J i sur. A novel human prostate-specific, androgen-regulated homeobox gene (NKX3.1) that maps to 8p21, a region frequently deleted in prostate cancer. *Genomics* 1997; 43: 69-77.
30. Prescott JL, Blok L, Tindall DJ. Isolation and androgen regulation of the human homeobox cDNA, NKX3.1. *Prostate* 1998; 35: 71-80.
31. Bhatia-Gaur R, Donjacour AA, Sciavolino PJ i sur. Roles for Nkx3.1 in prostate development and cancer. *Genes Dev* 1999; 13: 966-77.
32. Bowen C, Bubendorf L, Voeller HJ i sur. Loss of NKX3.1 expression in human prostate cancers correlates with tumor progression. *Cancer Res* 2000; 60: 6111-5.
33. De Marzo AM, DeWeese TL, Platz EA i sur. Pathological and molecular mechanisms of prostate carcinogenesis: implications for diagnosis, detection, prevention, and treatment. *J Cell Biochem* 2004; 91: 459-77.
34. Rubin MA, Gerstein A, Reid K i sur. 10q23.3 loss of heterozygosity is higher in lymph node-positive (pT2-3,N+) versus lymph node-negative (pT2-3,N0) prostate cancer. *Hum Pathol* 2000; 31: 504-8.
35. Gurumurthy S, Vasudevan KM, Rangnekar VM. Regulation of apoptosis in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2001; 20: 225-43.
36. Fosså A, Lilleby W, Fosså SD, Gaudernack G, Torlakovic G, Berner A. Independent prognostic significance of HER-2 oncoprotein expression in pN0 prostate cancer undergoing curative radiotherapy. *Int J Cancer* 2002; 99: 100-5.
37. Qian J, Hirasawa K, Bostwick DG i sur. Loss of p53 and c-myc overrepresentation in stage T(2-3)N(1-3)M(0) prostate cancer are potential markers for cancer progression. *Mod Pathol* 2002; 15: 35-44.
38. Blasco MA, Lee HW, Hande MP i sur. Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA. *Cell* 1997; 91: 25-34.
39. Sakr WA, Partin AW. Histological markers of risk and the role of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 2001; 57(4 Suppl 1): 115-20.
40. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 366-81.
41. Nakayama M, Gonzalgo ML, Yegnasubramanian S, Lin X, De Marzo AM, Nelson WG. GSTP1 CpG island hypermethylation as a molecular biomarker for prostate cancer. *J Cell Biochem* 2004; 91: 540-52.
42. Kidd LC, Woodson K, Taylor PR, Albanes D, Virtamo J, Tangrea JA. Polymorphisms in glutathione-S-transferase genes (GST-M1, GST-T1 and GST-P1) and susceptibility to prostate cancer among male smokers of the ATBC cancer prevention study. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 317-20.
43. Nakazato H, Suzuki K, Matsui H i sur. Association of genetic polymorphisms of glutathione-S-transferase genes (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) with familial prostate cancer risk in a Japanese population. *Anticancer Res* 2003; 23: 2897-902.
44. Aktas D, Hascicek M, Sozen S, Ozen H, Tuncbilek E.

CYP1A1 and GSTM1 polymorphic genotypes in patients with prostate cancer in a Turkish population. *Cancer Genet Cytogenet* 2004; 154: 81-5.

45. Medeiros R, Vasconcelos A, Costa S i sur. Metabolic susceptibility genes and prostate cancer risk in a southern European population: the role of glutathione S-transferases GSTM1, GSTM3, and GSTT1 genetic polymorphisms. *Prostate* 2004; 58: 414-20.

46. Ning B, Wang C, Morel F i sur. Human glutathione S-transferase A2 polymorphisms: variant expression, distribution in prostate cancer cases/controls and a novel form. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 35-44.

47. Cordon-Cardo C, Koff A, Drobnjak M i sur. Distinct altered patterns of p27KIP1 gene expression in benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1284-91.

48. Di Cristofano A, De Acetis M, Koff A, Cordon-Cardo C, Pandolfi PP. Pten and p27KIP1 cooperate in prostate cancer tumor suppression in the mouse. *Nat Genet* 2001; 27: 222-4.

49. Kibel AS, Faith DA, Bova GS, Isaacs WB. Loss of heterozygosity at 12P12-13 in primary and metastatic prostate adenocarcinoma. *J Urol* 2000; 164: 192-6.

50. Guo Y, Sklar GN, Borkowski A, Kyprianou N. Loss of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27(Kip1) protein in human prostate cancer correlates with tumor grade. *Clin Cancer Res* 1997; 3(12 Pt 1): 2269-74.

51. Latil A, Bièche I, Pesche S i sur. VEGF overexpression in clinically localized prostate tumors and neuropilin-1 overexpression in metastatic forms. *Int J Cancer* 2000; 89: 167-71.

52. Joseph IB, Isaacs JT. Potentiation of the antiangiogenic ability of linomide by androgen ablation involves down-regu-

lation of vascular endothelial growth factor in human androgen-responsive prostatic cancers. *Cancer Res* 1997; 57: 1054-7.

53. De S, Chen J, Narizhneva NV i sur. Molecular pathway for cancer metastasis to bone. *J Biol Chem* 2003; 278: 39044-50.

54. Umbas R, Schalken JA, Aalders TW i sur. Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high-grade prostate cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 5104-9.

55. Li LC, Zhao H, Nakajima K i sur. Methylation of the E-cadherin gene promoter correlates with progression of prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 705-9.

56. Ghosh PM, Malik SN, Bedolla RG i sur. Signal transduction pathways in androgen-dependent and -independent prostate cancer cell proliferation. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 119-34.

57. Schülke N, Varlamova OA, Donovan GP i sur. The homodimer of prostate-specific membrane antigen is a functional target for cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 12590-5.

58. Kuzmichev A, Margueron R, Vaquero A i sur. Composition and histone substrates of polycomb repressive group complexes change during cellular differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 1859-64.

59. Foster CS, Falconer A, Dodson AR. Transcription factor E2F3 overexpressed in prostate cancer independently predicts clinical outcome. *Oncogene* 2004; 23: 5871-9.

60. Rhodes DR, Sanda MG, Otte AP, Chinnaiyan AM, Rubin MA. Multiplex biomarker approach for determining risk of prostate-specific antigen-defined recurrence of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 661-8.

61. Juretić A, Šarić N, Bišof V. Molekularna genetika raka prostate. *Medix* 2005; 60/61: 70-4.

SUMMARY

ETIOLOGY OF PROSTATE CANCER

S. ALTARAC, J. GALIĆ, Ž. VIDAS, I. SAVIĆ¹, D. ŠTAJCAR², Z. RAJKOVIĆ³, N. ARSLANI⁴, L. VUČEMILO⁵, J. BUBNJAR³ and D. PAPEŠ⁶

Josip Juraj Strossmayer University, School of Medicine, Osijek; ¹Dubrava University Hospital, Zagreb; ²Polyclinic Sveti Nikola, Varaždin; ³Zabok General Hospital, Croatia; ⁴Maribor University Hospital, Slovenia; ⁵Merkur University Hospital and ⁶Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia

Prostate cancer is now recognized as one of the most important medical problems in male population. Epigenetic regulation of gene expression by promoter methylation and histone acetylation, proinflammatory enzyme cyclooxygenase-2 and somatic mutations in a variety of genes with diverse biological functions has been implicated in prostate cancer development and progression.

Key words: prostate gland, cancer, etiology, epigenesis

NULL-MUTACIJE GENA ZA FILAGRIN I ATOPIJSKE BOLESTI

IVANA SABOLIĆ PIPINIĆ i JELENA MACAN

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb, Hrvatska

Dosadašnja istraživanja pokazuju da su null-mutacije gena, odnosno gubitak funkcije gena koji kodira protein filagrin (*FLG*), čija je funkcija održavanje strukture i hidracije epidermisa, povezane s nastankom atopijskih poremećaja, ponajprije sa sindromom atopijskog ekcema/dermatitisa (AEDS). Sveukupno je dosad izolirano 40-tak različitih null-mutacija *FLG* čiji udio varira među svjetskim populacijama. U zapadnoj Europi i Sjevernoj Americi null-mutacije *FLG* su prisutne u 10% populacije bijele rase od čega su najčešće mutacije R501X i 2282del4. Rezultati objavljenih europskih studija ukazuju da rasprostranjenost mutacija R501X i 2282del4 *FLG* ovisi o geografskoj širini, tj. da postoji gradijent učestalosti navedenih mutacija od sjevera prema jugu. Koža nosioca null-mutacije *FLG* podložnija je utjecaju različitih štetnosti te poremećena kožna barijera uzrokovana mutacijama *FLG* može biti dostatna za razvoj nespecifičnih kožnih simptoma povezanih s atopijskim i neatopijskim kožnim poremećajima. Epidemiološke studije ukazuju na povezanost null-mutacija *FLG* s AEDS, dok rezultati o povezanosti null-mutacija *FLG* s razvojem senzibilizacije na uobičajene inhalacijske alergene, razvojem rinitisa i astme neovisno o prisutnosti AEDS nisu jednoznačni. U hrvatskoj populaciji utvrđena je mala učestalost null-mutacija *FLG* (2,6 %), te one nisu potvrđene kao značajni etiološki čimbenici u pojavi atopije i atopijskih bolesti u ispitivanoj populaciji.

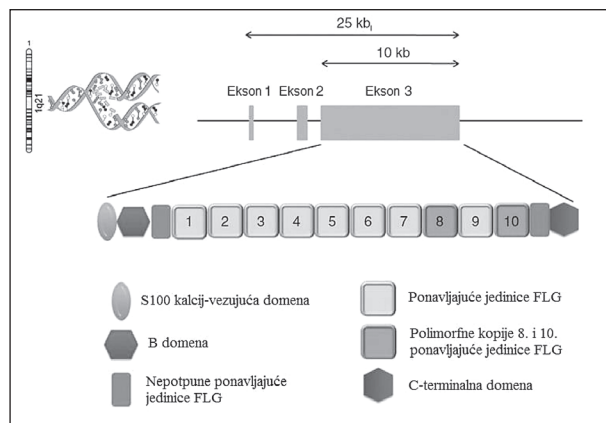
Ključne riječi: sindrom atopijskog ekcema/dermatitisa, rinitis, astma, gensko-okolišno međudjelovanje

Adresa za dopisivanje: Ivana Sabolić Pipinić, dr. med.
Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada
Ksaverska cesta 2
10001 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: ivanasp@imi.hr

UVOD

Atopijske bolesti dišnog sustava i kože poput atopijske astme (AA), rinitisa (AR) i sindroma atopijskog ekcema/dermatitisa (AEDS) definiraju se kao poremećaji koji su se razvili zbog naslijeđene sklonosti organizma da stvara IgE-protutijela kao odgovor na male doze alergena koje se uobičajno pojavljuju u okolišu (1). Uzrok atopijskih bolesti do danas nije u potpunosti razjašnjen, a mnogobrojna literatura upućuje da je međudjelovanje višestrukih gena i okolišnih čimbenika implicirano u etiologiju navedenih poremećaja (2-4). Gen za koji je dosada utvrđena najčvršća povezanost s nastankom atopijskih poremećaja, ponajprije s AEDS, je gen koji kodira protein filagrin, čija je funkcija održavanje strukture i hidracije epidermisa (5). Filagrin (akronim za engl. *filament-aggregation protein*) omogućuje agregaciju keratinskih filamenata čime je odgovoran za pravilno formiranje rožnatog sloja kože (*stratum corneum*) (6), a razgradnjom molekule filagrina

nastaju hidrofilne aminokiseline, urokanska kiselina, pirolidon karboksilna kiselina te alanin (7), koji čine glavni sastojak prirodnog čimbenika zadržavanja vlage (engl. *natural moisturizing factor*) i time sudjeluju u prevenciji dehidracije kože (8,9). Na taj način filagrin sudjeluje u regulaciji propusnosti kože za vodu i vanjske čestice poput alergena i haptena (7). Gen za filagrin (*FLG*) se nalazi u sklopu kompleksa epidermalne diferencijacije na kromosomu 1q21 (10), skupini od 30 gena uključenih u terminalnu diferencijaciju keratinocita (11). Inicijalno *FLG* kodira inaktivni prekursor profilagrin, kompleksnu visoko fosforiliranu i histidinom bogatu polipeptidnu molekulu veličine oko 500 kDa, koji je glavni sastojak keratohijalinskih F-granula u granularnom sloju epidermisa. Posttranslacijskom modifikacijom dolazi do cijepanja profilagrina u 10 do 12 homolognih molekula filagrina, svaka veličine oko 35kDa, koji se defosforiliraju i time omogućuju agregaciju keratinskih filamenata (sl. 1) (7,12).

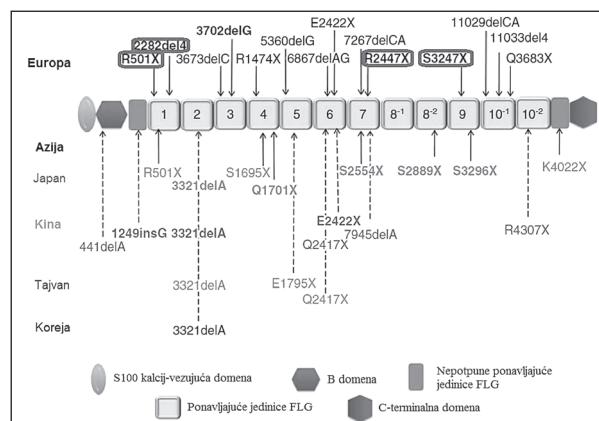


Sl. 1. *FLG* gen lociran je na 1. kromosomu unutar epidermalnog kompleksa diferencijacije te se sastoji od tri eksona i dva introna. Ekson 1 (15 parova baza) sadrži 5' netranslacijsku (UTR) sekvencu, ekson 2 (159 parova baza) sadrži translacijski početni kodon, a ekson 3 sadrži S100 kalcij-vezujuću domenu, dvije nepotpune ponavljajuće jedinice filagrina između kojih se nalazi 10 ponavljajućih jedinica filagrina te na kraju sadrži C-terminalnu domenu (3' UTR). Postoje polimorfne varijacije u broju ponavljajućih filagrinskih jedinica pa pojedine osobe mogu imati udvostručenu 8. i/ili 10. ponavljajuću jedinicu filagrina. [modificirano prema izvoru: Osawa i sur. (13) i Barnes (14)].

Prevalencija null-mutacija *FLG*

Null-mutacije *FLG* uzrokuju potpuni gubitak funkcije gena te su prisutne u 10 % populacije bijele rase zapadne Europe i Sjeverne Amerike (15) od čega su najčešće mutacije R501X i 2282del4 (16). Navedene mutacije obuhvaćaju više od 80 % svih mutacija *FLG* u populaciji bijele rase zapadne Europe, a ako se još pridodaju mutacije R2447X i S3247X, pokriva se gotovo 95 % mutacija *FLG* (8,17). Sveukupno je dosad izolirano 40-tak različitih null-mutacija *FLG*, međutim, udio svake pojedine mutacije varira među raznim svjetskim populacijama (sl. 2) (18). Dosad je najveća prevalencija R501X od ~ 6 % nađena u istraživanju provedenom među populacijom iz Irske i Škotske (16), dok je u njemačkoj populaciji nađena manja učestalost R501X od ~ 2,5 % (19,20). Niža prevalencija null- mutacija R501X nađena je u istraživanjima provedenima u Hrvatskoj (0,2 %), Poljskoj (0,8 %) i Italiji (0,0 %) (21-23). U istraživanjima provedenim u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), zapadnoj Europi i u Hrvatskoj nađeno je da prevalencija null-mutacija 2282del4 varira od 2-5% (14,21,22). Null-mutacije R2447X i S3247X su u dosadašnjim istraživanjima provedenima u Europi bile rjeđe prisutne. U njemačkoj kohorti mutacije R2447X i S3247X bile su prisutne u <1 % populacije (24), a u drugom istraživanju provedenom među njemačkom i austrijskom populacijom nađena je učestalost mutacije R2447X od 1,5 % i mutacije S3247X od 0,3 % (25). U Irskoj je nađena nešto veća kombinirana učestalost tih mutacija od ~ 2,5 % (26), a u Engleskoj na otoku Wight učestalost mutacije S3247X bila je 1,6 % dok je učesta-

lost R2447X <0,1 % (27). U Hrvatskoj populaciji mutacije R2447X i S3247X dosad nisu bile izolirane (21).



Sl. 2. Objavljene mutacije *FLG* u istraživanjima među različitim populacijskim skupinama. Većina mutacija su rijetke, ali nađene su mutacije koje se češće pojavljuju u određenim populacijama (otisnuto crno). Mutacije *FLG* u Europi i Aziji se razlikuju. Samo su dvije mutacije (R501X i E2422X) nađene i u europskoj i azijskoj populaciji. Mutacije *FLG* su raspoređene duž cijele sekvence profilagrina, a mutacija K4022X je najdistalnije smještena u području nepotpune ponavljajuće filagrinske jedinice uz C-terminalni kraj. Dvostruke kopije 8. i 10. ponavljajuće jedinice filagrina prezentirane su kao 8⁻¹, 8⁻², 10⁻¹ i 10⁻². Crveno zaokružene su najačešće null mutacije *FLG* u europskoj populaciji. [modificirano prema izvoru: Osawa i sur. (13)]

Rezultati objavljenih europskih studija ukazuju da rasprostranjenost R501X i 2282del4 polimorfizama *FLG* ovisi o geografskoj širini, tj. postavljena je teza o postojanju gradijenta učestalosti navedenih mutacija od sjevera prema jugu Europe (14). Uz to, istraživanja provedena u Hrvatskoj i Poljskoj ukazuju da je učestalost istraživanih mutacija sukladna rasprostranjenosti etničkih skupina u Europi odnosno da postoji različiti uzorak učestalosti R501X i 2282del4 mutacija kod slavenskih naroda u odnosu na anglosaksonsku i germansku populaciju u Velikoj Britaniji, Irskoj, SAD-u, Njemačkoj i Austriji (16,19-22,28). Usporedba učestalosti null-mutacija *FLG* 2282del4, R501X, R2447X i S3247X u općoj populaciji među državama u Europi prikazana je u tablici 1.

Tablica 1.

Usporedba prevalencija null-mutacija *FLG* 2282del4, R501X, R2447X i S3247X u općoj populaciji nekih europskih država

Null-mutacije <i>FLG</i>	2282del4	R501X	R2447X	S3247X
Njemačka (19)	6,7 %	2,9 %	-	-
Njemačka (24)	5 %	2 %	0,7 %	0,2 %
Engleska (27)	4,6 %	4,1 %	<0,1 %	1,6 %
Škotska i Irska (16)	3,8 %	5,8 %	-	-
Irska (26)	2,6 %	2,6 %	0,3 %	2,2 %
Njemačka i Austrija (25)	3,5 %	2,5 %	1,5 %	0,3 %
Poljska (22)	3,79 %	1 %	-	-
Hrvatska (21)	2,4 %	0,2 %	0 %	0 %
Italija (23)	0 %	0,5 %	-	-

Null-mutacije FLG u podlozi atopije i dermatoza

Nedostatak formiranja filagrina ponajprije je predisponirajući faktor u razvoju nekih kroničnih bolesti kože kao što su vulgarna ihtioza (29), kontaktni iritativni dermatitis (30,31) i AEDS (32). Neke epidemiološke studije ukazuju da su null-mutacije *FLG* povezane s razvojem senzibilizacije na uobičajene inhalacijske alergene (15,24,27,33), alergijskog rinitisa (24,33), alergije na kikiriki (17) te pojavom i težinom kliničke slike astme (8,34-37).

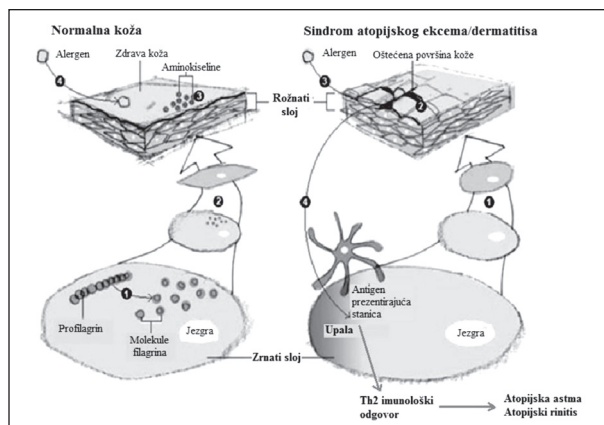
Koža nosioca null-mutacije *FLG* podložnija je utjecaju različitih štetnosti te poremećena kožna barijera uzrokovana mutacijama *FLG* može biti dostatna za razvoj nespecifičnih kožnih simptoma povezanih s atopijskim i neatopijskim kožnim poremećajima (21). U istraživanju provedenom u Hrvatskoj populaciji potvrđeno je da su null-mutacije *FLG* nezavisni rizični čimbenik za prisutnost kožnih simptoma poput ekcema, crvenila, svrbeži i osipa (21). Druga istraživanja su objavila da su nosioci null-mutacije *FLG* podložni nastanku kontaktne alergije na nikal (38-40) i iritativnog kontaktnog dermatitisa (30,31). Utvrđeno je da osobe s funkcionalnim mutacijama *FLG* imaju 1,6 puta veći

rizik (95 % CI (engl. *confidence interval*) = 1,01-2,58) za razvoj iritativnog kontaktnog dermatitisa nego osobe bez mutacija, a rizik se još dodatno povećao (OR (engl. *odds ratio*) = 4,7) uz istodobnu prisutnost atopije (30).

Neka su dosadašnja istraživanja pokazala povezanost null-mutacija *FLG* i preosjetljivosti na uobičajene inhalacijske alergene poput peluda trava, grinje kućne prašine (*Dermatophagoides pteronyssinus* i/ili *farinae*), alergena mačke te preosjetljivosti na višestruke alergene (24,27,41). U prospektivnoj studiji je potvrđeno da djeca do 10. godine života s AEDS koja imaju null-mutacije *FLG* imaju povećan rizik od senzibilizacije na uobičajene inhalacijske alergene u odnosu na nosioce divljeg tipa *FLG* (27). Uz to, uočeno je da prisutnost senzibilizacije na uobičajene inhalacijske alergene kod nosioca null-mutacija *FLG*, doprinosi nastanku astme, ali nema utjecaj na rizik od rinitisa (37).

U objavljenoj literaturi kombinirana frekvencija alela null-mutacija *FLG* među bolesnicima s AEDS u sjevernoj Europi i SAD-u iznosi 15,8-56 % (22,25,28,42). U recentnom istraživanju provedenom u Sloveniji nađeno je da je od četiri genotipizirane null-mutacije *FLG* (R501X, 2282del4, R2447X i S3247X) jedino mutacija 2282del4 bila povezana s razvojem AEDS. Mutacija 2282del4 povećala je rizik od AEDS 4,33 puta (95 % CI = 1,26-14,96) s time da je taj rizik bio značajan kod djece do 8 godina života (OR = 20,91; 95 % CI = 2,73-159,9), dok u kasnijem djetinjstvu i u odrasloj dobi nije bio značajan (43). Međutim, populacijske studije provedene u Italiji i Hrvatskoj nisu dokazale povezanost null-mutacija *FLG* s AEDS (21,23). Unatoč velikom broju studija koje potvrđuju da su null-mutacije *FLG* predisponirajući faktor za nastanak AEDS, može se zaključiti da u pojedinim populacijama u genetskoj podlozi AEDS mogu biti uključene genetske varijante *FLG* specifične za pojedinu populaciju odnosno obitelj, ili varijante nekih drugih gena koji sudjeluju u proliferaciji i diferencijaciji epidermisa te prirođenoj i stečenoj imunosti (8,14,44).

Uočeno je da brojnost molekularnih jedinica filagrina može biti povezana s nastankom AEDS. Postoji 10 visoko homolognih filagrinskih molekula s time da mogu postojati tandemske duplikacije pojedinih filagrinskih molekula pa među pojedincima broj molekularnih jedinica filagrina varira od 10 do 12 odnosno od 20 do 24 kod oba alela (8,12). Najkraći genotip, odnosno osobe koje imaju 2 alela koji kodiraju 10 molekularnih jedinica filagrina imaju 1,67 puta veći rizik od AEDS nego osobe koje imaju 12 ponavljajućih jedinica filagrina na svakom alelu. Izračunato je da svaka dodatna molekularna jedinica filagrina smanjuje rizik od AEDS za 0,88 te da povećanje ekspresije filagrina u epidermisu za 10-20 % može imati protektivni ili



Sl. 3. Normalna koža (lijevo): U zrnatom sloju normalne kože, velika molekula profilagrina se defosforilira i enzimatski cijepa na 10-12 pojedinačnih molekula filagrina (1). Kako stanice putuju prema površini kože postaju plosnate radi agregacije keratinskih struktura uz pomoć molekula filagrina (2). U rožnatom sloju filagrin se razgrađuje u aminokiseline koje su esencijalne za održavanje vlage u površinskim slojevima kože (3). Neoštećena kožna barijera sprječava prodor alergena, patogena (bakterija i virusa) i kemijskih iritansa u tijelo (4). Sindrom atopijskog ekcema/dermatitisa (desno): Mutacija *FLG* znatno smanjuje količinu ili uzrokuje potpuni gubitak proteina filagrina u koži (1), što uzrokuje oštećenje kožne barijere (2) i izlaže unutarnje slojeve kože alergenima (3). Kada strane čestice poput alergena prođu kroz oštećenu kožnu barijeru aktiviraju antigen prezentirajuće stanice imunološkog sustava (Langerhansove stanice i dendritične stanice) što uzrokuje upalnu reakciju kože te potiče T_H2 imunološki odgovor i nastanak atopijskog rinitisa i astme (4). [modificirano prema izvoru: McLean (50)].

terapijski učinak na AEDS (8). Prisutnost upale, odnosno AEDS sam po sebi može utjecati na ekspresiju filagrina u epidermisu. Koža zahvaćena s AEDS sadrži povećanu koncentraciju citokina IL_4 i IL_{13} , a keratinoцити koji su se diferencirali u takvim uvjetima imaju značajno smanjenu ekspresiju *FLG* (45).

Null-mutacije FLG i atopijske bolesti dišnog sustava

U bronhalnoj sluznici nije dokazana ekspresija *FLG* (46), dok postoje dokazi da je filagrin sastavni dio oralne i nazalne sluznice (47,48) čime se objašnjava povezanost null-mutacija *FLG* s razvojem rinitisa neovisno o prisutnosti AEDS, kao i razvoja astme uz AEDS (24,33). Postoji teorija da je astma u osoba s AEDS sekundarna zbog sistemske senzibilizacije koja se pojavljuje nakon pojačanog unosa alergena kroz poremećenu kožnu barijeru (sl. 3) (49). Eksperimentalna studija je pokazala da disfunkcija kožne barijere ne dovodi samo do povećane senzibilizacije putem kože, već da može uzrokovati i sistemski alergijski odgovor kao što je povećanje koncentracije serumskih IgE-protutijela i hiperreaktivnost dišnih puteva (51). Na temelju navedenog može se zaključiti da su null-mutacije *FLG* značajan rizik od atopijskih poremećaja, ali s različitim omjerom izgleda za svaki pojedini atopijski fenotip (8,52). Neke studije nisu utvrdile izravnu povezanost null-mutacije *FLG* i alergijskih respiratornih bolesti bez pratećeg AEDS (5,33,41,49,53). Međutim, postoje i oprečni rezultati koji ukazuju da su null-mutacije *FLG* rizični čimbenik za nastanak AR neovisno o prisustvu AEDS (24,33,37). U studiji provedenoj na njemačkoj populaciji rizik za pojavu AR u osoba s null-mutacijama *FLG* bio je, neovisno o prisutnosti AEDS, veći 2,64 puta (95 % CI = 1,75–4,00) nego u osoba s divljim tipom *FLG* (24). U nizozemskoj populaciji nađen je gotovo 4 puta veći rizik od AR kod osoba s null-mutacijama *FLG* (OR = 3,9; 95 % CI = 1,5–10,5) (33), dok je u Engleskoj rizik bio nešto manji (RR (engl. *risk ratio*) = 1,37; 95 % CI = 1,16–1,63) (37). Uz to, u kohorti iz Poljske je nađena povezanost null-mutacije *FLG* i AA uz odsustvo AEDS (OR = 2,02; 95 % CI = 1,07–3,81) (22).

Null-mutacije FLG u gensko-genskim i gensko-okolišnim istraživanjima

Objavljeno je da oko 40 % nosilaca null-mutacija *FLG* nikada ne razvije simptome atopijskih bolesti kože što se objašnjava različitim genetskim i okolišnim čimbenicima koji mogu modificirati očitovanje atopijskih bolesti (12). Istraživanje gensko-genskog međudjelovanja je objavilo da pojedine genetske varijante za TSLP (engl. *thymic stromal lymphopoietin*) uz null-mutacije *FLG* mogu biti povezane s blažom kliničkom slikom AEDS (54). U gensko-okolišnom istraživanju uočeno je da nosioci null-mutacija *FLG*

imaju 2 puta veći rizik za AEDS, a držanje mačke za kućnog ljubimca u ranom djetinjstvu dodatno povećava taj rizik, i to za 6 puta, u odnosu na osobe koje nemaju null-mutaciju *FLG* i nisu u kontaktu s mačkom u ranom djetinjstvu (33). Dodatno povećanje rizika za AEDS (HR (od engl. *hazard ratio*) = 3,82–11,11) kod osoba s null-mutacijama *FLG* ako su imali mačku za kućnog ljubimca u ranom djetinjstvu nađeno je i u istraživanju Bisgaard i sur. (2008) (55). Držanje psa nije bilo povezano s AEDS kod osoba s null-mutacijama *FLG* (33,55). Gensko-okolišno istraživanje u Njemačkoj ukazuje da djeca s null-mutacijama *FLG* koja imaju stariju braću i sestre, imaju dva puta veći rizik za AEDS u odnosu na nosioce divljeg tipa gena, a taj rizik se smanjuje pohađanjem jaslica (56). Epigenetski mehanizmi poput DNK-metilacije i modifikacije histona također mogu utjecati na očitovanje *FLG* te time doprinijeti nastanku AEDS. Nedavno je objavljeno da povećana metilacija (86 %) CpG otoka u intragenomskoj regiji *FLG* koji sadrži null-mutaciju može dodatno povećati rizik od AEDS (RR = 5,48) (57).

ZAKLJUČAK

U zapadnoj Europi i Sjevernoj Americi null-mutacije *FLG* su prisutne u 10 % populacije bijele rase od čega su najčešće mutacije R501X i 2282del4. Rezultati objavljenih europskih studija ukazuju da rasprostranjenost mutacija R501X i 2282del4 *FLG* ovisi o geografskoj širini, tj. da postoji gradijent učestalosti navedenih mutacija od sjevera prema jugu, što potvrđuje i studija iz Hrvatske s utvrđenom prevalencijom null-mutacija *FLG* od 2,6 %. Koža nosioca null-mutacije *FLG* podložnija je utjecaju različitih štetnosti te poremećena kožna barijera uzrokovana mutacijama *FLG* može biti dostatna za razvoj nespecifičnih kožnih simptoma povezanih s atopijskim i neatopijskim kožnim poremećajima. Epidemiološke studije ukazuju na povezanost null-mutacija *FLG* s AEDS, dok rezultati o povezanosti null-mutacija *FLG* s razvojem senzibilizacije na uobičajene inhalacijske alergene, razvojem rinitisa i astme neovisno o prisutnosti AEDS nisu jednoznačni. U hrvatskoj populaciji null-mutacije *FLG* nisu potvrđene kao značajni etiološki čimbenici u pojavi atopije i atopijskih bolesti u ispitivanoj populaciji, uključujući i AEDS. Može se pretpostaviti da će u različitim populacijama pojedine null-mutacije *FLG* doprinijeti nastanku atopijskih bolesti ovisno o učestalosti tih mutacija u pojedinoj populaciji. Vjerojatno se u podlozi atopijskih poremećaja kod populacija s malom učestalosti analiziranih mutacija *FLG* nalaze druge mutacije *FLG* specifične za tu populaciju ili drugi genetski i/ili okolišni čimbenici.

L I T E R A T U R A

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R i sur. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.
2. Blumenthal MN. The role of genetics in the development of asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 141-5.
3. Steinke JW, Rich SS, Borish L. 5. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121 Suppl 2: 384-7.
4. Binia A, Kabesch M. Respiratory medicine - genetic base for allergy and asthma. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: 13612.
5. Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E i sur. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1361-70.
6. McGrath JA, Uitto J. The filaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease. *Trends Mol Med* 2008; 14: 20-7.
7. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 689-93.
8. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 751-62.
9. Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther* 2004; 17 Suppl 1: 43-8.
10. Compton JG, DiGiovanna JJ, Johnston KA i sur. Mapping of the associated phenotype of an absent granular layer in ichthyosis vulgaris to the epidermal differentiation complex on chromosome 1. *Exp Dermatol* 2002; 11: 518-26.
11. Mischke D, Korge BP, Marenholz I, Volz A, Ziegler A. Genes encoding structural proteins of epidermal cornification and S100 calcium-binding proteins form a gene complex ("epidermal differentiation complex") on human chromosome 1q21. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 989-92.
12. McGrath JA. Filaggrin and the great epidermal barrier grief. *Australas J Dermatol* 2008; 49: 67-73.
13. Osawa R, Akiyama M, Shimizu H. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergol Int* 2011; 60: 1-9.
14. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 16-29.
15. van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: 2433.
16. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A i sur. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 441-6.
17. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ i sur. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 661-7.
18. Akiyama M. *FLG* mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics. *Br J Dermatol* 2010; 162: 472-7.
19. Stemmler S, Parwez Q, Petrasch-Parwez E, Epplen JT, Hoffjan S. Two common loss-of-function mutations within the filaggrin gene predispose for early onset of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 722-4.
20. Weidinger S, Rodríguez E, Stahl C i sur. Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 724-6.
21. Sabolić Pipinić I, Varnai VM, Turk R, Breljak D, Kezić S, Macan J. Low frequency of filaggrin null mutations in Croatia and their relation with allergic diseases. *Int J Immunogenet* 2013; 40: 192-8.
22. Ponińska J, Samoliński B, Tomaszewska A i sur. Filaggrin gene defects are independent risk factors for atopic asthma in a Polish population: a study in ECAP cohort. *PLoS One* 2011; 6: 16933.
23. Giardina E, Paolillo N, Sinibaldi C, Novelli G. R501X and 2282del4 filaggrin mutations do not confer susceptibility to psoriasis and atopic dermatitis in Italian patients. *Dermatology* 2008; 216: 83-4.
24. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T i sur. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1203-9.
25. Greisenegger E, Novak N, Maintz L i sur. Analysis of four prevalent filaggrin mutations (R501X, 2282del4, R2447X and S3247X) in Austrian and German patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 607-10.
26. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR i sur. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet* 2007; 39: 650-4.
27. Ziyab AH, Karmaus W, Yousefi M i sur. Interplay of filaggrin loss-of-function variants, allergic sensitization, and eczema in a longitudinal study covering infancy to 18 years of age. *PLoS One* 2012; 7: 32721.
28. Margolis DJ, Apter AJ, Gupta J i sur. The persistence of atopic dermatitis and filaggrin (*FLG*) mutations in a US longitudinal cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 912-7.
29. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A i sur. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006; 38: 337-42.
30. Visser MJ, Landeck L, Campbell LE i sur. Impact of atopic dermatitis and loss-of-function mutations in the filaggrin gene on the development of occupational irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol* 2013; 168: 326-32.
31. de Jongh CM, Khrenova L, Verberk MM i sur. Loss-of-function polymorphisms in the filaggrin gene are associated with an increased susceptibility to chronic irritant contact dermatitis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 621-7.
32. Baurecht H, Irvine AD, Novak N i sur. Toward a major risk factor for atopic eczema: meta-analysis of filaggrin polymorphism data. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1406-12.

33. Schuttelaar ML, Kerkhof M, Jonkman MF i sur. Filaggrin mutations in the onset of eczema, sensitization, asthma, hay fever and the interaction with cat exposure. *Allergy* 2009; 64: 1758-65.
34. Palmer CN, Ismail T, Lee SP i sur. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 64-8.
35. Basu K, Palmer CN, Lipworth BJ i sur. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma exacerbations in children and young adults. *Allergy* 2008; 63: 1211-7.
36. Garrett JP, Hoffstad O, Apter AJ, Margolis DJ. Racial comparison of filaggrin null mutations in asthmatic patients with atopic dermatitis in a US population. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1232-4.
37. Ziyab AH, Karmaus W, Zhang H i sur. Association of filaggrin variants with asthma and rhinitis: is eczema or allergic sensitization status an effect modifier? *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 164: 308-18.
38. Novak N, Baurecht H, Schafer T i sur. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1430-5.
39. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A i sur. The association between null mutations in the filaggrin gene and contact sensitization to nickel and other chemicals in the general population. *Br J Dermatol* 2010; 162: 1278-85.
40. Ross-Hansen K, Menne' T, Johansen JD i sur. Nickel reactivity and filaggrin null mutations—evaluation of the filaggrin bypass theory in a general population. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 24-31.
41. Henderson J, Northstone K, Lee SP i sur. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 872-7.
42. Brown SJ, Irvine AD. Atopic eczema and the filaggrin story. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 128-37.
43. Rupnik H, Rijavec M, Korošec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood. *Br J Dermatol* 2015; 172: 455-61.
44. Tamari M, Tanaka S, Hirota T. Genome-wide association studies of allergic diseases. *Allergol Int* 2013; 62: 21-8.
45. Howell MD, Kim BE, Gao P i sur. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124 Suppl 2: 7-12.
46. Ying S, Meng Q, Corrigan CJ, Lee TH. Lack of filaggrin expression in the human bronchial mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1386-8.
47. Presland RB, Dale BA. Epithelial structural proteins of the skin and oral cavity: function in health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11: 383-408.
48. De Benedetto A, Qualia CM, Baroody FM, Beck LA. Filaggrin expression in oral, nasal, and esophageal mucosa. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1594-7.
49. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 169-82.
50. McLean WHI. The allergy gene: how a mutation in a skin protein revealed a link between eczema and asthma. *F1000 Med Rep* 2011; 3: 2.
51. Spergel JM, Mizoguchi E, Brewer JP, Martin TR, Bhan AK, Geha RS. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *Clin Invest* 1998; 101: 1614-22.
52. Ziyab AH, Karmaus W, Zhang H i sur. Allergic sensitization and filaggrin variants predispose to the comorbidity of eczema, asthma, and rhinitis: results from the Isle of Wight birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 1170-8.
53. Marenholz I, Nickel R, Rüschendorf F i sur. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 866-71.
54. Margolis DJ, Kim B, Apter AJ i sur. Thymic stromal lymphopoietin variation, filaggrin loss of function, and the persistence of atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 254-9.
55. Bisgaard H, Simpson A, Palmer CN i sur. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Med* 2008; 5: 131.
56. Cramer C, Link E, Horster M i sur. Elder siblings enhance the effect of filaggrin mutations on childhood eczema: results from the 2 birth cohort studies LISApplus and GINIpplus. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1254-60.
57. Ziyab AH, Karmaus W, Holloway JW, Zhang H, Ewart S, Arshad SH. DNA methylation of the filaggrin gene adds to the risk of eczema associated with loss-of-function variants. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 420-3.

SUMMARY

FILAGGRIN GENE NULL-MUTATIONS AND ATOPIC DISEASES

I. SABOLIĆ PIPINIĆ and J. MACAN

Institute for Medical Research and Occupational Health, Zagreb, Croatia

Null-mutations which cause loss of function of the gene encoding filaggrin (*FLG*) have been strongly linked to the development of atopic disorders, predominantly atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). Filaggrin plays a key role in epidermal barrier function by upholding epidermal structure and moisturization. Up to now, around 40 variants of *FLG* null-mutations have been genotyped among different world populations. *FLG* null-mutations are present in up to 10% of the Caucasian population in Western Europe and North America, with R05X and 2282del4 as the most common null-mutations. Epidemiological studies conducted in Europe indicate a latitude dependent distribution of common *FLG* null-mutations with a decreasing north-south gradient of R501X and 2282del4 mutation frequencies. *FLG* null-mutation carriers are prone to develop unspecific skin symptoms related to atopic and non-atopic skin disorders due to their defect of epidermal barrier function, which allows greater skin penetration of various hazards. Epidemiological studies indicate an association of *FLG* null-mutations with AEDS, whereas results regarding an association of *FLG* null-mutations with sensitization to common inhalant allergens and development of rhinitis and asthma are incoherent. A study conducted in Croatia found a low frequency of *FLG* null-mutations in general population (2.6%) and did not confirm *FLG* null-mutations as an etiological factor for atopy and atopic disease in the studied population.

Key words: eczema/dermatitis syndrome, rhinitis, asthma, gene-environment interaction

PRVI SLUČAJ OKULARNE TELAZIOZE U HRVATSKOJ

KRISTIAN SAMARDŽIĆ¹, MAJA TOMIĆ PARADŽIK^{2,5}, ŽELJKA JANJETOVIĆ¹,
TATJANA ŽIVIČNJAK³, ŽELJKA VUKOVIĆ ARAR¹, FRANJO MARTINKOVIĆ³, ŽELJKA SISER²
i MARICA MILETIĆ-MEDVED^{4,5}

¹Odjel za očne bolesti Opće bolnice „Dr Josip Benčević“, ²Služba za kliničku mikrobiologiju, ZZJZ Brodsko-posavske županije, Slavonski Brod, ³Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet, Zavod za parazitologiju i invazijske bolesti s klinikom, Laboratorij za parazitološku dijagnostiku, Zagreb, ⁴Služba za epidemiologiju, ZZJZ Brodsko-posavske županije i ⁵Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska

Prikazujemo slučaj okularne infekcije uzrokovane telazijom u 82-godišnjeg bolesnika. Infekcija pripada skupini zoonoza, a uzrokovana je parazitom (nematodom) iz porodice *Thelaziidae*. Opisane su dvije vrste telazija koje uzrokuju infekciju u ljudi: *Thelazia callipaeda* i *Thelazia californiensis*. Prenosi se sa životinja, najčešće psa, na čovjeka putem muha iz porodice *Drosophilidae*. Bolesnik se javlja u hitnu oftalmološku ambulantu zbog bolova i svrbeža u lijevom oku koji traju već nekoliko dana. Prigodom prvog pregleda ustanovljeno je jako crvenilo konjunktive i cilijarnog područja, te veliki kornealni apsces pozitivan na fluorescenski test bez vidljivih struktura u pozadini. Pregledom vanjskog konjunktivalnog kuta, pod vjeđom, uoči se pokretna, crvolika forma. Tijekom pregleda, uz lokalnu anesteziju tetrakainom, ukupno je odstranjeno sedam sitnih, mliječno bijelih crva različitih veličina i faze razvoja. Nakon kirurške ekstirpacije parazita, učini se mikrobiološka identifikacija i utvrdi dijagnoza telazioze.

Ključne riječi: okularna telazioza, zoonoza, *Thelazia callipaeda*

Adresa za dopisivanje: Kristian Samardžić, dr. med.
Odjel za očne bolesti
Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“
Andrije Štampara 42
35 000 Slavonski Brod, Hrvatska
E-pošta: kristiansamardzic@yahoo.com

UVOD

Telazioza je zoonoza koju uzrokuju nematodi iz roda *Thelazia* (*Spirurida*; *Thelaziidae*), paraziti konjunktivalne vrećice ili suznih kanala sisavaca i ptica. U prirodi je najčešće nalazimo kod pasa, mačaka, lisica i zečeva, no može se naći i u brojnim drugim životinjskim vrstama (preživači, jeleni, rakuni, vukovi) (1).

Dvije vrste iz roda (*Thelazia/Bosc*, 1819) opisane su kao uzročnici infekcije kod čovjeka: *T. callipaeda* i *T. californiensis*. Do danas je prijavljeno nešto manje od 300 slučajeva telazioze kod ljudi, i to uglavnom u zemljama jugoistočne Azije (1,2). Zbog raširenosti parazita na području Dalekog istoka, *T. callipaeda* se naziva i „orijentalni očni crv“ (3). Prvi slučajevi humane telazioze u Europi opisani su 2008. godine i to

na području Italije i Francuske, gdje su već prijavljivi slučajevi telazioze životinja (2). Klimatska područja na kojima su prijavljene infekcije s telazijama, variraju od tropskih (Indonezija), suptropskih (Japan) i umjerenih (bivši Sovjetski Savez). U Europskim zemljama infekcija ljudi opisana je na području sjeverozapadne Italije/jugoistočne Francuske i javlja se sezonski, obično u ljetnim mjesecima (2). Sezonsko javljanje telazioze na području Europe ovisi o prisutnosti vektora, voćnih muha iz porodice *Drosophilidae*, najčešće vrste *Phortica variegata*, a na području Kine *Amiota okadae* (1,4).

Rodovi *Phortica* i *Amiota* za ishranu obično koriste voće i biljni sok, ali pokazuju sklonost hranjenju očnim sekretom životinja i ljudi. Samo muške jedinke *P. variegata* dokazani su biološki vektori *T. callipaeda*

u prirodnim uvjetima, dok su u laboratorijskim uvjetima jednako zaražene muške i ženske jedinke (1,3). Istraživanja provedena u nekoliko europskih zemalja ukazuju na činjenicu da *Musca domestica* nije vektor *T. callipaeda* u prirodnim kao ni u eksperimentalnim uvjetima (3). Prijenos *T. callipaeda* nastaje kada se vektor *P. variegata* hrani suznom sekretom inficirane životinje ili čovjeka te ingestira larve prvog stupnja razvoja (L1) koje su položile oplođene ženke u konjunktivalnu vreću. Larve prvog stupnja penetriraju kroz stijenku crijeva muhe za nekoliko sati, ostaju u abdominalnoj vreći muhe oko dva dana te treći dan invadiraju masno tkivo ženke i testise mužjaka. U navedenim anatomske područjima rastu, dva puta se presvlače dok ne postignu treći larvalni (invazijski) stadij (L3) i to za 14-21 dan nakon ingestije. Larve trećeg stupnja (L3) migriraju iz tjelesne šupljine i pojavljuju se na labeli, dijelu usnog aparata muhe, te tijekom hranjenja budu inokulirane u područje lakrimalnog kanala domaćina. U domaćinu je larvama potrebno još oko 35 dana da se razviju odrasli mužjaci i ženke (3,4). Odrasli crv je mliječno bijele boje, ženske jedinke narastu do 20 mm a muške do 12 mm dužine. Adulti *T. callipaeda* imaju poprečno ispruganu kutikulu, usnu čahuru sa heksagonalnim usnim otvorom, šest jastučića (festoni), te dvije papile na usnom otvoru koje su prisutne samo kod mužjaka. Stražnji kraj ženke tup je zaobljen s nekoliko lateralnih papila na samom kraju tijela, a vulva je položena u području jednjačko-crijevnog spoja. Ženke su larviparne te obično imaju embrionirana jajšća u proksimalnom dijelu, a larve u distalnom dijelu uterusa. Mužjacima stražnji kraj završava tup s brojnim prekloakalnim papilama, od kojih je jedna neparna i smještena na prednjem dijelu analnog otvora, dok su tri do četiri para papila smještena postkloakalno. Vrste telazija razlikujemo i prema broju preokloakalnih i postkloakalnih papila kod mužjaka. Spikuli su obično nejednaki unutar vrste te nisu pogodni za determinaciju vrste. Položaj vaginalnog otvora i broj poprečnih kutikularnih brazdi također omogućuje razlikovanje između vrsta (1,3,5).

Humana telazioza najčešće se prijavljuje u siromašnim, poljoprivrednim krajevima, gdje uz prisutnost biološkog vektora postoji bliski kontakt čovjeka i domaćih životinja kao i veliki broj divljih rezervoara u prirodi. Psi i mačke su najčešći izvor infekcije za čovjeka koja se najčešće javlja kao jednostrana očna infekcija, češća kod djece mlađe od 6 godina i staraca (6,7). Klinička slika infekcije vrlo je slična bakterijskom i/ili alergijskom konjunktivitisu, pa je treba diferencijalno dijagnostički uzeti u obzir prigodom pregleda. Otjecanje kapaka, crvenilo konjunktive, jako suženje i pojačana sekrecija, svrbež i preosjetljivost na svjetlo nastaju do 1 tjedan nakon infekcije. Prilikom prvog kontakta s parazitom, upalna reakcija oka nastaje za 3-5 sati, a jačina ovisi o broju inokuliranih invazijskih

ličinki, mjestu infekcije na oku te odgovoru domaćina na infekciju (7,8). Kod pojedinih bolesnika javljaju se skotomi, slabljenje vida s primjećivanjem plutajućih formacija u prednjoj očnoj komori, smanjenje vidnog polja ili čak potpuni gubitak vida. Opisane su i folikularne, ulceracijske, točkaste promjene na rožnici, paraliza mišića oka i ektropija (9,10). Prisutnost telazija kod djece izaziva trljanje očiju, što u konačnici može dovesti do ozbiljnih sekundarnih bakterijskih infekcija. Smještaj parazita u prednjoj očnoj komori, staklovini ili mrežnici dovodi do stvaranja fibroznog tkiva što u konačnici može dovesti do stvaranja crnih pjega u vidnom polju, kongestije oka te gnojne eksudacije iz prednje očne komore (11). Postavljanje dijagnoze može biti problematično kod malog broja ličinki (L3 i L4), jer kao što je navedeno, klinička slika imitira kliničku sliku alergijskog ili bakterijskog konjunktivitisa. Definitivna dijagnoza postavlja se pronalaskom crva u konjunktivalnoj vreći, a pregledom suznih kanalića mogu se otkriti larve prvog stadija (2).

Liječenje se provodi kirurškom ekscizijom parazita u lokalnoj anesteziji. Nakon odstranjenja crva, klinički znakovi infekcije uključivo i sekundarne komplikacije, izuzetno brzo nestaju te nema potrebe za uključivanjem antihelmintika u liječenje. U terapiji sekundarnih infekcija mogu se primijeniti i lokalni antibiotici i kortikosteroidi (7,10,12).

PRIKAZ BOLESNIKA

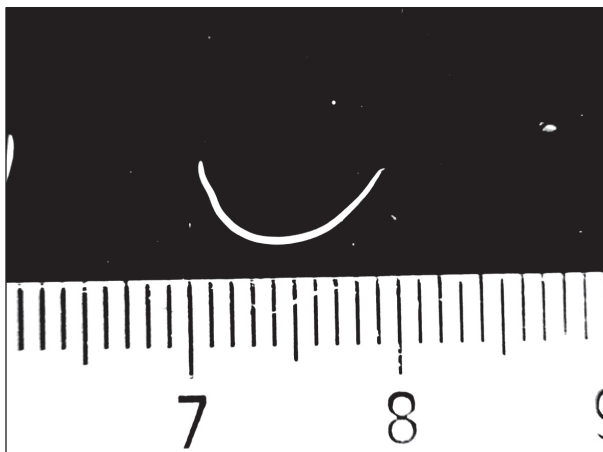
Bolesnik u dobi od 82 godine javlja se u hitnu oftalmološku ambulantu zbog bolova i svrbeža u lijevom oku koji traju unazad nekoliko dana. Lijevo oko je bez funkcije vida zbog ablacije retine prije 3 godine, a na desnom oku ima pseudofakiju, glaukom i senilnu makularnu degeneraciju suhog tipa. Najbolja korigirana vidna oštrina desnog oka na Snellenovim optotipima



Sl. 1. Fotografija oka bolesnika s telazijom (snimljeno na Odjelu za očne bolesti OB „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod)

je 0,1, dok je na lijevom oku potpuno slijep, bez osjeta svjetla. Intraokularni tlak desnog oka je 16 mm Hg, a lijevo digitalno, normalan. Na bio mikroskopskom pregledu, desno oko je urednog pseudofakičnog izgleda, dok je na lijevom oku izražena konjunktivalna i cilijarna injekcija s velikim kornealnim apscesom koji je pozitivan na fluorescenski test. Dublje strukture se ne vizualiziraju jasno (sl. 1).

Tijekom pregleda na biomikroskopu primijeti se crvolika tvorba u lateralnom kantsu. Nakon topikalne aplikacije tetrakaina, crv se izvadi pomoću pincete te se dugotrajnim i detaljnim pregledom utvrdi prisutnost još šest crva veličine od 10 do 15 mm (sl. 2.).



Sl. 2. *T. collipaeda* odstranjena iz oka bolesnika (Olympus BX41) (snimljeno u Laboratoriju za parazitološku dijagnostiku Zavoda za parazitologiju i invazijske bolesti s klinikom Veterinarskog fakulteta u Zagrebu)

Heteroanamnestički dobije se podatak da bolesnik živi u seoskom domaćinstvu i puno vremena provodi sa svojim psom. Nakon odstranjenja crva, uzme se obrisak spojnice te se zajedno s izoliranim crvima pošalje u mikrobiološki laboratorij. Bolesnik se hospitalizira i u terapiju mu se uvedu lokalni i sistemski antibiotici kao i protuupalni lijekovi. Ultrazvučni pregled lijevog oka prikaže staru ablaciju retine bez znakova širenja upalnog procesa na stražnji očni segment. Osnovne laboratorijske pretrage su u granicama normale. U obrisku spojnice porastao je *Staphylococcus aureus*, a crvi su pod radnom dijagnozom „filarije“ iz lokalnog, kliničkog mikrobiološkog laboratorija poslani na identifikaciju u Zavod za parazitologiju i invazijske bolesti s klinikom Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, gdje su izolirani crvi pod svjetlosnim mikroskopom (Olympus, BX 41), identificirani kao adultni i slobodni larvalni (L1) stadiji *Thelazia* sp. (*T. callipaeda*) (sl. 3).

Tijekom petnaest dana hospitalizacije i liječenja dolazi do poboljšanja lokalnog statusa s ostatnom blagom konjunktivalnom hiperemijom i parcijalnom epiteli-



Sl. 3. Prednji kraj ženke *Thelazia* sp. i slobodna ličinka prvoga stupnja (L1) x 100 (Olympus BX41) (snimljeno u Laboratoriju za parazitološku dijagnostiku Zavoda za parazitologiju i invazijske bolesti s klinikom Veterinarskog fakulteta u Zagrebu)

zacijom rožničnog defekta. Bolesnik se osjeća bolje, nema više bolova niti svrbeža lijevog oka te se otpušta kući. Na kontroli prije otpusta kao ni na ponovljenoj kontroli 15 dana nakon otpusta, telazije nisu nađene.

RASPRAVA

Vektorima prenosivi nematodi uzrokuju različite bolesti ljudi i životinja, koje su najčešće proširene u nerazvijenim, siromašnim, ruralnim zemljama i zemljama u razvoju. Među raznim vrstama nematoda telazije za sada nemaju veliko značenje u infekcijama ljudi zapadnih europskih zemalja ili u Sjevernoj Americi, jer su infekcije uzrokovane tim parazitom na navedenim područjima vrlo rijetke. Najveći broj infekcija uzrokovanih s telazijama potječu iz zemalja Dalekog istoka i to najčešće iz Kine, zemalja nekadašnjeg Sovjetskog saveza, Japana i Koreje (1, 13).

T. callipaeda je endemski prisutna u siromašnim područjima Azije, pogotovo u Kini gdje se učestalo pojavljuje kao uzročnik infekcije kod ljudi sa simptomima koji variraju od blagih do vrlo teških oblika i najčešće zahvaća starce i djecu mlađu od 6 godina (3, 10). Infekcije s *T. californiensis* opisane su samo u Sjevernoj Americi, najčešće u Kaliforniji ali i na području planina Sierra Nevade, Novog Meksika Arizone i Oregon (1,14).

Glavni rezervoari su domaće i divlje životinje, a istraživanje u Koreji pokazalo je da su uzgajivačnice vojnih pasa, kao i pasa kućnih ljubimaca, česti rezervoar parazita (12,15,16). Eksperimentalno unesene odrasle ženke *T. callipaeda* pokazale su sposobnost prilagodbe na pse, mačke, majmune, ali ne i na koze i ovce, najvjero-

jatnije radi različite osjetljivosti domaćina (17). Široka rasprostranjenost parazita na različitim klimatskim područjima ukazuje na sposobnost njegove adaptacije, međutim, za veću učestalost infekcija potreban je istodobno i planinski okoliš te zaraženost pasa i divljih životinja uz prisutnost vektora (2,3,15). Telazioza pasa prijavljena je u Francuskoj, Njemačkoj i južnoj Švicarskoj (Ticino). Na području Ticina 5,6 % lisica ustrijeljenih tijekom zimske sezone lova 2005/06 bilo je zaraženo telazijama, a inficirane životinje nosile su od 1 do 23 očna crva (6,14).

Najčešći simptom infekcije kod životinja je konjunktivitis i epifora, dok je keratitis prisutan samo kod manjeg broja. Mlađi psi i manje pasmine pasa značajno su manje zaraženi od velikih pasmina, starijih od 3 godine. Telazije su pronađene i kod vukova, risova, divljih mačaka, kojota, smeđih medvjeda, jelena i smeđih zečeva. *T. callipaeda* i *T. californiensis* imaju najširi spektar krajnjih nositelja, dok *T. lacrymalis* inficira samo konje, a *T. rhodesi* i *T. gulosa* inficiraju samo stoku (1, 17).

Prvi opisani slučaj humane telazioze potječe iz Kine (1917. god), a do danas je prijavljeno 157 slučajeva infekcije u raznim azijskim zemljama te 100 samo u Japanu, u pokrajini Kyushu. U Europi su 2008. godine opisani autohtoni slučajevi humane telazioze na području sjeverozapadne Italije/jugoistočne Francuske tijekom ljetnog razdoblja (lipanj – kolovoz), kod 4 pacijenta muškog spola. Europski pacijenti, kao i azijski, dolaze iz ruralnih područja na kojima postoji raširenost telazija kod pasa, mačaka i lisica, s kliničkom slikom eksudativnog konjunktivitisa, suzenja i osjećaja stranog tijela u oku nekoliko dana prije pregleda (2,3,13).

U Hrvatskoj su do danas opisana samo dva slučaja telazioze kod pasa, u prosincu 2013. i u siječnju 2014. godine i to kod dva psa s područja Slavonije (Našice i Slavonski Brod) (16). Visoka prevalencija telazioze (27,71 %) kod lisica utvrđena je u jedinki sa područja Bosne i Hercegovine što upućuje na nedavno širenje infekcije među lokalnim, divljim životinjama. Lisice su najprikladniji domaćin zahvaljujući svojim navikama koje omogućuju jednostavan kontakt s vektorom. Sezonska (ljetno /jesen) i dnevna (sumrak/zora) aktivnost lisica podudara se s dnevnim ciklusom *P. variiegata* koje su obično najaktivnije tijekom ranih jutarnjih sati i tijekom sumraka (17).

Osnovni terapijski zahvat kod inficiranih pasa je uklanjanje nematoda, koje se, ako su u većem broju, moraju odstraniti pod totalnom anestezijom, izvrtanjem trećeg kapka. Sistemska primjena makrocikličkih laktona (moksidektin, ivermektin i mibelmicin oksim) oralno ili kao *spot on* pripravak učinkovita su terapija

čije je ponavljanje svaka 3 tjedna dobra profilaksa telazioze kod prirodno izloženih pasa (17,18).

Molekularnim istraživanjem i genskim sekvencioniranjem, utvrđeno je da jedini haplotip koji cirkulira između ljudi i životinja u Europi je haplotip 1 (19).

Svi europski bolesnici prijavljeni su tijekom ljetnih mjeseci kada su aktivni biološki vektori ovog crva. Takvo sezonsko pojavljivanje može otežati dijagnostiku konjunktivitisa jer su proljeće i ljetno sezonski povezani s alergijskim bolestima oka. Važno je imati na umu ovog uzročnika infekcije oka pogotovo kada je izazvana larvalnim stadijima koje je teško uočiti i identificirati. Klinička dijagnoza može biti otežana i zbog nespecifičnih znakova upalnog odgovora koji mogu izgledati kao alergijski konjunktivitis. Nepravodobna dijagnoza i neadekvatna terapija produžuju bolest osjetljive populacije (djeca, starci) i komplikacije bolesti (2,3,18).

Pojava ovog parazita kod hrvatskog bolesnika ukazuje na potrebu uključivanja ovog patogena u diferencijalnu dijagnostiku bakterijskog ili alergijskog konjunktivitisa. Pronalazak odraslih ženki s razvijenim larvama prvog stupnja (L1) ukazuje na to da su ljudi kompetentni domaćini za razvoj *T. callipaeda* u područjima gdje se telazija endemski pojavljuje u životinja. Ljudi su obično slučajni domaćini u kojima se invazijska ličinka (L3) razvije do adulta, ali bez epidemiološkog značenja, jer nematodi u pravilu budu odstranjeni iz oka čime se prekida razvojni ciklus (4,18).

Budući da je telazioza široko rasprostranjena u životinjskom svijetu, potrebna je kontrola njenog širenja unutar populacije domaćih životinja koje u konačnici postaju izvor infekcije za ljude.

L I T E R A T U R A

1. Anderson RC. Nematode parasites of vertebrates: their development and transmission (2nd ed). Guilford (UK): CABI Publishing. 2000; 404-5.
2. Otranto D, Dutto M. Human Thelaziasis in Europe. Emerg Inf Dis 2008; 14: 647 -9.
3. Otranto D, Traversa D. Thelazia eyeworm: an original endo and ecto-parasitic nematode. Trends parasitol 2005; 21: 1-4. (10.1016/j.pt.2004.10.008 (PubMed))
4. Otranto D, Liu RP, Buono V, Traversa D, Giangaspero A. Biology of Thelazia callipaeda (Spirurida, Thelaziidae) eyeworms in naturally infected definitive host. Parasitology 2004; 129: 627-33.
5. Otranto D., Cantacessi C., Testini G., Lia LP. Phortica variegata is an intermediate host of Thelazia callipaeda under na-

tural conditions: evidence for pathogen transmission by a male arthropod vector. *Int J Parasitol* 2006; 36: 1167-73.

6. Magnis J, Naucke TJ, Mathis A, Deplazes P, Schnyder M. Local transmission of the eye worm *Thelazia callipaeda* in southern Germany. *Parasitol Res* 2010; 106: 715-17.

7. Zakir R, Zhong-Xia ZP, Chiodini P, Canning CR. Intra-ocular infestation with worm *Thelazia callipaeda*. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 1994-5.

8. Wang ZK, Du JS, Yang ZX. The epidemiologic determinants and mechanism of transmission of thelaziosis in China. *Chinese J Zoonoses* 1998; 4: 30-2.

9. Ohira A. Five cases of thelaziosis. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 441.

10. Jiang ZK, Xu LQ, Yu LQ. Human thelaziosis in China. *Chinese J Parasitic Dis Control* 1991; 4: 48-51.

11. Shen J, Gasser RB, Chu D i sur. Human thelaziosis; a neglected parasitic disease of the eye. *J Parasitol* 2006; 92: 872-5.

12. Seo M, Yu JR, Park HY, Huh S, Kim SK, Hong ST. Endozooticity of the dogs, the reservoir host of *Thelazia callipaeda* in Korea. *Korean J Parasitol* 2002; 40: 101-3.

13. Faust EC. Studies on *Thelazia callipaeda* Raillet and Henry, 1910. *J Parasitol* 1928; 15: 75-86.

14. Naem S. *Thelazia* species and conjunctivitis. U: Pelkan Z, ed. *Conjunctivitis – A Complex and Multifaceted Disorder*. 2011, ISBN 978-953-307-750-5, InTech, Available on: <http://www.intechopen.com/books/conjunctivitis-a-complex-and-multifaceted-disorder/thelazia-species-and-conjunctivitis>.

15. Wang KC, Wang ZX, Shen JL. Canine infection with *Thelazia callipaeda* and human thelaziosis. *J Trop Dis Parasitol* 1999; 28: 216-18.

16. Hodžić A, Latrofa MS, Annoscia G i sur. The spread of zoonotic *Thelazia callipaeda* in the balkan area. *Parasites and vectors* 2014; 7: 352.

17. Fedriani JM, Palomares F, Delibes M. Niche relations among three sympatric Mediterranean carnivores. *Oecologia* 1999; 121: 138-48.

18. Fuentes I, Montes I, Saugar JM, Latrofa S, Garate T, Otranto D. Thelaziosis in humans, a Zoonotic Infection, Spain 2011. *Emerg Infect Dis* 2011; 18: 2073-75.

19. Otranto D, Testini G, De Luca F, Hu M, Shamsi S, Gasser RB. Analysis of genetic variability within *Thelazia callipaeda* (Nematoda: Thelazoidea) from Europe and Asia by sequencing and mutation scanning of mitochondrial cytochrome c oxidase subunit 1 gene. *Mol Cell Probes* 2005; 19: 306-13.

SUMMARY

THE FIRST CASE OF OCULAR THELAZIASIS IN CROATIA

K. SAMARDŽIĆ¹, M. TOMIĆ PARADŽIK^{2,5}, Ž. JANJETOVIĆ¹, T. ŽIVIČNJAK³, Ž. VUKOVIĆ ARAR¹,
F. MARTINKOVIĆ³, Ž. SISER² and M. MILETIĆ-MEDVED^{4,5}

¹Dr Josip Benčević General Hospital, Department of Ophthalmology, ²Institute of Public Health, Brod-Posavina County, Department of Clinical Microbiology, Slavonski Brod, ³University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Parasitology and Parasitic Diseases, Zagreb and ⁴Institute of Public Health, Brod-Posavina County, Department of Epidemiology and ⁵University of Osijek, School of Medicine, Osijek, Croatia

The first case of ocular thelaziasis in a human male patient in Croatia is presented. Thelaziasis is a zoonosis caused by nematodes of the genus *Thelazia*, parasites of the conjunctival bags or tear ducts of mammals and birds. Two types of the genus *Thelazia* (*T.*) have been described as causes of infection in humans, *T. callipaeda* and *T. californiensis*. To date, less than 300 thelaziasis cases in humans have been reported. This zoonosis is very rare in humans in European countries, with a high incidence in Asian countries, especially in China, Thailand and Japan. Because of the high prevalence of the parasites in the Far East, *T. callipaeda* is called 'Oriental eye worm'. The first case of thelaziasis in Europe was described in 2008 in Italy and France, where cases in animals had already been reported. Seasonal occurrence of thelaziasis in Europe depends on the presence of the vector, fruit flies of *Drosophilidae* family, *Phortica variegata* as the most common type. Adult worm is milky white, females grow to 20 mm and males up to 12 mm. Dogs and cats are the most common sources of infection for humans, which occurs as unilateral ocular infection. The clinical picture of infection is similar to bacterial and allergic conjunctivitis with tearing and foreign body sensation. After removal of worms, clinical signs quickly disappear and there is no need for anthelmintic treatment. In the treatment of secondary infections, local antibiotics and corticosteroids can be applied.

The 82-year-old male patient presented to outpatient ophthalmology clinic for occasional sensation of pain, itching, redness and tearing in his left eye during the last few days. His left eye was blind due to previous retinal detachment and had severe conjunctival and ciliary infection with large corneal abscess. Worm-like movement in the lateral canthus was observed. After topical anesthesia, seven worms were removed. Upon surgical extirpation of the parasite, the diagnosis of thelaziasis was verified by microbiological identification. Only two cases of *Thelazia* in dogs were reported in Croatia, in December 2013 and January 2014. It is important to bear in mind this cause of eye infections, especially when caused by larval stages that are difficult to identify. Untimely diagnosis and inadequate treatment lead to extended illness and complications. The appearance of this parasite in Croatian patients suggests the need for inclusion of the pathogen in the differential diagnosis of bacterial or allergic conjunctivitis.

Key words: ocular thelaziasis, zoonoses, *Thelazia callipaeda*

ZNAČAJKE DIJABETIČNOG MAKULARNOG EDEMA MJERENOG OPTIČKOM KOHERENTNOM TOMOGRAFIJOM

ANITA MATAS i MILAN IVANIŠEVIĆ

Klinički bolnički centar Split, Klinika za očne bolesti, Split, Hrvatska

Cilj rada je mjerenje zadebljanja makule kod dijabetičnih bolesnika tip 2 s neproliferativnom dijabetičnom retinopatijom i klinički signifikantnim makularnim edemom temeljem optičke koherentne tomografije (OCT) i morfološki prikaz karakteristika dijabetičnog makularnog edema. Prospektivna studija provedena je u Klinici za očne bolesti KBC-A Split. Uključeno je 40 bolesnika u dobi od 40 do 83 godine, svi s tipom 2 šećerne bolesti. Svim pacijentima je OCT pretragom slikano makularno područje, izmjereno središnje zadebljanje makule, volumen i prosječno zadebljanje makularnog područja. Prosječno izmjereno središnje zadebljanje makule iznosilo je 509,1 μm , prosječan volumen makularnog područja 13,1 mm^3 , a prosječno zadebljanje makularnog područja 365,1 μm . Dijabetični makularni edem podijeljen je na difuzni, fokalni, cistoidni te povezan sa seroznom makularnom ablacijom i makularnom trakcijom. Najčešći je difuzni dijabetični makularni edem, prisutan u 22 pacijenta (55 %), zatim slijedi fokalni u 8 (20 %), cistoidni u 4 (10 %), trakcijski u 4 (10 %) i najrjeđi morfološki oblik - serozna makularna ablacija kod 2 pacijenta (5 %). OCT je zlatni standard za dijagnostiku dijabetičnog makularnog edema. To je važna dijagnostička metoda visoke rezolucije za pregled anatomskih struktura makularnog područja i vitreoretinalne površine.

Ključne riječi: optička koherentna tomografija, dijabetični makularni edem, dijabetična retinopatija

Adresa za dopisivanje: Anita Matas, dr. med.
Spinčićeva 1
21 000 Split, Hrvatska
E-pošta: anita.matas@gmail.com

UVOD

Dijabetični makularni edem (DME) je najčešći uzrok sljepoće bolesnika s dijabetičnom retinopatijom. Smatra se da DME pogađa 7 % dijabetičnih bolesnika (1). Prevalencija dijabetičnog makularnog edema se povećava s trajanjem šećerne bolesti tako da kod trajanja šećerne bolesti više od 20 godina DME se pojavljuje u 29 % kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 1 odnosno 28 % kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 (2,3). Udio pacijenata s dijabetičnim makularnim edemom povećava se i s napredovanjem dijabetične retinopatije: kod blage neproliferativne dijabetične retinopatije nalazimo ga u 3 % pacijenata, 38 % pacijenata kod umjerene do teške neproliferativne dijabetične retinopatije, a kod proliferativne dijabetične retinopatije povećava se na 71 %. Pacijenti kojima je dijagnosticiran dijabetes u starijoj dobi češće razviju dijabetični makularni edem: 50 % kod starijih dijabetičara u odnosu na 20 % kod mlađih dijabetičara (4,5).

Simptomatski dijabetični makularni edem očituje se

padom vidne oštine, metamorfopsijom i poremećajem kolornog vida.

Dijabetični makularni edem je zadebljanje makule zbog nakupljanja tekućine i lipoproteina uzrokovano propuštanjem krvnih žila s posljedičnim padom vida.

Dijagnoza se uspostavlja klinički pregledom fundusa direktno oftalmoskopom ili uz pomoć indirektnog leće i biomiskoskopa, fluoresceinskom angiografijom (FA) i optičkom koherentnom tomografijom (OCT). Patološke promjene na OCT-u dobro koreliraju s promjenama na fluoresceinskoj angiografiji (6,7).

Patofiziološki, zbog hiperglikemije nastaje hipoksija zbog čega se razvija oštećenje kapilara i nastajanje mikroaneurizama. Zbog povećane vaskularne propusnosti nastaju edem i krvarenja nakon čijeg povlačenja zaostaju tvrdi lipidni eksudati. Faktor rasta vaskularnog endotela (VEGF) pritom igra ključnu ulogu u stvaranju abnormalnih krvnih žila koje su tanjih stijenki pa time sklone povećanoj propusnosti i krvarenju (8).

OCT se temelji na optičkoj reflektivnosti i tako proizvodi presjek i trodimenzionalnu sliku središnje mrežnice prikazujući njenu debljinu i strukturu (9). OCT omogućuje detekciju, kvantificiranje i klasifikaciju dijabetičnog makularnog edema.

Dijabetični makularni edem se može podijeliti u fokalni, difuzni i cistoidni (10). Fokalni ili difuzni edem prvo se pojavljuje kao smanjenje reflektivnosti tkiva i povećanje debljine mrežnice, a tek kasnije mrežnica ima „spužvast“ izgled (11).

Glavne OCT značajke dijabetičnog makularnog edema su povećanje debljine makule, smanjenje intraretinalne reflektivnosti, nepravilnost slojevite strukture i zaravnanje foveolarne depresije. Ako se nastavi edem, mogu se pojaviti cistoidne šupljine. Mogu biti prisutni i tvrdi eksudati koji se prikazuju kao hiperreflektivne nodularne lezije najčešće u vanjskom plexiformnom sloju mrežnice. U obzir se uzimaju parametri poput debljine mrežnice, volumen i morfološke karakteristike edema te prisutnost vitrealne trakcije (12).

Cilj rada je mjerenje zadebljanja makule kod dijabetičnih bolesnika tipa 2 s neproliferativnom dijabetičnom retinopatijom i klinički značajnim makularnim edemom temeljem optičke koherentne tomografije (OCT) i morfološki prikaz karakteristika dijabetičnog makularnog edema.

ISPITANICI I METODE

Prospektivna studija provedena je u Klinici za očne bolesti Kliničkog bolničkog centra Split. Uključeno je 40 bolesnika u dobi od 40 do 83 godine (prosječno 62,5 g.), svi s tipom 2 šećerne bolesti, neproliferativnom dijabetičnom retinopatijom i klinički značajnim makularnim edemom. U kontrolnu skupinu uključen je 21 zdrav ispitanik u dobi od 23 do 77 godina (prosječno 58,9 g.). Svim pacijentima je OCT-om izmjereno središnje zadebljanje makule (CST), volumen makularnog područja (CV) i prosječno zadebljanje makularnog područja (CAT). Kriteriji uključivanja pacijenata u studiju bili su: prisutnost klinički značajnog makularnog edema i potvrda OCT pretragom (Cirrus HD-OCT 5000, Zeiss). OCT skenovi loše kvalitete signala bili su isključeni iz studije, bilo zbog zamućenja optičkih medija, pretjeranog treptanja ili pokreta očiju. Ostali kriteriji isključenja su edem makule druge etiologije. Svi OCT skenovi učinjeni su kroz proširenu zjenicu od iskusnog oftalmologa.

REZULTATI

Kod dijabetičnih bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, neproliferativnom dijabetičnom retinopatijom i klinički značajnim makularnim edemom prosječno izmjereno središnje zadebljanje makule iznosi 509,1 μm , prosječan volumen makularnog područja 13,1 mm^3 i prosječno zadebljanje makularnog područja 365,1 μm (tablica 1).

Tablica 1.

OCT vrijednosti kod pacijenata s tipom 2 šećerne bolesti

	Dob (god.)	CST (μm)	CV (mm^3)	CAT (μm)
Prosječno	65,2	509,1	13,1	365,1
Maks.	83	1495	32,6	906
Min.	40	240	9,2	255

Kod zdravih ispitanika središnje zadebljanje makule prosječno je 254,8 μm , volumen makularnog područja 10,2 mm^3 i prosječno zadebljanje makularnog područja 282 μm (tablica 2).

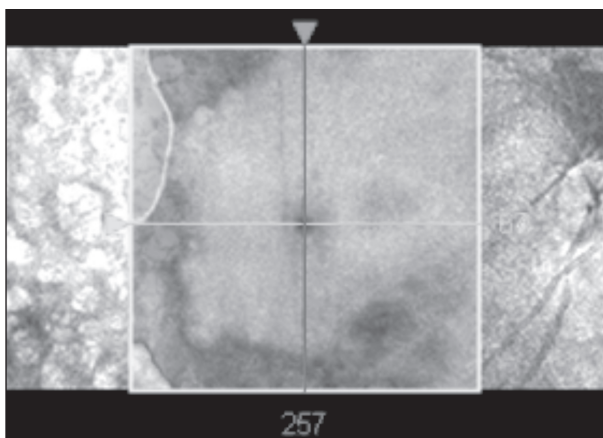
Tablica 2.

OCT vrijednosti zdravih ispitanika

	Dob (god.)	CST (μm)	CV (mm^3)	CAT (μm)
Prosječno	58,9	254,8	10,2	282
Maks.	77	290	10,4	289
Min.	23	238	9,7	269

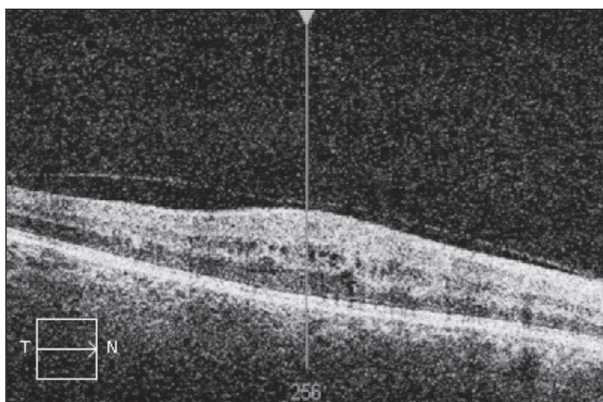
Maksimalno izmjereno središnje zadebljanje makule kod pacijenata s tipom 2 šećerne bolesti, neproliferativnom dijabetičnom retinopatijom i klinički značajnim makularnim edemom iznosi 1495 μm , volumen makularnog područja 32,6 mm^3 , a maksimalno prosječno zadebljanje makularnog područja 906 μm . Središnje zadebljanje makule iznad 1000 μm izmjereno je kod jednog pacijenta.

Kod OCT skenova promatrala se i morfologija dijabetičnog makularnog edema. Kod fokalnog edema OCT skenovi detektiraju područja hiporeflektivne retine. Radi se o ograničenom području propuštanja iz mikroaneurizama često udruženo s tvrdim lipidnim eksudatima. Korištenjem OCT-a za razlikovanje edema kao fokalni ili difuzni potječe iz dva različita stajališta - retinalne mape i presjeka mrežnice. Kod fokalnog edema u retinalnoj mapi vide se izolirani otoci crvene boje okruženi većim područjima plavo-zelene boje, ali to je teško kvantificirati (13) (sl. 1).



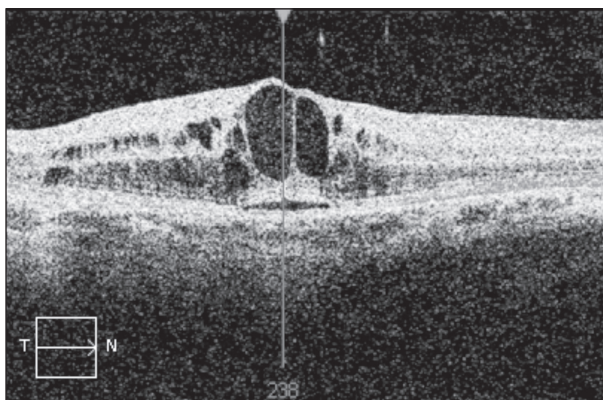
Sl. 1. Retinalna mapa kod fokalnog dijabetičnog makularnog edema

Kod difuznog ili "spužvastog" edema prisutno je rasprostranjeno područje propuštanja iz dilatiranih kapilara (sl. 2).



Sl. 2. Difuzni dijabetični makularni edem

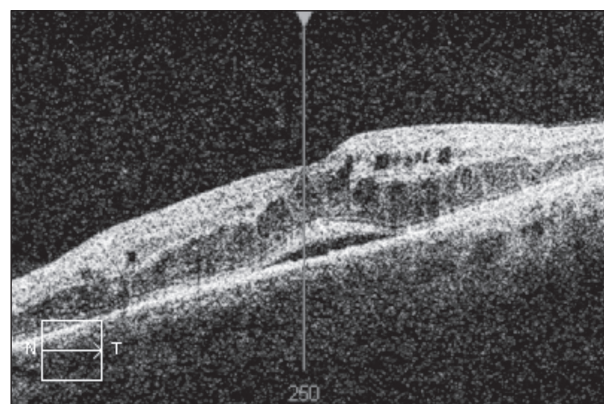
Retina postaje zadebljana i manje reflektivna s brojnim malim nepravilnim šupljinama nalik spužvi. Ako edem traje duže, dolazi do nekroze Müllerovih stanica i susjednih neurona i formiranja cistoidnih prostora (14). Kod cistoidnog edema makule intraretinalno su prisutna okrugla ili ovalna cistoidna područja niske



Sl. 3. Cistoidni dijabetični makularni edem

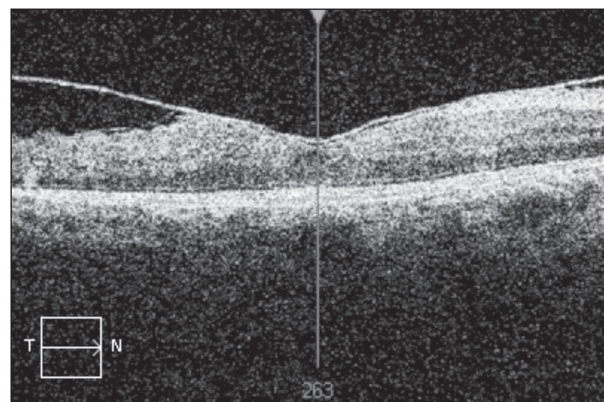
refleksije, koja su obično odvojena visoko reflektirajućim pregradama (15). Cistoidne šupljine često počinju u vanjskom mrežastom sloju. Kako cistoidna makulopatija progredira, zidovi pseudocista nestaju, formiraju se veći konfluirajući prostori koji mogu zahvaćati čitavu debljinu mrežnice (sl. 3).

Dijabetični makularni edem može biti uzrokovan i nakupljanjem serozne tekućine između neurosenzorne retine i retinalnog pigmentnog epitela (RPE) (16). Serozna ablacija makule često se ne može vidjeti kliničkim pregledom fundusa ni fluoresceinskom angiografijom, ali se jasno prikazuje na OCT-u (sl. 4).



Sl. 4. Serozna makularna ablacija s popratnim makularnim edemom

Makularna trakcija može imati bitnu ulogu u razvoju dijabetičnog makularnog edema bilo da je inducirana parcijalnim odignućem stražnje hijaloidne membrane ili epiretinalnom membranom (16) (sl. 5).



Sl. 5. Makularna trakcija

Najčešći je difuzni dijabetični makularni edem, prisutan u 22 pacijenta (55 %), zatim slijedi fokalni u 8 pacijenata (20 %), cistoidni u 4 pacijenta (10 %), trakcijski u 4 (10 %) i najrjeđi morfološki oblik serozna makularna ablacija u 2 pacijenta (5 %) i to u kombinaciji s trakcijskim i difuznim makularnim edemom.

RASPRAVA

OCT je brza, neinvazivna metoda, omogućuje prikaz mrežnice visoke rezolucije. Pretraga se može ponavljati i omogućuje praćenje tijeka bolesti. Kod dijabetičnog makularnog edema OCT pretraga daje objektivni prikaz, procjenu debljine makule te ukazuje na prisutnost vitreomakularne trakcije. Središnje zadebljanje makule je dva puta veće kod dijabetičnih bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, neproliferativnom dijabetičnom retinopatijom i klinički signifikantnim makularnim edemom u odnosu na zdrave ispitanike. Goebel i sur. su proveli istraživanje kod 136 dijabetičnih bolesnika i također su dokazali da je središnje zadebljanje makule dva puta veće kod dijabetičnih bolesnika u odnosu na zdrave (17).

OCT omogućuje i morfološku analizu dijabetičnog makularnog edema. Prema morfologiji dijabetični makularni edem smo podijelili na difuzni, fokalni, cistoidni, trakcijski i seroznu makularnu ablaciju udruženu s edemom makule (18). Najčešći morfološki oblik dijabetičnog makularnog edema je difuzni makularni edem. Kim i sur. su također proučavali morfološke značajke dijabetičnog makularnog edema te dokazali da je u najvećem postotku prisutan difuzni dijabetični makularni edem (13).

Veliki udio pacijenata ima jedinstven morfološki oblik dijabetičnog makularnog edema na OCT slici, ali moguće su kombinacije dvaju morfoloških oblika dijabetičnog makularnog edema u istog pacijenta. Tako su kod dva pacijenta otkrivene kombinacije difuznog odnosno cistoidnog makularnog edema sa seroznom makularnom ablacijom.

OCT daje objektivni prikaz, definira debljinu makule, prikazuje volumen makularnog edema, ukazuje na prisutnost vitreomakularne trakcije. Neinvazivna je pretraga i može se ponavljati. S druge strane, fluoresceinska angiografija daje kvalitativni prikaz, prikazuje mjesta propuštanja i mikroaneurizme, daje procjenu ishemičnih područja. Za razliku od OCT-a, prikazuje šire područje mrežnice. Nedostatak fluorescencijske angiografije je invazivnost pretrage i moguća alergijska reakcija na kontrastno sredstvo.

ZAKLJUČAK

OCT je zlatni standard za dijagnostiku dijabetičnog makularnog edema. Važna je dijagnostička metoda visoke rezolucije koja daje točan pregled anatomskih struktura makularnog područja i vitreoretinalne površine. Nađeno je da je kod dijabetičnih bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, neproliferativnom dijabetičnom

retinopatijom i klinički signifikantnim makularnim edemom prosječni CST dva puta veći nego kod zdravih ispitanika, a maksimalni CST iznosio je 1495 μ m.

LITERATURA

1. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Current diabetes reports* 2012; 12: 346-54. Epub 2012/05/16.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91: 1464-74. Epub 1984/12/01.
3. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond)* 2004; 18: 963-83. Epub 2004/07/03.
4. Lang GE. Optical coherence tomography findings in diabetic retinopathy. *Developments in Ophthalmology* 2007; 39: 31-47. Epub 2007/01/25.
5. Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986; 93: 989-97. Epub 1986/07/01.
6. Yeung L, Lima VC, Garcia P, Landa G, Rosen RB. Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and fluorescein angiography patterns in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116: 1158-67. Epub 2009/04/28.
7. Mookiah MR, Acharya UR, Fujita H i sur. Application of different imaging modalities for diagnosis of Diabetic Macular Edema: A review. *Computers in Biology and Medicine* 2015; 66: 295-315. Epub 2015/10/11.
8. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Survey of Ophthalmology* 2009; 54: 1-32. Epub 2009/01/28.
9. Virgili G, Menchini F, Murro V, Peluso E, Rosa F, Casazza G. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(7):CD008081. Epub 2011/07/08.
10. Yang CS, Cheng CY, Lee FL, Hsu WM, Liu JH. Quantitative assessment of retinal thickness in diabetic patients with and without clinically significant macular edema using optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79: 266-70. Epub 2001/06/13.
11. Trichonas G, Kaiser PK. Optical coherence tomography imaging of macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2014; 98 Suppl 2: ii24-9. Epub 2014/06/18.
12. Panozzo G, Parolini B, Gusson E i sur. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Seminars in Ophthalmology* 2004; 19: 13-20. Epub 2005/01/22.
13. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 405-12. Epub 2006/08/29.

14. Sikorski BL, Malukiewicz G, Stafiej J, Lesiewska-Junk H, Raczynska D. The diagnostic function of OCT in diabetic maculopathy. *Mediators of Inflammation* 2013; 2013: 434-560. Epub 2013/12/27.
15. Baskin DE. Optical coherence tomography in diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21: 172-7. Epub 2010/03/13.
16. Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, Bressler SB, Scott IU. Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol*. 2008; 146: 649-55, 55 e1-6. Epub 2008/09/09.
17. Goebel W, Kretschmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). *Retina* 2002; 22: 759-67. Epub 2002/12/12.
18. Maalej A, Cheima W, Asma K, Riadh R, Salem G. Optical coherence tomography for diabetic macular edema: early diagnosis, classification and quantitative assessment. 2012; Available from: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.S2-004>.

SUMMARY

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY CHARACTERISTICS OF DIABETIC MACULAR OEDEMA

A. MATAS and M. IVANIŠEVIĆ

Split University Hospital Center, Department of Ophthalmology, Split, Croatia

The aim of this study was to measure macular thickness of diabetes mellitus type 2 patients with nonproliferative diabetic retinopathy and clinically significant macular edema based on optical coherence tomography (OCT) findings and to show morphological characteristics of diabetic macular edema. A prospective study was carried out at the Department of Ophthalmology, Split University Hospital Center. It included 40 patients aged 40-83, all with type 2 diabetes mellitus. Macular area was assessed by OCT, with measurement of central subfield thickness, cube volume and cube average thickness. The mean central subfield thickness was 509.1 μm , mean cube volume 13.1 mm^3 and mean cube thickness 365.1 μm . Diabetic macular edema is classified as diffuse, focal, cystoid, and associated with serous macular detachment and macular traction. Diffuse diabetic macular edema was most common, present in 22 (55%) patients, followed by focal macular edema in 8 (20%), cystoid in 4 (10%), associated with macular traction in 4 (10%) and morphological serous macular detachment as the least common in 2 (5%) patients. OCT is the gold standard for the diagnosis of diabetic macular edema. It is an important diagnostic method for high resolution imaging of anatomical structures of the macula and vitreoretinal surface.

Key words: optical coherence tomography, diabetic macular edema, diabetic retinopathy

MASIVNA REKTORAGIJA PRIKRIVENA SUMNjom NA GENITALNO KRVARENJE

JASNA ČERKEZ HABEK i DUBRAVKO HABEK¹

Klinička bolnica Sveti Duh, Hrvatsko katoličko sveučilište, Klinika za unutrašnje bolesti i

¹*Klinika za ginekologiju i porodništvo, Zagreb, Hrvatska*

Autori prikazuju slučaj 76-godišnje žene za koju se primarno smatralo da ima masivno genitalno krvarenje, no isključenjem pregledom i obradom dokazana je masivna rektoragija. Zbog ireverzibilnog hemoragičnoga urušaja nastupila je smrt bolesnice, a obdukcijom dokazan razdor rektalne angiodisplazije.

Ključne riječi: rektalna angiodisplazija, rektoragija, genitalno krvarenje, hemoragični urušaj

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Jasna Čerkez Habek, prim., dr. med.
Klinika za unutrašnje bolesti
Klinička bolnica Sveti Duh
Sveti Duh 64
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: jasna.habek@mail.com

UVOD

Masivna krvarenja iz donjega dijela probavnoga sustava nerijetko su uzrokom povišenog morbiditeta i mortaliteta, a najčešći uzroci su malignomi, tupe i oštre ozljede, razdori divertikula, krvareći unutrašnji hemoroidalni čvorovi te vrlo rijetko, krvareća angiodisplazija zbog razdora krvne žile. Loši klinički tijek i ishod povisuju nepoznate i neotkrivene bolesti, mahom u starijih osoba, nerazlučene kronične anemije te neadekvatna primarna i preventivna skrb. Manja digestivna krvarenja moguće je riješiti tijekom endoskopskoga zahvata, dok masivnija, posebice sa znacima hemoragičnoga šoka, zahtijevaju hitni kirurški zahvat širokoga raspona: od revizija i šavi, resekcija divertikula pa sve do hemikolektomija i koloproktomija (1-4). Masivna genitalna krvarenja u starijoj dobi najčešće su povezana s malignomima, posebice tijela maternice ili, rjeđe vrata maternice. Zbog anatomske blizine izlaznoga dijela probavnoga i genitalnoga sustava ili zbog mogućega proširenja maligne bolesti, svaki slučaj treba obraditi s gastrointestinalne i ginekološke strane slikovnim i endoskopskim metoda-ma s patohistološkom verifikacijom.

Prikazujemo rijetki slučaj naglog masivnog krvarenja iz donjeg dijela digestivnog sustava koje je prvotno shvaćeno kao masivno genitalno krvarenje u bolesnici u seniju.

PRIKAZ BOLESNICE

Sedamdeset i šest-godišnja bolesnica dovežena je u noćnim satima kolima Hitne medicinske pomoći (HMP) doma zdravlja na ginekološki odjel u stanju teškoga hemoragičnoga urušaja, zamotana u ručnike i pokrivač natopljene krvlju s postavljenom infuzijom fiziološke otopine. Pri prijmu doznaje se od liječnika u pratnji da je poziv upućen od susjede koja je našla staricu koja inače sama živi, na podu u lokvi krvi te ju zamotala u ručnike i pokrila pokrivačem koji su se ubrzo natopili krvlju. Kod njihova dolaska postavljena je infuzija, a posumnjalo se na masivno genitalno krvarenje prema viđenju. Krvni tlak i puls bili su nemjerljivi kod dolaska ekipe, starica je bila somnolentna i slabo kontaktibilna. Nije bilo podataka o komorbiditetu i uzimanju drugih lijekova. Od dolaska ekipe HMP do prijma na odjel prošlo je nešto više od pola sata.

Pri prijmu: bolesnica je mršave građe, blijede kože i sluznica, nekontaktibilna, krvni tlak i puls su nemjerljivi, donji dio tijela umotan u krvave ručnike i pokrivač, a nosila su ispod staričina tijela bila krvava. Postavi se odmah još jedna široka intravenska kanila i ordinira koloidna otopina 6 % HAES, te brza infuzija Ringerova laktata 1000 mL na postojeću drugu venu uz oksigenaciju nazalnim kateterom. Odrede se hitno interreakcija i laboratorijske pretrage (hemogram

i koagulogram), a bolesnica premjesti na ginekološki stol. Pri pregledu stidnica i donji trbuh umrljani su svježom krvlju, a na krvlju natopljenome ručniku ima nešto koagula. Trbuh je bio lagano bolno osjetljiv na dublju palpaciju, na što se bolesnica trgne, no bez znakova peritonizma (akutnog abdomena). Palpacijski genitalni nalaz ukazivao je na neupadljivi nalaz genitalnih organa u seniju, a na rukavici je bilo dosta svježe krvi i koagula. Žurni orijentacijski hitni ultrazvučni pregled nije ukazivao na slobodnu tekućinu u trbuhu ni na tumorske tvorbe u zdjelici, a endometriji je bio linearan. S obzirom na moguće genitalno krvarenje, postave se rodnička zrcala i nađe svježe krvi u rodnicu te uredno epitelizirana, atrofična porcija, pa se odmah odluči na abraziju materijata koja se lako učini uz dilataciju i instrumentalnu eksploraciju, no dobije se vrlo oskudno materijala bez krvi (koji se pošalje na patohistologiju). S obzirom da se ginekološkim pregledom i hitnim zahvatom nije dokazao uzrok takvog obilnog krvarenja i hemoragičnog urušaja postavi se odmah urinarni kateter na koji curi bistar urin i učini se potom i digitorektalni pregled, a iz rektuma obilno curi svjež krv s nešto koagula. Krvni tlak i puls i dalje nemjerljivi usprkos infuzijama. Zbog sumnje na digestivno akutno krvarenje, hitno se bolesnica u pratnji ginekologa i primalje u teškom stanju preseli na kirurški odjel gdje se odmah indicira operacija u moribundnom stanju. No, bolesnica doživi kardiorespiratorni zastoj, započne se reanimacijom, ali usprkos svim postupcima, umire. Pridošli laboratorijski nalazi ukazivali su na akutnu anemiju (E 1,03, Hgb 35, Htc 0,14). Obdukcijski i patohistološki nalaz ukazao je na intraluminalno rupturiranu angiodisplaziju arterije rektuma, što je bilo uzrokom iskrvarenja i smrti, a patohistološki nalaz abradata maternice ukazivao je na oskudan nalaz sluzi i krvi s nekoliko tračaka atrofičnog endometrija.

RASPRAVA

Rektalna angiodisplazija rijetka je pojava, kao i u literaturi opisivani spontani razdori i krvarenja. Postoje opisani slučajevi rektalne angiodisplazije s masivnim krvarenjima zbrinuti kirurškim, endoskopskim ili pak konzervativnim postupcima, posebice u starije populacije, gdje je pobol zbog komorbiditeta i medikacije (antikoagulacijska i antiagregacijska terapija) značajno povišen, moguća su opetovana krvarenja, a time i veći mortalitet (2,3,7-9). Nerijetko je upravo rektoragija zbog rektalne angiodisplazije neprepoznato sijelo krvarenja do vizualizacije endoskopom ili kirurškim putem (7,9), ili pak, nažalost, tek na obdukciji, kao što je u prikazu naše bolesnice. Rijetki autori, poput Pradela i sur. (8), prikazuju šest bolesnika s rektalnom angiodisplazijom, Mattioli i sur. (4) trinaest slučajeva

intestinalne angiodisplazije, od kojih dva u rektumu, a Ess i Burger jedan slučaj s masivnim rektalnim krvarenjem (9). Također, kronična anemija s niskim hematokritom, hipotenzija te akutni hemodinamski urušaj značajno pogoršavaju prognozu i povisuju prema Rio-su i sur. morbiditet na 6,4 % i mortalitet na 4,7 % (1).

Genitalna krvarenja u poslijemenopauzi i seniju ponajprije su maligne etiologije, međutim vrlo rijetko su ona masivna, jer i mali znak krvarenja upućuje većinu bolesnica na ginekološki pregled i daljnju obradu, poput ultrazvučne dijagnostike, biopsije endometrija, histeroskopije ili pak frakcionirane abrazije (5,6,10). Klinički pregled, vizualna eksploracija i patohistološka evaluacija razjasnit će genitalno krvarenje ili pak pomoći u evaluaciji krvarenja iz topografski bliskih organa, poput mokraćnoga mjehura ili izlaznoga crijeva. Svakako je bitno imati podatak o komorbiditetu ili medikaciji kao primjerice spomenutih češće korištenih lijekova u starijoj dobi, poput antikoagulansa ili kortikosteroida koji su izazvali prolazno genitalno krvarenje u 68-godišnje žene zbog sistemske uporabe tih lijekova zbog bolova u ramenome zglobovima, što je nedavno objavljeno (10).

Opisani prikaz bolesnice valja raspraviti s nekoliko aspekata. Masivno krvarenje iz donjeg dijela tijela u starice, usmjerilo je pažnju slučajno naišle susjede i potom hitno pozvanoga liječnika HMP na možebitno genitalno krvarenje pa je zbog nekontaktibilnosti i lošeg općega stanja bolesnice, te krvarenja i stanja urušaja, bolesnica prvotno dovežena na ginekološki odjel. Tamo je s obzirom na prijam bolesnice, teško opće stanje s hemoragičnim urušajem te vidljivo masivno krvarenje natopljenim ručnicima i pokrivaču, primljena, započeta žurna reanimacija kristaloidima i koloidima te laboratorijska obrada i učinjena odmah abrazija materijata, misleći da je krvarenje genitalnoga sijela. No, kako je sav proces išao žurno, a bolesnica bila već u ireverzibilnom, nepopravljivom stanju hemodinamskoga urušaja, dopunom pregleda postavljanjem urinarnoga katetera isključena je masivna makrohematurija, a digitorektalnim pregledom dokazana je masivna rektoragija. Stoga je hitno upućena na kirurški odjel gdje je odmah nakon dolaska uz mjere reanimacije umrla od ireverzibilnog stanja šoka. Međutim, u starije populacije opterećene nerijetkim komorbiditetom i narušenim socijalnim stanjem, ovakve situacije mogu ostati neprepoznate i imati opisanu kliničku sliku s razvojem ireverzibilnog hemoragičnog urušaja i iskrvarenja sa smrtnim ishodom, a niz okolnosti usmjeravao je klinički postupak u smislu rješavanja genitalnog krvarenja koje je prikrila masivna rektoragija.

L I T E R A T U R A

1. Rios A, Montoya MJ, Rodriguez JM i sur. Severe acute lower gastrointestinal bleeding: risk factors for morbidity and mortality. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392: 165-71.
2. Feinman M, Haut ER. Lower gastrointestinal bleeding. *Surg Clin North Am* 2014; 94: 55-63.
3. Rios A, Montoya MJ, Rodriguez JM, Serrano A, Molina J, Parrilla P. Acute lower gastrointestinal hemorrhages in geriatric patients. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 898-904.
4. Mattioli FP, Torre GC, Puglisi M. 13 cases of angiodysplasia of the digestive system. *Ann Ital Chir* 1992; 73: 25-8.
5. Doubilet PM. Diagnosis of abnormal uterine bleeding with imaging. *Menopause* 2011; 18: 421-4.
6. Null DB, Weiland CM, Camlibel AR. Postmenopausal bleeding-first steps in the workup. *J Fam Pract* 2012; 61: 597-604.
7. Trendell-Smith NJ, Warren BF, Sheffield EA, Durdey P. An unusual case of colonic angiodysplasia. *J Clin Pathol* 1995; 48: 272-5.
8. Pradel E, de la Lande P, Molkhou JM, Fouriner P, Vuong PN, Dazza FE. Rectal angiodysplasia. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1989; 25: 305-6.
9. Ess D, Burger HR. Massive rectal hemorrhage in intestinal angiodysplasia. *Vasa* 1988; 17: 134-7.
10. Gowri V. An unusual cause of postmenopausal bleeding. *BMJ Case Rep* 2013; Feb4; 2013.pii:bcr2012008500. doi: 10.1136/bcr-2012-008500.

S U M M A R Y

MASSIVE RECTORRHAGIA MIMICKING POSSIBLE GENITAL HAEMORRHAGE

J. ČERKEZ HABEK and D. HABEK¹

Sveti Duh University Hospital, Croatian Catholic University, Department of Internal Medicine and

¹Department of Gynecology and Obstetrics, Zagreb, Croatia

A case is presented of a 76-year-old woman who was initially considered to have massive genital hemorrhage, but exclusion examination and treatment proved it to be massive rectorrhagia. The patient died due to irreversible hemorrhagic shock and rupture of rectal angiodysplasia was proved on autopsy.

Key words: rectal angiodysplasia, rectorrhagia, genital hemorrhage, hemorrhagic shock

PREDMETNO KAZALO

Akutni respiracijski distresni sindrom i drugi
respiratorni poremećaji u sepsi 167

Antiseptici u prevenciji infekcije kronične rane –
činjenice i zablude I-91

Artritis psorijatični – što treba znati? 111

Atopijske bolesti i filagrin – null-mutacije gena 467

Biografije bjelovarskih liječnika – prikaz knjige 67

Biografije bjelovarskih liječnika – promocija knjige –
vijest 69

Bol i suzbijanje boli pri kroničnoj rani I-85

Bolesti probavnog sustava funkcionalne – kvaliteta
života bolesnika 263

Ciroza i transplantacija jetre – infekcije u bolesnika
135

Debridman – mogućnosti u ordinaciji obiteljske
medicine I-103

Defekti kože – supstitutivni i alternativni oblici
liječenja I-99

Dijareja, nadutost i opstipacija funkcionalna 253

Dispepsija u obiteljskoj medicini – pristup bolesniku
271

Elastografija tranzijentna – budućnost dijagnostike
oštećenja jetre ili samo pokušaj? 381

Fibrilacija atrijska nevalvularna – tromboprotekcijska
u bolesnika hospitaliziranih u KBC Split zbog
ishemijskog moždanog infarkta u odnosu na
tromboembolijski rizik i rizik krvarenja 97

Filagrin i atopijske bolesti – null-mutacije gena 467

Fototip kože i izloženost UV zračenju – povezanost
s izraženosti HER receptora, Ki67 i p53 u
bolesnika s planocelularnim karcinomom kože
431

Gastroezofagealna refluksna bolest – bolest s mnogo
lica 279

Gastrointestinalne bolesti – komunikacija i
zdravstveni ishodi s osvrtom na bolesnike 311

Gastrointestinalni sustav – pristup bolesnicima s
krvarenjem 293

Helicobacter pylori – suživot s infekcijom u
obiteljskoj medicini 389

HER receptori Ki67 i p53 u bolesnika s
planocelularnim karcinomom kože –
povezanost fototipa kože i izloženosti UV
zračenju 431

Hidroksiureja – nuspojave terapije 59

IgE protutijela- Hrvatske smjernice za *in vitro*
dijagnostiku preosjetljivosti posredovane IgE
protutijelima 75

Infarkt moždani ishemijski – tromboprotekcijska u
bolesnika hospitaliziranih u KBC Split u
odnosu na tromboembolijski rizik i rizik
krvarenja 97

Ishemija okrajina – problematika u primarnoj
zdravstvenoj zaštiti I-117

Jedinica hitne medicine – bolesnik sa sepsom 221

Karboksiterapija – vrijednost pri liječenju kronične
rane potkoljenice I-123

Karcinom debelog crijeva – prevencija i rano
otkrivanje 365

Karcinom hepatocelularni – novosti u dijagnostici,
praćenju i liječenju te uloga liječnika obiteljske
medicine 327

Karcinom kože planocelularni – povezanost fototipa
kože i izloženosti UV zračenju s izraženosti
HER receptora Ki67 i p53 431

Karcinom želuca u praksi liječnika obiteljske
medicine 333

Kardiomiopatija septična 177

Klinička bolnica Dubrava 1781-1991 – povijest –
prikaz knjige 65

Kolestaza i upala gušterače u praksi liječnika
obiteljske medicine 319

Kovačić prof. dr. sc. Luka – in memoriam 117

Koža glave i vrata – maligne neoplazme stavnovnika
Osječko-baranjske županije u razdoblju od
2004. do 2012. godine 15

Krvarenje iz gastrointestinalnog sustava – pristup
bolesnicima 293

Liječnici primarni zdravstvene zaštite – mišljenja o integraciji komplementarne i alternativne medicine s primarnom zdravstvenom zaštitom 451

Limfedem – fizioterapija 25

Limfedem nakon operacije tumora dojke 27

Limfedem – primjena kompresivne terapije u liječenju 19

Limfom – prognostički utjecaj NF-kB ekspresija kod podskupina difuznog B-velikostaničnog limfoma 25

Lumbalni bolni sindrom u novom radnom okružju u eri nove ekonomije: profesionalni čimbenici rizika 49

Makularni edem dijabetični mjereno optičkom koherentnom tomografijom – značajke 481

Malnutricija – alati probira starijih u obiteljskoj medicini 339

Malnutrija – probir i procjena osoba starije životne dobi 347

Medicina – integracija komplementarne i alternativne medicine s primarnom zdravstvenom zaštitom u RH – mišljenja liječnika primarne zdravstvene zaštite 451

Multirezistentne bakterije 211

Nadutost, opstipacija i dijareja funkcionalna 253

Nealkoholna masna bolest jetre 305

Neoplazme maligne kože glave i vrata stanovnika Osječko-baranjske županije u razdoblju od 2004. do 2012. godine – karakteristike i učestalost pojavnosti 15

Neurorazvojni poremećaji i mogućnost njihovog prenatalnog probira 415

NF-kB ekspresija – prognostički utjecaj kod podskupina difuznog B-velikostaničnog limfoma 25

Null-mutacije gena za filagrin i atopijske bolesti 467

Obiteljska medicina – akutni pankreatitis u praksi liječnika 357

Obiteljska medicina – alati probira malnutrije starijih 339

Obiteljska medicina – doprinos prevenciji i ranom otkrivanju raka debelog crijeva – 40-godišnje iskustvo obiteljske medicine Doma zdravlja Osijek 373

Obiteljska medicina grada Zagreba – trajanje liječenja kronične rane I-31

Obiteljska medicina – karcinom želuca u praksi liječnika 333

Obiteljska medicina – kolestaza i upala gušterače u praksi 319

Obiteljska medicina – mogućnosti debridmana u ordinaciji I-103

Obiteljska medicina – palijativna skrb bolesnika s rakom probavnog sustava 233

Obiteljska medicina – rezultati primjene kompresivne terapije I-35

Obiteljska medicina – stavovi i znanja liječnika o sindromu iritabilnog crijeva 245

Obiteljska medicina – suživot s bakterijom *Helicobacter pylori* 389

Obiteljska medicina – tumori gušterače u praksi liječnika 405

Obiteljska medicina – tumori jednjaka u praksi liječnika 401

Obiteljska medicina – uloga liječnika kod hepatocelularnog karcinoma – novosti u dijagnostici, praćenju i liječenju 327

Obiteljska medicina – uloga liječnika u nadzoru liječenja i skrbi kronične rane I-43

Obiteljski liječnik – kronične upalne bolesti crijeva – specifični aspekti skrbi 395

Obloge – komparativni učinci obloga temeljenih na medu i na srebru/ugljenu u liječenju venskih vriedova nogu I-67

Obloge terapijske sa srebrom u liječenju kroničnih rana I-73

Opstipacija, nadutost i dijareja funkcionalna 253

Oralni karcinom – stomatolog i rano otkrivanje 45

Palijativna skrb bolesnika s rakom probavnog sustava u obiteljskoj medicini 233

Palijativna skrb u Splitsko-dalmatinskoj županiji – javnozdravstvena procjena potreba 421

Primarna zdravstvena zaštita – integracija komplementarne i alternativne medicine u RH – mišljenja liječnika primarne zdravstvene zaštite 451

Primarna zdravstvena zaštita – pogled specijalista dermatovenerologa na liječenje kronične rane I-113

Primarna zdravstvena zaštita – problematika ishemijske okrajine I-117

Profesionalni čimbenici rizika – lumbalni bolni sindrom u novom radnom okružju u eri nove ekonomije 49

Psorijaza – udruženost s drugim bolestima 59

- Rak** debelog crijeva – doprinos obiteljske medicine prevenciji i ranom otkrivanju – 40-godišnje iskustvo obiteljske medicine Doma zdravlja Osijek 373
- Rak probavnog sustava – palijativna skrb bolesnika u obiteljskoj medicini 233
- Rak prostate – etiologija 459
- Rana kronična – antiseptici u prevenciji infekcije – činjenice i zablude I-91
- Rana kronična – bol i suzbijanje boli I-85
- Rana kronična – mogućnosti dijagnostičko-terapijskih postupaka pri liječenju I-129
- Rana kronična – pogled specijalista dermatovenerologa na liječenje u primarnoj zdravstvenoj zaštiti I-113
- Rana kronična – posljedica endogene bolesti I-77
- Rana kronična – trajanje liječenja u obiteljskoj medicini grada Zagreba I-31
- Rana kronična – uloga liječnika obiteljske medicine u nadzoru liječenja i skrbi I-43
- Rana kronična potkoljenice – vrijednost karbioksiterapije pri liječenju I-123
- Rana – patofiziologija cijeljenja I-81
- Rana potkoljenice avulzijska – kirurško liječenje I-51
- Rane – inicijalno znanje o ranama studenata sestrinstva I-63
- Rane kronične – etiološka podjela i karakteristike bolesnika u primarnoj zaštiti i kućnom liječenju I-109
- Rane kronične – mjesto terapijskih obloga sa srebrom u liječenju I-73
- Rektoragija masivna prikrivena sumnjom na genitalno krvarenje 487
- Sepsa** – bolesnik sa sepsom u jedinici hitne medicine 221
- Sepsa i infekcija kao posljedica invazivnih tehnika praćenja i liječenja bolesnika 203
- Sepsa kod kirurškog bolesnika 181
- Sepsa – liječenje u neutropeničnih bolesnika 153
- Sepsa – nešto o definiciji i epidemiologiji 125
- Sepsa – nutritivna potpora bolesnika u sepsi 189
- Sepsa – patohistološke promjene 217
- Sepsa u opstetriciji 183
- Sepsa – učinci statina u sepsi i akutnom upalnom odgovoru 197
- Septična kardiomiopatija 177
- Sindrom – akutni respiracijski distresni i drugi poremećaji u sepsi 167
- Sindrom iritabilnog crijeva – stavovi i znanja obiteljskog liječnika 245
- Smjernice hrvatske za *in vitro* dijagnostiku preosjetljivosti posredovane IgE protutijelima 75
- Statini – učinci u sepsi i akutnom upalnom odgovoru 197
- Stomatolog i rano otkrivanje oralnog karcinoma 45
- T**elazioza okularna u Hrvatskoj – prvi slučaj 475
- Terapija kompresivna – rezultati primjene u obiteljskoj medicini I-35
- Transplantacija bubrega – infekcije u dijalizi i transplantaciji 145
- Transplantacija jetre i ciroza – infekcije u bolesnika 135
- Tromboprofilaksa u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom hospitaliziranih u KBC Split zbog ishemijskog moždanog infarkta u odnosu na tromboembolijski rizik i rizik krvarenja 97
- Tumori gušterače u praksi liječnika obiteljske medicine 405
- Tumori jednjaka u praksi liječnika obiteljske medicine 405
- U**dlaga stabilizacijska – uloga u liječenju temporomandibularnih poremećaja 33
- Uhranjenost i mogući preventabilni čimbenici utjecaja na uhranjenost učenika petih razreda na području Bjelovarsko-bilogorske županije 439
- Ulkusna bolest – bolesnik 287
- UV zračenje – povezanost fototipa kože i izloženosti zračenju s izraženosti HER receptora Ki67 i p53 u bolesnika s planocelularnim karcinomom kože 431
- Uvodna riječ u suplementu I „Kronična rana – zbrinjavanje u primarnoj zdravstvenoj zaštiti I-3
- V**entilacija neinvazivna u perioperacijskom razdoblju 107
- Vrijedovi nogu venski – komparativni učinci obloga temeljenih na medu i na srebru/ugljenu u liječenju I-67
- Z**davstveno stanje stanovništva Republike Hrvatske – neki pokazatelji 3

AUTORSKO KAZALO

- A**
Adanić N. 167
Alajbeg I. 33
Altarac S. 459
Amerl Šakić V. I-129, 401
Arslani N. 459
- B**
Bakota B. I-51, I-103
Balint I-129, 401
Barberić M. 75
Bartolek Hamp D. 125, 203, 221
Bašić Marković N. 271, 279, 287
Batišta I. 75
Belicza M. 117
Bedenić B. 211
Bekić S. 253
Bergman Marković B. 231, 271, 365
Biondić M. I-25
Bogdanović Dvorščak M. 167
Borovečki Žuti I. 389
Botica I. 389
Božić I. 97
Brailo V. 45
Brajan D. I-27
Bralić Lang V. 327
Bubnjar J. ???
Budi S. I-99
Budimir I. 293
Bukmir L. 271, 305, 319
Bukovec Megla Ž. 75
Bukvić N. 103
Bukvić Mokos Z. 431
- C**
Carević V. 97
Cavrić G. 123, 125, 135, 203, 221
Cerovečki V. 311
Cyitković I. 97
Čabrijan L. 59, 111
Čačić Kenjerić D. 439
Čaljkušić K. 97
Čavka V. I-19, I-31, I-113
Čerkez Habek J. 487
Čoklo M. I-103
- D**
Delić J. I-109
Demarin V. 67
Diminić-Lisica I. 271, 279, 287, 305
Dodig S. 75
- E**
Ebling Z. 373
Elezović A. 203
- F**
Fabijanić D. 97
Filipec Kanižaj T. 135
Filipović M. I-81, I-117
Fumić N. I-27, I-103
- G**
Gačina A. 389
Galić J. ???
Gikić M. 33
Gorjanc B. I-99
Gornik I. 197
Gredelj Šimec Nj. 153
Grizelj Stojčić E. 107
Gržalja N. I-51
Guštin D. 161
Gvozdić V. 15
- H**
Habek D. 487
Hanževački M. 293
Haralović D. 389
Houra K. 203
- I**
Ilić I. 431
Ivanišević M. 481
Ivezić-Lalić D. 405
Ivković N. 347
Ivković-Jureković I. 75
- J**
Janjetović Ž. 475
Jerković A. I-51
Jokić A. 183
Jurčić P. 293
- K**
Karabeg V. 245
Karlović D. I-51
Kašuba Lazić Đ. 233
- Katić M. 233
Kehler T. 59, 111
Kelava I. 245
Knežević F. 431
Knotek M. 145
Kos M. I-51
Košuta I. 135
Kovačević J. I-35, I-123
Kranjčević K. 333
Kučišec-Tepeš N. .I-3, I-91
Kusmuk S. 347
- L**
Ladavac M. 211
Laginja S. I-77, I-103
Ledić Drvar D. 431
Lipozenčić J. 65, 431
Lisica I. 271
Lončarić-Katušin I-85
Lovrinić Đ. 381
Lupis T. 167
Lušić I. 97
- Lj**
Ljubičić N. 293
Ljubičić T. 203
Ljubotina A. 305, 319
- M**
Macan J. 467
Maleš-Bilić Lj. 49
Mandac Rogulj I. I-59
Marasović Šušnjara I. 421
Marin D. 107
Marinović M. I-27, I-51, I-77, I-103
Marinović-Kulišić S. I-11
Marković R. 279
Marović A. 107
Martić K. I-99
Martinković F. 475
Martinović M. I-59
Martinović Galijašević S. 357
Matas A. 481
Matolić M. 107
Mayer D. 3, 15
Mihelić M. I-67, I-73

Mihovilović K. 145
Milanović R. I-99
Miletić-Medved M. 475
Mrduljaš-Đujić M. 263
Mršić V. 107

Nassabain K. 125
Naumovski Mihalić S. 189
Nesek Adam V. 107
Nikolić M. 293
Nola I. A. 451
Novinščak T. I-81, I-117

Orkić Ž. 15
Ostojić Kolonić S. I-59
Ožvačić Adžić Z. 311

Papeš D. 459
Pavičić Šarić J. 167
Perić D. I-31
Perović D. 203
Persoli-Gudelj M. I-85
Petriček G. 311
Planinc-Peraica A. 25, I-59
Planinšek Ručigaj T. I-5, I-67, I-73
Podobnik D. I-43
Poljičanin T. 3
Popović B. 287, 305, 319
Potočki Rukavina V. I-129
Pranjić N. 49
Predojević M. 415
Primc D. I-103
Primorac Z. 421
Prkačin I. 125, 203, 221
Puharić Z. 439
Puntarić D. 3, 15

Puntarić E. 15
Puntarić I. 15
Račić M. 347
Radić Krišto D. I-59
Radošević Quadranti N. 271, 279, 287
Radovčić Z. 451
Rafaj G. 439
Rajković Z. 459
Roje Ž. I-99
Ropac D. 3, 69
Rudman F. I-99
Ružak N. I-27

Sabolić Pipinić I. 467
Samardžić K. 475
Sardelić S. 211
Savić I. 459
Sinožić T. I-35, I-123
Siser Ž. 475
Smirčić G. I-77
Smokrović E. I-103
Smokrović H. 305
Smoljanović A. 421
Smoljanović M. 421
Soldo D. 233
Stanec Z. I-99
Stanić M. 145
Stašević I. 3
Stipić Marković A. 75
Stojanović Špehar S. 245

Šitum M. I-31
Škočibušić N. 319
Škrtić A. 217

Škunca Ž. 25
Špehar B. I-77
Špoljar S. I-19, I-31, I-77
Štajcar D. ???
Štiglic D. I-51
Šutić I. 319

Tomasović S. 415
Tomić Paradžik M. 475
Tonković D. 107
Topalušić I. 75
Tvorčić A. I-19

Vidas Ž. 459
Vidosavljević D. 15
Vincelj J. 177
Vinter-Repalust N. 395
Vlajčić Ž. I-99
Vrca Botica M. 389
Vrdoljak D. 339
Vučemilo L. 459
Vučica I. 421
Vuković Arar Ž. 475

Zatezalo V. 153
Zavidić T. 381
Zelić I. 389
Zrinski Topić R. 75

Žic R. I-99
Živičnjak T. 475
Živković K. 33
Žižić V. 75
Žulec M. I-56
Županović M. 421

RECENZENTI RADOVA TISKANIH U 2015. GODINI

Višnja Adam Neseck	Igor Francetić	Slavica Naumovski
Ivan Alajbeg	Marija Graberski Matasović	Marko Nikolić
Daniela Bandić Pavlović	Simeon Grazio	Tomislav Novinščak
Vlado Banović	Franjo Gruber	Dagmar Oberhofer
Bruno Baršić	Andrija Hebrang	Slobodanka Ostojić Kolonić
Dubravka Bartolek	Davor Horvat	Zlata Ožvačić Adžić (2 x)
Vladimir Bedeković	Jasminka Horvatić	Marina Payerl Pal
Biserka Bergman Marković (2 x)	Ante Ivkošić	Vlatko Pejška
Ljiljana Betica Radić	Marko Jukić	Danijel Planinc
Ivan Bielen	Lada Kalagac	Drago Prgomet
Katarina Bošnjak Nađ	Đurdica Kašuba Lazić (2 x)	Darko Ropac
Davor Brajdić	Milica Katić (22 x)	Miroslav Samaržija
Gordana Brozović	Josipa Kern (2 x)	Elizabeta Srbínovska Kostovska
Iva Bubić	Petar Kes	Asja Stipić Marković (2 x)
Ana Budimir	Dragan Klarić	Dagny Stojčević
Leonardo Bukmir (2 x)	Hrvoje Klobučar	Boris Šimunjak
Iva Butić	Krešimir Kostović	Jasenska Škrilin
Dražen Butorac	Dragutin Košuta	Tatjana Štoos Veić
Gordana Cavrić	Nastja Kučičec-Tepes	Daška Štulhofer-Buzina
Venija Cerovečki Nekić (2 x)	Krunoslav Kuna	Hrvoje Tiljak
Svjetlana Čala	Asim Kurjak	Melita Valentić Peruzović
Adnan Čatović	Jasna Lipozenčić (3 x)	Mišo Virag
Vesna Čolić Cvrle	Mate Ljubičić	Marija Vrca Botica (2 x)
Josip Čulig	Branka Maldini	Davorka Vrdoljak (6 x)
Iva Dekaris	Ratko Matijević (2 x)	Boris Vucelić
Jordan Dimanovski	Sanja Milanović	Jasna Vučak
Ines Diminić-Lisica (5 x)	Milan Milošević	Luka Zaputović
Slavica Dodig	Rosanda Mulić	Ivan Zorić
Boris Dželalija (2 x)	Jadranka Mustajbegović	

Uredništvo zahvaljuje recenzentima na uloženom trudu i promptno napisanim recenzijama.

UPUTE AUTORIMA

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

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

Oprema rukopisa

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

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

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

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

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

Ispod sažetka (i summary-ja) navode se ključne riječi koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada. Tablice se prikazuju na posebnom listu papira. Moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekstom i naslov. I svaka slika treba imati svoj redni broj prema redosljedu 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 redosljedu kojim se citat pojavljuje u tekstu. Literatura se citira 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. Emerg Infect Dis [elektronički časopis na internetu] 1995; [24 ekrana/stranice] Dostupno na URL adresi: <http://www/cdc/god/nsidoc/EID/eid.htm>. Datum pristupa informaciji 26. prosinca 1999. Knjiga na CD-ROM-u

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

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

Softver (program)

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

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

Rukopisi se ne vraćaju.

NOTES FOR CONTRIBUTORS

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

Manuscript preparation

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

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

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

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

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

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

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

The manuscript must be accompanied by a statement on all authors' agreement on paper publication as well as on nonexistence of conflict of interest. *Article in the journal* (if where 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.



Melpamid

1 mg | 2 mg | 3 mg | tablete
glimepirid

Na Osnovnoj listi lijekova HZZO-a.

TERAPIJSKE INDIKACIJE: Diabetes mellitus tip 2, kada samo pravilan način prehrane, tjelovježba i smanjenje tjelesne težine nisu dostatni. **IDOZIRANJE I**

NAČIN PRIMJENE: Početna doza je 1 mg glimepirida dnevno. Ukoliko se ovom dozom postigne dobra kontrola, valja je nastaviti primjenjivati i u terapiji održavanja. Ukoliko se ne postigne zadovoljavajuća kontrola dijabetesa, dozu valja povećati, ovisno o razini glukoze u krvi. Dozu lijeka treba povećavati postepeno, u intervalima od oko jednog do dva tjedna, na 2, 3 ili 4 mg glimepirida dnevno. Bolji terapijski učinak lijeka se samo u iznimnim slučajevima postiže primjenom doze veće od 4 mg glimepirida na dan. Maksimalna preporučena doza glimepirida je 6 mg dnevno. Obično je dovoljna jedna doza glimepirida dnevno. Preporučuje se ovu dozu primijeniti neposredno prije ili tijekom prvog glavnog obroka. Tablete treba progutati bez žvakanja s nešto tekućine. **I KONTRAINDIKACIJE:** Preosjetljivost na glimepirid, ostale derivate sulfonilureje, sulfonamide ili bilo koju pomoćnu tvar; dijabetes ovisan o inzulinu; dijabetička koma; keto-acidoza; teški poremećaji funkcije bubrega ili jetre (potrebno je prijeći na terapiju inzulinom).

I POSEBNA UPOZORENJA I MJERE I OPREZA PRI UPORABI: Liječenje Melpamid tabletama može dovesti do hipoglikemije u bolesnika koji ne uzimaju redovito ili u potpunosti preskaču obroke. Mogući simptomi hipoglikemije uključuju: glavobolju, jaku glad, mučninu, povraćanje, iscrpljenost, pospanost, poremećaj spavanja, nemir, agresivnost, oslabljenu koncentraciju, smanjenu sposobnost i brzinu reagiranja, depresiju, smetenost, poremećaje govora i vida, afaziju, tremor, parezu, poremećaje čula, vrtoglavicu, bespomoćnost, gubitak samokontrole, delirij, cerebralne konvulzije, uspavanost i gubitak svijesti sve do kome (uključujući i komu), plitko disanje i bradikardiju. Uz ispred navedene simptome, mogu biti prisutni znaci adrenergične proturegulacije kao što su: znojenje, ljepljiva koža, anksioznost, tahikardija, hipertenzija, palpitacije, angina pectoris i srčane aritmije. Simptomi se gotovo uvijek mogu kontrolirati brzim unosom

ugljikohidrata (šećera). Umjetni zaslađivači nemaju učinka. Iz iskustva s ostalim derivatima sulfonilureje poznato je da se, usprkos uspješnim početnim protumjerama, hipoglikemija može ponovno pojaviti. Liječenje Melpamid tabletama zahtijeva redovno praćenje razine glukoze u krvi i urinu. Dodatno se preporučuje i određivanje udjela glikoziliranog hemoglobina. Za vrijeme liječenja važno je redovito kontrolirati jetrene i hematološke parametre (posebice leukocite i trombocite). U stresnim situacijama (nezgode, akutne operacije, infekcije praćene vrućicom i sl.) može biti indiciran privremeni prijelaz na liječenje inzulinom. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije indiciran je prijelaz na inzulin. Potreban je oprez pri primjeni glimepirida u bolesnika s nedostatkom G6PD (glukoza-6 fosfat dehidrogenaze) budući primjena derivata sulfonilureje u ovih bolesnika može dovesti do hemolitičke anemije. Treba razmotriti uključivanje alternativnog lijeka koji ne pripada derivatima sulfonilureje. • **Pomoćne tvari s poznatim učinkom:** ovaj lijek sadrži *laktozu*. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek. Melpamid tablete sadrže *azo bojilo Sunset Yellow Lake (E110)*, koje može prouzročiti alergijski tip reakcija. **I NAJČEŠĆE NUSPOJAVE:** hipoglikemija, trombocitopenija, leukopenija, granulocitopenija, agranulocitoza, eritropenija, hemolitička anemija i pancitopenija. **I NAČIN IZDAVANJA:** Lijek se izdaje na recept. **I NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:** Bosnalijek d.o.o., Gruška 18, Zagreb, Hrvatska. **I BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:** Melpamid 30 x 1 mg tablete HR-H-337555569, Melpamid 30 x 2 mg tablete HR-H-622016457, Melpamid 30 x 3 mg tablete HR-H-769608093. • **SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE!**

Za potpuni uvid u informacije o lijeku, pogledajte odobrene Sažetke opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku i Datum sastavljanja oglasa: veljača, 2016.

acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Acta Med. Croatica • Vol. 69 No. 5 • pp 413-500 • Zagreb, December 2015.

Table of Contents

- Leading Article**
- 415 Neurodevelopment disorders and possibility of their prenatal detection**
S. Tomasović, M. Predojević
- Original Papers**
- 421 Assessment of public health needs for palliative care in Split-Dalmatia County**
I. Marasović Šušnjara, A. Smoljanović, M. Smoljanović, I. Vučica, M. Županović, Z. Primorac
- 431 Association of skin phototype and UV exposure with expression of HER receptors, Ki67 and p53 in patients with cutaneous squamous cell carcinoma**
D. Ledić Drvar, J. Lipozenčić, Z. Bukvić Mokos, I. Ilić, F. Knežević
- 439 Nutritional status and possible preventable factors affecting this status of fifth graders in Bjelovar-Bilogora County**
Z. Puharić, G. Rašaj, D. Čačić Kenjeric
- 451 Integration of complementary and alternative medicine with primary health care in Croatia – opinions of the primary health care physicians**
Z. Radovčić, I. A. Nola
- Reviews**
- 459 Etiology of prostate cancer**
S. Altarac, J. Galić, Ž. Vidas, I. Savić, D. Štajcar, Z. Rajković, N. Arslani, L. Vučemilo, J. Bubnjar, D. Papeš
- 467 Filaggrin gene null-mutations and atopic diseases**
I. Sabolić Pipinić, J. Macan
- Clinical Observations**
- 475 The first case of ocular thelaziasis in Croatia**
K. Samardžić, M. Tomić Paradžik, Ž. Janjetović, T. Živičnjak, Ž. Vuković Arar, F. Martinković, Ž. Siser, M. Miletić-Medved
- 481 Optical coherence tomography characteristics of diabetic macular oedema**
A. Matas, M. Ivanišević
- Case Report**
- 487 Massive rectorrhagia mimicking possible genital haemorrhage**
J. Čerkez Habek, D. Habek
- 491 Subjects and Authors Index for Volume 69/2015**
- 496 Reviewers for Articles Published in 2015**
- 498 Notes for Contributors**

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med. Croatica • Vol. 69 No. 5 • str. 413-500 • Zagreb, prosinac 2015.

Sadržaj

Uvodnik

- 415 **Neurorazvojni poremećaji i mogućnost njihovog prenatalnog probira**
S. Tomasović, M. Predojević

Izvorni radovi

- 421 **Javnozdravstvena procjena potreba za palijativnom skrbi u Splitsko-dalmatinskoj županiji**
I. Marasović Šušnjara, A. Smoljanović, M. Smoljanović, I. Vučica, M. Županović, Z. Primorac
- 431 **Povezanost fototipa kože i izloženosti UV zračenju s izraženosti HER receptora, Ki67 i p53 u bolesnika s planocelularnim karcinomom kože**
D. Ledić Drvar, J. Lipozenčić, Z. Bukvić Mokos, I. Ilić, F. Knežević
- 439 **Uhranjenost i mogući preventabilni čimbenici utjecaja na uhranjenost učenika petih razreda na području Bjelovarsko-bilogorske županije**
Z. Puharić, G. Rafaj, D. Čačić Kenjerić
- 451 **Integracija komplementarne i alternativne medicine s primarnom zdravstvenom zaštitom u Republici Hrvatskoj – mišljenja liječnika primarne zdravstvene zaštite**
Z. Radovčić, I. A. Nola

Pregledi

- 459 **Etiologija raka prostate**
S. Altarac, J. Galić, Ž. Vidas, I. Savić, D. Štajcar, Z. Rajković, N. Arslani, L. Vučemilo, J. Bubnjar, D. Papeš
- 467 **Null-mutacije gena za filagrin i atopijske bolesti**
I. Sabolić Pipinić, J. Macan

Klinička zapažanja

- 475 **Prvi slučaj okularne telaziazze u Hrvatskoj**
K. Samardžić, M. Tomić Paradžik, Ž. Janjetović, T. Živičnjak, Ž. Vuković Arar, F. Martinković, Ž. Siser, M. Miletić-Medved

- 481 **Značajke dijabetičnog makularnog edema mjerenog optičkom koherentnom tomografijom**
A. Matas, M. Ivanišević

Prikaz bolesnika

- 487 **Masivna rektoragija prikrivena sumnjom na genitalno krvarenje**
J. Čerkez Habek, D. Habek

- 491 **Predmetno i autorsko kazalo za volumen 69/2015**

- 496 **Recenzenti radova tiskanih u 2015. godini**

- 497 **Upute autorima**