



Acta

Medica

Croatica



Vol. 70 2016.  
Broj 2  
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 70 (2)  
85–152 (2016)  
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 Zupancić (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 IBAN HR5423600001101481831. 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. 70 Br. 2 • Str. 85-152 • Zagreb, lipanj 2016.

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*



# ŠTO TREBA ZNATI LIJEČNIK OPĆE/OBITELJSKE MEDICINE O VIRUSNIM HEPATITISIMA

JASNA VUČAK i ENA VUČAK<sup>1</sup>

*Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Sukošan i*

*<sup>1</sup>Zavod za hitnu medicinu Zadarske županije, Zadar, Hrvatska*

Virusni hepatitis je sistemska bolest koja predominantno zahvaća jetru. Danas ih dijelimo prema uzročniku na virusni hepatitis A, B, C, D i E te prema trajanju na akutni i kronični. Iako je klinička slika kod svih hepatitisa slična, posebni javnozdravstveni problem je sklonost pojedinih virusa da uzrokuju kronične oblike bolesti s teškim posljedicama. U kliničkoj slici dominira umor, mučnina, smanjeni apetit, subfebrilitet, gađenje prema cigaretama dok se u statusu najčešće nalaze povećana jetra i slezena, adenopatija i nerijetko žutica. U osnovnim laboratorijskim nalazima nađu se povišeni jetreni enzimi aspartat aminotransferaza (AST) i alanin aminotransferaza (ALT), alkalna fosfataza (AP), a kod kroničnog oblika i laktat dehidrogenaza (LDH). Za dokazivanje pojedinog etiološkog entiteta nužni su serološki testovi. Uloga liječnika opće/obiteljske medicine je u provođenju preventivnih mjera kao što su edukacija i cijepljenje, u prepoznavanju pacijenata s povećanim rizikom od obolijevanja od virusnih hepatitisa, u prvom redu HBV i HCV, te u provođenju odgovarajuće dijagnostike – osnovnih laboratorijskih i seroloških pretraga. Nakon utvrđivanja bolesti potrebno je poduzeti sve odgovarajuće mjere (podrška, edukacija, praćenje) kako bi se izbjegla kronifikacija bolesti. Kod obolijevanja od kroničnog hepatitisa potrebno je u konzultaciji s infektologom i/ili gastroenterologom provesti liječenje i praćenje pacijenta do zaliječenja. Ako se utvrdi daljnja progresija bolesti (ciroza/hepatocelularni karcinom) potrebno je daljnje praćenje pacijenta te konzultacija specijaliziranih centara u vezi daljnjeg liječenja, u prvom redu transplantacije jetre.

**Ključne riječi:** virusni hepatitis, obiteljska medicina

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Jasna Vučak, dr. med.  
Spec. ord. opće med. J. Vučak  
Ulica XVIII br 10  
23206 Sukošan, Hrvatska  
E-pošta: jasna.vucak@yahoo.com

## UVOD

Virusni hepatitis je sistemska bolest koja predominantno zahvaća jetru. Danas ih dijelimo prema uzročniku na virusni hepatitis A, B, C, D i E te prema trajanju na akutni i kronični. Iako je klinička slika kod svih hepatitisa slična, posebni javnozdravstveni problem je sklonost pojedinih virusa da uzrokuju kronične oblike bolesti s teškim posljedicama. U novije vrijeme su otkriveni hepatitis G virus (HGV) i Torque Teno virus (TTV) čija uloga još nije u potpunosti razjašnjena. Od ostalih virusa koji imaju implikacije na jetrenom tkivu poznati su Epstein-Barrov virus (EBV koji izaziva infektivnu mononukleozu), virus žute groznice, citomegalovirus (CMV), virus herpesa simpleksa, *echo*, *coxsackie* virus, te virusi morbila, rubeole i varičele. Poznavanje ovih virusa je važno zbog diferencijalne dijagnostike. U kliničkoj slici dominira umor, mučnina, smanjeni apetit, subfebrilitet, gađenje prema cigaretama, dok se u statusu najčešće nalazi po-

većana jetra i slezena, adenopatija i nerijetko žutica. U osnovnim laboratorijskim nalazima nađu se povišeni jetreni enzimi aspartat aminotransferaza (AST) i alanin aminotransferaza (ALT), alkalna fosfataza (AP) a kod kroničnog oblika i laktat dehidrogenaza (LDH). U elektroforezi proteina mogu se naći sniženi albumini te sniženi omjer albumini/globulini, potom u serumu povišen bilirubin i pozitivan urobilinogen kao i poremećene faktore koagulacije: protrombinsko vrijeme (PV) i/ili internacionalno ujednačen odnos PV (*internationally normalized ratio*, INR). Za dokazivanje pojedinog etiološkog entiteta nužni su serološki testovi. Hepatitis A i E su češće akutnog toka, više izražene simptomatologije, uglavnom bez posljedica i traju 2-4 mjeseci. Hepatitis B, C i D najčešće imaju subakutni ili kronični tijek, u određenom broju slučajeva predisponiraju pacijenta na razvoj ciroze jetara i hepatocelularnog karcinoma. Neke od karakteristika bolesti te mogućnosti dijagnostike kod svakog pojedinog virusa prikazane su u tablici 1 (1).

**Tablica 1.**  
 Osnovne karakteristike uzročnika virusnih hepatitisa

|                                     | Hepatitis – uzročnik                                                        |                                                                                            |                                                        |                                                            |                                                                  |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                     | A                                                                           | B                                                                                          | C                                                      | D                                                          | E                                                                |
| Izvor virusa                        | stolica                                                                     | krv, krvni pripravci tjelesne tekućine (slina, sperma)                                     | krv, krvni pripravci tjelesne tekućine (slina, sperma) | krv, krvni pripravci tjelesne tekućine (slina, sperma)     | stolica                                                          |
| Put prijenosa                       | fekalno-oralni                                                              | perkutano, preko sluznice                                                                  | perkutano, preko sluznice                              | perkutano, preko sluznice                                  | fekalno-oralni                                                   |
| Inkubacija/prosječno                | 15-45 (28) dana                                                             | 40-180 (60) dana                                                                           | 20-120 (50) dana                                       | 30-180 (50) dana                                           | 15-60 dana                                                       |
| Akutna infekcija                    | jako izražena                                                               | slabo izražena                                                                             | jako slabo izražena                                    | slabo izražena                                             | slabo izražena                                                   |
| Osnovna laboratorijska dijagnostika | KKS, AST, ALT, GGT, bilirubin, AP, PV, urin                                 | KKS, AST, ALT, GGT, bilirubin, AP, PV, urin                                                | KKS, AST, ALT, GGT, bilirubin, AP, PV, urin            | KKS, AST, ALT, GGT, bilirubin, AP, PV, urin                | KKS, AST, ALT, GGT, bilirubin, AP, PV, urin                      |
| Serologija                          | <b>IgM anti-HAV</b>                                                         | <b>HBsAg, HBeAg, IgM-anti HBc, IgG-anti HBc, Anti HBs, Anti HBc, HBV DNA</b>               | <b>Anti-HCV, HCV-RNA, HCV antigen</b>                  | <b>Anti-HDV, HBsAg, IgM-antiHBc, (N/A)</b>                 | <b>Anti HEV (N/A)</b>                                            |
| Kronična infekcija                  | ne                                                                          | da (15-25 %)                                                                               | da (50-70 %)                                           | da, potrebno prisustvo HBV jer sam bez HBV ne može opstati | ne                                                               |
| Prevenција                          | higijena, aktivna imunizacija, pre i post ekspozicijska pasivna imunizacija | pre i post ekspozicijska imunizacija, probir davatelja krvi, edukacija rizičnih populacija | probir davatelja krvi, edukacija rizičnih populacija   | pre i post ekspozicijska imunizacija                       | sanitacija vode, higijena, cijepljenje (u eksperimentalnoj fazi) |

Simptomi kod hepatitisa su izrazito varijabilni, od češćeg asimptomatskog tijeka bolesti do fulminantnih oblika koji nerijetko završavaju smrtnim ishodom. Ako govorimo o akutnoj fazi bolesti kod simptomatskih oblika se simptomi mogu podijeliti u ove pojedine faze:

**Prodromalna** faza može nastupiti naglo ili postepeno a odlikuje se pojačanim umorom, mialgijama, anoreksijom, inapetencijom, mučninom, povraćanjem, subfebrilnim temperaturama, sniženom srčanom akcijom, gađenjem prema cigaretama i nelagodom u gornjem dijelu abdomena (2). S obzirom da u ovoj fazi hepatitis ima slične simptome kao i mnoge druge virusne bolesti posumnjat ćemo da se radi o virusnom hepatitisu najčešće kod postojanja ostalih rizičnih ili predisponirajućih faktora.

**Ikterična** faza se javlja od petog do desetog dana bolesti, iako se može javiti zajedno s prodromalnim simptomima. U laboratorijskim nalazima tada imamo povišenje aminotransferaza (obično je ALT više povišen od AST), povećane vrijednosti alkalne fosfataze (AP) te konjugiranu bilirubinemiju i pozitivni bilirubin u urinu.

**Konvalescentna** faza, koja obično traje dva do tri tjedna, kada se postepeno povlače svi simptomi. Laboratorijski parametri se vraćaju u normalu u prosjeku kod HAV za 9 tjedana, a kod HBV za 16 tjedana. Kod 5-10 % slučajeva moguć je protrahirani oblik bolesti dok je fulminantni tijek zabilježen kod 1 % bolesnika.

U dijagnostici se uglavnom koriste laboratorijski i virološki parametri kako je navedeno u tablici 1. Me-

đutim, puno su veći problem predstavljaju kronični oblici bolesti koji su predominantno povezani s HBV i HCV.

## ETIOLOGIJA, EPIDEMIOLOGIJA, KLINIČKE KARAKTERISTIKE I ZNAČENJE POJEDINIH UZROČNIKA VIRUSNOG HEPATITISA

**Hepatitis A (HAV)** uzrokuje pikorna virus koji se klasificira kao enterovirus 72, a u novije vrijeme kao heparnavirus. HAV je sferičnog izgleda, promjera 27 µm, a genomski se radi o jednolančanom RNA s tri odvojene kodne regije. Poznato je 7 genotipova virusa, a kod humanoida su prisutni tipovi 1, 2, 3, i 7.

Epidemiološki to je jedan od najčešćih uzročnika bolesti u svijetu koji se prenosi hranom. Rasprostranjenost mu je direktno povezana sa socioekonomskim pokazateljima pojedinog područja. Infekcija se širi fekalno-oralnim putem, bilo direktno s čovjeka na čovjeka bilo kontaminiranom hranom ili vodom. Epidemija bolesti je češća u razvijenim državama zbog toga što je u nerazvijenima državama stvoren imunitet preboljenjem u dječjoj dobi kada je klinička slika uglavnom asimptomatska. Iako je bolest u većini slučajeva blaga te ne dovodi do kroničnog hepatitisa a preboljenje rezultira doživotnim imunitetom, zabilježeni su i slučajevi fulminantnog hepatitisa koji ima visoku smrtnost posebno kada je udružen s HCV infekcijom ili u imunokompromitiranih bolesnika. U našoj drža-

vi seroprevalencija iznosi 40,5 % i povećava se s dobi tako da je kod onih preko 70 godina viša od 90 % (3) te se bilježi stalni pad prijava oboljenja od HAV.

Replikacija virusa se događa u citoplazmi hepatocita a oštećenje jetre se javlja kao posljedica imunog odgovora domaćina. Inkubacija je oko 30 dana (15-49). Klinička slika je obično akutnog tijeka i ima sve ranije opisane faze, a posebno je uočljiva pojava tamnog urina i svjetle stolice u prvih nekoliko, obično tri do sedam dana kao posljedica nedostatka bilirubina u stolici te pojava žutice i svrbeža različitog intenziteta. Bolest je uglavnom blagog tijeka, samolimitirajućeg karaktera ali može biti otponac za pojavu autoimunog hepatitisa kod genetski predisponiranih pacijenata. Najčešće javljanje je u jesen i zimi. U osnovnim laboratorijskim nalazima postoji izrazito povišenje razine jetrenih enzima u serumu i to posebno alaninaminotransferaze (ALT >1000 IU/dL), ukupnog bilirubina (>10 mg/dL), sedimentacije eritrocita (SE) te imunoglobulina. Konačna dijagnoza se postavlja dokazom anti-HAV antitijela a zlatni standard akutne bolesti je dokaz IgM anti-HAV dok se preboljenje bolesti dokazuje prisustvom IgG anti-HAV. Bolest je samolimitirajuća i zahtijeva suportivne higijensko-dijetske mjere. Oko 85 % pacijenata se potpuno oporavi unutar tri mjeseca, a ostali unutar šest mjeseci. Komplikacije su zabilježene uglavnom kod starije populacije (>80 godina) i kod pacijenata koji boluju od HCV (4). Iako postoji učinkovito cjepivo protiv HAV, zbog blagog tijeka bolesti, koja uglavnom ne ostavlja posljedica, cijepljenje se preporuča samo određenim skupinama osoba: pacijenti s kroničnom bolešću jetre, a posebno onima s HCV. Pasivna imunizacija je moguća davanjem specifičnog imunoglobulina unutar dva tjedna od ekspozicije i traje oko šest mjeseci. Međutim, s obzirom da su injekcije jako bolne i potrebno ih je ponavljati svakih tri do šest mjeseci ta je terapija rezervirana samo za visokougrožene s alergijom na HAV cjepivo. Postoji niz komercijalnih pripravaka kojima je moguća aktivna imunizacija među kojima su kod nas najprimjenjivaniji Havrix preporučen za dob od 12 mjeseci do 18 godina u dvije doze (0,6-12 mjeseci) te kombinirani pripravak koji uključuje HAV i HBV Tvinrix za starije od 18 godina u tri doze (0, 1, 6 mjeseci). Smatra se da imunitet nakon tako primljenog cjepiva traje 20-25 godina (5) te se može primijeniti istodobno s drugim cjepivima (difterija, polio, tetanus, bjesnoća, žuta groznica).

**Hepatitis B (HBV)** je 42-µm hepadnavirus s djelomično dvolančanim DNA genomom. Sastoji se od unutrašnje proteinske jezgre (hepatitis B core antigen-HBcAg, HBeAg, HBV-DNA i DNAP) i vanjskog površnog omotača (hepatitis B površinski antigen-HBsAg). Postoji devet različitih genotipova virusa (označenih od A do H) koji imaju kliničko značenje s

obzirom na tijek infekcije. Prenosi se kontaminiranim tjelesnim tekućinama (krv, slina, urin, sperma) uglavnom inokulacijom inficirane krvi kod intravenskih ovisnika, homo i heteroseksualnim odnosima, bliskim obiteljskim kontaktima, perinatalnim prijenosom s majke na dijete te nozokomijalnim izlaganjem infektivnom materijalu (6). Otkada se rutinski provodi testiranje davatelja krvi na HBsAg taj put prijenosa je iskorijenjen kao i prijenos HBsAg pozitivnih majki na dijete tijekom poroda uvođenjem cijepljenja u rodilištu. Incidencija se kontinuirano smanjuje i od 1980-ih je smanjena za 75 %.

**Hepatitis C (HCV)** pripada skupini flavivirusa (hepacivirus) s jednolančanim RNA genomom koji ima veliki broj tipova i subtipova. HCV se prenosi putem zaražene krvi, dok je prijenos kontaminiranim tjelesnim tekućinama vrlo rijedak što rezultira visokom prevalencijom bolesti među ovisnicima. Ipak oko 45 % putova prijenosa infekcije ostaje nerazjašnjeno. Prevalencija je oko 3 % s vrlo velikim razlikama - dok u Ujedinjenom Kraljevstvu i Skandinaviji iznosi manje od 1 %, u Egiptu je 24,3 % (7). U Hrvatskoj je prevalencija slična kao u razvijenim europskim državama i iznosi 0,9 % (6).

**Hepatitis D (HDV)** je maleni, defektni virus RNA gena koji ne može opstati bez prisustva HBV. U Hrvatskoj nije zabilježena prijava HDV.

**Hepatitis E (HEV)** je jednolančani RNA virus i pripada obitelji calicivirusa. Virus ima niz subtipova od kojih su najpoznatiji meksički i burmanski, a prenosi se zaraženom vodom/hranom. U Hrvatskoj je rijedak, najčešće kao uvezena bolest iz endemskih krajeva (Afrika, Azija) a vrijeme javljanja je ljeto i jesen.

## DIJAGNOSTIKA, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA S KRONIČNIM HEPATITISOM

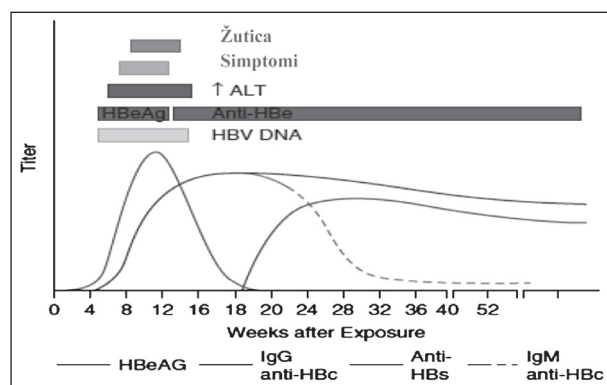
Dok su akutni oblici virusnih hepatisa samoizlječive bolesti koje u pravilu ne ostavljaju posljedice, kronični oblici virusnih hepatitisa su veliki problem kako za pacijenta tako i za cjelokupni zdravstveni sustav. Kronične virusne hepatitisne koji u konačnici mogu završiti fibrozom i cirozom jetre, kao i razvojem hepatocelularnog karcinoma (HCC) izazivaju HBV, HCV i HDV i uglavnom se razvijaju kao posljedica neadekvatnog imunog odgovora domaćina (7).

### Kronični hepatitis B (HBV)

HBV ima 100 puta veći zarazni potencijal nego humani imunodeficientni virus (HIV) i za razliku od mnogih drugih virusa preživljava van domaćina duže od tjedan dana (8). Smatra se da će 5-30 % pacijenata s

akutnim HBV razviti kronični oblik bolesti i to značajno češće ako je infekcija nastupila u dobi do 5 godina, te u odrasloj dobi kod imuno kompromitiranih kada je mogućnost obolijevanja i do 50 % veća (9). Posebno su ugrožene neke grupacije pacijenata: osobe sa spolno prenosivom bolešću (STD) u anamnezi, ukućani oboljelih od HBV, homoseksualci, promiskuitetne osobe, pacijenti na hemodijalizi, intravenski ovisnici, novorođenčad majki oboljelih od HBV i zdravstveni djelatnici.

Inkubacija HBV traje jedan do četiri mjeseca, tijekom bolesti je uglavnom blag i kod 90 % djece i 70 % odraslih prođe neprepoznato, a liječenje se svodi na potporne mjere. Obično prvi pokazatelj bolesti bude alteracija transaminaza bez znakova akutne bolesti ili bilo kakvih drugih simptoma. Fulminantni hepatitis se razvija kod oko 1 % pacijenata i ima visoku smrtnost. Uobičajeni tijek bolesti kao i dinamika seroloških pokazatelja (10) prikazani su na sl. 1.



Sl. 1. Tijek bolesti i serološki pokazatelji kod HBV (10)

U tablici 2. navedeni su parametri koji nam pomažu u distinkciji težine bolesti te odluci o potrebi bolničkog liječenja (ne samo kod HBV nego i kod drugih bolesti s utjecajem na jetru). Blaga i umjerena afekcija jetre u pravilu ne zahtijevaju hospitalizaciju dok veliki stupanj oštećenja, procijenjen pokazanim parametrima, zahtijeva bolničku skrb.

**Tablica 2.**  
*Laboratorijski pokazatelji stupnja oštećenja jetre*

| Parametar                       | Stupanj oštećenja jetre |           |        |
|---------------------------------|-------------------------|-----------|--------|
|                                 | blagi                   | umjereni  | veliki |
| ALT – povećanje razine u serumu | <3x                     | 3-10x     | >10x   |
| Uk. bilirubin (μmol/L)          | 17,1-34,2               | 34,2-85,5 | >85,5  |
| Albumini (g/L)                  | >35                     | 33-34     | <32    |
| Omjer albumini/globulini        | 1,3-1,6                 | 1,0-1,3   | <1,1   |
| γ-globulin                      | <21                     | 22-25     | >26    |
| PTA (%)                         | 71-79                   | 61-70     | <60    |

Kronični HBV se definira postojanjem pozitivnog hepatitis B površinskog antigena (HBsAg) duže od šest mjeseci i uvriježena je podjela na četiri stadija bolesti (11) koji se uglavnom odnose na stupanj imunog odgovora domaćina. Prvi stadij je stadij imunosne tolerancije. Virus se slobodno razmnaža u krvi ali ne izaziva nikakvih simptoma, jer imuni sistem ne reagira na prisutnost virusa. Kod odraslih u pravilu traje vrlo kratko, dok kod djece i imuno kompromitiranih može trajati puno dulje (i nekoliko godina).

Drugi stadij koji se razvija nakon razaranja hepatocita i imunog odgovora domaćina, ako traje duže od šest mjeseci, dovodi do povećanog rizika za razvoj ciroze i HCC koji dovode do smrti kod 15-20 % oboljelih.

Treći stadij podrazumijeva serokonverziju odnosno stvaranje antitijela koja u potpunosti dovode do odstranjenja virusa dok je četvrti stadij završetak odgovora domaćina i izliječenje, odnosno razvoj imuniteta na HBV.

Stadij bolesti s obzirom na serološke pokazatelje prikazan je u tablici 3.

**Tablica 3.**  
*Serološki pokazatelji s obzirom na stadij bolesti kod HBV*

| HBV infekcija                           | HBsAg   | anti HBsAg | anti HBcAg | anti Hbe      |
|-----------------------------------------|---------|------------|------------|---------------|
| Akutna                                  | poz (+) | neg (-)    | IgM        | neg (-)       |
| Kronična s aktivnom replikacijom virusa | poz (+) | neg (-)    | IgG        | neg (-)       |
| Kronična sa slabom replikacijom virusa  | poz (+) | neg (-)    | IgG        | poz (+)       |
| Preboljenje                             | neg (-) | poz (+)    | IgG        | poz(+)/neg(-) |
| Cijepljenje                             | neg (-) | poz (+)    | IgG        | neg (-)       |

Kronični HBV je povezan s nizom drugih bolesti: autoimuni hepatitis, poliarteritis nodoza, reumatoidni artritis, autoimuni tireoiditis, dijabetes tip 1, antifosfolipidni sindrom, multiproliferativni glomerulonefritis, uveitis i sistemski vaskulitis (12).

Dijagnoza HBV infekcije postavlja se već spomenutim serološkim testovima dok se kod aktivnih oblika kroničnog HBV određuje i HBV DNA najčešće korištenjem lančane reakcije polimeraze (*Polymerase Chain Reaction*, PCR) kako bi se utvrdio točan broj replikacija virusa.

U diferencijalnoj dijagnostici stanja povezanih s povišenim transaminazama (13) možemo se koristiti podatcima na tablici 4.

**Tablica 4.**  
*Diferencijalna dijagnostika kod povišene razine jetrenih enzima u serumu*

| Bolest jetre                                                                          |                                                       | Ostali uzroci                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| AST < ALT                                                                             | AST > ALT                                             |                                                                      |
| Kronični virusni hepatitis (HBV, HCV)                                                 | alkoholno oštećenje jetre                             | kardiovaskularne bolesti (infarkt miokarda, srčano zatajenje)        |
| Oštećenje jetre lijekovima                                                            | ciroza (uzrokovana HBV, HCV, NASHD, Wilsonova bolest) | hormonalni poremećaji (bolesti štitnjače, adrenalna insuficijencija) |
| Autoimuni hepatitis                                                                   |                                                       | anoreksija nervoza                                                   |
| Nealkoholna steatoza jetre (NASHD)                                                    |                                                       | miopatija (ozljede mišića, ekstremna tjelesna aktivnost)             |
| Toksično-kemijsko oštećenje jetre                                                     |                                                       | celijakija                                                           |
| Genetske bolesti (Wilsonova bolest, hemokromatoza, deficijencija alfa-1 antitripsina) |                                                       |                                                                      |
| Kongestivna hepatopatija                                                              |                                                       |                                                                      |
| Maligna infiltracija                                                                  |                                                       |                                                                      |

Iako se u probiru pacijenata za razvoj ciroze i HCC koriste tumorski biljezi (alfa fetoprotein) i ultrazvučni nalazi, korist od toga ostaje upitna. Iako se bolest javlja najčešće 20-30 godina nakon infekcije i nema prospektivnih studija koje bi ukazivale na bolju prognozu, ako se bolest ranije otkrije, Američko društvo za bolesti jetre, *Association for the Study of Liver Disease* (AASLD) preporuča kontrole u razmacima od šest mjeseci kod muških pacijenata starijih od 45 godina s kroničnim aktivnim HBV, kod onih s biopsijom dokazanom cirozom i kod onih koji u obitelji imaju oboljele od HCC (11).

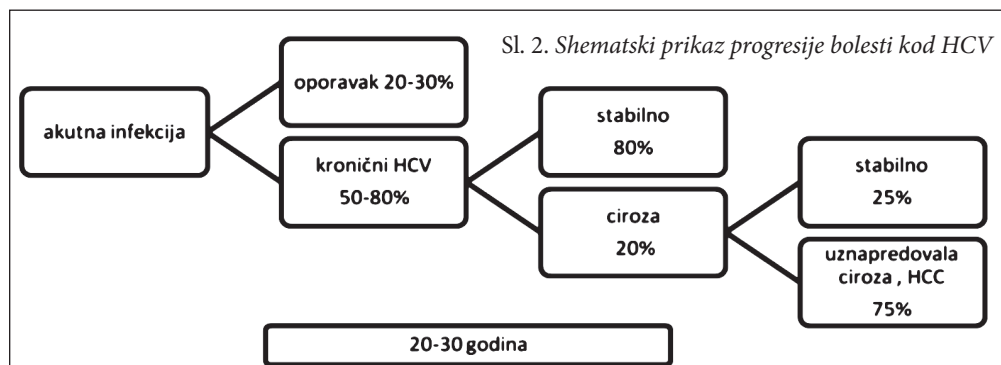
Terapija je u prvom redu potporna i primjenjuje se kod svih uzročnika virusnih hepatitisa: mirovanje, adekvatna prehrana, izbjegavanje alkohola i lijekova. U situacijama povećane sklonosti razvoju komplikacija (ciroza, HCC) kao i kod HBeAg pozitivnih pacijenata sa značajnim povišenjem jetrenih enzima mogu se davati imunomodulatori – u prvom redu rekombinantni interferon  $\alpha$ -2b i/ili antivirusici (lamivudin, adefovir). Cilj liječenja je konverzija HBeAg pozitivnih u anti HBe i sprje-

čavanje komplikacija. U novije vrijeme se kombinirana terapija tenofovinom i peg-interferonom  $\alpha$ -2a pokazala najučinkovitijom (14). Terapija se provodi u uskoj suradnji s infektolozima/gastroenterolozima a kontraindicirana je kod pacijenata s uznapredovalom cirozom, zatajenjem bubrega, imunosupresijom i/ili stanjem nakon transplantacije organa, citopenijom te konzumacijom alkohola i/ili droga (14). U potonjem slučaju zahtijeva se apstinencija od šest mjeseci kako bi pacijent mogao dobivati specifičnu terapiju. Neophodno je potrebno hospitalizirati pacijente ako razviju portalnu encefalopatiju (glavni simptom su različiti stupnjevi poremećaja svijesti), ako nisu u stanju uzimati tekućinu i/ili je vrijednost INR >1,6 (15).

Poseban naglasak se ipak stavlja na preveniranje bolesti cijepljenjem. U Republici Hrvatskoj je obavezno cijepljenje uvedeno 2007. tako da se prva doza daje u rodilištu (unutar prvog dana života, zajedno s BCG cjepivom), druga s dva mjeseca, a treća sa šest mjeseci. Isti režim je i za odrasle (posebno zdravstvene radnike). Na taj se način kod 95 % djece i 90 % odraslih postiže otpornost. Dodatno je potrebno provesti edukaciju rizičnih skupina o izbjegavanju provokativnih faktora (jednokratne igle kod iv ovisnika, sterilizacija stomatoloških instrumenata, pažljivo rukovanje u zdravstvenim ustanovama, korištenje zaštite u seksualnim odnosima). Posebna je pozornost usmjerena trudnicama koje se sve testiraju na HBsAg i ako su pozitivne, novorođenčadi se daje HBV imunoglobulin te se cijepe u prvih 12 sati života.

### Kronični hepatitis C (HCV)

HCV značajno češće progredira do kroničnog oblika nego je to slučaj kod HBV. U ovisnosti o genotipu to se događa kod 65-96 % oboljelih. Ciroza se razvije kod oko 20 % oboljelih nakon 20 godina od početka infekcije i češća je kod muškaraca, onih koji konzumiraju više od 50 g alkohola/dan, kod kao i onih koji su se zarazili u dobi iznad 40 godina (16) (sl. 2). S obzirom na lošiju prognozu kod svih HCV oboljelih potrebno je testiranje i na HBV kao i na HIV.



Od uvođenja testiranja darivatelja krvi (1992.) taj put prijenosa stavljen je pod kontrolu tako da je danas najčešći put prijenosa zaraženim iglama kod iv ovisnika te nezaštićeni seksualni odnosi, u prvom redu homoseksualni. Preporuča se godišnje testiranje na HCV osoba pod rizikom (iv ovisnici, osobe u zatvoru, HIV pozitivni, homoseksualci) te jednokratno onih rođenih između 1945. i 1965 (17). S obzirom na visoku specifičnost (99 %) i osjetljivost (95 %) upotrebljava se test na anti-HCV. U pozitivnih osoba se radi HCV-PCR i ako je pozitivan smatra se da osoba boluje od HCV, a ako je negativan, unatoč pozitivnom anti-HCV, smatra se da osoba ne boluje od HCV.

U procjeni bolesti najvažnije je odrediti stupanj fibroze jetrenog tkiva jer od toga zavisi daljnje zbrinjavanje pacijenta s obzirom da je stupanj fibroze u direktnoj korelaciji s progresijom bolesti i konačnim kliničkim ishodom (zatajenjem jetre). Zlatni standard procjene stupnja fibroze je biopsija i Metavir bodovni sistem prema kojemu se antiviralna terapija preporuča kod 2 i više bodova. Od neinvazivnih testova primjenjuju se direktni biomarkeri (HA,  $\alpha$ -2-makroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobin i drugi) i kao novija metoda - elastografija. U terapiji se osim pegiliranih interferona (peginterferon  $\alpha$ -2a i peginterferon  $\alpha$ -2b) sve češće daju specifični antivirotici kao: *ribavirin*, *simeprevir*, *ledipasvir*, *sofosbuvir*, *paritaprevir*. Danas postoje smjernice prema kojima je potrebno kod svakog oboljelog započeti terapiju kombinacijom novijih antivirotika (ledipasvir + sofosbuvir, ili paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir) s obzirom na očekivane koristi. Navedene smjernice nisu u širokoj upotrebi u prvom redu zbog visoke cijene liječenja.

Liječenje i praćenje pacijenta provodi se podijeljenom skrbi liječnika obiteljske medicine s infektologom i/ili gastroenterologom kojem treba uputiti pacijenta radi biopsije kao i uvođenja antiviralne terapije. Hospitalizacija će biti potrebna samo u slučajevima dekompenzirane ciroze. Pri tome liječnik prvog kontakta mora poznavati moguće komplikacije kod najčešće primjenjivanih lijekova: za pegilirane interferone su to mogući razvoj autoimunih, neuropsihijatrijskih i upalnih bolesti vrlo ozbiljnog tijeka, a za ribavirin je to hemolitička anemija kao i visoki teratogeni potencijal što implicira upotrebu kontracepcijskih sredstava. Osim navedenog moraju se imati u vidu i moguće interakcije s često primjenjivanim lijekovima kao npr. s inhibitorima protonske pumpe (IPP), jer smanjuju apsorpciju antivirotika ili salmeterolom zbog povećanog rizika kardiovaskularnog događaja (18).

Tijekom liječenja potrebne su redovite mjesečne kontrole koje uključuju procjenu adherencije i korištenja zabranjenih supstancija (alkohola, narkotika kao i lijekova s utjecajem na jetra npr. acetaminofen/

paracetamol) te kontrolu laboratorijskih parametara (KKS, kreatinin (eGFR), AST, ALT, AP). Liječenje se u pravilu provodi 12 tjedana a praćenje učinka terapije provodi se nakon prvih 4 tjedna od uvođenja te u razmaku 12, odnosno 24 tjedna nakon završenog ciklusa terapije i smatra se da je bolest pod kontrolom ako se ne detektira virus metodom HCV RNA PCR. U skladu s dobrom kliničkom praksom (*evidence based medicine*, EBM) ne preporuča se ponavljanje testiranja prisutnosti virusa nakon uspješnog završetka antivirusne terapije (19).

Kod pacijenata s razvijenom cirozom potrebno je svakih 12 mjeseci procijeniti rizik HCC (UZV+  $\alpha$ -fetoprotein), svake druge godine postojanje stupanj varikoziteta jednjaka (EGDS) i procijeniti mogućnosti za transplantaciju jetre konzultacijom odgovarajućih centara.

U prevenciji razvoja ciroze kod pacijenata s kroničnim HCV, osim već navedenog značajna je edukacija pacijenata o apstinenciji od alkohola te o potrebi cijepljenja od HAV i HBV kod onih koji nisu preboljeli. Posebno je potrebno educirati članove domaćinstva o putovima prijenosa te potrebi zaštite (ne koristiti četkicu za zube/britvice i sve što je moglo doći u kontakt s krvlju oboljelog, pri svakom seksualnom odnosu koristiti zaštitu, površine u kući treba redovito čistiti po mogućnosti jačim dezinficijensima).

#### **SPECIFIČNOSTI PRISTUPA LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE OBOLJELOM OD VIRUSNIH HEPATITISA – PREPORUKE ZA SVAKODNEVNI RAD**

Liječnik obiteljske medicine (LOM) po svojoj definiciji provodi preventivne i kurativne aktivnosti te posebno prati pacijente u svim fazama života kao i tijekom svih bolesti, odnosno njihove kombinacije (multimorbiditet) ili komplikacije (komorbiditet). U kontekstu obolijevanja od nekog od virusnih hepatitisisa važno je imati u vidu specifičnost svakog pacijenta kao osobe, njegovog radnog i obiteljskog okruženja, životnih navika, seksualnih preferencija, ostalih kroničnih bolesti, lijekova koje uzima i još mnogih drugih karakteristika specifičnih za svakog pacijenta posebno.

LOM treba posumnjati na bolest od HBV ili HCV ako postoji klinička slika koja bi mogla na to upućivati (bilo simptomatološki bilo u laboratorijskim nalazima) i/ili se radi o: iv ovisniku, osobi koja živi u istom domaćinstvu s osobom oboljelom od HBV ili HCV i/ili su imale seksualnih kontakata, pacijentu na hemodijalizi ili imunosupresivskoj terapiji nakon transplantacije, zdravstvenom djelatniku, homoseksualcu, djeci majki HBV/HCV pozitivnih, osobi koja u anamnezi

ima neku od spolnoprenosivih bolesti, osobama koje su imale više od jednog seksualnog partnera u posljednjih šest mjeseci kada će biti potrebno učiniti laboratorijsku i serološku obradu (17,19,20). Navedeno se posebno odnosi na iv ovisnike i članove njihovih obitelji.

U situaciji testiranja na HBV i HCV, bilo da se radi o zahtjevu samog pacijenta ili ostalih zdravstvenih djelatnika (preoperacijska obrada kod transplantacije, velikih ortopedskih operacija i sl.) važno je pacijentu objasniti značenje svakog od dobivenih nalaza i daljnjih postupaka u skladu s njima. U tablici 5. je prikazano postupanje za svaki pojedini nalaz kod testiranja na HBV, a u tablici 6. za HCV.

**Tablica 5.**

*Rezultati testiranja na HBV i daljnji postupak*

| Testiranje na hepatitis B                                  |                                                 |                                      |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Test                                                       | Značenje                                        | Postupak                             |
| HBs Ag negativan (-)<br>HBs At pozitivno (+)               | Postojanje imuniteta (preboljenje, cijepljenje) | Ništa                                |
| HBs Ag negativan (-)<br>HBs At pozitivno (-)               | Podložni infekciji                              | Cijepiti (0, 1, 6 mj.)               |
| HBs Ag pozitivan(+)<br>HBs At negativan (-)<br>Uz simptome | Prisutno oboljenje                              | HBV DNA<br>Ponoviti testove za 6 mj. |

**Tablica 6.**

*Rezultati testiranja na HCV i daljnji postupak*

| Testiranje na hepatitis C                           |                      |                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Test                                                | Značenje             | Postupak                                                                                          |
| Anti HCV negativan (-)<br>HCV RNA PCR (ne radi se)  | Nema bolesti         | Ništa<br>U slučaju kliničke sumnje kada se može raditi o ranom stadiju ponoviti test za 6 mjeseci |
| Anti HCV pozitivan (+)<br>HCV RNA PCR pozitivan (+) | Postojanje bolesti   | Liječiti /uputiti infektologu (u ovisnosti o broju replikacija ponavljanje testa)                 |
| Anti HCV pozitivno (+)<br>HCV RNA PCR negativan (-) | Postojanje imuniteta | Ništa                                                                                             |

Poseban problem u svakodnevnom radu je nalaz povišenih jetrenih enzima. Pri tome valja imati na umu najčešće entitete: kod steatoze jetre koja je najčešće uzrokovana prekomjernom konzumacijom alkohola odnosno u zadnjim stadijima ciroze (bez obzira na uzrok) imat ćemo relativno veće povišenje AST, dok će

kod svih ostalih bolesti (kronični hepatitis, oštećenja uzrokovana lijekovima, autoimune bolesti), kao što je već navedeno u tablici 4, relativno veće povećanje biti ALT-a.

LOM mora biti posebno spreman pružiti jasne upute članovima obitelji oboljelih od kroničnih HBV ili HCV. Za članove obitelji oboljelih od kroničnog HBV potrebno je osigurati testiranje te cijepljenje, ako se pokaže potrebnim. Treba ih savjetovati o korištenju zaštite tijekom spolnog odnosa ako partner nije cijepljen ili imun, o pravilnom načinu čišćenja površina koje su kontaminirane slinom/krvlju oboljelog (dovoljan je deterdžent ili izbjeljivač na bazi klora), o tome da je otvorene rane dovoljno držati pokrivenima, da upozore ostale članove domaćinstva da ne koriste predmete koji mogu doći u doticaj s krvlju oboljelog (četkice za zube, žilete za brijanje i slično), da ne trebaju davati krv, spermu ili organe te da trebaju partnera upozoriti na svoju bolest te ga uputiti da se testira i cijepi. Kod svih koji bi mogli doći u kontakt s djecom oboljelom od kroničnog HBV (vrtići, škole) potrebno je osvijestiti da se ta djeca mogu igrati kao i ostala djeca, sudjelovati u sportskim aktivnostima (uključujući i kontaktne sportove) te dijeliti hranu ili uobičajene kontakte (grljenje, ljubljenje) među djecom. Kod oboljelih od kroničnog HCV potrebno je poduzimati iste mjere uz napomenu da ne postoji učinkovito cjepivo ali da se zato mora provesti cijepljenje protiv HBV te da se može liječenjem postići izliječenje, ali da je i dalje potrebno provoditi/zadržati poželjne oblike ponašanja (adekvatna prehrana, nekonzumiranje alkohola ili sredstava ovisnosti, umjerena tjelesna aktivnost, nepušenje, zaštita pri spolnim kontaktima i sl.).

## ZAKLJUČAK

Uloga liječnika opće/obiteljske medicine je u provođenju preventivnih mjera (cijepljenje), edukaciji i prepoznavanju pacijenata s povećanim rizikom od obolijevanja od virusnih hepatitisa, u prvom redu HBV i HCV te provođenju odgovarajuće dijagnostike – osnovnih laboratorijskih i seroloških pretraga. Nakon utvrđivanja bolesti potrebno je poduzeti sve odgovarajuće mjere (podrška, edukacija, praćenje) kako bi se izbjegla kronifikacija bolesti. Potrebno je upoznati sve članove obitelji o mogućnostima prijenosa infekcije odnosno zaštite od infekcije. Kod obolijevanja od kroničnog hepatitisa potrebno je u konzultaciji s infektologom i/ili gastroenterologom provesti liječenje i praćenje pacijenta do zaličenja. Ako se utvrdi daljnja progresija bolesti (ciroza/HCC) potrebno je daljnje praćenje pacijenta te konzultacija specijaliziranih centara u vezi daljnjeg liječenja, u prvom redu transplantacije.

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

1. Ivančević Ž, ur. MSD priručnik, 2. hrvatsko izdanje. Split: Placebo, 2010.
2. Friedman LS. Liver, biliary tract and pancreas. U: Tierney LM, Papadakis MA. CMTD 2005. Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2005.
3. Vilibić-Cavlek T, Kucinar J, Ljubinić-Sternak S i sur. Prevalence of viral hepatitis in Croatian adult population undergoing routine check-up, 2010-2011. *Cent Eur J Public Health* 2014; 22: 29-33.
4. Koff RS. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine* 1992; 10 Suppl 1: S15.
5. <http://www.cdc.gov/hepatitis/HAV/HAVfaq.htm#B3>. Pristupljeno 2.10.2015.
6. Lovrić Z. Epidemiologija virusnih hepatitis u Hrvatskoj. *Medix* 2015; 117: 216-20.
7. Lee MH, Yan H, Yuan Y, Litalien G, Chen CJ. Epidemiology and natural history of hepatitis C infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9270-80.
8. <http://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/bfaq.htm>. Pristupljeno 3.10.2015.
9. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
10. Friedman LS, Keeffe EB. Handbook of Liver Disease, Acute viral hepatitis. 3rd ed. Saunders Elsevier, 2012.
11. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-41.
12. Maya R, Gershwin ME, Shoenfeld Y. Hepatitis B virus (HBV) and autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 85-102.
13. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 27: 1266-71.
14. Marcellin P, Sang HA, Xiaoli M i sur. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon alfa-2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients with Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2016; 150: 134-44.
15. Kappus MR, Sterling RK. Extrahepatic manifestations of acute hepatitis B virus infection. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2013; 9: 123-6.
16. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 158: 807-20.
17. Chou R, Cottrell EB, Wasson N, Rahman B, Guise JM. Screening for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013; 158: 101-8.
18. <http://www.hcvguidelines.org/full-report>. Pristupljeno 29.10.15.
19. Lin KW, Kirchner JT. Hepatitis B. *Am Fam Physician* 2004; 69: 75-86.
20. Wilkins T, Malcolm JK, Raina D, Schade RR. Hepatitis C: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2010; 81: 1351-7.

## SUMMARY

### WHAT GENERAL/FAMILY MEDICINE PRACTITIONER SHOULD KNOW ABOUT VIRAL HEPATITIS

J. VUČAK and E. VUČAK<sup>1</sup>

*General Practice Office, Sukošan and <sup>1</sup>Department of Emergency Medicine, Zadar County, Kali, Croatia*

Viral hepatitis is a systemic disease that predominantly affects the liver. The most common causes of viral hepatitis are five hepatotropic viruses A, B, C, D and E; according to duration, it can be acute or chronic. Although clinical course of all viral hepatitis is similar, particular problem is predisposition of hepatitis B and hepatitis C to cause chronic forms of illness with severe outcome such as cirrhosis, hepatocellular carcinoma and liver failure. Clinical features include malaise, nausea, anorexia, low grade fever, aversion to smoking, and in clinical status usually we can find hepatomegaly, and seldom splenomegaly with adenopathy and jaundice. Generally, symptoms are very variable, from usually asymptomatic to fulminant, which in most cases have lethal outcome. There are three stages in acute phase of viral hepatitis: prodromal, icteric and convalescence. Standard laboratory tests show elevated values of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and alkaline phosphatase in acute phase of hepatitis and elevated lactate dehydrogenase in chronic phase. Serum protein electrophoresis usually shows decreased albumin fraction and albumin/globulin ratio, as well as increased bilirubin level, positive urobilinogen and disturbance in coagulability factors, i.e. marked prolongation of prothrombin time. For etiology of each virus, series of serologic tests are used. In hepatitis A, acute phase of disease is characterized by IgM anti-HAV and presence of IgG anti-HAV indicates previous exposure. In hepatitis B, appearance of HBsAg in serum is the first evidence of infection and recovery is connected with appearance of anti-HBsAg along with IgG anti HBcAg. Active forms of chronic hepatitis B are characterized by active virus replication, which can be measured with polymerase chain reaction (PCR) HBV DNA. Diagnosis of hepatitis C is based on detection of antibodies to HCV (anti-HCV). Generally, it signifies that HCV infection is present but that diagnostic tool is poor for the phase of disease. In these circumstances, diagnosis of hepatitis C may be confirmed by using an assay for HCV RNA. First line therapy in acute phase is mostly supportive, i.e. bed rest, appropriate diet including palatable meals as tolerated, without overfeeding. Alcohol and hepatotoxic agents (for example, paracetamol, amoxicillin, ketoconazole) should be avoided. In cases with increased tendency of developing chronic forms of hepatitis and complications (cirrhosis, hepatocellular carcinoma), immunomodulators should be administered, e.g., interferon and/or antiviral agents. The role of family physician/general practitioner is in maintaining preventive measures (vaccination) and education of general population. Special attention needs to be paid to screening and educating high risk patients with respect to proper diagnostics, laboratory and serologic tests. After establishing the diagnosis, all relevant measures should be taken to avoid chronification of disease. In case of chronic hepatitis, consultation with infectious disease specialist and/or gastroenterologist is needed in the treatment and follow up of the patient.

**Key words:** viral hepatitis, family physician/general practitioner



# MIJENJA LI RUTINSKA PATOHISTOLOŠKA ANALIZA KIRETMANA POREMEĆENE RANE TRUDNOĆE DALJNI TIJEK LIJEČENJA?

SLAVICA KORDIĆ i RATKO MATIJEVIĆ

*Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb, Hrvatska*

U cilju utvrđivanja svrsishodnosti rutinske patohistološke analize kiretmata nakon evakuacije uterusa poradi poremećene rane trudnoće proveli smo retrospektivno istraživanje kojim su obuhvaćene sve pacijentice koje su, tijekom jednogodišnjeg razdoblja, nakon dijagnoze poremećene trudnoće u prvom tromjesečju, imale evakuaciju uterusa kiretažom. Od ukupno 335 bolesnica tijekom godine dana, 312 ih je imalo nalaz patohistološke analize te su uključene u konačnu analizu. U 272 (87,2 %) histopatološkom analizom potvrđeno je tkivo trofoblasta, dok u ostalih 40 (12,8 %) tkiva trofoblasta nije nađeno unatoč uputnoj dijagnozi. U 10 (3,2 %) ispitanica histopatološkom analizom postavljena je dijagnoza gestacijske trofoblastične bolesti na koju se nije sumnjalo prije evakuacije uterusa. Kod jedne je ispitanice (0,3 %) sumnja na gestacijsku trofoblastičnu bolest isključena histopatološkom analizom.

Zaključno, rutinska patohistološka analiza kiretmata nakon evakuacije uterusa indicirane poremećenom ranom trudnoćom potencijalno utječe na daljnji tijek liječenja u 16,3 % ispitanica te je unatoč troškovima opravdana u rutinskoj kliničkoj praksi.

**Ključne riječi:** patološka rana trudnoća, kiretman, patohistološka analiza

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Ratko Matijević, dr. med.  
Klinička bolnica Sveti Duh  
Sveti Duh 64  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: 091 37 12 104; faks: 01 37 45 534  
E-pošta: rmatijev@mef.hr

## UVOD

U poremećenu ranu trudnoću ili patološku ranu trudnoću ubrajamo zadržani pobačaj, nepotpuni pobačaj, započeti pobačaj te anembrijsku trudnoću, ali i ektopičnu te molarnu trudnoću (1). U dijagnostici navedenih stanja koristimo različite postupke: od anamnestičkih podataka, interpretacije kliničke slike, preko kliničkog ginekološkog pregleda, pregleda ultrazvukom te analize vrijednosti humanog korionskog gonadotropina (hCG) ili njegove beta podjedinice. Nakon postavljene dijagnoze poremećene rane trudnoće, u većini slučajeva indicirana je evakuacija uterusa kiretažom, a patohistološka analiza dobivenog tkiva također se rutinski koristi u svakodnevnoj praksi (2).

Upotreba transvaginalnog ultrazvuka (TVS) bitno je promijenila naše razumijevanje fiziologije i patofiziologije trudnoće, ali i indicirala postupke kod dija-

gnosticirane poremećene rane trudnoće. Poznavanje ultrazvučnih karakteristika ključno je za dijagnostiku i liječenje ne samo poremećene, nego i za praćenje normalne rane trudnoće (3,4). Unatoč tome, i dalje postoje mišljenja da se točna dijagnoza poremećene rane trudnoće može postaviti tek nakon patohistološke analize tkiva dobivenog nakon evakuacije uterusa (5). Međutim, stvarna klinička važnost informacija koje dobivamo na ovaj način nije još utvrđena s obzirom da je o ovoj temi provedeno vrlo malo istraživanja. Pregledna studija iz Velike Britanije uključila je ukupno 12 istraživanja koja su sva pokazala da se rutinskom patohistološkom analizom kiretmata nakon evakuacije uterusa poradi poremećene rane trudnoće, može utvrditi molarna trudnoća te neki drugi pokazatelji abnormalne trudnoće poput dismorfije korionskih resica ili periviloznih fibrinskih depozita (6). Međutim, zaključak je autora da se unatoč tim navedenim potencijalnim prednostima, u većini slučajeva patohi-

stološkom analizom ne može utvrditi uzrok pobačaja niti razlikovati sporadične od opetovanih pobačaja te da ona ne nudi klinički značajne informacije (6). Ove rezultate potvrđuju Houwert de Jong i sur. koji su utvrdili da nema statistički značajne razlike među patomorfološkim karakteristikama kod sporadičnih i opetovanih pobačaja (7) te Heath i sur. koji su u na uzorku od 1465 pacijentica podvrgnutih terapijskoj kiretaži nakon gubitka trudnoće u prvom tromjesečju zaključili da analiza tkiva dobivenog kiretažom u vrijeme završetka trudnoće vjerodostojno ne potvrđuje niti korigira dijagnozu (8). Isti autori navode da nije moguće utvrditi je li je materijale u potpunosti ispražnjeno te je li trudnoća učinkovito prekinuta (8). U dijagnostici rezidualnog tkiva nakon evakuacije uterusa ultrazvuk se pokazao metodom izbora (9).

S druge strane, u retrospektivnom istraživanju provedenom u Turskoj dokazano je da se histopatološkom analizom može doći do važnih spoznaja koje utječu na daljnji tijek liječenja poradi postavljene dijagnoze gestacijske trofoblastične bolesti i/ili ektopične trudnoće, što podržava rutinsku patohistološku analizu kiretmana kod navedenih kliničkih situacija (10).

S obzirom da zaključci u literaturi nisu jednoznačni, u ovom smo istraživanju pokušali utvrditi utječe li nalaz patohistološke dijagnoze kiretmana dobivenog evakuacijom uterusa na postavljenu dijagnozu te utječe li na daljnje dijagnostičko terapijske postupke s našim bolesnicama čime bi opravdao svoju rutinsku primjenu.

## ISPITANICE I METODE

Ovo je retrospektivna studija kojom su bile obuhvaćene sve bolesnice koje su u Klinici za ginekologiju i porodništvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničke bolnice Sveti Duh, nakon dijagnoze poremećene rane trudnoće podvrgnute zahvatu dilatacije, evakuacije i kiretaže u jednogodišnjem razdoblju. Kriteriji uključivanja u istraživanje bili su ultrazvučnim pregledom postavljena dijagnoza zadržanog, nepotpunog ili potpunog pobačaja, pobačaja u tijeku, anembrionalne trudnoće te sumnje na gestacijsku trofoblastičnu bolest. Uključene su i bolesnice kod kojih je rađena dijagnostička kiretaža kod sumnje na izvanmateričnu trudnoću te one koje su imale prekid trudnoće zbog medicinskih indikacija; sve u prvom trimestru do 12 tjedana gestacije.

Kriteriji isključenja bili su gestacija dulja od navršenih 12 tjedana, prekid trudnoće na zahtjev trudnice unutar zakonski dopuštenih okvira te kiretaže zbog ostalog tkiva nakon poroda ili prethodne kiretaže.

Ispitanice su identificirane u Knjizi protokola malih zahvata, nakon čega smo pretraživanjem arhive Klinike izdvojili njihove povijesti bolesti i nalaze patohistološke analize.

Podatci koje smo prikupljali uključivali su: identifikacijski matični broj ispitanice, datum zahvata, uputnu dijagnozu, tjedne trudnoće, vrstu zahvata, te histopatološku dijagnozu. Budući da nismo sakupljali podatke po kojima bi se mogla narušiti privatnost pacijentica i njihova prava, istraživanje je s etičkog stanovišta prikazano na kolegiju Klinike bez potrebe za informiranim pristankom.

Primarni cilj istraživanja bio je utvrditi utječe li nalaz patohistološke analize na daljnji postupak s bolesnicom; dok je sekundarni cilj ovog istraživanja bio usporediti troškove analize patohistološkog nalaza po ugovorenim cijenama Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje te vidjeti, opet usporedno s primarnim ciljem istraživanja, procijeniti je li opravdano s ekonomske strane rutinski svim bolesnicama koje idu na evakuaciju uterusa zbog navedenih dijagnoza slati materijal na patohistološku analizu.

## REZULTATI

U jednogodišnjem razdoblju između 1. 1. 2012. i 31.12.2012. ukupno je 335 pacijentica koje su udovoljavale kriterijima uključivanja identificirano u protokolu malih zahvata. Za 312 (93,1 %) ih je putem matičnog broja u arhivi nađen patohistološki nalaz kiretmana te one čine ispitivanu skupinu. Za preostale 32 bolesnice dvostrukom provjerom (arhiva Klinike i arhiva Zavoda za patologiju) utvrđeno je da materijal dobiven evakuacijom uterusa nije poslan na analizu. Iz dostupnih nam podataka nije bilo moguće utvrditi zašto.

Od 312 ispitanica 216 (69,2 %) ih je imalo uputnu dijagnozu zadržanog pobačaja, 29 (9,3 %) nepotpunog pobačaja, 24 (7,7 %) anembrionalne trudnoće, 23 (7,4 %) pobačaja u tijeku, 6 (1,9 %) sumnje na ekstrauterinu gestaciju, 3 (1 %) potpunog pobačaja, 2 (0,6 %) sumnje na molaru trudnoću, a 9 (2,9 %) ih je imalo prekid trudnoće iz medicinskih razloga. Svih 9 prekida trudnoće zbog medicinskih razloga bilo je indicirano zbog malformacija ploda.

Rezultati patohistološke analize prikazani su u tablici 1.

**Tablica 1.**

*Rezultati patohistološke analize tkiva nakon evakuacije uterusa kiretažom u usporedbi s uputnom dijagnozom [n (%)]*

| Uputna dijagnoza                       | Trofoblast |       | Decidua |      | Endometrij |      | Krv |      | Ukupno |       |
|----------------------------------------|------------|-------|---------|------|------------|------|-----|------|--------|-------|
|                                        | n          | %     | n       | %    | n          | %    | n   | n%   | n      | %     |
| Zadržani pobačaj                       | 200        | 64,1  | 16      | 5,13 | -          | -    | -   | -    | 216    | 69,23 |
| Inkompletni pobačaj                    | 19         | 6,09  | 9       | 2,88 | 1          | 0,32 | -   | -    | 29     | 9,29  |
| Anembrionalna trudnoća                 | 22         | 7,05  | 2       | 0,64 | -          | -    | -   | -    | 24     | 7,69  |
| Pobačaj u tijeku                       | 18         | 5,77  | 4       | 4    | -          | -    | 1   | 0,32 | 23     | 7,37  |
| Prekid trudnoće, medicinska indikacija | 9          | 2,88  | -       | -    | -          | -    | -   | -    | 9      | 2,88  |
| Sumnja na izvanmateričnu trudnoću      | -          | -     | 5       | 1,6  | 1          | 0,32 | -   | -    | 6      | 1,92  |
| Kompletni pobačaj                      | 2          | 0,64  | 1       | 0,32 | -          | -    | -   | -    | 3      | 0,96  |
| Sumnja na molu                         | 2          | 0,64  | -       | -    | -          | -    | -   | -    | 2      | 0,64  |
| Ukupno                                 | 272        | 87,32 | 37      | 11,9 | 2          | 0,64 | 1   | 0,3  | 312    | 100,0 |

Produkti začeća, definirani kao nalaz tkiva trofoblasta na patohistološkoj analizi nađeni su u 272/312 (87,2 %) ispitanica. Od ostalih 40, samo decidua nađena je u 37 (11,9 %), u 2 uzorka (0,6 %) je nađeno samo tkivo endometrija, a u jednom slučaju (0,3 %) materijal poslan na patohistološku analizu sadržavao je samo krv.

Od dvije ispitanice upućene na zahvat pod sumnjom na molarnu trudnoću, ona je potvrđena u jednom slučaju, dok u drugom nisu nađene patomorfološke karakteristike molarne trudnoće. Međutim, patohistološkom analizom utvrđene su patohistološke karakteristike molarne trudnoće (uvećane, avaskularne, hidropski promijenjene resice s proliferacijom trofoblasta) te je patolog postavio dijagnozu mole u 10 (3,2 %) ispitanica koje su podvrgnute zahvatu pod drugim uputnim dijagnozama (zadržani pobačaj u 7 ispitanica, anembrionalna trudnoća u 2 te pobačaj u tijeku u jednom slučaju).

Kod ukupno 43 (13,8 %) ispitanice patohistološkom analizom nađene su uvećane i edematozne avaskularne resice te žarišna proliferacija trofoblasta, te je postavljena dijagnoza hidropske degeneracije posteljice.

Od 6 ispitanica koje su upućene na zahvat pod sumnjom na ekstraputerinu trudnoću, tkivo trofoblasta nije nađeno ni u jednom slučaju. U 5 od 6 ispitanica (83,3 %) pronađena je samo decidua uz pozitivan fenomen Arias Stella. U jedne ispitanice s ovom uputnom dijagnozom patohistološkom analizom nađen je samo endometrij.

## RASPRAVA

Ovo je retrospektivna studija provedena s ciljem utvrđivanja svrsishodnosti rutinske histopatološke analize kiretmana poremećene rane trudnoće u prvom tro-

mjesečju, čija je nužnost i opravdanost još uvijek predmetom rasprave. Primarni cilj bio je utvrditi u koliko slučajeva je histopatološka analiza tkiva dobivenog evakuacijom uterusa promijenila uputnu dijagnozu te utjecala na daljnji postupak s pacijenticom. Smatramo da je nalaz histopatološke dijagnoze utjecao na daljnji postupak s bolesnicom u nekoliko skupina. Prva je skupina od njih 11 (3,5 %) kod kojih je u 10 (3,2 %) histopatološkom dijagnozom dijagnosticirana kompletna mola na koju se nije sumnjalo prije obavljanja kiretaže, te jedna (0,3 %) kod koje je sumnja na molu isključena istom analizom.

Učestalost molarne trudnoće u literaturi opisuje se prosječno 1:1000 trudnoća no u pojedinim studijama ona je opisana i znatno većom. Imajući na umu da su rezultati ovog istraživanja obuhvatili razdoblje od godinu dana, na broj poroda, naša učestalost od 2,8:1000 identična je objavljenoj u istraživanju Simms-Stewart i sur., ali čak i realno manja, jer naša Klinika kao tercijarni centar za dijagnostički ultrazvuk prima pacijente iz cijele Hrvatske te broj molarnih trudnoća zasigurno treba promatrati u odnosu na veći broj poroda od realnog (11).

Druga skupina uključuje 40 (12,8 %) ispitanica kod kojih patohistološkom analizom kiretmana nije nađeno tkivo trofoblasta (37 slučajeva decidue, 2 endometrija te u jednom samo krv). Ona također predstavlja skupinu u kojoj je rezultat histopatološke analize kiretmana utjecao na daljnje postupke s bolesnicom jer je ostavio otvorenu mogućnost ektopične trudnoće. Dakle, unatoč odličnoj ultrazvučnoj dijagnostici koja se potvrdila u ovome slučaju prije evakuacije uterusa, a i u našem ranijem istraživanju i nakon evakuacije uterusa (9); u ukupno 51 (16,3 %) ispitanice patohistološkom analizom kiretmana dobili smo podatke koji potencijalno mijenjaju i utječu na daljnji tijek bolesti opravdavajući svoju rutinsku primjenu.

Histopatološka analiza kiretmana pokazala se i vrlo korisnom kod bolesnica s postavljenom sumnjom na izvamaterničnu trudnoću jer kod njih svih 6 nisu pronađeni produkti začeca u kiretmanu, te je kod 5 od 6 (83,33 %) dokazana decidua i pozitivan fenomen Arias-Stella.

Naši rezultati dakle ne potvrđuju rezultate Heatha i sur. (8) koji zaključuju da patohistološku analizu ne treba provoditi uvijek, nego samo u slučajevima u kojima je preoperativna dijagnoza nesigurna i kada ona treba potvrdu. S ovim se podudaraju zaključci ostalih istraživanja koja su dosada provedena o toj temi (6,7). No, nesuglasje s navedenim istraživanjem postoji u učestalosti otkrivenih molarnih promjena u patohistološkoj analizi kada na molu nije postojala sumnja prije evakuacije uterusa koja je u našem uzorku bila znatno veća ali u okviru očekivanih granica. Međutim, naši rezultati potvrđuju zaključke Frama (12) koji tvrdi da je svako tkivo dobiveno kiretažom potrebno slati na analizu u svrhu isključenja prisutnosti molarne tkiva. Isto su svojim radom na ovom području potvrdila i neka druga istraživanja koja naglašavaju važnost histopatološke analize, s usmjeravanjem pozornosti osobito na slučajeve molarne trudnoće, koje je uz danas nam dostupnu opremu još uvijek teško dijagnosticirati samo kliničkim i ultrazvučnim pregledom (6,10). Kako je ovo područje i dalje slabo istraživano, naši rezultati kao i rezultati Ernsta i sur. ukazuju u prilog potrebe histopatološke analize produkata začeca nakon kiretaže jer se mogu dobiti bitne informacije za daljnje postupke (13).

Sekundarni cilj ovog istraživanja bio je procijeniti ekonomsku isplativost provođenja rutinske analize tkiva dobivenog kiretažom. Priznata cijena jedne patohistološke analize je 250,29 kn, ako se promatra kao izolirani postupak (šifre: 291502, 29001x6, 29010x6 i 29019x6). Prema tome, na 261/312 kiretiranih bolesnica kod kojih smo procijenili da nalaz nije utjecao na daljnji tijek liječenja, da se materijal nije slao na patohistološku analizu uštedjeli bismo 65 325,69 kn u godini dana. Imajući u vidu potencijalne probleme troškova liječenja samo 10 bolesnica kod kojih nije prepoznata gestacijska trofoblastična bolest do kojih bi moglo doći, a uopće ne imajući na umu moguće troškove potencijalnih sudskih procesa zbog pogrešno postavljene dijagnoze s istim pitanjem, mišljenja smo da je ovaj trošak opravdan.

## ZAKLJUČAK

Rutinska histopatološka analiza kiretmana nakon evakuacije uterusa pod dijagnozom poremećene

rane trudnoće za veliki broj pacijentica nije donijela promjenu dijagnoze niti budućeg postupka s pacijenticom. Međutim, u 16,3 % ispitanica potencijalno je utjecala na daljnji tijek liječenja te smatramo da je unatoč znakovitoj cijeni opravdana u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

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

1. Jauniaux E, Burton GJ. Pathophysiology of histological changes in early pregnancy loss. *Placenta* 2005; 26: 114-23.
2. Kurjak A, Kuvačić I, Đelmiš J. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada d.o.o., 2009, 32.
3. Jauniaux E, Johns J, Burton GJ. The role of ultrasound imaging in diagnosing and investigating early pregnancy failure. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 2005; 25: 613-24.
4. Kaur A, Kaur A. TVS in first trimester of pregnancy and its comparison with transabdominal ultrasonography. *J Pharm Bioallied Sci* 2011; 3: 329-38.
5. Hinshaw K, Fayyad A. The management of early pregnancy loss RCOG guidelines. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2000.
6. Jindal P, Regan L, Fourkala EO i sur. Placental pathology of recurrent spontaneous abortion: the role of histopathological examination of products of conception in routine clinical practice: a mini review. *Hum Reprod* 2007; 22: 313-6.
7. Houwert-de Jong MH, Bruinse HW, Eskes TK, Mantingh A, Termijtelen A, Kooyman CD. Early recurrent miscarriage: histology of conception products. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 533-5.
8. Heath V, Chadwick V, Cooke I, Manek S, MacKenzie IZ. Should tissue from pregnancy termination and uterine evacuation routinely be examined histologically? *BJOG* 2000; 107: 727-30.
9. Matijević R, Knezevic M, Grgić O, Zlodi Hrsak L. Diagnostic accuracy of sonographic and clinical parameters in the prediction of retained products of conception. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 295-9.
10. Tasci Y, Dilbaz S, Secilmis O, Dilbaz B, Ozfuttu A, Haberal A. Routine histopathologic analysis of product of conception following first-trimester spontaneous miscarriages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105: 147-9.
11. Simms-Stewart D, McDonald G, Fletcher H i sur. A review of molar pregnancy at the University Hospital of West Indies over a 16 year period. *J Obstet Gynecol* 2013; 33: 298-300.
12. Fram KM. Histological analysis of the products of conception following first trimester abortion at Jordan University Hospital. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105: 147-9.
13. Ernst LM, Gawron L, Fritsch MK. Pathologic evaluation of fetal and placental tissue obtained by dilatation and evacuation. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 326-37.

## SUMMARY

### DOES ROUTINE PATHOLOGY EVALUATION OF UTERINE CONTENT FOLLOWING EVACUATION FOR ABNORMAL EARLY PREGNANCY INFLUENCE FURTHER MANAGEMENT?

S. KORDIĆ and R. MATIJEVIĆ

*Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia*

The aim was to determine usefulness of routine pathologic evaluation of uterine content after uterine evacuation following the diagnosis of abnormal early pregnancy. This retrospective descriptive study performed during a one-year period included all patients diagnosed with abnormal early pregnancy clinically or by ultrasound in the first trimester. All patients had uterine evacuation. During the study period, 335 women were diagnosed with abnormal early pregnancy and referred for uterine evacuation. Pathology results were available for 312 women included in the analysis. In 272 (87.2%) women, trophoblast tissue was found on examination and therefore intrauterine pregnancy was confirmed. In the remaining 40 patients, trophoblast was not found. In 10 (3.2%) patients, gestational trophoblastic disease was diagnosed, not being suspected on pre-evacuation assessment. In one patient, suspected molar pregnancy was excluded by pathology evaluation. Based on 51/312 (16.3 %) patients where pathology examination of uterine content influenced further management and treatment, we believe that routine pathology examination of uterine content after uterine evacuation in the first trimester following abnormal early pregnancy is justifiable in clinical practice.

**Key words:** abnormal early pregnancy, uterine evacuation, pathology evaluation



# HIPERTROFIČNA STENOZA PILORUSA - RETROSPEKTIVNA PETOGODIŠNJA ANALIZA

MARKO BAŠKOVIĆ, BOŽIDAR ŽUPANČIĆ, NIKICA LESJAK i IVO VUKASOVIĆ<sup>1</sup>

*Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za dječju kirurgiju i <sup>1</sup>Sveučilište u Zagrebu,  
Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska*

Iako nam u 21. stoljeću etiologija bolesti još nije u potpunosti razjašnjena, kliničko značenje bolesti je veliko jer je bolest u novorođenačkoj dobi česta u usporedbi s ostalim stanjima s kojima se bavi novorođenačka kirurgija. Uz suvremenu dijagnostiku hipertrofičnu stenozu pilorusa danas lako razlikujemo od ostalih diferencijalnih dijagnoza koja se očituju povraćanjem kao glavnim simptomom. Klinika za dječju kirurgiju Klinike za dječje bolesti Zagreb uspješno se nosi sa suvremenim izazovima kako ovoga tako i niza drugih stanja koja pogađaju novorođenčad. Kako bismo približili ovo stanje retrospektivno smo analizirali podatke 40-ero hospitalizirane djece iz bolničkog informacijskog sustava (BIS) u razdoblju od 2010. do 2015. godine te ih iznijeli kao temelj za algoritme postupanja te daljnja istraživanja. Analizirajući niz parametara došli smo do konkretnih zaključaka. Bolest se u prosjeku počela manifestirati 28-og dana nakon rođenja, 63 % djece je razvilo sliku metaboličke alkaloze. Debljina mišićne stijenke verificirane ultrazvukom kretala se u rasponu od 3,1 mm do 7 mm. Nakon stabilizacije acidobaznog statusa sedmog dana se pristupalo kirurškom zahvatu koji je u prosjeku trajao 48 minuta. Prosječna duljina hospitalizacije iznosila je 11,64 dana, od čega 2 dana u jedinici intenzivnog liječenja. Komplikacije su zabilježene kod dvoje pacijenata.

**Ključne riječi:** hipertrofična stenozu pilorusa, novorođenčad, povraćanje, dječja kirurgija

**Adresa za dopisivanje:** Marko Bašković, dr. med.  
Klinika za dječju kirurgiju  
Klinika za dječje bolesti Zagreb  
Ulica Vjekoslava Klaića 16  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: baskovic.marko@gmail.com

## UVOD

Hipertrofična stenozu pilorusa je posljedica hipertrofije mišićnog sloja stijenke pilorusa zbog čega nastaje jako suženje piloričnog kanala koje ima za posljedicu niz simptoma. Prvi opisi pilorostenoze datiraju iz 18 st., dok je prva uspješna operacija izvedena početkom 20. st. Kliničko značenje bolesti je veliko jer je bolest česta (1:200-500 poroda) s prevalencijom u muške djece 4:1. Povraćanje u luku, palpabilni tumor u gornjem dijelu abdomena te metabolički poremećaj glavne su značajke hipertrofične stenozu pilorusa. Nagli nastup bolesti s tipičnim povraćanjem javlja se kod manjeg broja djece. U većine se bolest u početku očituje povremenim bljućkanjem, dok se tek nakon 7 dana razvija tipična klinička slika povraćanja. Povraćanje u pravilu nastupa 15 do 30 minuta poslije obroka. Povraćanje je obično (iako ne isključivo) tzv. eksplozivno ili u mlazu. Često se naziva i "bijelim" povraćanjem.

Naime, zbog suženja izlaznog dijela želuca povraćeni je sadržaj iz želuca, pa nema primjesa žuči. Dijagnoza se potvrđuje ultrazvučnim pregledom abdomena sa 95 %-tnom sigurnošću te rendgenskim kontrastnim pregledom želuca i duodenuma. Diferencijalno dijagnostički od hipertrofične stenozu pilorusa treba razlikovati: atreziju pilorusa, prepiloričnu membranu, duplikaturu te duodenalni ileus. Hipertrofična stenozu pilorusa nije hitno kirurško stanje. Prije same operacije potrebno je postaviti nazogastričnu sondu kako bi se ispraznio retinirani želučani sadržaj te nadoknaditi manjak tekućine i elektrolita regulirajući acidobazni status djeteta. Nakon stabilizacije indicirana je piloromiotomija po Ramstedt-Weberu pri čemu se prereže cirkularni mišić do sluznice. Rezultati kirurškog liječenja su odlični uz smrtnost od operacije ispod 1 %.

Cilj rada je analizirati niz ključnih parametara koji su od krucijalnog značenja prigodom dijagnostike i lije-

čenja ovakvog stanja; dob djeteta pri pojavi simptoma, acidobazni status pri prijmu, ultrazvučni nalaz, trajanje operacije, vrijeme vađenja nazogastrične sonde, dani provedeni u jedinici intenzivnog liječenja, duljina hospitalizacije, rane i kasne komplikacije te usporedba tjelesne težine pri prijmu i otpustu djeteta.

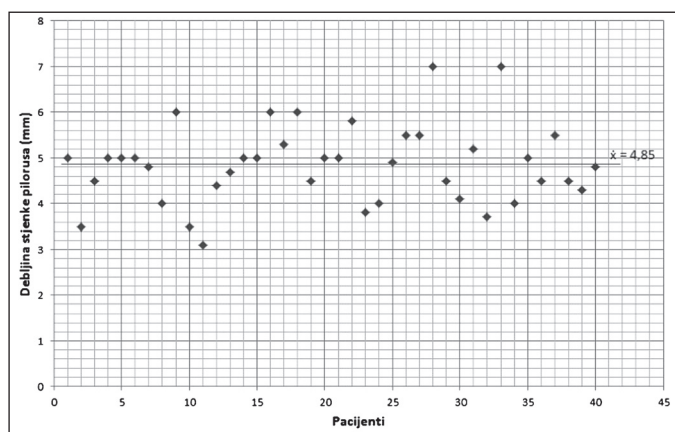
## BOLESNICI I METODE

U studiju smo uključili 40-ero djece hospitalizirane u Klinici za dječju kirurgiju Klinike za dječje bolesti Zagreb u razdoblju od 2010. do 2015. godine. Retrospektivno smo analizirali podatke iz bolničkog informacijskog sustava (BIS-a) i medicinske dokumentacije. Uzmemo li u obzir da Klinika za dječju kirurgiju Klinike za dječje bolesti Zagreb godišnje putem hitnog prijma obradi oko 23 000 djece utvrđujemo da djeca s hipertrofičnom stenozom pilorusa obuhvaćaju svega 0,034 % pregledane djece. Od 40-ero hospitalizirane djece s ovim problemom 10 je bilo ženskog, a 30 muškog spola. Ispitanici su bili u dobi od 2 dana do 2 mjeseca, jer su se u tom razdoblju života javili na Kliniku s nekim od vodećih simptoma. Osim ovih podataka pratili smo i niz drugih parametara; acidobazni status pri prijmu, ultrazvučni nalaz kao najvažniji dijagnostički parametar, trajanje operacije, vrijeme vađenja nazogastrične sonde, dane provedene u jedinici intenzivnog liječenja, duljinu hospitalizacije, rane i kasne komplikacije te usporedili tjelesnu težinu pri prijmu i otpustu djeteta.

## REZULTATI

Kod djece s hipertrofičnom stenozom pilorusa liječenih na Klinici za dječju kirurgiju Klinike za dječje bolesti Zagreb simptomi su se u prosjeku počeli manifestirati 28-og dana nakon rođenja ponajviše u obliku bljućkanja ili povraćanja u luku. Najmlađe dijete koje nam se javilo na Kliniku imalo je svega 2 dana, dok je najstarije imalo 63 dana. Što se acidobaznog statusa tiče 63 % djece je razvilo sliku metaboličke alkaloze, dok je preostalih 37 % imalo uredan acidobazni status. Debljina samog pilorusa verificirana ultrazvučnim pregledom na Zavodu za dječju radiologiju Klinike za dječje bolesti Zagreb iznosila je u rasponu od 3,1 mm do 7 mm ( $\bar{x} = 4,85$  mm) (sl. 1). Zanimljivo je napomenuti da su sva djeca pri porodu imala Apgar skor 9/10 ili 10/10. U prosjeku se sedmog dana od dana hospitalizacije pristupilo kirurškom liječenju, ponajprije nakon adekvatne pripreme u obliku stabilizacije acidobaznog statusa. Pristup koji se zastupa na Klinici za dječje bolesti Zagreb je gornja medijalna laparoto-

mija. Operacija je u prosjeku trajala 48 minuta ovisno o operateru (u rasponu od 25 min do 2 sata). Vađenju nazogastrične sonde pristupilo se već prvoga dana osim kod dvoje pacijenata gdje je to učinjeno drugoga odnosno trećeg dana. Prosječna duljina hospitalizacije iznosila je 11,64 dana, od čega u jedinici intenzivnog liječenja 2 dana. Komplikacije su zabilježene kod dvoje pacijenata. Kod jednoga je nastupila infekcija rane, dok je drugo dijete imalo još nekoliko epizoda povraćanja. Infekcija rane je uspješno sanirana, dok je povraćanje spontano prestalo. Sukladno očekivanju sva djeca su nakon kirurškog liječenja dobivala na težini sukladno standardnim krivuljama Svjetske zdravstvene organizacije (*WHO percentile charts*) (sl. 2).



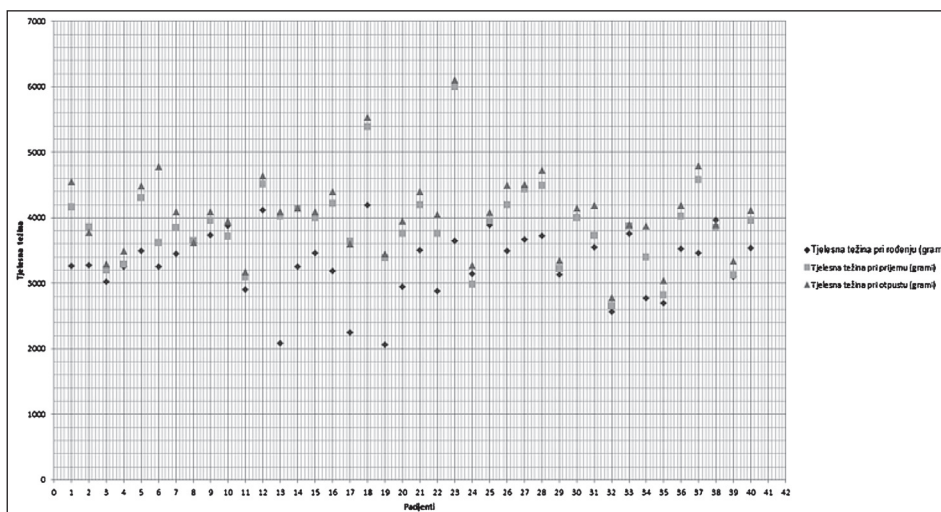
Sl. 1. Debljina stijenke pilorusa (mm)

## RASPRAVA

Hipertrofična stenoza pilorusa pripada u najučestalija stanja s kojom se suočava novorođenačka kirurgija (1). U pravilu se prezentira između drugog i šestog tjedna života dominantno pogađajuću mušku novorođenčad (muško-ženski omjer 4:1) (2). Muški je spol, uz pozitivnu obiteljsku anamnezu, svakako rizik te ukazuje na genetsku komponentu kao ključnu pri pojavi ove bolesti (3). I u našem radu se jasno uočava ova korelacija u korist muške novorođenčadi (3:1). Kod Tadesse i Gadisa taj je omjer 6,81:1 (4), dok je kod Keshorjita i sur. taj omjer 4,5:1 (5). Bolest se u prosjeku prezentirala 28-og dana nakon rođenja ponajprije u obliku povraćanja. Kod Keshorjita i sur. bolest se prezentirala 22-og dana (5) za razliku od pacijenata Tadesse i Gadisa gdje se bolest prezentirala 16-og dana (4). U našem radu povraćanje smo uzeli kao dominantni simptom kojim smo se vodili pri evidenciji dana prezentacije bolesti. U drugim studijama autori su se također vodili ovim simptomom kao dominantnim, jer se pojavljivao u 97-100 % bolesnika ovisno od studije do studije,

dok su palpabilna masa u gornjem dijelu abdomena te vidljiva peristaltika bili prisutni u ispod 44 % praćene djece (4,6). Što se acidobaznog statusa tiče 63 % djece se prezentiralo metaboličkom alkalozom ( $\text{HCO}_3^- > 25$  mmol/L) čiji uzrok leži u dugotrajnom povraćanju i hipovolemiji. Analogno našim podacima studiju koju su proveli Gotley i sur. na 292 djece sliku metaboličke alkaloze razvilo ih je 179 odnosno 61 % (6), dok je kod Keshorjita i sur. ovakav acidobazni status imalo čak 81,8 % (5). Kao dijagnostička neinvazivna metoda ultrazvuk je posljednjih godina postao zlatni standard za dijagnostiku ovog stanja (7), te je kao takva prihvaćena i u Klinici za dječje bolesti Zagreb. U svih 40-ero pacijenata ultrazvuk je definitivno potvrdio dijagnozu s čime se jasno postavila indikacija za kirurško liječenje. Glavni dijagnostički kriterij koji se nalazi u literaturi, a kojim se vodimo i mi, je debljina mišićne stijenke samog pilorusa. Kao granicu patološke vrijednosti iznad koje proglašavamo pilorus hipertrofičnim je debljina stijenke 3 i više milimetara (8-11). Iz naših rezultata je jasno vidljivo da su sva djeca liječena u Klinici za dječje bolesti Zagreb zadovoljavala ovaj kriterij na temelju kojeg je i postavljena indikacija za kirurško liječenje (raspon debljine mišićnog sloja pilorusa se kretao u rasponu od 3,1 mm do 7 mm) (sl. 1). U literaturi se nalazi i drugi parametar koji nam ukazuje u prilog ovom stanju, a to je duljina samog piloričnog kanala za koji se duljina 12 i više milimetara proglašava patološkom (11,12). Nakon postavljene ultrazvučne indikacije za kirurško liječenje u Klinici za dječju kirurgiju Klinike za dječje bolesti Zagreb samom se kirurškom zahvatu u prosjeku pristupalo sedmoga dana nakon adekvatne preoperativne pripreme ponajprije u obliku korekcije acidobaznog statusa. U studiji Tadesse i Gadisa preoperacijsko razdoblje je iznosilo u prosjeku 7,8 dana (4). Kirurški pristup koji se zastupa u Klinici za dječju kirurgiju Klinike za dječje bolesti Zagreb je gornja medijalna laparotomija koja je primijenjena kod svih 40-ero bolesnika, iako su našim kirurzima dobro poznati i drugi pristupi: periumbilikalni te desni gornji transverzalni. U novije se vrijeme u nizu studija smatra laparoskopsko liječenje zlatnim standardom kirurškog liječenja ovoga stanja uz niz prednosti u prvom redu u obliku ranih i kasnih komplikacija. Laparoskopska piloromiotomija je u primjeni od 1990. godine sa sve većom popularizacijom u posljednjih desetak godina. Meta-analize koje su proveli Hall i sur. te Sola i Neville (13,14) nedvojbeno su pokazale da se kod liječenja ovog sta-

nja treba težiti laparoskopskoj kirurgiji. Omjer izgleda (engl. *odds ratio*) svih ranih i kasnih komplikacija [infekcija rane, dehiscencija rane, respiratorne komplikacije (pneumonija), pojavnost postoperativne hernije, trajanje kirurškog zahvata, vrijeme oporavka, postoperacijsko povraćanje, postoperacijsko trajanje hospitalizacije] u meta-analizi Sole i Nevillea od 0,58 jasno daju prednost laparoskopskom pristupu u odnosu na otvorene, iako otvoreni pristupi imaju prednost u dvije ključne perioperacijske komplikacije a to su perforacija mukoze te inkompletna piloromiotomija. Naime, obje meta-analize jasno ukazuju na to da su ove komplikacije kod laparoskopske kirurgije značajno veće te da je kod nastupa ovih komplikacija potrebna konverzija pristupa. Dolaskom suvremenije kirurške opreme te izobrazbom mlađih generacija kirurga laparoskopskoj kirurgiji težimo i u Klinici za dječje bolesti Zagreb održati korak sa svjetskim trendovima. Što se tiče duljine hospitalizacije (uključujući preoperacijsko i postoperacijsko razdoblje) ona je iznosila u prosjeku 11,64 dana (u rasponu od 4 do 35 dana) što je analogno studiji Tadesse i Gadisa kod kojih je prosječno trajanje hospitalizacije iznosilo 12,69 dana, iako ima i studija koje navode podatke o prosječnoj duljini hospitalizacije od svega 4-7 dana (6,15,16). Sva djeca su otpuštena dobrog općeg i lokalnog statusa s jasnim napredovanjem na tjelesnoj težini (sl. 2). U trenutku pisanja ovoga rada sva djeca adekvatno tjelesno napreduju sukladno njihovoj dobi i spolu.



Sl. 2. Odnos tjelesne težine hospitalizirane djece izražene u gramima pri rođenju, pri prijemu te pri otpustu iz bolnice

## ZAKLJUČAK

Svakom djetetu koje razvije simptom povraćanja u prvim tjednima života treba ozbiljno pristupiti jer je možda uzrok povraćanja upravo hipertrofična stenoza pilorusa. Nakon isključenja ostalih mogućih uzroka kao što su gastroenteritis, gastroezofagealni refluks,

prirodene stenoze i atrezije jednjaka, invaginacija, Hirschsprungova bolest, malrotacija, sepsa, metabolički poremećaj, u prvom redu od pedijatar i dječjih kirurga, takvo dijete treba preoperacijski obraditi te inicirati kirurško liječenje. Ultrazvuk, kao neinvazivna dijagnostička metoda, postao je zlatni standard u otkrivanju ovog stanja. Gornja medijalna laparotomija u našoj studiji nije pokazala nedostatke, iako u suvremenom svijetu laparoskopska piloromiotomija zauzima vodeću ulogu te smo u budućnosti sukladno tome primorani implementirati takvu metodu liječenja.

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

1. Ohshiro K, Puri P. Pathogenesis of infantile hypertrophic pyloric stenosis: recent progress. *Pediatr Surg Int* 1998; 13: 243-52.
2. Chandran L, Chitkara M. Vomiting in children: reassurance, red flag, or referral? *Pediatr Rev* 2008; 29: 183-92.
3. Ceccarelli M, Villirillo A, Assanta N, Balsano L, Chiara-vallotti G. Hypertrophic pyloric stenosis in infants. A retrospective study of cases observed in the years 1970-1990. *Pediatr Med Chir* 1992; 14: 441-3.
4. Tadesse A, Gadisa A. Infantile hypertrophic pyloric stenosis: a retrospective study from a Tertiary Hospital in Ethiopia. *East Centr Afr J Surg* 2014; 19: 120-4.
5. Keshorjit Singh I, Gojen Singh K, Ramesh Singh L, Chabba Singh L. A clinical study of infantile hypertrophic pyloric stenosis. *IOSR J Dent Med Sci* 2015; 14: 16-19.
6. Gotley LM, Blanch A, Kimble R, Frawley K, Acworth JP. Pyloric stenosis: a retrospective study of an Australian population. *Emerg Med Australas* 2009; 21: 407-13.
7. Hiorns MP. Gastrointestinal tract imaging in children: current techniques. *Pediatr Radiol* 2011; 41: 42-54.
8. O'Keeffe FN, Stansberry SD, Swischuk LE, Hayden CK. Antropiloric muscle thickness at US in infants: what is normal. *Radiology* 1991; 178: 827-30.
9. Hernanz-Schulman M, Sells LL, Ambrosino MM, Heller RM, Stein SM, Neblett WW. Hypertrophic pyloric stenosis in the infant without a palpable olive: accuracy of sonographic diagnosis. *Radiology* 1994; 193: 771-6.
10. Rohrschneider WK, Mittnacht H, Darge K, Tröger J. Pyloric muscle in asymptomatic infants: sonographic evaluation and discrimination from idiopathic hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 429-34.
11. Reed AA, Michael K. Hypertrophic pyloric stenosis. *J Diagn Med Sonography* 2010; 26: 157-60.
12. Blumhagen JD, Maclin L, Krauter D, Rosenbaum DM, Weinberger E. Sonographic diagnosis of hypertrophic pyloric stenosis. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150: 1367-70.
13. Hall NJ, Van Der Zee J, Tan HL i sur. Meta-analysis of laparoscopic versus open pyloromyotomy. *Ann Surg* 2004; 240: 774-8.
14. Sola JE, Neville HL. Laparoscopic vs open pyloromyotomy: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 1631-7.
15. Carneiro PM. Infantile hypertrophic pyloric stenosis in Dar Es Salaam. *Cent Afr J Med* 1991; 37: 93-6.
16. Tandoh JE, Hesse AA. Infantile hypertrophic pyloric stenosis in Ghana. *West Afr J Med* 1992; 11: 135-9.

## S U M M A R Y

### HYPERTROPHIC PYLORIC STENOSIS – FIVE-YEAR RETROSPECTIVE ANALYSIS

M. BAŠKOVIĆ, B. ŽUPANČIĆ, N. LESJAK and I. VUKASOVIĆ<sup>1</sup>

*Children's Hospital Zagreb, Department of Pediatric Surgery and*

*<sup>1</sup>University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia*

Although the etiology of the disease has not yet been fully clarified in the 21st century, clinical significance of the disease is huge because it is frequent in the neonatal period compared with other diseases. Today, owing to advanced diagnostic possibilities, hypertrophic pyloric stenosis is easily distinguished from other differential diagnoses that are manifested by vomiting as the main symptom. At Department of Pediatric Surgery, Zagreb Children's Hospital, efforts have been invested to successfully manage this and a number of other conditions that affect newborns. We retrospectively analyzed data on 40 hospitalized children retrieved from the hospital information system for the 2010-2015 period and present them as a basis for the respective algorithms and future research. Reviewing a range of parameters, we have come to some concrete conclusions. On average, the disease started manifesting on 28th day after birth; 63% of the children developed metabolic alkalosis. Thickness of the muscle wall verified by ultrasound ranged from 3.1 mm to 7 mm. Surgery was performed seven days after hospitalization and correction of metabolic condition. The average duration of surgery was 48 minutes. The mean length of hospital stay was 11.64 days, of which 2 days in the intensive care unit. Complications occurred in two patients.

**Key words:** hypertrophic pyloric stenosis, infants, vomiting, pediatric surgery

# POVIJESNI OSVRT NA CARSKI REZ U KRALJEVSKOM RODILIŠTU I PRIMALJSKOM UČILIŠTU U ZAGREBU 1908.-1918.

DUBRAVKO HABEK i VALERIJA KRUHAK<sup>1</sup>

*Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za ginekologiju i porodništvo i Hrvatsko katoličko sveučilište Zagreb, Zagreb i <sup>1</sup>Visoka tehnička škola u Bjelovaru, Studij sestrinstva, Bjelovar, Hrvatska*

U radu je prikazan povijesni osvrt na izvođenje 23 carska reza u Kraljevskom rodilištu i primaljskom učilištu u Zagrebu od 1908. do 1918. godine. Prenatalnim probirom primalje i liječnika u rodilištu, visokorizične trudnice i rodilje rađale su u rodilištima, a ne domicilno. Najčešća indikacija za carski rez bila je sužena zdjelica u 65,2 %, a nakon porođaja febrilno stanje bilo je najčešća komplikacija u babinju. Majčin mortalitet iznosio je 8,69 % nakon zahvata zbog sepse, a ukupni perinatalni 36,3 % (4 mrtvorodenčadi i 4 neonatalno umrlih).

**Ključne riječi:** carski rez, povijest, perinatalni ishod

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Dubravko Habek, prim., dr. med.  
Klinika za ginekologiju i porodništvo  
Klinička bolnica Sveti Duh  
Sveti Duh 64  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta [dubravko.habek@os.t-com.hr](mailto:dubravko.habek@os.t-com.hr)

## UVOD

Kraljevsko zemaljsko primaljsko učilište i rodilište u Zagrebu utemeljeno je nakon više odbijenica tek 1876. godine, a nastava je počela 1. studenoga 1877. godine u Općoj bolnici milosrdnih sestara u Ilici 83., kada je upisan i prvi tečaj za učenice primaljstva. Prvi ravnatelj učilišta i profesor primaljstva bio je dr. Antun Lobmayer koji je ujedno bio i ravnatelj rodilišta, a njega je naslijedio prof. dr. Franjo Durst. Uz svakodnevnu nastavnu aktivnost, u rodilištu su se porađali komplicirani slučajevi koje tadašnje domicilno primaljstvo nije moglo obaviti u kućnim uvjetima uz nazočnost primalje. One su na svojem gradskom ili (pod) županijskom dijelu (kotaru, distriktu) na kojemu su djelovale, trijažirale patološke trudnoće i moguće patološke porođaje, koje su potom upućivale u grad Zagreb u dvije bolnice: Zakladnu bolnicu milosrdne braće i novoosnovano rodilište Bolnice Sestara milosrdnica. Tamo su se obavljale ondašnje porodničke operacije: unutrašnji okreti, epiziotomije, embriotomije i rijetko carski rez (1,2).

Carski rez je postao sigurnom operacijom tek na prijelazu 19./20. stoljeće kada su antisepsa, asepsa i anestezija značajno već nekoliko desetljeća zauzele čvrsto mjesto u kirurškoj tehnici. Do tada je to bila gotovo

smrtonosna operacija s vrlo rijetkim preživljenjem ili pak operacija koja se izvodila *in mortua* kako bi se spasio život djeteta u mrtvoj ili umirućoj majci. U Hrvatskoj su zbivanja pratila povijesni razvoj operacijskih tehnika tadašnjim zdravstvenim zakonima i pravilnicima te razvijanjem stručne i znanstvene misli svojstvene zdravstvenoj politici Habsburške Monarhije kojoj smo pripadali stoljećima (3).

U radu je prikazan povijesni osvrt na dovršenje porođaja carskim rezom prije stotinu godina u Kraljevskom zemaljskom rodilištu i primaljskom učilištu u Zagrebu iz postojećih najstarijih operacijskih protokola.

## MATERIJAL I METODE

Istraživanje je učinjeno na podacima crpljenim iz *Operativnog protokola carskoga reza Kraljevskog zemaljskog rodilišta i primaljskog učilišta u Zagrebu* (4) u razdoblju od 1908. do 1918. godine, koji je pohranjen u zagrebačkoj Školi za primalje. Učinjena je obrada podataka iz operacijskoga protokola: učestalost carskih rezova po godinama, demografski podatci majke i prenatalna skrb, indikacije i tehnike za carski rez, vrste anestezije i postoperacijski tijek u babinjača i novorođenčadi.

## REZULTATI

Od 1908. do 1918. godine učinjena su 23 carska reza s tendencijom nelinearnog porasta tijekom I. svjetskog rata. No, s obzirom da ne postoje protokoli svih porođaja u rodilištu, kao i realan ukupan broj domicilnih porođaja u gradu Zagrebu, incidenciju zahvata nije moguće izračunati u spomenutom razdoblju. U dobi od 17 do 30 godina (52 %) bilo je 12, a od 31 do 45 godine (48 %) 11 trudnica/roditelja.

Broj pregleda u trudnoći ukazuje na tada relativno dobru antenatalnu skrb i to: prije porođaja 14 žena je pregledano u zavodu (63,3 %), u zavodu i izvan zavoda (misli se na rodilište) 2, te u zavodu i od gradske ili kotarske primalje 2 trudnice. No, treba uzeti u obzir da su to opterećene trudnoće ili pak mnogorotkinje s komorbiditetom, što potvrđuje ishod i tijekom prijašnjih trudnoća, tako da su kod 9 žena djeca umrla pri porođaju ili neposredno nakon porođaja, čak kod 8 roditelja učinjena je kraniotomija fetusa kao metoda embriotomije, u jedne forceps, a tek šest je žena prethodno rodilo živu i zdravu djecu. Jedna je 37-godišnja trećerotkinja rodila zbog sužene zdjelice opetovanim carskim rezom prema Porro-u 1915. godine, što je bio i jedini opetovani carski rez (*sectio caesarea iterata*).



Sl. 1. Broj carskih rezova u ispitivanom razdoblju.

Prema paritetu, operirano je sedam prvorotkinja (30,4 %), četiri drugorotkinje (17,3 %), četiri trećerotkinje (17,3 %), jedna četverotkinja (4,3 %), dvije petorotkinje (8,6 %), dvije sedmorotkinje (8,6 %), jedna jedanaesterotkinja (4,3 %), jedna petnaesterotkinja (4,3 %) i jedna sedamnaesterotkinja (4,3 %)!. U rodilište s prsnutim vodenjakom došlo je 12, a u ostalih je vodenjak bio održan prije zahvata. Opće stanje roditelja prilikom izvođenja zahvata bilo je ocijenjeno kao: dobro u 10 trudnica (47,6 %), febrilno uz dobro opće stanje bilo je u 9 (42,8 %), febrilna i anemična bila je jedna roditelja 1 (4,7 %), kao i jedna febrilna i u nesvijesti (4,7 %).

Položaj djeteta glavicom bio je u 14 (63,6 %), poprečni u 3 (13,6 %), kosi glavicom u tri (13,6 %), zatkom jedan (4,5 %) te složenim stavom obrazom uz spalu ručicu jedan (4,5 %), dok u jednom slučaju nije naveden položaj i stav djeteta.

Najčešća indikacija za carski rez bila je sužena zdjelica (*pelvis angusta-pelvis plana, pelvis rachitica*) u 65,2 %, a potom placenta previja. Kod svih suženih zdjelica rađena je pelvimetrija, pa su tako u protokolu navedene vanjske i unutrašnje (*conjugata vera*) mjere zdjelice (tablica 1).

Tablica 1.

Indikacije za carski rez

| Indikacije za carski rez                                                    | Broj (postotak) |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Sužena zdjelica ( <i>pelvis angusta</i> )                                   | 13 (59)         |
| Placenta praevia                                                            | 2 (9)           |
| Osteomalatio, <i>pelvis angusta</i>                                         | 2 (9)           |
| Ljevkasta zdjelica, <i>gybus, fistula recto-vaginalis, placenta praevia</i> | 1 (4,5)         |
| Carcinoma colli uteri                                                       | 1 (4,5)         |
| Osteomalatio                                                                | 1 (4,5)         |
| Eclampsia                                                                   | 1 (4,5)         |
| Febris sub partu                                                            | 1 (4,5)         |

Operater je bio u 22 slučaja prof. dr. Franjo Durst, a u jednom sekundarni liječnik dr. Dejanović. U po devet slučajeva primijenjena je lumbalna (regionalna, spinalna) anestezija lokalnim anestetikom tropakokainom (39,1 %) i opća inhalacijska kloroformom (39,1 %), u tri slučaja lokalna infiltracijska anestezija novokainom sa suprareninom (13 %) kombinirana regionalna lumbalna tropakokainom i inhalacijska kloroformom u dvije roditelje (8,6 %), vjerojatno zbog neuspjele regionalne anestezije.

Tablica 2.

Vrste carskoga reza i zahvati uz carski rez

| Vrsta zahvata                                                      | Broj (postotak) |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <i>Sectio caesarea cervicalis</i>                                  | 7 (30)          |
| <i>Sectio caesarea cum hysterectomy supracervicalis sec. Porro</i> | 4 (17,3)        |
| <i>Sectio caesarea cervicalis cum sterilisatio</i>                 | 4 (17,3)        |
| <i>Sectio caesarea cum amputatio uteri sec. Chrobac</i>            | 2 (8,7)         |
| <i>Sectio caesarea cervicalis extraperitonealis</i>                | 2 (8,7)         |
| <i>Sectio caesarea corporealis</i>                                 | 1 (4,3)         |
| <i>Sectio caesarea classica</i>                                    | 1 (4,3)         |
| <i>Sectio caesarea classica + sterilisatio</i>                     | 1 (4,3)         |

Najčešća tehnika carskoga reza bila je tada inaugurirana istmičnocervikalna histerektomija, a potom carski rez sa supracervikalnom histerektomijom i amputacijom maternice, posebice kod mnogorotkinja (tablica 2).

Porođeno je ukupno 17 živorođenčadi (73,9 %) i šest mrtvorodenčadi i rano umrle djece (26 %). U ranom neonatalnom tijeku bilo je 13 žive djece (56,5 %), dvoje žive asfiktčne djece (8,6 %), dvoje žive nedonošene djece (8,6 %). Porođeno je jedno macerirano mrtvo dijete, četiri mrtvorodenčadi i jedno nedonošče je umrlo. Iz rodilišta je otpušteno 12 zdrave djece (57,1 %), jedno nedonošeno dijete (4,7 %), sedam je umrlo (33,3%), jedno zdravo dijete je otpušteno, ali je umrlo kod kuće (4,7 %), dok za jedno nema podataka. Tako je ukupni perinatalni mortalitet iznosio 36,3 % (četiri mrtvorodenčadi i četiri neonatalno umrlih).

Deset je babinjača imalo afebrilni poslijeoperacijski tijek (45,4 %). Tijekom postoperacijskog tijeka i babinja nastupile su sljedeće komplikacije: febrilnost i mastitis u tri (13,6 %), febrilnost i pneumonija u dvije babinjače (9 %), febrilnost u 3 (13,6 %), febrilnost s vezikovaginalnom fistulom u jedne (4,5 %), febrilnost s peritonitisom i puerperijskom sepsom u u jedne (4,5 %), prolaps crijeva i fistula u jedne (4,5 %) te cistitis u afebrilne babinjače u 1 slučaju (4,5 %). Kao zdrave babinjače otpuštene su nakon carskoga reza 21, a dvije su umrle zbog nastalih komplikacija u babinju, pa je mortalitet iznosio 8,69 % na ispitivanim slučajevima. Jedna je babinjača umrla zbog dehiscijencije rane peti poslijeoperacijski dan uz pijemiju (sepsu) te crijevnu fistulu, a druga zbog peritonitisa i sepse (5).

## RASPRAVA

Tijekom povijesti, carski se rez „razvijao“ u četiri razdoblja prateći tako razvoj medicine u širem smislu. Prvo se razdoblje smatra arhaičnim i mitološkim jer je karakteriziran brojnim legendama prema kojima je carski rez zahvat s pomoću kojeg su se radala božanstva. Potom je zahvat ozakonjen u starom Rimu i primjenjivan kod umirućih ili umrlih trudnica / roditelja s ciljem spašavanja žive novorođenčadi, što se održalo u brojnim kulturama i zakonicima stoljećima kao obveznim zahvatom. Treće razdoblje carskog reza obuhvaća razdoblje od srednjega vijeka kada se zahvat obavlja i na živim ženama, kada su i zabilježena prva preživljenja roditelja podvrgnuta zahvatu i uspješni porođaji nakon carskoga reza, primjerice, žene Jakoba Nufera iz 1500. godine. I u Osijeku je 26. prosinca 1694. godine učinjen carski rez najvjerojatnije izveden od vojnih kirurga nakon čega su preživjeli i majka i dijete (3,6,7).

Četvrto razdoblje u evoluciji carskoga reza počinje usavršavanjem i uvođenjem asepsa, antisepsa, opće inhalacijske anestezije kloroformom i eterom te novih kirurških tehnika kojoj su najviše pridonijeli Porro, Kehrer i Sönger. Porro je prvi 1876. godine nakon carskog reza učinio supravaginalnu amputaciju materni-

ce, nakon čega je bolesnica preživjela, a zahvat uveden u rutinu i time spriječeno tada često iskrvarenje zbog nešivanja maternice i septične komplikacije, što je značajno smanjilo morbiditet i mortalitet majki. Potom su neovisno jedan od drugoga, Kehrer i Sönger 1882. godine utvrdili da je amputacija maternice tijekom carskoga reza nepotrebna, ako se nakon carskog porođaja stijenka trupa maternica šiva u dva sloja. Dvadeseto stoljeće rezultiralo je brojnim suvremenim tehnikama operiranja, pravilnim antenatalnim i peripartalnim probirom. Nekadašnji carski rez koji je trajao nekoliko sati danas je zamijenila minimalno invazivna tehnika operiranja po metodi Misgav Ladach koja traje petnaestak minuta (3,5-7).

Smrtnost majki od carskog reza u prvoj polovici 19. stoljeća iznosio je u Njemačkoj, Americi i Engleskoj 60-100 %, a najčešći uzrok smrti bila je sepsa ili iskrvarenje. Početkom 20. stoljeća perinatalni pokazatelji ove metode rađanja znatno su u poboljšanju: majčinski pomor iznosio je 25 %, a djece 24 %, dok je učestalost carskoga reza tada bila ispod 1 % (3,7). Na ispitivanom uzorku ovoga istraživanja mortalitet roditelja iznosio je 8,69 % na 23 obavljena carska reza u desetogodišnjem razdoblju i to upravo zbog neizlječive sepse u tadašnjoj preantibiotskoj eri. Trudnice kod kojih je vodenjak prsnuo kod kuće nisu odmah odlazile u bolnicu, nego su neke čekale i do tri dana prije odlaska u rodilište, pa je u njih babinje bilo komplicirano febrilitetom i septičnim stanjem. Perinatalni (fetalni i neonatalni) mortalitet bio je 36,3 %, pa rezultati pokazuju razlike u majčinom i perinatalnom mortalitetu u odnosu na postojeće prosječne statističke pokazatelje s početka prošloga stoljeća.

Tadašnje indikacije razlikovale su se od današnjih i mijenjale se po važnosti i učestalosti pri čemu je antenatalna zaštita bila izrazito značajna. Naime, najčešća indikacija za carski rez bila je uska rahitična zdjelica ili pak osteomalacična zdjelica (koje danas nema zbog primjene vitamina D u dojenačkoj dobi) te *placenta praevia*, a primalje i liječnici upućivali su takve trudnice na porođaj u rodilište carskim rezom, jer bi do tada takvi porođaji zbog onemogućene biomehanike normalnoga rađanja zbog fetomaternalne disproporcije završavale mutilirajućim embiotomijama (embriulcijama) i nerijetko i smrću roditelje (4,5,8). Zato je za pozdraviti svijest i poimanje tadašnje antenatalne skrbi od prije stotinu godina u prevenciji ukupnog perinatalnog mortaliteta od domicilne izvanbolničke primaljske skrbi i liječničkog nadzora.

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

1. Habek D. Kraljevsko zemaljsko primaljsko učilište i zemaljsko rodilište u Zagrebu 1894.-1895. godine. *Gynaecol Perinatol* 2009; 18: 87-9.
2. Bunijevac H, Dugački V, Fatović-Ferenčić S. 120 godina Škole za primalje u Zagrebu. Zagreb: Gandalf, 1997.
3. Habek D. Porodničke operacije. Zagreb: Medicinska naklada, 2009; 1-6: 221-2.
4. Operacijski protokol Kraljevskog zemaljskog rodilišta od 1908.-1918. Škola za primalje, Zagreb.
5. Kruhak V. Carski rez u kraljevskom primaljskom učilištu i rodilištu u Zagrebu-povijesni osvrt. Diplomski rad. Bjelovar: Studij sestrinstva Visoke tehničke škole u Bjelovaru, 2013.
6. Lyons AS, Petrucelli RJ. Die Geschichte der Medizin im Spiegel der Kunst. Köln: DuMont Buchverlag, 1980.
7. Ottow B. Die geschichtliche Entwicklung der Geburtshilfe. U: Stoeckel W, ur. Lehrbuch der Geburtshilfe. Jena: Gustav Fischer Verlag, 1956.
8. Foradada Morillo C, Costa Canals L. Recommendations and guidelines for perinatal medicine. Caesarean section. Perinatal medicine in development countries. Barcelona: Matres Mundi, 2007; 272-82.

## S U M M A R Y

### HISTORICAL REVIEW OF CESAREAN SECTION AT KING'S MATERNITY HOSPITAL AND MIDWIFERY SCHOOL ZAGREB 1908-1918

D. HABEK and V. KRUHAK<sup>1</sup>

*Sveti Duh University Hospital, Clinical Department of Gynecology and Obstetrics and Croatian Catholic University, Zagreb and <sup>1</sup>Bjelovar High Technical School, Studies of Nursing, Bjelovar, Croatia*

This article presents a historical review of the performance of 23 cesarean sections at the King's Maternity Hospital and Midwifery School in Zagreb during the 1908-1918 period. Following prenatal screening by midwives and doctors in the hospital, deliveries in high risk pregnant women were performed at maternity hospitals, not at home. The most common indication for cesarean section was narrowed pelvis in 65.2% of women, while postpartum febrile condition was the most common complication in the puerperium. Maternal mortality due to sepsis after the procedure was 8.69% and overall perinatal mortality was 36.3% (stillbirths and early neonatal deaths).

**Key words:** cesarean section, history, perinatal outcome

## MULTIDISCIPLINARNO ZBRINJAVANJE I NEUROREHABILITACIJA BOLESNIKA S AMIOTROFIČNOM LATERALNOM SKLEROZOM

HRVOJE BUDINČEVIĆ<sup>1,2</sup>, ANITA MARČINKO BUDINČEVIĆ<sup>1,2</sup>, MARINA KOS<sup>1</sup>, SANJICA VLAŠIĆ<sup>3</sup>,  
JELENA BARTOLOVIĆ<sup>4</sup>, SNJEŽANA BENKO<sup>3</sup>, VEDRAN OSTOJIĆ<sup>5</sup> i SILVA SOLDI BUTKOVIĆ<sup>2,6</sup>

<sup>1</sup>Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za neurologiju, Zavod za cerebrovaskularne bolesti i intenzivnu neurologiju, Zagreb, <sup>2</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Medicinski fakultet u Osijeku, Osijek, <sup>3</sup>Klinička bolnica Sveti Duh, Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Zagreb, <sup>4</sup>Zavod za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, <sup>5</sup>Klinika za unutarnje bolesti, Odjel za kliničku imunologiju, reumatologiju i pulmologiju, <sup>6</sup>Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za neurologiju, Osijek, Hrvatska

Bolesnici s amiotrofičnom lateralnom sklerozom zahtijevaju kompleksnu skrb i multidisciplinarni pristup, koji je individualno prilagođen potrebama bolesnika. Ciljevi neurorehabilitacije moraju biti prilagođeni stadiju bolesti. U ranom stadiju bolesti potrebno je započeti s fizikalnom terapijom radi očuvanja i optimiziranja motoričke i respiratorne funkcije. Već u ovom stadiju potrebno je angažirati obitelj bolesnika u provođenju određenih aktivnosti i upoznati ih s prirodom bolesti. U kasnijem tijeku bolesti potrebno je provoditi fizikalnu terapiju kako bi se spriječile respiratorne komplikacije i kontrakture, te se primijenila adekvatna ortopedska pomagala. Nastupom dizatrije nastaje potreba za evaluacijom akta gutanja i respiratorne funkcije. U početku se primjenjuju određeni manevri a potom nazogastrična sonda i perkutana gastrostoma. Primjenom neinvazivne mehaničke ventilacije i respiratorne fizioterapije može se odgoditi potrebu za traheostomom i invazivnom mehaničkom ventilacijom. Uloga multidisciplinarnog pristupa je pružiti optimalnu medicinsku skrb, olakšati komunikaciju a time poboljšati kvalitetu skrbi i života.

**Ključne riječi:** neurorehabilitacija, amiotrofična lateralna skleroza, zbrinjavanje, multidisciplinarni pristup

**Adresa za dopisivanje:** Dr. sc. Hrvoje Budinčević, dr. med.  
Klinika za neurologiju  
Klinička bolnica Sveti Duh  
Sveti Duh 64  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: +385 1 3712 127; Mob: +385 91 3712 310  
E-pošta: hbudincevic@gmail.com

### UVOD

Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) je neurodegenerativna bolest i najčešći je oblik bolesti motornog neurona (engl. *Motor neuron disease*) (1,2). Prvi put je opisana 1874. godine od Jeana Martina Charcota (3). U Sjedinjenim Američkim Državama poznata je pod nazivom Lou Geringova bolest, koje je ime dobila po poznatom igraču bejzbola kojem je bolest dijagnosticirana 1939. godine (1). Etiologija bolesti je za sada nepoznata, u 5-10 % je nasljedna (4). Zahvaća gornji i donji motoneuron a manifestira se postupnom mišićnom slabošću, atrofijom i spasticitetom (5). Dijagnoza se postavlja temeljem međunarodno prihvaćenih kriterija (5-8). Incidencija je

2-3 na 100 000 stanovnika, s većom učestalošću u muškaraca (1,2-1,5:1) (9-12). Prosječno vrijeme od nastupa prvih simptoma do potvrde dijagnoze je između 10 i 18 mjeseci (3). Smrt nastupa u prosjeku 2-4 godine nakon pojave simptoma i to zbog respiratorne insuficijencije, ali 5-10 % bolesnika mogu preživjeti i desetljeće (13). Jedina farmakološka terapija odnosno lijek koji je pokazao učinkovitost u usporavanju bolesti je riluzol u dozi od 2x50 mg, te bi se trebao dati u ranoj fazi bolesti (5).

Cilj ovog članka je ukazati na važnost multidisciplinarnog pristupa i praktične aspekte zbrinjavanja i neurorehabilitacije bolesnika s amiotrofičnom lateralnom sklerozom.

## MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP

U multidisciplinarni tim bi trebali biti uključeni: neurolog, liječnik obiteljske medicine, medicinska sestra, fizioterapeut/respiratorni terapeut, radni terapeut, logoped, psiholog, dijetetičar i socijalni radnik uz dostupnost pulmologa, gastroenterologa, fizijatra i zubara (3, 5). Specijalizirane multidisciplinarne klinike mogu poboljšati dijagnostiku i zbrinjavanje bolesnika s ALS-om, kao i produljiti preživljenje i poboljšati kvalitetu života (3,14,15). Produljenje preživljenja je povezano s većom uporabom riluzola, neinvazivne mehaničke ventilacije, dijetetskih mjera i prehrane te s ranim upućivanjem u hospicije (palijativna skrb) (5). Kvaliteta života je povezana s uporabom prikladnih pomagala i aplikacija (5).

## RANI STADIJ BOLESTI

U ranom stadiju bolesti, obično nakon postavljanja dijagnoze potrebno je sukladno smjernicama bolesniku s ALS-om ponuditi riluzol (1,3,5). U ovoj fazi bolesti fizikalna terapija ima za cilj očuvanje i optimiziranje respiratorne funkcije, svakako bi trebalo izbjegavati pretjeranu fizičku aktivnost (16). Indikator pretjerane fizičke aktivnosti je pojava umora ili bol u mišićima (16). Preporučaju se submaksimalne aerobne vježbe (20-30 minuta 4-5 x tjedno) (16). Već u ovoj fazi potrebna je primjerena komunikacija s bolesnikom i obitelji kako bi se upoznali s prirodom bolesti, etičkim pitanjima, mogućnostima rehabilitacije, zbrinjavanja smetnji gutanja i disanja, te ulozi skrbnika (16).

## KASNI STADIJ BOLESTI

Progresijom bolesti, s obzirom na progresiju motoričke slabosti, poželjno je nastaviti s fizikalnom terapijom u svrhu očuvanja motoričkih funkcija, snage mišića, posebno respiratorne muskulature te prevencije kontraktura (16,17). U ovoj fazi bolesti potrebno je razmotriti te prema potrebi primijeniti ortopedsku pomagala koja omogućavaju potrebnu funkcionalnu mobilnost kao i educirati skrbnika o sigurnom transferu bolesnika unutar i izvan kuće (16). Nastup dizatrije može biti indikator započinjanja procjene funkcije gutanja i disanja (5,16). Uz pomoć logopeda jednostavnim dijagnostičkim postupcima mogu se procijeniti akustički parametri glasa te inteligibiliteta govora (18-20). Brzina izgovora riječi u minuti može nam biti također korisna u praćenju progresije dizatrije, te se pravodobno može optimizirati uporaba govora i smanjiti zamor (19, 20).

## Poremećaji gutanja i prehrana

Poremećaji gutanja, disfagija, povećavaju rizik za malnutriciju, aspiraciju i gušenje (1). Disfagija se može testirati pomoću ocjenskih ljestvica, videofluoroskopijom i endoskopijom (21). Početne smetnje gutanja mogu se ublažiti načinom pripravljanja hrane, razrjeđivanjem guste i blagim zgušćivanjem tekuće hrane (2,5,16). Potrebno je izbjegavati hranu koja se teško žvače i guta te hranu miješane konzistencije (16). Preporuča se imati više manjih obroka tijekom dana, a 30 minuta nakon jela biti u uspravnom položaju kako bi se spriječila aspiracija hrane (5,16). Kod kontrolnih pregleda potrebno je obratiti pozornost na bulbarne simptome i mogući gubitak tjelesne mase (1,5,16). Naglo smanjenje tjelesne težine i niski indeks tjelesne mase povezani su s lošijim preživljenjem (16). Visoko kalorijska i visoko proteinska hrana je poželjna u ranim stadijima bolesti, a korisno je konzultirati dijetetičara (1,3,5,16).

Kompenzacijske tehnike gutanja poput supraglotičkog gutanja, Mendelsohnov manevar i posturalne promjene mogu bolesniku s blažim stupnjem disfagije olakšati gutanje (2). Heimlichov manevar treba biti poznat osobama koje skrbe o bolesniku i sudjeluju u njegovom hranjenju (2).

Nazogastrična sonda i perkutana gastrostoma (PEG) imaju svoje mjesto u zbrinjavanju disfagije kada navedene kompenzacijske tehnike ne dovode do zadovoljavajućeg učinka, odnosno kada bolesnik ne može ostvariti zadovoljavajuće kalorijske potrebe organizma (2,5,16). PEG je široko dostupan i standardni postupak za enteralnu prehranu bolesnika s ALS-om (5). Bolesnici s PEG-om žive u prosjeku 1-4 mjeseca duže od bolesnika koji odbiju ili nisu prikladni za PEG (3,16). Kako bi se smanjio rizik od komplikacija, PEG bi se trebao postaviti u početku bolesti dok vitalni kapacitet pluća ne padne ispod 50 % (5,16). Za bolesnike s izraženom bulbarnom simptomatologijom ili respiratornom insuficijencijom pokazalo se boljim postavljanje gastrostome uporabom kontrastnog sredstva (radiološki kontrolirano) u odnosu na endoskopski kontrolirano postavljanje gastrostome (22,23).

## Poremećaji disanja

Većina bolesnika s ALS-om umire zbog respiratorne insuficijencije uvjetovane slabošću muskulature (1). Prvi znakovi respiratorne insuficijencije su prekomjerna dnevna pospanost i pojačan umor (16).

Za monitoriranje respiratorne funkcije najčešće se koriste i široko su dostupni testovi poput forsiranog vitalnog kapaciteta i ukupnog vitalnog kapaciteta, koji nisu toliko senzitivni za bolesnike s bulbarnom disfunkcijom (1,5,16). Dispneja nastupa kada vitalni

kapacitet padne ispod 50 % (16). Inicijalno zbrinjavanje poremećaja disanja uključuje respiratornu fizioterapiju koja uključuje mobilizaciju prsnog koša, dijafragmalno disanje, očuvanje i čišćenje dišnih puteva i plućne drenažne položaje (24). Općenito, uporabu oksigenoterapije treba izbjegavati zbog mogućnosti retencije CO<sub>2</sub> i suhoće usta (5). Klinički znakovi retencije CO<sub>2</sub> su jutarnje glavobolje, tremor, anksioznost, tahikardija, anoreksija, prekomjerno znojenje (3, 5). Retencija CO<sub>2</sub> nastupa kada snaga respiratorne muskulature padne ispod 30 % (16).

U liječenju poremećaja disanja, u početku, svakako bi prednost trebalo dati neinvazivnoj mehaničkoj ventilaciji (NIV) u odnosu na invazivnu mehaničku ventilaciju (1,3,5,16). U početku najčešće se NIV koristi po noći zbog noćnih hipoventilacija (5,16). Neinvazivna mehanička ventilacija produžava preživljenje za nekoliko mjeseci, a može poboljšati i kvalitetu života (1,5,25,26). Redovita aspiracija bronhalnog sekreta uz primjenu uređaja za pomoć pri iskašljavanju važna je kako bi se poboljšala kvaliteta života, smanjio rizik od infekcija i povećana tolerancija na NIV (5,27). Kriteriji za postavljanje bolesnika na NIV prikazani su u tablici 1 (2,3,5). Bolesnici s teškom bulbarnom kliničkom slikom nisu kandidati za NIV (1, 28). Za bolesnike koji nisu skloni traheostomiji i invazivnoj mehaničkoj ventilaciji anksiolitici mogu biti od koristi u smanjenju anksioznosti i osjećaju nedostatka zraka (16). Invazivna mehanička ventilacija može produljiti preživljenje bolesnika s ALS-om, ali to ne utječe na poboljšanje kvalitete života te su takvi bolesnici pod rizikom da razviju stanje „locked-in“ sindroma (5).

**Tablica 1.**

*Indikacije za primjenu neinvazivne mehaničke ventilacije*

| Indikacije za neinvazivnu mehaničku respiraciju*                  |                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Simptomi/znaci                                                    | Abnormalna respiratorna funkcija na testovima                              |
| Jedan od sljedećeg:                                               | Jedan od sljedećeg:                                                        |
| Dispneja                                                          | Forsirani vitalni kapacitet <80 %                                          |
| Tahipneja                                                         | <i>Snif nasal pressure</i> <40 cm H <sub>2</sub> O                         |
| Ortopneja                                                         | Maksimalni inspiratorni tlak (PI maks) <60 mm H <sub>2</sub> O             |
| Noćna hipoventilacija – poremećaj spavanja                        | Značajna noćna desaturacija potvrđena oksimetrijom                         |
| Jutarnje glavobolje                                               | Jutarnji parcijalni tlak ugljičnog dioksida (p CO <sub>2</sub> ) >45 mm Hg |
| Uporaba pomoćne respiratorne muskulature u mirovanju              |                                                                            |
| Paradokšno disanje                                                |                                                                            |
| Prekomjereni dnevni umor                                          |                                                                            |
| Prekomjerna dnevna pospanost (Epworthova ljestvica pospanosti >9) |                                                                            |

\*Modificirano prema Bilic E, Bedlack RS, Aggarwal S, te Andersen PM i sur. (2,3,5)

## SIMPTOMATSKA TERAPIJA

Simptomatska terapija je sastavni dio zbrinjavanja bolesnika s ALS-om (3). Učinkovitom uporabom simptomatske terapije može se poboljšati kvaliteta života i povećati samostalnost (2,3). U tablici 2. prikazana je farmakološka i nefarmakološka terapija nekih simptoma ALS-a (2,5).

**Tablica 2.**

*Simptomatska terapija bolesnika s ALS-om.*

| Simptomatska farmakološka i nefarmakološka terapija nekih simptoma ALS-a* |                                                                                       |                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Simptom                                                                   | Farmakološka terapija                                                                 | Nefarmakološka terapija                                       |
| Bolni grčevi                                                              | Levetiracetam<br>Karbamazepin<br>Magnezij                                             | Masaža<br>Fizioterapija<br>Hidroterapija                      |
| Spasticitet                                                               | Baklofen<br>Tiazanidin<br>Levetiracetam                                               | Fizikalna terapija<br>Hidroterapija                           |
| Salivacija                                                                | Amitriptilin<br>Atropin<br>Botulinum toksin                                           | Mehanička sukcija/<br>aspirator<br>Iradijacija parotida       |
| Bronhalna sekrecija                                                       | Mukolitik<br>Metoprolol/propranolol                                                   | Uređaj koji stimulira kašalj<br>Mehanička sukcija / aspirator |
| Patološki plač i smijeh                                                   | Amitriptilin<br>Fluvoksamin                                                           | Psihološki suport obitelji                                    |
| Depresija                                                                 | Amitriptilin<br>Mirtazapin<br>Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina - SSRI | Psihološki suport                                             |
| Anksioznost                                                               | Diazepam<br>Lorazepam<br>Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina - SSRI      | Psihološki suport                                             |
| Nesanica                                                                  | Amitriptilin<br>Mirtazapin<br>Hipnotik                                                | Higijena spavanja                                             |
| Umor                                                                      | Modafinil                                                                             | Evaluacija respiratorne funkcije                              |
| Konstipacija                                                              | Blagi laksativi                                                                       | Hidracija<br>Povećani unos vlaknaste hrane                    |
| Bol                                                                       | Nesteroidni antireumatici<br>Opioidi                                                  | Akupunktura<br>Masaža<br>Hipnoza                              |

\*Modificirano prema Bilic E, Andersen PM i sur. (2,5)

### *Zbrinjavanje dispneje*

Za bolesnike koji nisu skloni mehaničkoj ventilaciji intermitentna dispneja koja je kraća od 30 minuta može se zbrinjavati pomoću benzodiazepina (npr. lorazepam 0,5-2,5 mg sublingvalno), a dulja od 30 minuta morfijskim preparatima (5,29). U slučaju kronične dispneje može se primjenjivati morfin peroralno (2,5 mg 4-6 puta/dan), u težim slučajevima i parenteralno (početni

sa 0,5 mg/h i titrirati dozu). Zbog hiperkapnijom uzrokovane nemire i konfuzije mogu se davati neuroleptici (npr. klorpromazin 12,5 mg svakih 4-12 sati) (5,29).

## KOMUNIKACIJA

U pogledu komunikacije postoje dvije ključne točke, prva se odnosi na komunikaciju između liječnika i bolesnika/skrbnika vezane za samu bolest, dok se druga odnosi na komunikaciju u samoj bolesti zbog dizartije (2,5). Svakako, na komunikaciju mogu utjecati i drugi parametri poput kognitivnih smetnji, oko 5-15% bolesnika s ALS-om ima frontotemporalnu demenciju (30,31).

Od postavljanja dijagnoze do kraja liječenja bolesnika komunikacija s bolesnikom i obitelji zahtijeva određene vještine i znanja kako bi se na ispravan način i na vrijeme raspravila važna pitanja vezana za zbrinjavanje bolesnika s ALS-om (5). Više od polovice bolesnika i skrbnika nije zadovoljno načinom na koji je dijagnoza saopćena (32-34).

U ranim stadijima, kao što je navedeno, potrebno je adekvatno informirati bolesnika i skrbnike o prirodi bolesti i mogućnosti liječenja (2,5,16). Preporuča se bolesnika pitati za njegove želje i stavove u svezi s postupcima u fazi respiratorne insuficijencije (2,5,16,29). Već u ranim stadijima, a osobito u kasnijim stadijima bolesti kada zbog bulbarne slabosti nastupe smetnje govora možemo se poslužiti kompenzatornim komunikacijskim strategijama, te koristiti augmentativna i alternativna komunikacijska pomagala (engl. *augmentative and alternative devices*) kako bi održali i poboljšali komunikaciju s bolesnikom (3,16,35). Augmentativna komunikacijska pomagala koriste se dok je govor očuvan, dok alternativna kada bolesnik ne može govoriti (3). U ova pomagala spadaju: pojačivači glasa, daske za pisanje, komunikacijske daske i signalni sustavi (3). Visoko sofisticirana komunikacijska pomagala omogućuju pretvaranje teksta u govor ili korištenje sačuvanih poruka. Osim toga, ova tehnologija omogućuje bolesniku s ALS-om rukovanje s kućanskim aparatima, televizorom, telefonom, otvaranje vrata...(3).

## PALIJATIVNA SKRB

S obzirom na narav bolesti palijativna skrb je jednu od uporišnih točaka kada se unatoč prethodno poduzetim mjerama stanje bolesnika dođe u terminalni stadij. Cilj palijativne skrbi je osigurati bolesniku i obitelji najbolju moguću kvalitetu života (3). Bolesniku je potrebno u ponuditi informacije povezane s palijativnom skrbi već u početku bolesti (5). Važno je pomoći bolesnicima i

pružateljima njihove skrbi da budu informirani o liječenju i njezi te odlukama vezanim za sam kraj života (36). Smještaj u hospicije pomaže poboljšanju kvalitete života bolesnika s ALS-om (5). Simptomatska terapija u ovom stadiju bolesti također treba pružiti bolesniku bolju kvalitetu života (3). Kao i u prethodnim stadijima bolesti, ovdje je možda od najvećeg značenja biti upoznat s bolesnikovim željama vezanim za kraj života, a bolesnik bi trebao biti već upoznat s pravnim propisima povezanim s krajem života (5). Iako bolesnici s ALS-om znaju promijeniti svoja mišljenja vezana za kardiopulmonalnu reanimaciju i uporabu mehaničke ventilacije (3). Za veliku većinu bolesnika koji odluče da ne žele uporabu mehaničke ventilacije potrebno je osigurati uvjete kako bi osobe uključene u palijativnu skrb mogle kontrolirati simptome u ovoj fazi bolesti (1).

## ZAKLJUČAK

Osim same mišićne slabosti cijeli niz izravnih i neizravnih posljedica gubitka motoričkih neurona dodatno narušava kvalitetu života oboljelih o ALS-a za što je potrebna adekvatna farmakološka i nefarmakološka terapija u ovisnosti o stanju bolesnika i stadiju bolesti (2). Isključivo se multidisciplinarnim pristupom može bolesnicima s ALS-om omogućiti adekvatna neurorehabilitacija i bolja kvaliteta života. Dobra koordinacija svih članova tima i dobra suradnja s obitelji ili skrbnicima te primarnom zdravstvenom zaštitom uz kvalitetnu i sveobuhvatnu edukaciju ključ su uspješne neurorehabilitacije oboljelih od ALS-a (37).

## LITERATURA

1. Hardiman O, van den Berg LH, Kiernan MC. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 639-49.
2. Bilic E. Palliative care in neuromuscular diseases. *Neurol Croat* 2011; 60: 155-65.
3. Bedlack RS, Aggarwal S. ALS Update: Signs of progress, reasons for hope. *Continuum (Minneapolis)* 2009; 15: 83-110.
4. Byrne S, Walsh C, Lynch C i sur. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 623-7.
5. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD i sur. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2012; 19: 360-75.
6. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 293-9.

7. Carvalho MD, Swash M. Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10: 53-7.
8. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci* 1994; 124 Suppl: 96-107.
9. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O i sur. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 385-90.
10. Alonso A, Logroscino G, Jick SS, Hernan MA. Incidence and lifetime risk of motor neuron disease in the United Kingdom: a population-based study. *Eur J Neurol* 2009; 16: 745-51.
11. Cima V, Logroscino G, D'Ascenzo C i sur. Epidemiology of ALS in Padova district, Italy, from 1992 to 2005. *Eur J Neurol* 2009; 16: 920-4.
12. Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology* 2007; 68: 1002-7.
13. Forsgren L, Almay BG, Holmgren G, Wall S. Epidemiology of motor neuron disease in northern Sweden. *Acta Neurol Scand* 1983; 68: 20-9.
14. Chio A, Bottacchi E, Buffa C, Mutani R, Mora G. Positive effects of tertiary centres for amyotrophic lateral sclerosis on outcome and use of hospital facilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 948-50.
15. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1258-61.
16. Dombovy ML. Neurorehabilitation for other neurologic disorders. *Continuum (Minneapolis)* 2011; 17: 606-16.
17. Dalbello-Haas V, Florence JM, Krivickas LS. Therapeutic exercise for people with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD005229.
18. Green JR, Yunusova Y, Kuruvilla MS i sur. Bulbar and speech motor assessment in ALS: challenges and future directions. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; 14: 494-500.
19. Beukelman D, Fager S, Nordness A. Communication Support for People with ALS. *Neurol Res Int* 2011; 2011: 714693.
20. Fried-Oken M, Beukelman DR, Hux K. Current and future AAC research considerations for adults with acquired cognitive and communication impairments. *Assist Technol* 2011; 24: 56-66.
21. Kidney D, Alexander M, Corr B, O'Toole O, Hardiman O. Oropharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: neurological and dysphagia specific rating scales. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004; 5: 150-3.
22. Thornton FJ, Fotheringham T, Alexander M, Hardiman O, McGrath FP, Lee MJ. Amyotrophic lateral sclerosis: enteral nutrition provision--endoscopic or radiologic gastrostomy? *Radiology* 2002; 224: 713-7.
23. Chio A, Galletti R, Finocchiaro C i sur. Percutaneous radiological gastrostomy: a safe and effective method of nutritional tube placement in advanced ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 645-7.
24. Jones U, Enright S, Busse M. Management of respiratory problems in people with neurodegenerative conditions: a narrative review. *Physiotherapy* 2012; 98: 1-12.
25. Mustfa N, Walsh E, Bryant V i sur. The effect of noninvasive ventilation on ALS patients and their caregivers. *Neurology* 2006; 66: 1211-7.
26. Radunovic A, Annane D, Jewitt K, Mustfa N. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD004427.
27. Newall AR, Orser R, Hunt M. The control of oral secretions in bulbar ALS/MND. *J Neurol Sci* 1996; 139 Suppl: 43-4.
28. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 140-7.
29. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ i sur. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009; 73: 1227-33.
30. Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* 2005; 65: 586-90.
31. Strong MJ, Grace GM, Freedman M i sur. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10: 131-46.
32. Borasio GD, Voltz R, Miller RG. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 2001; 19: 829-47.
33. Borasio GD, Sloan R, Pongratz DE. Breaking the news in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1998; 160 Suppl 1: S127-33.
34. McCluskey L, Casarett D, Siderowf A. Breaking the news: a survey of ALS patients and their caregivers. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004; 5: 131-5.
35. Murphy J. Communication strategies of people with ALS and their partners. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004; 5: 121-6.
36. Clarke K, Levine T. Clinical recognition and management of amyotrophic lateral sclerosis: the nurse's role. *J Neurosci Nurs* 2011; 43: 205-14.
37. Guell MR, Anton A, Rojas-Garcia R, Puy C, Pradas J. Comprehensive care of amyotrophic lateral sclerosis patients: a care model. *Arch Bronconeumol* 2013; 49: 529-33.

## SUMMARY

### MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT AND NEUROREHABILITATION OF PATIENTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

H. BUDINČEVIĆ<sup>1,2</sup>, A. MARČINKO BUDINČEVIĆ<sup>1,2</sup>, M. KOS<sup>1</sup>, S. VLAŠIĆ<sup>3</sup>, J. BARTOLOVIĆ<sup>4</sup>, S. BENKO<sup>3</sup>,  
V. OSTOJIC<sup>4</sup> and S. SOLDO BUTKOVIĆ<sup>2,6</sup>

*<sup>1</sup>Sveti Duh University Hospital, Clinical Department of Neurology, Clinical Department of Cerebrovascular Diseases and Intensive Neurology, <sup>2</sup>Josip Juraj Strossmayer University, Osijek School of Medicine, Osijek, Sveti Duh University Hospital, <sup>3</sup>Clinical Department of Physical Medicine and Rehabilitation. <sup>4</sup>Clinical Department of ENT and Head and Neck Surgery, <sup>5</sup>Clinical Department of Internal Medicine, Division of Clinical Immunology, Rheumatology and Pulmonology and <sup>6</sup>Osijek University Hospital Center, Clinical Department of Neurology, Osijek, Croatia*

Patients with amyotrophic lateral sclerosis require comprehensive care with a multidisciplinary approach, which is individually adjusted to each patient. The goals of neurorehabilitation should be adjusted to the stage of disease. In early stages, physical therapy is focused on preserving and optimizing motor and respiratory function. At this stage, family should be involved to partake in desired activities and be informed regarding the natural course of the disease. In late stages, physical therapy is focused on preventing respiratory complications and contractures, and orthotics may also be recommended. The onset of dysarthria should trigger swallowing and pulmonary function testing. Swallowing maneuvers should be tried at the onset of symptoms, later feeding tubes or percutaneous gastrostomy tube is necessary. Noninvasive mechanical ventilation may delay the need of tracheostomy and invasive mechanical ventilation. The key objectives of multidisciplinary teams are to optimize medical care, facilitate communication, and thus to improve the quality of care and quality of life.

**Key words:** neurorehabilitation, amyotrophic lateral sclerosis, management, multidisciplinary approach

# FARMAKOEKONOMIKA – IZAZOVI ZA ZDRAVSTVENE DJELATNIKE

PETRA TURČIĆ, VANESA BENKOVIĆ<sup>1</sup>, OGNJEN BRBOROVIĆ<sup>2</sup> i ANĐA VALENT<sup>3</sup>

*Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zavod za farmakologiju,  
<sup>1</sup>Hrvatsko društvo za farmakoeconomiku i ekonomiku zdravstva, <sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu,  
Medicinski fakultet i <sup>3</sup>Tehničko veleučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska.*

Posljednjih četiri desetljeća svjedoci smo kontinuiranog rasta troškova liječenja diljem svijeta, a među razlozima koji se navode su starenje stanovništva, porast broja osoba oboljelih od kroničnih bolesti, otkriće novih bolesti i novih lijekova, proširenje indikacija postojećih lijekova te brzi razvoj novih dijagnostičkih metoda. Izazov za zdravstvene djelatnike je pružiti kvalitetnu skrb bolesniku, a za zdravstvene sustave izazov su napori u praćenju i implementiranju medicinskih dostignuća kao i održavanje trenutne razine zdravstvene zaštite uz istodobnu kontrolu troškova. Cilj je postići ravnotežu ekonomskih, humanističkih i kliničkih zahtjeva te istodobno demonstrirati farmakoeconomsku vrijednost.

**Ključne riječi:** farmakoeconomika, analize, ishodi, perspektive, troškovi

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Petra Turčić, mag. pharm.  
Zavod za farmakologiju  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Sveučilište u Zagrebu  
Domagojeva 2  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: pturcic@pharma.hr

## UVOD

Poznata rečenica Alberta Einsteina „*Not everything that can be counted counts, and not everything that counts can be counted*“ upućuje nas da treba dobro procijeniti što mjeriti, kako bismo mjerili ono što je potrebno za adekvatan uvid, analizu i raspravu svima koji su uključeni, te temeljem toga poduzimati ispravne akcije. Farmakoeconomika je već neko vrijeme etabliрана grana zdravstvene ekonomije koja utvrđuje, mjeri i uspoređuje troškove i posljedice terapije lijekovima za zdravstveni sustav i društvo (1-4). Cilj farmakoeconomike je pridonijeti racionalnoj uporabi lijekova istraživanjem odnosa između troškova i rezultata liječenja uz bolju sigurnost i učinkovitost. Rezultati farmakoeconomike koriste se za planiranje i odlučivanje, bilo da se radi o alokaciji proračunskih sredstava za lijekove, odabiru terapije, izračunavanju isplativosti policia zdravstvenog osiguranja ili određivanju cijene novog lijeka prigodom stavljanja na tržište (1,2).

Pojam farmakoeconomika procjena uveden je 1978. godine od Bootmana i sur., dok je konkretno korištenje izraza „farmakoeconomika“ počelo 1986. kada je na sastanku farmaceuta u Torontu, Ray Townsend taj termin upotrijebio u svojoj prezentaciji (5,6). Australija je prva zemlja koja je 1993. godine primijenila ekonomsku analizu pri postavljanju terapijskih smjernica, a potom uvela i obvezu provođenja ekonomske analize kod uvođenja novih lijekova (6,7). Danas sve europske zemlje zahtijevaju neki oblik zdravstveno ekonomske procjene uvođenja novog lijeka ili tehnologije (8). U Hrvatskoj se za potrebe uvrštenja lijeka na osnovnu ili dopunsku listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) od 2009. traže farmakoeconomike analize (9).

Troškovi ekspanzije terapije lijekovima pod posebnom su pozornošću osiguravatelja iz nekoliko razloga. Prije svega, udio troška za lijekove čini 10-20 % proračuna za zdravstvo (u Hrvatskoj 18 %), te je novac potrošen

za lijekove lakše iskazati u odnosu na trošak drugih zdravstvenih postupaka (10). Zatim, još uvijek postoji problem postojanja nerestriktivnog propisivanja lijekova, nedovoljnog broja smjernica i kontrole propisivanja prema smjernicama u svim indikacijama u kojima postoji značajna potrošnja lijekova, te, razumije se, kontrole cijene lijekova (prigodom formiranja cijena lijekova), budući da se radi o profitnoj industriji (11).

## KOMPONENTE I POJMOVI FARMAKOEKONOMSKE STUDIJE

Prigodom pokretanja bilo koje rasprave koja uključuje farmakoeкономsku analizu ili njezine rezultate, jedno od prvih pitanja odnosi se na perspektivu iz koje se analiza radi. Ovisno o vrsti analize i strukturi troškova, perspektiva daje okvir za širu sliku farmakoeкономске analize.

### Perspektiva

Način na koji ćemo promatrati troškove i ishode – dvije glavne dimenzije farmakoeкономске analize, ovisi o točki gledišta, odnosno *perspektivi studije*. Procjena i odabir troškova, metoda i ishoda, kao i vrijednost farmaceutskog proizvoda ili usluge u velikoj mjeri ovise o perspektivi same procjene.

*Perspektiva pacijenta* predstavlja troškove kojima je opterećen sam pacijent kao glavni konzument zdravstvenog sustava; troškove participacije u zdravstvenoj zaštiti, neizravne troškove (gubitak osobnih prihoda/zarade) te neizravne troškove koje mora sam podmiriti (primjerice troškovi čuvanja djece tijekom bolesti i drugi troškovi plaćeni iz vlastita džepa). U smislu ishoda ova perspektiva sagledava pozitivne i negativne kliničke učinke alternativnih metoda liječenja, te procjenjuje utjecaj terapija na kvalitetu života (1,2).

*Perspektiva pružatelja usluge* obuhvaća realne troškove pružanja usluge koje pružaju bolničke i druge zdravstvene ustanove ili liječnici privatnici. Iz ove perspektive troškovi obuhvaćaju lijekove, dijagnostičke postupke, boravak u bolnici, rad i plaće djelatnika te ostale fiksne troškove (režije, materijale i opremu) (2-4).

*Perspektiva platitelja* je perspektiva osiguravatelja, poslodavaca i državne vlasti. Ovo je najčešća perspektiva koja se koristi u farmakoeкономskim analizama jednostavno zato što su rezultati od životne važnosti platitelju. Obuhvaća sve troškove liječenja koje snosi osiguravatelj, ali može obuhvatiti i indirektne troškove kao što su razne naknade poput nadoknada tijekom bolovanja (2-4). U Republici Hrvatskoj, Hrvatski za-

vod za zdravstveno osiguranje (HZZO) u farmakoeкономskim analizama priznaje isključivo troškove koji se plaćaju iz njegova proračuna, dakle isključivo troškove zdravstvene zaštite (8).

*Društvena perspektiva* je najšira od svih perspektiva, te sagledava korist potencijalne nove terapije za društvo u cjelini. Troškovi ove perspektive uključuju niz troškova koje inače ne plaća osiguravatelj; troškovi izgubljene produktivnosti, troškovi njegovatelja, svi troškovi davanja i primanja medicinske skrbi, troškovi samih pacijenata, njihovih obitelji i društva (2,12). Društvena perspektiva se u praksi u RH vrlo malo koristi što je donekle opravdano zbog malog broja stanovnika i iznimne kompleksnosti „pripremnih radova“ za mjerenje ishoda, u prvom redu kvalitete života (QALY).

Važno je napomenuti da odabirom perspektive biramo i određena ograničenja prikaza troškova i ishoda. Primjerice, usvajanjem samo perspektive platitelja umjesto društvene perspektive postoji opasnost stvaranja klime protiv ulaganja u poboljšanje zdravlja zdravstvenom potrošnjom, jer se u perspektivi platitelja ne mogu obuhvatiti svi pozitivni ishodi i potencijalne uštede u drugim sektorima (12).

### Ishod

Temeljna komponenta farmakoeкономске studije je ishod (posljedice ili koristi) koji daje odgovore na pitanje koji je učinak zamjenske (nove) terapije. Ishod može biti klinički, financijski i društveni. Ishod se mjeri kao mjera izliječenja bolesti – uspješno izliječeni pacijenti i izbjegnute ili odgođene komplikacije, zatim mjere preživljavanja – u smislu produljenja života i bolje kvalitete življenja, te u financijskom smislu ishod kao trošak postignute dobrobiti (2,3,13).

### Troškovi

Druga kategorija farmakoeкономске procjene su troškovi, odnosno različite kategorije troškova. U tom smislu procjena troška omogućuje procjenu ukupnog ekonomskog učinka zdravstvenog programa ili alternativnog tretmana (tretmana komparatora) na određenim populacijama, organizacijama ili pacijentima. Najveći dio troškova otpada na *izravne* (troškovi vezani uz zdravstvenu zaštitu) i *neizravne troškove* (troškovi vezani uz gubitak radne sposobnosti ili nemogućnosti obavljanja svakodnevnih poslova), no i marginalni ili drugi troškovi mogu biti vrlo važni u konačnom sudu temeljem farmakoeкономске analize dviju terapijskih opcija (tablica 1) (13-16).

**Tablica 1.**

Vrste troškova u farmakoekonomskoj analizi (prilagođeno prema lit.cit. 13-16)

|                                               |              |                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Izravni troškovi                              | medicinski   | - odnose se na medicinske proizvode i usluge koje se koriste za sprječavanje, otkrivanje i/ili liječenje bolesti (liijekovi i uređaji, sanitetski materijal, laboratorijski testovi, vrijeme zdravstvenih djelatnika, hospitalizacija) |
|                                               | nemedicinski | - prijevoz do i od zdravstvene ustanove, dodatni odlasci u ambulantu, troškovi skrbi djeteta ili obiteljske njege, posebna prehrana, i razni drugi troškovi                                                                            |
| Neizravni troškovi                            |              | - gubitak radne sposobnosti pojedinaca - gubitak radnih dana, gubitak slobodnog vremena, prerana smrt uzrokovana bolešću, invalidnost                                                                                                  |
| Nematerijalni troškovi                        |              | - povezani s boli i patnjom<br>- najteže ih je kvantificirati i procijeniti<br>- ključni su za kvalitetu života                                                                                                                        |
| Troškovi mogućnosti                           |              | - izgubljena gospodarska korist kada se koristi neka terapija umjesto najbolje alternativne terapije                                                                                                                                   |
| Marginalni troškovi<br>Inkrementalni troškovi |              | - dodatni troškovi potrebni za kupnju dodatne jedinice učinka (korist ili ishod)<br>- dodatni troškovi (odnose se na naknade) koji su potrebni za novu terapiju                                                                        |

U farmakoekonomskoj analizi koristi se nekoliko vrsta studija za procjenu i analizu ishoda novih terapija lijekovima, medicinskih pomagala i drugih medicinskih intervencija. Ove studije mogu biti odvojene u različite ekonomske kategorije (engl. *cost-benefit*, *cost-effectiveness*, *cost-minimization* i *cost-utility*) vezane za ishode koje mjere. Svaka od njih korisna je na svoj način, svaka ima svoje granice i ni jedna ne uključuje sve (16-19).

*Cost-minimization analysis* (CMA), odnosno analiza minimizacije troškova, jedna je od najjednostavnijih ekonomskih procjena. Ona uspoređuje jednake postupke liječenja (u smislu djelotvornosti i učinkovitosti) samo u dimenziji troška, utvrđujući koji je jeftiniji. CMA se može koristiti samo za usporedbu dvaju proizvoda koji su prikazani kao ekvivalentni u terapijskom učinku, te je najkorisnija za usporedbu generičkih i terapijskih ekvivalenata. Kada se ekvivalentnost u ishodu potvrdi, troškovi se mogu identificirati, mjeriti i usporediti u novčanim jedinicama. S druge strane, nove metode davanja lijekova ili tehničkih poboljšanja mogu bitno promijeniti strukturu troškova (na primjer, oralna nasuprot intravenskoj primjeni lijeka) (17,18,20). Konačni rezultat CMA studije je usporedba troškova liječenja pojedinim terapijskim opcijama.

*Cost-effectiveness analysis* (CEA) odnosno analiza troškovne učinkovitosti, uspostavlja odnos između troškova liječenja i njegovih kliničkih prednosti za pacijenta. Rezultati su izraženi u smislu poboljšanja

zdravlja (broj spašenih života, broj dana bez simptoma ili boli, trošak sata njege, itd.) (2,17,18,21). Rezultati CEA također se izražavaju kao omjer inkrementnih troškova i dobrobiti (*incremental cost-effectiveness ratio* (ICER)). ICER opisuje dodatna ulaganja za određene dobrobiti (novi lijek, uređaj ili postupak) i uspoređuje druge terapijske opcije sa standardnom terapijom ili placeboom pa je tako za standardnu terapiju A i za standardnu terapiju B izračun razlike troškova i ishoda sljedeći:

$$\text{ICER} = (\text{trošak A} - \text{trošak B}) / (\text{učinak A} - \text{učinak B}) \\ = \text{razlika troškova} / \text{razlika ishoda}$$

Ako je nova terapija učinkovitija i jeftinija, to je tzv. dominantna alternativa. CEA je uvijek komparativna, a to znači da se uspoređuju terapijske opcije liječenja unutar iste indikacije. Ona mjeri određenu mjeru bolesti (npr. broj izbjegnutih recidiva) ili vrijeme bez pojave bolesti, ili opće mjere, kao što su produženje životnog vijeka. Budući da najisplativija zamjena nije uvijek najjeftinija alternativa za postizanje određenog terapijskog cilja, isplativost ne treba biti smanjenje troškova, već optimizacija troškova (17,18,21,22).

*Cost-utility analysis* (CUA) – analiza troška i koristi. CUA je jedinstvena, metoda koja razmatra odnos između troškova liječenja i njegovih prednosti za kvalitetu života povezanu sa zdravljem (engl. *Health Related Quality of Life* - HRQOL) ili korisnosti, kao i rizika od nuspojava, uključujući i fizičke, emocionalne i društvene učinke na pacijenta. Ishodi su izraženi kao "godine zdravog života" ili "godine života prilagođene kvalitetom" (*Quality Adjusted Life Year* - QALYs) (17,18,23,24). CUA kombinira trajanje života i opće QOL aspekte, omogućujući usporedbu u različitim područjima bolesti (23). Konačni rezultat CUA-e najčešće se prikazuje kao ICER gdje je ishod izražen u QALY. U zapadnim zemljama, prigodom procjene prihvatljivosti novih terapija, ako je ovako izražen ICER manji od iznosa 2xGDP *per capita* smatra se da je terapija prihvatljiva, a ako je manji od 1xGDP *per capita* smatra se da donosi uštedu.

*Cost-benefit analysis* (CBA) – analiza troškova i benefita mjeri troškove i ishode novčano. Kao što je spomenuto ranije, često nije moguće svesti ishode analiziranog liječenja na jedan način koji bi bio zajednički svim zamjenskim mogućnostima liječenja. CBA se sastoji od utvrđivanja svih prednosti koje se ostvaruju iz programa ili intervencije, te ih pretvara u novčani oblik. Najveći izazov u ovoj analizi je vrednovanje zdravstvenih koristi u fiskalnim vrijednostima (2,17,18,25).

Iako se ne smatra metodom u užem smislu, studija utjecaja na proračun (engl. *budget impact analysis* -BIA) često se koristi za procjenu financijskih poslje-

dica usvajanja i širenja nove zdravstvene intervencije u određenom zdravstvenom okruženju ili sustavu kada su dana neizbježna ograničenja resursa (26,27). BIA može predvidjeti kako promjena u kombinaciji lijekova za određenu(e) indikaciju(e) utječe na zdravstveni proračun. Za izračun utjecaja na proračun potrebni su podatci o cijenama lijekova (cijena prije i poslije uvođenja novog lijeka, te razlika), epidemiološki podatci o potencijalnoj ciljanoj populaciji ili subpopulaciji, te tržišni udjeli u potencijalnoj ciljanoj populaciji odnosno procjena u kojoj će mjeri nova terapija zamijeniti postojeće terapije. Ovaj oblik procjene koristi se u Hrvatskoj prema Pravilniku o uvrštenju lijekova na Osnovnu i Dopunsku listu lijekova (HZZO, Pravilnik o stavljanju lijekova na Osnovnu i Dopunsku listu lijekova) (9).

*Cost-of-illness* (COI) evaluacija (često se naziva i studija tereta bolesti) identificira i procjenjuje ukupni trošak pojedine bolesti za definiranu populaciju i uključuje mjerenje izravnih i neizravnih troškova koji se mogu pripisati određenoj bolesti. COI evaluacija može se koristiti za određivanje vrijednosti prevencije u odnosu na troškove liječenja (2,17,18,28,29). Procjena obuhvaća troškove prema njihovom mjestu i tipu troškova (stacionarno, ambulantno, kućna njega, dijagnostika, lijekovi) ili prema komorbiditetima glavne bolesti, ako su prisutni (primjerice dijagnostika i liječenje kardiovaskularnih komplikacija) (28).

## KAKO KORISTITI FARMAKOEKONOMSKE METODE

Izrada farmakoeconomičkih studija uključuje pregled literature, procjenu vrijednosti i učestalosti korištenja lijekova i usluga, procjene stvarne kliničke i farmaceutske prakse, mapiranje troškova i ishoda te izgradnju ekonomskih modela (2,30).

Upotreba farmakoeconomičke literature kao potpore u kliničkom odlučivanju treba biti kritički vrednovana prema kvaliteti, tumačena ispravno, a donositelji odluka trebaju prepoznati potencijalna ograničenja tih podataka (2,30). Teško je generalizirati ili prenijeti rezultate s jedne na drugu zdravstvenu sredinu i drugu zemlju, ponajprije zbog velikih razlika u praksi, populaciji pacijenata i materijalnim sredstvima među zdravstvenim sustavima i državama. U farmakoeconomičkoj literaturi objavljene su razne smjernice, kriteriji, mišljenja i preporuke za vrednovanje, provođenje i izvješćavanje (1,2).

Temeljni kriteriji za procjenu kvalitete i relevantnosti farmakoeconomičke literature su: jasno definiranje cilja i problema, odabir perspektive, odabir ciljne skupine, određivanje razdoblja, izbor metode procje-

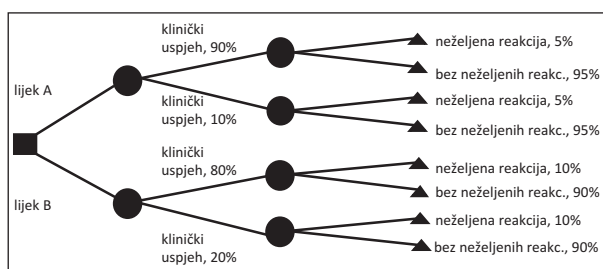
ne, određivanje dizajna farmakoeconomičke procjene (prospektivna ili retrospektivna), izbor intervencija, određivanje komparatora (standardna njega ili lijek koji se najčešće koristi), identifikacija troškova i posljedica, pristup interpretaciji rezultata (statistička obrada i analiza osjetljivosti) (30).

## IZRADA FARMAKOEKONOMSKOG MODELA

Za procjenu budućih ishoda, uz postojeće kliničke podatke, odnosno ishode iz kliničkih studija jedan od prvih koraka je analizirati i projicirati epidemiološke podatke, koji se u mnogim zemljama još ne vode dovoljno ekstenzivno, ali su ponekad dostupni podatci o specifičnim bolestima (primjerice Registar za rak) (30,31). Kada su svi podaci o ishodima i troškovima terapija koje se procjenjuju prikupljeni, izrađuje se model na temelju tijeka bolesti/liječenja. Jednostavno „stablo odlučivanja“, alat koji se koristi u procesu donošenja odluka, pruža grafički prikaz osnovnih varijabli, uključujući i mogućnosti liječenja, ishode povezano s tim mogućnostima liječenja, troškove pojedinih stadija liječenja, te vjerojatnosti tih ishoda. Ovaj pristup omogućuje istraživaču da matematički apstrahira ove čimbenike u jednu vrijednost, koja je važna za usporedbu dviju ili više terapijskih opcija (32).

Vrlo jednostavnim matematičkim računom moguće je izračunati očekivani trošak, odnosno korisnost svakog stadija u terapijskom procesu ili algoritmu, te na taj način izabrati optimalnu troškovno učinkovitu terapiju (1,2,32).

Na sl. 1. prikazan je vrlo jednostavan model hipotetske situacije u kojoj pri liječenju određene bolesti biramo između lijeka A i B.



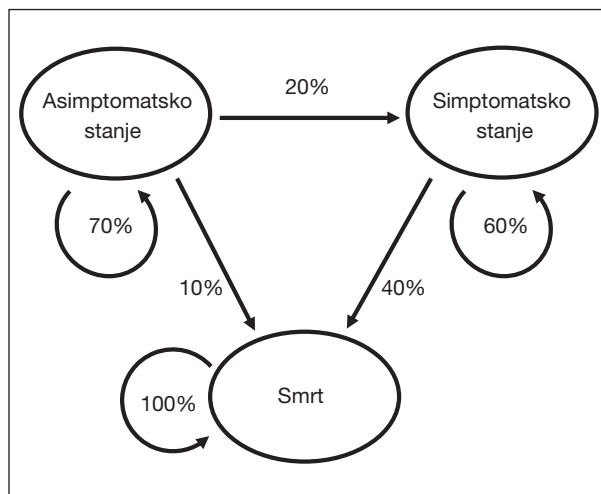
Sl. 1. Primjer stabla odluke za primjenu lijeka

Ovaj jednostavan pristup, *stablo odlučivanja*, koristan je za usporedbu terapijskih opcija s razmjerno usporednim učincima, a primjenjiv je u praksi kod gotovo svih akutnih bolesti. Međutim, kronične bolesti mogu zahtijevati složenije tehnike modeliranja zbog raznih nepouzdanosti povezanih s kliničkim ishodi-

ma, kao i praćenja kliničkih ishoda tijekom vremena. Takvi matematički modeli temeljeni na probabilističkim vrijednostima, prateći slijedove određenih pojava (stadija bolesti) tijekom vremena (odabrani vremenski horizont) zovu se *Markovljevi modeli* prema ruskom matematičaru Andreju Andrejeviču Markovu (33,34). Struktura Markovljevog modela ovisi o razumijevanju progresije bolesti, egzaktno izračunatim vjerojatnostima poboljšanja-pogoršanja bolesti, perspektivi iz koje se radi model, te se opisuje u tri osnovna skupa parametara: trajanje ciklusa, tipovi stanja (stadija bolesti) i vjerojatnosti prijelaza između stadija (2,33).

Progresiju bolesti promatramo u određenim razdobljima (ciklusima) čiju duljinu treba na prikladan način odrediti: na primjer duljina ciklusa može biti godina ili četiri tjedna. Duljina ciklusa ovisi o prirodi bolesti, a treba biti dovoljno kratka i prilagođena učestalosti klinički relevantnih događaja i terapijskih intervencija (33).

Potrebno je odrediti skup *stanja* (*stadija*) u kojima se pacijent može naći, a koja treba odrediti na način da budu klinički i ekonomski relevantna za zadanu bolest. Markovljevi model pretpostavlja da se tijekom jednog ciklusa pacijentu ne mijenja stanje/stadij bolesti. No, na kraju svakog ciklusa pacijent može prijeći u neko drugo stanje ili ostati u istom. Za svako pojedino stanje potrebno je odrediti vjerojatnost da će pacijent početkom novog ciklusa ostati u tom stanju, odnosno *vjerojatnost prijelaza* (*tranzicije*) u svako drugo stanje (32). Vjerojatnost može biti i 0, ako tranzicija nije moguća (primjerice iz stanja smrti u bilo koje drugo stanje). Vjerojatnost tranzicije iz određenog stanja određuje se na temelju dostupne literature (kliničkih pokusa, opservacijskih studija i sl.), kao i na temelju iskustva (32-34). Vrlo jednostavan primjer Markovljevog modela prikazan je na slici 2.



Sl. 2. Primjer Markovljevog modela

Nakon što su definirani svi parametri moguće je izračunati ishode kao što je na primjer očekivano vrijeme preživljenja, ali i očekivane troškove.

## OGRANIČENJA FARMAKOEKONOMSKE PROCJENE I ANALIZA OSJETLJIVOSTI

Mnogi problemi ograničavaju upotrebu farmakoeconomike u praksi. Sama analiza često je sklona pristranosti, bilo da je riječ o prenosivosti podataka kliničkog ispitivanja, o selektivnom izvještavanju o konačnim ili specifičnim rezultatima, odnosno izboru komparativne terapije. Također, provedba rezultata studije (uvrštenje lijeka na listu ili samo procjena rezultata studije) nije automatski proces. U praksi to ovisi o tijelima upravljanja i odlučivanja, materijalnim sredstvima, kratkom razdoblju procjene (za neke kronične bolesti ušteda će se pojaviti u dugoročnom razdoblju) ili o problemu s nedostatkom razumijevanja od strane potencijalnih korisnika. Mnoge su smjernice razvijene za vođenje ekonomske evaluacije, prepoznajući mogućnosti pristranosti i uzimajući u obzir slabo razumijevanje cijelog procesa od strane mnogih potencijalnih korisnika (32).

Sve analize u sebi sadrže određenu dozu nepouzdanosti, a *analiza osjetljivosti* (engl. *sensitivity analysis*) omogućuje da se ta nepouzdanost zabilježi. S obzirom na nemogućnost jednoznačnog određivanja vrijednosti većine parametara koji se koriste pri izračunu pojedine analize, potrebno je ekstenzivno koristiti analizu osjetljivosti, tj. potrebno je u modelu mijenjati vrijednosti svih važnih parametara kako bi se testirala robusnost modela te pouzdanost zaključaka pod različitim pretpostavkama. Analiza osjetljivosti je obavezan sastavni dio svake analize budući da ukazuje na parametre koji imaju najveći utjecaj na rezultate studije. Najčešći grafički oblik prikaza analize osjetljivosti je tzv. tornado dijagram u kojem su parametri poredani po jačini utjecaja na konačni rezultat studije (30,32).

## ZAKLJUČAK

Odluke o financiranju novih zdravstvenih tehnologija i sustava neobično su važne budući da se najčešće odlučuje o milijunskim iznosima tijekom budućih višegodišnjih razdoblja. Farmakoeconomike metode i principi omogućuju kvantificiranje vrijednosti farmakoterapije uvažavajući dobrobit i troškove. Liječnici, farmaceuti, zdravstveni ekonomisti, epidemiolozi i drugi stručnjaci razumijevanjem i provođenjem farmakoeconomskih metoda imaju mogućnost donositi financijski racionalne odluke vezano uz izbor terapij-

skih opcija sa svrhom da se postigne najbolji omjer učinka za pacijenta uz najmanje troškove za zdravstveni sustav i čitavu zajednicu. Farmakoekonomika je znanstvena disciplina od velikog značenja pri donošenju odluka o financiranju lijekova od strane zdravstvenog osiguranja, te u donošenju odluka o njihovom propisivanju u odnosu na druge moguće lijekove izbora. U tom smislu sustavna edukacija i praksa iz ovog područja od ključnog je značenja za dobro upravljanje resursima i odabir prioriteta u zdravstvenom sustavu.

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

1. Sanchez LA. Pharmacoeconomics: Principles, Methods and Application. U: DiPiro JT i sur, ur. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, New York: McGraw-Hill, 2011, 1-15.
2. Rascati KL. *Essentials of Pharmacoeconomics*. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins, 2014.
3. Bootman JL, Townsend RJ, McGhan WF. Introduction to Pharmacoeconomics. U: Bootman JL i sur, ur. *Principles of Pharmacoeconomics*, Cincinnati: Harvey Whitney Books, 2005, 1-18.
4. Wertheimer A. Definitions and basic concepts U: Pradelli L, Wertheimer A. ur. *Pharmacoeconomics: Principles and Practice*. Torino: SEED srl., 2012, 19-26.
5. Bootman JL, Wertheimer AI, Zaske D i sur. Individualizing gentamicin dosage regimens in burn patients with gram-negative septicemia: a cost-benefit analysis. *J Pharm Sci* 1979; 68: 267-72.
6. Townsend RJ. Post marketing drug research and development: an industry clinical pharmacist's perspective. *Am J Pharm Educ* 1986; 50: 480-82.
7. Grobler M. Economic analysis: is it working? *Aust Prescr* 1999; 22: 50-1.
8. Areda CA, Bonizio RC, de Freitas O. Pharmacoeconomy: an indispensable tool for the rationalization of health costs. *BJPS* 2011; 47: 231-40.
9. HZZO. Pravilnik o mjerilima za stavljanje lijekova na osnovnu i dopunsku listu. Dostupno na URL adresi: [www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/pravilnik-o-mjerilima-za-stavljanje-lijekova-na-osnovnu-i-dopunsku-listu/](http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/pravilnik-o-mjerilima-za-stavljanje-lijekova-na-osnovnu-i-dopunsku-listu/) Datum pristupa informaciji: 15. kolovoza 2015.
10. HZZO: Godišnje izvješće HZZO-a za 2014. godinu. Dostupno na URL adresi: [http://cdn.hzzo.hr/wp-content/uploads/2015/06/financijsko-izvjesce\\_2014.pdf](http://cdn.hzzo.hr/wp-content/uploads/2015/06/financijsko-izvjesce_2014.pdf) Datum pristupa informaciji: 15. ožujka 2016.
11. IFI: Drug policy in Croatia. Attitudes toward drug expenditure rationalization. Dostupno na URL adresi: <http://ifi.hr/dokumenti> Datum pristupa informaciji: 1. ožujka 2016.
12. Jönssen B. Ten arguments for a societal perspective in the economic evaluation of medical innovations. *Eur J Health Econ* 2009; 10: 357-9.
13. Kozma CM, Reeder CE, Schulz RM. Economic, clinical, and humanistic outcomes: A planning model for pharmacoeconomic research. *Clin Ther* 1993; 15: 1121-32.
14. Eisenberg JM. Clinical economics: A guide to economic analysis of clinical practices. *JAMA* 1989; 262: 2879-86.
15. Walley T, Davey P. Pharmacoeconomics: a challenge for clinical pharmacologists. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 199-202.
16. Freund DA, Dittus RS. Principles of pharmacoeconomic analysis of drug therapy. *Pharmacoeconomics* 1992; 1: 20-32.
17. Wertheimer A. Pharmacoeconomic evaluations U: Pradelli L, Wertheimer A. ur. *Pharmacoeconomics: Principles and Practice*. Torino: SEED srl., 2012, 27-38.
18. Bootman JL. The basics of pharmacoeconomic analysis. *Pharm Rep* 1993; 23: 14-15.
19. Kobelt G. Health economic issues in MS. *Int MS J* 2006; 13: 17-26.
20. Cox E. Cost-minimization analysis. U: Grauer D i sur, ur. *Pharmacoeconomics and Outcomes*. Kansas City: American College of Clinical Pharmacy, 2003, 103-114.
21. Detsky AS, Nagiie IG. A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1990; 113: 147-54.
22. Hillman AL, Eisenberg JM, Pauly MV i sur. Avoiding bias in the conduct and reporting of cost-effectiveness research sponsored by pharmaceutical companies. *N Engl J Med* 1991; 324: 1362-5.
23. Karimi M, Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics*. 2016. PMID: 26892973 ( u tisku)
24. Pathak DS. QALYs in health outcomes research: Representation of real preferences or another numerical abstraction? *J Res Pharm Econ* 1995; 6: 3-27.
25. Barner J, Rascati K. Cost-benefit analysis. U: Grauer D i sur, ur. *Pharmacoeconomics and Outcomes*. Kansas City: American College of Clinical Pharmacy, 2003, 115-132.
26. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L i sur. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health* 2007; 10: 336-47.
27. Pradelli L. Budget impact analysis. U: Pradelli L, Wertheimer A, ur. *Pharmacoeconomics: Principles and Practice*. Torino: SEED srl., 2012, 59-65.
28. Changik Jo. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clin Mol Hepatol* 2014; 20: 327-37.
29. Larg A, Moss JR. Cost-of-illness studies: a guide to critical evaluation. *Pharmacoeconomics* 2011; 29: 653-71.
30. Wertheimer A. Data sources and accounting for uncertainty. U: Pradelli L, Wertheimer A, ur. *Pharmacoeconomics: Principles and Practice*. Torino: SEED srl., 2012, 83-102.
31. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na URL adresi: <http://www.hzjz.hr/sto-radimo/statistika/registri-i-baze-podataka> Datum pristupa informaciji: 25. listopada 2015.

32. Wertheimer A, Pradelli L. Modeling frameworks. U: Pradelli L, Wertheimer A, ur. Pharmacoeconomics: Principles and Practice. Torino: SEED srl, 2012, 39-57.
33. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. Pharmacoeconomics 1998; 13: 397-409.
34. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993; 13: 322-38.

## SUMMARY

### PHARMACOECONOMICS – CHALLENGES FOR HEALTH PROFESSIONALS

P. TURČIĆ<sup>1</sup>, V. BENKOVIĆ<sup>2</sup>, O. BRBOROVIĆ<sup>3</sup> and A. VALENT<sup>4</sup>

<sup>1</sup>*Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb;*

<sup>2</sup>*Croatian Society for Pharmacoeconomics and Health Economics;* <sup>3</sup>*University of Zagreb, School of Medicine;*

<sup>4</sup>*Polytechnic of Zagreb, Zagreb, Croatia*

Over the last 30 years, medical expenditure has increased throughout the world. The main reasons estimated to lay behind it include aging, ever more chronic diseases and new emerging diseases, new drugs, expanded indications of current drugs, and development of pharmaceutical industry. A challenge for healthcare professionals is to sustain current quality of care and enable medical innovations while attempting to contain costs. The overall goal is to demonstrate the pharmacoeconomic value, i.e. a balance of economic, humanistic and clinical outcomes.

**Key words:** pharmacoeconomics, analysis, outcomes, perspectives, cost



# FILAGRIN - MULTIFUNKCIJSKI PROTEIN

IVANA ČEPELAK, SLAVICA DODIG i JELENA FILIPOVIĆ GRČIĆ

*Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, Hrvatska*

Učinkovita fizikalna, kemijska, biokemijska i imunosna funkcija kože podrazumijeva odgovarajuću strukturu epidermisa. Filagrin, jedan od epidermalnih proteina, ključan je za stvaranje korneocita i intracelularnih metabolita koji doprinose održavanju vlažnosti sloja stratum corneum i kiselog pH površine kože. Opisane su međutim, brojne mutacije gena koji kodira (pro)filagrin, upalna stanja i razni vanjski čimbenici koji rezultiraju deficitom filagrina. Deficit filagrina dokazan je u raznim kožnim bolestima, a spoznaje o njegovom metaboličkom procesiranju otkrivaju i ciljeve za novu terapijsku strategiju u takvim bolestima. U ovom pregledu opisane su glavne značajke stvaranja i metabolizma filagrina, te kliničke implikacije deficita filagrina u etiopatogenezi nekih kožnih bolesti.

**Ključne riječi:** stratum corneum, filagrin, profilagrin, prirodni faktor vlaženja, atopijski dermatitis

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Ivana Čepelak  
Đurkov put 7  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: ivcepelak@gmail.com

## UVOD

Odgovarajuća strukturna, biokemijska, kemijska i imunosna svojstva epidermisa, točnije, sloja *stratum corneum* (SC), odgovorna su za normalnu funkciju kože kao „obrambenog“ organa (1, 2). Zaštitna, funkcija kože uključuje: permeabilnost, obranu od štetnih kemikalija i alergena, integritet i koheziju stanica u epidermisu, antimikrobnu i antioksidativnu obranu, zaštitu od UV-zraka, hidraciju ili gipkost, zaštitu od mehaničkih podražaja i aktivaciju citokina. Glavne građevne komponente ovog sloja epidermisa su razni proteini i lipidi, odnosno korneociti (agregirani filamenti keratina unutar rožnatog omotača), intercelularne spojnice i ekstracelularni lamelarni dvosloj. Navedene komponente oblikovane su u strukturu poznatu kao „cigla i žbuka“. Ova struktura nastaje složenim procesom terminalne epidermalne diferencijacije (3), odnosno preobrazbe keratinocita u korneocite. U ovom procesu značajnu ulogu ima protein otkriven 1977. godine kao „*Stratum Corneum Basic Protein*“ (SCBP), danas poznat kao filagrin. Odgovoran je za stvaranje makrofibrila keratina unutar korneocita i doprinosi čvrstoći i integritetu SC-a, a metaboliti filagrina su vrlo važni za održavanje vlažnosti kože, pH kao i za antimikrobna svojstva SC (4,5). Budući da je filagrin neophodan čimbenik zaštitne funkcije kože, deficit proteina je etiološki čimbenik u raznim bolestima kože (4,5).

U ovom pregledu prikazane su glavne značajke filagrina, njegovog stvaranja i metabolizma, te značenje manjka filagrina u etiopatogenezi nekih kožnih bolesti.

## PRO-FILAGRIN/FILAGRIN

Naziv filagrin, koji datira iz 1981. godine (6) skraćeni- ca je opisa na engleskom, klase strukturnog proteina SC-a „*FILament AGgregating pRoteIN*“. Broj znanstvenih radova u čijem je žarištu ispitivanje filagrina od tada do danas povećao se više stotina puta (7). Najveći broj radova odnosi se na ispitivanja filagrina i njegovih metabolita u koži, ali su ispitivanja načinjena i u drugim vrstama epitela, primjerice oralnom, nazalnom ezofagealnom, epitelu konjunktive, vagine, cerviksa, vulve, penisa.

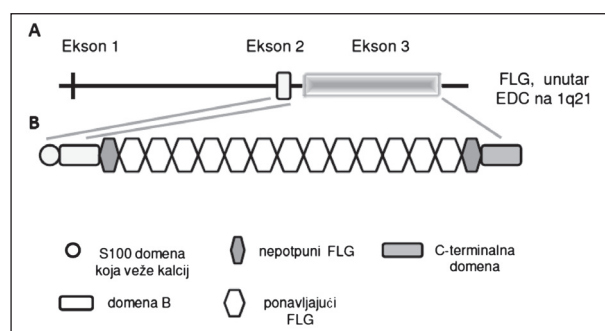
Filagrin je strukturni protein SC-a koji u svojem slobodnom obliku veže intermedijarne filamente keratina stvarajući makrofibrile. Ima središnju ulogu u stvaranju kompaktnog, netopljivog intracelularnog matriksa, kritičnog za normalnu funkciju SC-a. Filagrin je produkt proteolitičkog djelovanja enzima iz skupine serin proteaza, daleko veće (>400 kDa) prekursorske, netopljive i funkcionalno inaktivne molekule, pro-filagrina. Pro-filagrin je glavni sastojak F-tipa keratohija-

linskih granula, još uvijek nukleiranog sloja epidermi-  
sa *stratum granulosum*, SG (4).

Stvaranje ovog histidinom bogatog, baznog proteina, kodira filagrin gen (*FLG*), lokaliziran na kratkom kromosoma 1. Gen pripada skupini tzv. epidermalnog diferencijacijskog kompleksa, (*epidermal differentiation complex*, *EDC*), smještenoj u regiji 1q21. Jedan je iz skupine gena koji kodiraju proteine s funkcijom stvaranja epidermisa (3).

### STRUKTURA FLG-GENA I STRUKTURA PRO-FILAGRINA

Gen za pro-filagrin sastoji se od tri eksona i dva introna pri čemu je najveći udio mase proteina, kodiran putem eksona 3 (8) (sl. 1.).



Sl. 1. Struktura *FLG* - gena (A) i pro-filagrina (B); (prema ref. 8); (*FLG* - filagrin; *EDC* - epidermalni diferencijacijski kompleks)

U europskim i drugim zemljama identificiran je veći broj mutacija *FLG* gena. Mutacija koja rezultira smanjenim stvaranjem ili nedostatkom filagrina (tzv. *loss-of function* mutacija), značajan je rizični faktor za razvoj atopijskog dermatitisa (AD), a dokazana je uloga i u patogenezi *ichthyosis vulgaris* (IV) te nekih drugih kožnih bolesti (5,9).

Učestalost mutacije filagrina u općoj populaciji je 8-10 %, ali je češća u populaciji osoba s AD. Najčešće mutacije u europskoj populaciji su R501X (točkasta mutacija kojom se kodon CGA mijenja u TGA stop kodon), i 2282del4 mutacija, koje rezultiraju preuranjenom transkripcijom, odnosno nemogućnošću odgovarajućeg procesiranja pro-filagrina u filagrin. Nedostatak funkcionalnog filagrina rezultira poremećajem morfologije citoskeleta, dakle, neodgovarajućom zaštitnom funkcijom kože. Alergeni i drugi spojevi mogu tada ulaziti u kožu, a gubi se voda – što je temelj patogeneze raznih kožnih bolesti. Nedostatak filagrina, osim zbog genetske mutacije može nastati i kao posljedica upalnih i proupalnih medijatora koji moduliraju izražajnost i nastanak filagrina.

S obzirom na značenje monomera filagrina, za vrijeme epidermalne diferencijacije ekspresija pro-filagrina je pod kontrolom transkripcijskih čimbenika kao što su npr. članovi AP-1 familije (10).

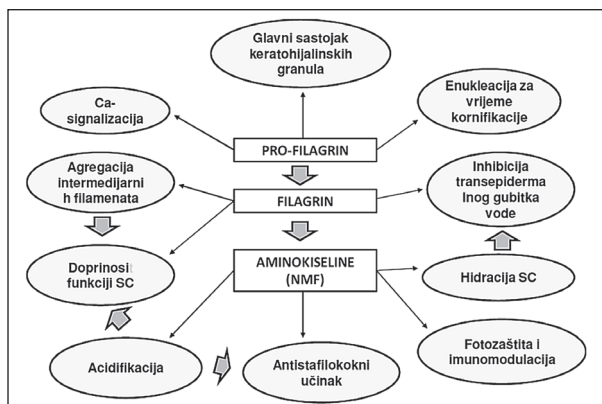
### STVARANJE I METABOLIZAM FILAGRINA

Tijekom procesa diferencijacije keratinocita u graničnom području između SG-a i SC-a molekula pro-filagrina se defosforilira pod utjecajem raznih fosfataza (11). Postaje topljivija te zatim, uz djelovanje proteaza (npr. furin, proctasin, matriptaza, pro-filagrin endoproteaza-1 i dr.) podliježe, višestupnjevitom cijepanju pri čemu se odvajaju N- i C-terminalna domena. N-terminalna domena podliježe nuklearnoj translokaciji i tada se razgrađuje kao i C-terminalna domena. Zatim slijedi cijepanje središnjeg dijela pro-filagrinske molekule u trimere i dimere te konačno u 10-12 funkcionalnih monomera filagrina (svaka molekula filagrina građena je od 324 aminokiseline, s Mr = 37 kDa)

Nastali filagrin tada agregira filamente keratina što rezultira kolapsom intracelularnih struktura/citoskeleta, pa keratinociti mijenjaju svoju morfologiju, postaju spljošteni korneociti. Osim s filamentima keratina filagrin se povezuje i s nekim drugim proteinima (npr. lorikrin, involucrin) putem enzima iz skupine transglutaminaza, posebice transglutaminaze-1, u izgradnji rožnatog omotača korneocita (4).

Pomicanjem korneocita prema površini SC-a, u tijeku procesa terminalne epidermalne diferencijacije, dolazi do odvajanja dijela filagrina iz strukture rožnatog omotača. Ključna reakcija za odvajanje filagrina od filamenta keratina je reakcija deimidacije, koja podrazumijeva posttranslacijsku konverziju rezidua arginina u citrulinske rezidue. U konačnici nastaje smjesa raznih higroskopskih aminokiselina (alanin, histidin, glutamin i dr.) i njihovih derivata kao što su trans-urokanična kiselina (engl. *urocanic acid*, UCA) i pirolidon-karboksilna kiselina (engl. *pyrrolidone carboxylic acid*, PCA) (12). Uz npr. laktat, natrij, kalij, magnezij, fosfate, kalcij, citrat, hijaluronsku kiselinu, metaboliti filagrina glavni su sastojci tzv. prirodnog faktora vlaženja (*Natural Moisturising Factor*, NMF).

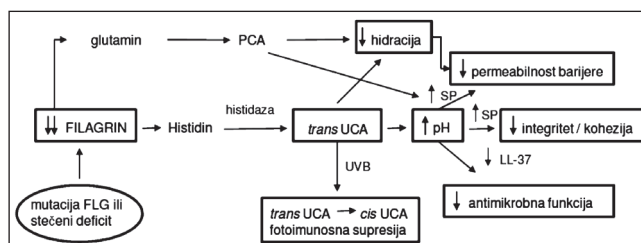
Sastojcima nastalog NMF-a pripisuju se njegove funkcije - prije svega hidracija SC-a, fotozaštita, imunosupresivna svojstva, svojstva zakiseljavanja ili modulacije pH o kojem ovisi aktivnost raznih enzima, antimikrobna obrana, a putem interakcija s keratinom i keratinskim filamentima i elastičnost kože (4,5). Na sl. 2. shematski su prikazane poznate i moguće funkcije pro-filagrina, filagrina, i njegovih razgradnih produkata.



**Sl. 2.** Funkcije pro-filagrina, filagrina i njegovih razgradnih produkata; (modificirano prema ref. 5 ). (Ca - kalcij; SC - Stratum corneum; NMF - prirodni faktor vlaženja, Natural Moisturising Factor)

U stanjima nedostatka filagrina te posljedično njegovih razgradnih produkata doći će do poremećaja funkcija neophodnih za odgovarajuću zaštitnu funkciju SC-a, navedenih na sl. 2. Integritet SC-a neophodan je za održavanje vlažnosti SC-a te posljedično elasticiteta kože. O optimalnoj hidraciji SC-a su ovisni mnogi fiziološki procesi, odnosno aktivnosti enzima koji sudjeluju u procesima stvaranja i deskvamacije stanica SC-a. To su npr. nastajanje lipidnih sastojaka, razgradnja pro-filagrina, filagrina, razgradnja korneodezmosoma itd. Nedovoljna vlažnost može potaknuti stvaranje proupalnih faktora, primjerice interleukina-1. Nadalje, za stvaranje i održavanje integriteta epidermalne zaštite vrlo je važan i optimalan, kiseli pH površinskog sloja kože koji se normalno nalazi u rasponu od pH 4,5 do 5,5. Mehanizmi koji održavaju pH u ovom rasponu su endogeni i egzogeni. Endogeni uključuju npr. razgradnju histidina u UCA, stvaranje masnih kiselina iz epidermalnih fosfolipida, transmembranski transport  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , a egzogeni uključuju npr. metabolite mikrobnog sloja, aktivnost znojnih žlijezda te tvari porijeklom iz sebuma. Poremećaj stvaranja spojeva koji pridonose kiselosti epidermalne površine, primjerice deficit aminokiseline, UCA, PCA, sekrecija lamelarnih tijela, odražava se na zaštitnu funkciju kože. Povećanje pH vrijednosti, od neutralnih do baznih, pogoduje razvoju različitih uzročnika na površini kože, najčešće *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* (13) i dr. Promjena pH u raznim bolestima kože povećava npr. vrijednosti serinskih proteaza (aktivne u baznom pH) što će rezultirati manjim brojem korneodezmosoma i u konačnici smanjenom kohezijom SC-a. Serinske proteaze će istovremeno aktivirati citokine što će rezultirati upalnom reakcijom. Osim odgovarajuće hidracije i pH za održavanje zaštitne funkcije kože, važna je i distribucija iona kalcija, neophodnih u procesu diferencijacije stanica i stvaranja intercelularnih kontakata (14). U održavanje zaštitne funkcije kože uključeno je, dakle, nekoliko međusobno povezanih

regulacijskih mehanizama i signalnih sustava, a poremećaj jednog od njih može rezultirati poremećajem raznih funkcija u zaštiti kože (shematski prikazano na slici 3).



**Sl. 3.** Utjecaj smanjenog stvaranja filagrina na funkciju kožne barijere, odnosno Stratum corneum. (PCA - pirolidon karboksilna kiselina; UCA - urokanična kiselina; LL-37 - karboksiterminalni fragment humanog katelicidina; SP - serin proteaza; UVB - ultravioletno B-svjetlo (280 - 315 nm) (modificirano prema ref. 14)

## POREMEĆAJI POVEZANI S DEFICITOM FILAGRINA I POTENCIJALNI TERAPIJSKI CILJEVI

Premda je karakterizacija filagrina načinjena prije 35 godina, znanstveni interes za filagrin kao važnu determinantu zaštitne funkcije kože porastao je značajnije nakon što su 2006. godine Smith i sur. objavili da homozigoti s null-mutacijom FLG gena uzrokuju *ichthyosis vulgaris*, IV (15), te istovremeno Palmer i sur. (16) da heterozigoti s ovom mutacijom imaju veći rizik za razvoj AD-a.

Od tada je otkriveno više od 40 mutacija FLG gena, a deficit filagrina ispitivan je primarno, u različitim eksperimentalnim animalnim i *in vitro* modelima kožnih bolesti, zatim u bolesnika s kožnim bolestima, ali i u raznim nekutanim bolestima (7). U tablici 1. navedene su bolesti koje su u žarištu znanstvenih istraživanja zbog povezanosti s deficitom filagrina. Većinom je u radovima potvrđeno da je mutacija gena FLG uzrok, ključni rizični faktor i modifikator kožnih poremećaja, te može biti uzrok tzv. alergijskog marša (tj. napredovanja alergijske bolesti u djetinjstvu, od alergije na hranu, atopijskog dermatitisa, do astme, odnosno rinitisa).

**Tablica 1.**  
*Bolesti povezane s mutacijama gena FLG*

| Kožne bolesti                     | Referenca    |
|-----------------------------------|--------------|
| Kožne infekcije                   | 4, 5         |
| <b><i>Ichthyosis vulgaris</i></b> | 4, 5, 17, 18 |
| Atopijski dermatitis              | 19, 20       |
| Preosjetljivost na nikal          | 21           |
| Nealergijski kontaktni dermatitis | 22, 23       |
| Psorijaza                         | 24           |
| Karcinom kože                     | 25           |
| <b>Atopijske bolesti</b>          |              |
| Alergijski „marš“                 | 26           |
| Astma                             | 27           |
| Alergijski rinitis                | 5, 28        |
| Alergija na hranu                 | 29           |
| <b>Ostale bolesti</b>             |              |
| Alergija na kikiriki              | 5, 7         |
| Bolesti oka                       | 30           |
| Dijabetes                         | 31           |
| Reumatoidni artritis              | 32           |

Povećani broj ispitivanja deficita filagrina u kožnim bolestima rezultirao je i novim terapijskim ciljevima kod ovih vrlo čestih bolesti u općoj populaciji. Primarni stupanj intervencije uključivao bi tako kao potencijalne ciljeve, poboljšanje nastajanja pro-filagrina, nadoknadu filagrina i prirodnog NMF-a, sekundarni obnavljanje profila ekstracelularnih lipida kože, optimalnog pH i vlažnosti kože te tercijarni kontrolu upale (33). Postojeći terapijski pristup npr. AD-a i IV-a uključuje protupalne, imunosupresivne lijekove, modulatore diferencijacije keratinocita, keratolitičke spojeve, dakle lijekove više usmjerene na supresiju imunosne reakcije, a ne na pojačanje ili supstituciju sudionika filagrinskog puta. U novim terapijskim pristupima, težište se prenosi upravo na ovaj dio, odnosno popravak mehanizama bitnih za homeostazu barijerne funkcije kože (33). Smatra se da bi ovakav tip terapije mogao biti povoljan za veliki spektar bolesti povezanih s deficitom filagrina, kako onih s *null* mutacijama pro-filagrin gena, onih s funkcionalnim deficitom nastalim zbog upale, smanjenih vrijednosti zbog niskog intragenetskog broja kopija (engl. *low intragenic copy number*) ili zbog genetskih ili upalnih varijacija enzima procesiranja pro-filagrina u filagrin.

Istraživanja s novim lijekovima za sada su preliminar- na, uglavnom načinjena na animalnim modelima i u istraživanjima *in vitro*. Manji je broj istraživanja načinjenih na humanim uzorcima i za sada češće, bez procjene statusa mutacije *FLG* gena. Budući da je pokazano da relativno malo povećanje vrijednosti filagrina od 5 % do 10 % (33) smanjuje rizik za npr. AD, primarni terapijski ciljevi usmjereni su povećanju i nadoknadi filagrina. U ovoj skupini ispituju se npr. agonisti *peroxisome proliferator-activated receptor* –beta/delta (PPAR), PPAR-alfa koji stimuliraju stvaranje filagrina i diferencijaciju keratinocita, sericinom-bogata prehrana, apigenin, bakterijski antimikrobni peptid

plantaricin A, ureja i dr. Za nadoknađivanje NMF-a korišteno je nekoliko topikalnih formulacija, primjerice smjesa gliceril glukozida, NMF-a i ceramida, zatim ureja i laktat, a bilo je pokušaja i s pirolidonskom kiselinom. Za obnovu ekstracelularne lipidne faze, također važne za barijernu funkciju, kao mogući kandidati koriste se emolijenti. Preferira se mješavina npr. ceramida, kolesterola, slobodnih masnih kiselina, a ne pojedinačni lipidi. Površina kože osoba s deficitom filagrina ima promijenjen pH površine kože. Povećani pH povećava, kako je spomenuto, aktivnost serin proteaza i posljedično razgradnju korneodezmosoma, inhibira aktivnost enzima koji sudjeluju u procesiranju lipida, smanjuje antimikrobnu aktivnost i stimulira otpuštanje proupalnih citokina. Međutim, neki autori smatraju da se gubitak filagrina u smislu acidifikacije može kompenzirati s drugim mehanizmima (sekretorna fosfolipaza A2 i Na/H izmjenjivač -1 (NHE1)). Terapijsko zakiseljavanje kože kod osoba s deficitom filagrina za sada još nije načinjeno te ga je potrebno primijeniti kako bi se donio konačan zaključak o potrebi terapije kod takvih osoba (33).

Kao jedan od budućih ciljeva terapije razmatraju se i lijekovi koji će inhibirati aktivnost točno određenih citokina, koji mogu, kako je opisano, smanjiti mRNA i proteinske vrijednosti filagrina, primjerice IL-4, IL13, IL-25 IL-22, IL-17, IL-1 R (34). Od ostalih terapijskih ciljeva u literaturi se spominju inhibitori serin proteaza čija se aktivnost pojačava sekundarno nakon povećanja pH u bolesnih osoba. Smatra se također da bi ove, na filagrinski put usmjerene terapije, mogle imati povoljan učinak i na bolesti u kojima se temeljno radi o defektu drugih proteina koji sudjeluju u terminalnoj diferencijaciji ili defektima enzima koji sudjeluju u procesiranju lipida.

## ZAKLJUČCI

Epidermalna zaštita kože u kojoj značajnu ulogu imaju filagrin i njegovi metaboliti neosporno je presudna za homeostazu, odnosno kvalitetu kože. Eksperimentalnim, *in vitro* te u zadnje vrijeme i kliničkim ispitivanjima deficit filagrina i disfunkcija zaštite kože u centru je istraživanja kožnih bolesti poput AD-a, IV-a, atopijskih, alergijskih i drugih bolesti. Međutim, kako su osim genetskih faktora u većini kožnih bolesti s poremećajima keratinizacije važni i okolišni faktori, kao i povezanost s poremećajima imunosnog sustava, potrebna su daljnja klinička, genetska i imunološka ispitivanja na ovom području. Budući da je veći dio dosadašnjih ispitivanja kožnih bolesti načinjen bez definiranja statusa 'mutacije *FLG* gena, daljnja će istraživanja koja će uključiti i ovaj aspekt, odgovoriti i na za sada još neriješena pitanja. Saznanja o ulozi fi-

lagrina u održavanju zaštitne funkcije kože omogućit će preventivni pristup rizičnim osobama, ali i ciljani individualizirani pristup liječenju kožnih bolesti.

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

1. Hogan MB, Peele K, Wilson VW. Skin barrier function and its importance at the start of the atopic march. Hindawi Publishing Corporation J Allergy 2012; Article ID 901940, Doi 10.1155/2012/901940.
2. Elias PM, Eichenfield LF, Fowler JF, Horowitz P, McLeod RP. Update on structure and function of the skin barrier: Atopic dermatitis as an exemplar of clinical implications. *Semin Cutan Med Surg* 2013; 32 (Suppl. 2): 21-4.
3. Hoffjan S, Stemmler S. On the role of the epidermal differentiation complex in ichthyosis vulgaris, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 2007; 157: 441-9.
4. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin in the frontline: Role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci* 2009; 122: 1285-94.
5. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: Filaggrin. *J Invest Dermatol* 2012; 132 (3 Pt 2): 751-62.
6. Steinert PM, Canieri JS, Teller DC, Landsale-Eceles JD, Dale BA. Characterization of a class of cationic proteins that specifically interact with intermediate filaments. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 4097-101.
7. Thysen JP, Maibach HI, eds. Filaggrin, basic science, epidemiology, clinical aspects and management. New York: Springer, 2014, V-VI.
8. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011; 365: 1315-27.
9. Marten CG Winge, Bradle M. Prevalence of Filaggrin gene Mutations: an evolutionary perspective. U: Thysen JP, Maibach HI, eds. Filaggrin, basic science, epidemiology, clinical aspects and management. New York: Springer, 2014, 119-28.
10. Jang SI, Steinert PM. Activator protein-1 activity is involved in the regulation of the cell-type specific expression from the proximal promoter of human profilaggrin gene. *J Biol Chem* 1996; 271: 24105-14.
11. Kam E, Resing KA, Lim SK, Dale BA. Identification of rat epidermal profilaggrin phosphatase as a member of the protein phosphatase 2A family. *J Cell Sci* 1993; 106 (Pt 1): 219-26.
12. Kamata Y, Taniguchi A, Yamamoto M i sur. Neutral cysteine protease bleomycin hydrolase is essential for the breakdown of deiminated filaggrin into aminoacids. *J Biol Chem* 2009; 284: 12829-36.
13. Ali SM, Yosipovitch G. Skin pH: from basic science to basic skin care. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 261-7. Doi: 10.2340/00015555-1531.
14. Prausnitz MR, Elias PM, Franz TJ i sur. *Skin barrier and transdermal drug delivery in dermatology*, 3rd ed.. JL Bologna, JL Jorizzo, and JV Schaffer, Elsevier Limited, 2012, 2065-73.
15. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A i sur. Loss-of-function mutations in gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006; 38: 337-42.
16. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A i sur. Common loss-of-function variants of epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 441-6.
17. Thyssen JP, Godoy-Gijon E, Elias PM. Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease. *Br J Dermatol* 2013; 168: 1155-66.
18. Talasila S, Paller AS. Ichthyosis vulgaris and other disorders of cornification. U: Thysen JP, Maibach HI, eds. Filaggrin, basic science, epidemiology, clinical aspects and management. New York: Springer, 2014, 223-34.
19. Thomsen SF. Atopic dermatitis. Natural history, diagnosis and treatment. Hindawi Publishing Corporation, ISRN Allergy 2014; Article ID 354250; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/354250>, 1-7.
20. Tsakok T, Flohr C. Atopic dermatitis. U: Thysen JP, Maibach HI, eds. Filaggrin, basic science, epidemiology, clinical aspects and management. New York: Springer, 2014, 153-68.
21. Alde J, Castillo-Martinez C, Valdez-Rodriguez R, Hernandez-Blanco D, Moncada B, Gonzales FJ. Use of Raman spectrometry in the analysis of nickel allergy. *J Biomed Optics* 2013; 18: 1-6.
22. Thyssen JP. Atopic dermatitis, filaggrin mutations and irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol* 2013; 168: 233-4.
23. Thyssen JP, Linneberg A, Ross-Hansen K i sur. Filaggrin mutations are strongly associated with contact sensitization in individuals with dermatitis. *Contact Dermatitis* 2013; 68: 273-6.
24. Winge MCG, Suneson J, Lysell J i sur. Lack of association between filaggrin gene mutations and onset of psoriasis in childhood. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: e124-e7.
25. Skaaby T, Husemoen LLN, Thyssen JP i sur. Filaggrin loss-of-function mutations and incident cancer: a population-based study. *Br J Dermatol* 2014; 171: 1407-14.
26. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 99-106.
27. Ziyab AH, Karmaus W, Hang 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.
28. Vogel TA, Schuttelaar M-AL. Filaggrin mutations, skin barrier, dysfunction and sensitization in allergic rhinitis. U: Thysen JP, Maibach HI, eds. Filaggrin, Basic science, epidemiology, clinical aspects and management. New York: Springer, 2014, 183-93.
29. Venkataraman D, Soto-Ramírez N, Kurukulaarachy RJ i sur. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 876-82.
30. Lapp T, Auw-Haendrich C, Reinhard T, i sur. Analysis of filaggrin mutations and expression in corneal specimens from

patients with or without atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 163: 20-4.

31. Thyssen JP, Linneberg A, Carlsen BC i sur. A possible association between a dysfunctional skin barrier (filaggrin null-mutation status) and diabetes: a cross-sectional study. *Br Med J Open* 2011; 1:e000062 Doi:10.1136/bmjopen-2011-000062.

32. Szarka E, Babos F, Magyar A, Hudecz F, Nagy G, Sár-may G. Identification of a new citrullinated epitope on filaggrin

for the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: A1. Doi:10.1136/ard.2010.129577b

33. Carlsen BC. Therapeutics and other interventions. U: Thyssen JP, Maibach HJ, eds. *Filaggrin, basic science, epidemiology, clinical aspects and management*. New York: Springer, 2014, 359-73.

34. Elias PM. Stratum corneum acidification: how and why? *Exp Dermatol* 2015; 24: 179-80.

## SUMMARY

### FILAGRIN – MULTIFUNCTIONAL PROTEIN

I. ČEPELAK, S. DODIG and J. FILIPOVIĆ GRČIĆ

*University of Zagreb, Faculty of Pharmaceutics and Biochemistry, Zagreb, Croatia*

Effective physical, chemical, biochemical and immune function of the skin requires a corresponding structure of the epidermis. Filaggrin, one of epidermal proteins, is essential for the formation of corneocytes and intracellular metabolites, which in turn contribute to maintaining the *stratum corneum* humidity and acidic pH of the skin surface. However, a number of profilaggrin gene mutations have been described, as well as different inflammatory conditions and different external factors that all resulted in filaggrin deficiency. Filaggrin deficiency is recorded in different skin diseases and discoveries related to metabolic processing of filaggrin point to new goals in therapeutic strategies. In this preview, the main properties of the formation and metabolism of filaggrin are described, as well as clinical implications of filaggrin deficiency in the etiopathogenesis of some skin diseases.

**Key words:** *stratum corneum*, filaggrin, profilaggrin, natural moisturizing factor, atopic dermatitis

# KAROTIDNA ENDARTEREKTOMIJA KOD BOLESNIKA S ANTIAGREGACIJSKOM TERAPIJOM

IVAN CVJETKO, IVANA DOVŽAK BAJŠ<sup>1</sup> i MIRAN BEZJAK

*Klinička bolnica Merkur, Klinika za kirurgiju, Zavod za bolesti krvnih žila i <sup>1</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za traumatologiju, Zagreb, Hrvatska*

Nakon karotidne endarterektomije ponekad dolazi do krvarenja koje može potaknuti antiagregacijska terapija. Prednosti antiagregacijske terapije su manja učestalost tromboza i povoljan učinak kod koronarnih bolesnika. Tijekom karotidne endarterektomije kod bolesnika s antiagregacijskom terapijom smo lokalno aplicirali TachoSil spužvu. Pregledali smo radove na PubMed-u koji obrađuju karotidnu endarterektomiju, antiagregacijsku terapiju i postoperacijsko krvarenje. Kod 24 operiranih bolesnika s antiagregacijskom terapijom i intraoperacijskom primjenom TachoSil-a nije bilo postoperacijskih krvarenja. Pregled literature je pokazao da antiagregacijska terapija ipak u nekim okolnostima povećava vjerojatnost postoperacijskog krvarenja. Također, usprkos novim smjernicama značajan broj kirurga prekida antiagregacijsku terapiju prije karotidne endarterektomije. Zaključujemo da je karotidnu endarterektomiju u lokalnoj anesteziji moguće učiniti i bez prekida antiagregacijske terapije, a da pritom nema porasta učestalosti postoperacijskih krvarenja ili hematoma.

**Ključne riječi:** karotidna arterija, karotidna ateroskleroza, karotidna endarterektomija, krvarenje, antiagregacijska terapija

**Adresa za dopisivanje:** Dr. sc. Ivan Cvjetko, dr. med.  
Zavod za bolesti krvnih žila  
Klinička bolnica Merkur  
Zajčeva 19  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: ivancvjetko@yahoo.com

## UVOD

Karotidna endarterektomija je uobičajen način kirurškog liječenja ekstrakranijske bolesti karotidne arterije uzrokovane aterosklerozom. Bolesnici se često operiraju u lokalnoj anesteziji uz intraoperacijsku primjenu heparina. Postoperacijsko krvarenje se javlja čak u do 8 % slučajeva, a do 4,7 % bolesnika potrebno je reoperirati zbog krvarenja (1,2).

Pretražujući »PubMed« za ključnu riječ »TachoSil« nađeno je 124 članaka, a pretražujući »PubMed« ključnim riječima »carotid endarterectomy« nađeno je ukupno 11 707 članaka. Ako se dodaju riječi »postoperative bleeding« nađe se ukupno 252 članka. Uz dodane riječi za pretraživanje »antithrombotic therapy« nađe se 74 članka, a uz »antiaggregation therapy« 7 članaka. Ako se uz »carotid endarterectomy« doda »clopidogrel« kao kriterij pretraživanja nađe se 118 članaka, a uz »aspirin« 413 članaka.

Kombinacijom riječi za pretraživanje: »carotid endarterectomy«, »postoperative bleeding« i »antiaggregation

therapy« nađen je 1 članak; kombinacijom »carotid endarterectomy«, »postoperative bleeding« i »antithrombotic therapy« nađeno je 5 članaka; kombinacijom »carotid endarterectomy«, »postoperative bleeding« i »clopidogrel« nađeno je 15 članaka, a kombinacijom »carotid endarterectomy«, »postoperative bleeding« i »aspirin« nađeno je 17 članaka.

Pregledani su svi članci iz posljednje skupine gdje su zadana tri kriterija za pretraživanje (»carotid endarterectomy«, »postoperative bleeding« i još jedan od gore navedenih kriterija, ukupno 38 članaka). Iz ostalih skupina nađenih članaka izbačeni su radovi koji se odnose na stentiranje karotidnih arterija (CAS) kao i oni koji se odnose na neoperacijsko liječenje (BMT, *best medical treatment*) i one koji se odnose na prenosnice na arterijama nogu. Osobita je pozornost obraćena radovima koji navode pojačano postoperacijsko krvarenje.

Za razliku od ranijih stavova karotidnu endarterektomiju je moguće učiniti i kod simptomatskih bolesnika unutar dva tjedna nakon inzulta ili TIA-e (3-5). Ta-

koder ne samo da antitrombotsku terapiju nije nužno prekinuti tjedan dana prije kirurškog zahvata (radi oporavka funkcije trombocita) već se danas savjetuje večer prije operacije uz acetilsalicilnu kiselinu dodati 75 mg klopidogetrela (6).

Statističkom analizom 1458 konzekutivnih bolesnika, Baracchini i sur. su našli da preoperacijska primjena antiagregacijske terapije klopidogetrelom, pogotovo kada se primjenjuje do dana prije karotidne endarterektomije značajno povećava rizik od postoperacijskog krvarenja u području vrata i da značajno povećava učestalost reoperacija zbog krvarenja u području operativnog polja. Povećani rizik od krvarenja u području vrata također postoji i kod kombinirane antiagregacijske terapije klopidogetrelom i acetilsalicilnom kiselinom kao i kod antiagregacijske terapije samo acetilsalicilnom kiselinom (1). Chechik i suradnici su pokazali da kod kontinuirane primjene antitrombotske terapije ne dolazi do veće učestalosti krvarenja i hematoma iako dolazi do produljenog vremena operacije (7).

Osim kod kirurških bolesnika antiagregacijska terapija klopidogetrelom i acetilsalicilnom kiselinom se redovito propisuje bolesnicima s aterosklerotskom bolesti jer je poznato da njihova primjena smanjuje rizik od srčane smrti kao i učestalost restenoza kod endovaskularne primjene stentova (8).

Tachosil je medicinska spužva koja se sastoji od kolagena s dodanim ljudskim faktorima koagulacije (fibrinogen i trombin). U kontaktu s vodom, krvlju ili tkivnom tekućinom dolazi do formiranja ugruška koji se zalijepi za površinu.

Najčešće se koristi u abdominalnoj kirurgiji i to osobito kod resekcije jetre gdje nakon resekcije zaostaje velika ploha s difuznim krvarenjem (9,10). Za vaskularnu primjenu je osobito interesantno da se Tachosil pokazao uspješnim i kod zahvata na velikim krvnim žilama kao kod rekonstrukcije torakalne ili abdominalne aorte (11,12). Osim kod arterijskog Tachosil je koristan i kod kontrole venskog krvarenja (13).

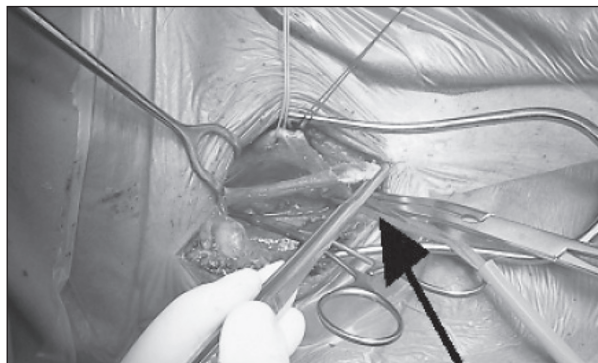
## CILJ RADA

Hipoteza i cilj našeg istraživanja je pokazati da je Tachosil moguće topikalno aplicirati tijekom operacije na karotidnim arterijama s ciljem prevencije manjih krvarenja, a da pritom ne dođe do lokalnih znakova upale ili infekcije.

## METODE RADA

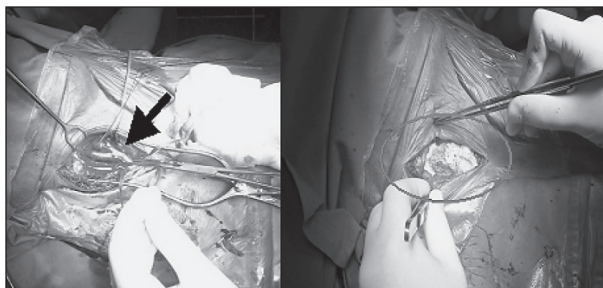
Ispitivana je prospektivna serija konzekutivnih bolesnika koji su operirani na Odjelu za bolesti krvnih žila Kliničke bolnice Merkur u Zagrebu zbog ekstrakranijske karotidne stenoze s istodobnom terapijom antiagregacijskim lijekovima. Svi su bolesnici dobivali antiagregacijsku terapiju acetilsalicilnom kiselinom ili acetilsalicilnom kiselinom i klopidogetrelom do dana prije operacije. Za navedenu kliničku studiju nije traženo odobrenje Etičkog povjerenstva Klinike budući da se radi o uobičajenom zahvatu i terapiji. Tijekom studije nisu uvođeni novi postupci niti su se mijenjale indikacije za zahvate. U našoj Klinici su već operirani bolesnici bez prekidanja antiagregacijske terapije. Tipični primjer su bolesnici koji su operirani hitno zbog progresivnog neurološkog deficita ili visokorizični koronarni bolesnici. Ev. studiju koja bi uključivala randomizaciju bolesnika u dvije skupine i promjenu operacijskog protokola (npr. rutinska uporaba TachoSil-a i samo djelomična konverzija heparina protaminom na kraju operacije) provest ćemo samo uz odobrenje Etičkog povjerenstva KB Merkur.

Isti vaskularni kirurg operirao je sve bolesnike. Antiagregacijska terapija je prekinuta na dan operacije i nastavljena šesti dan poslije operacije. Sat vremena prije operacije bolesnici su dobili 1-2 g Cefazolina intravenjski. Sve su operacije učinjene u lokalnoj anesteziji sa 2 %-tnim ksilokainom. Operacijski pristup bio je uobičajenim rezom uz prednji rub sternokleidomastoidnog mišića. Zajednička karotidna arterija, unutrašnja karotidna arterija, vanjska karotidna arterija i gornja tireoidna arterija su ispreparirane, zaomčene gumenim trakicama i privremeno klemane nakon što su bolesnici dobili 5 000 I.J. heparina intravenski. Arterije su klemane 3 minute nakon intravenskog davanja heparina. Ako je bolesnik nakon klemanja bio budan, u dobrom kontaktu, te je mogao jasno i razgovijetno komunicirati bez vidljivih neuroloških smetnji, operacija je nastavljena bez primjene intraluminalnog «shunta». Unutrašnja karotidna arterija je prerezana na samome spoju sa zajedničkom karotidnom arterijom te je učinjena everzijska endarterektomija (sl. 1).



Sl. 1. Everzijska karotidna endarterektomija. Vrh strelice pokazuje unutrašnju karotidnu arteriju.

Nakon završetka endarterektomije arteriotomija je zatvorena produžnim šavom koristeći polipropilen 6-0. Nakon završene arteriotomije pacijenti bi dobili 25 mg protamina. Tada bi anastomoza bila reevaluirana zbog eventualnog krvarenja te bi se po potrebi dodavali pojedinačni šavi. Nakon toga bi bolesnici dobili još 25 mg protamina. Nakon što bi bolesnici dobili punu dozu protamina karotidne arterije su prekrivene s jednom ili dvije TachoSil medicirane spužve veličine 9,5 cm x 4,8 cm (sl. 2.), a rana je zatvorena s produžnim šavom koristeći Vicryl 2-0. Hemostatske spužve su postavljene suhe bez prethodnog namakanja u fiziološku otopinu uz lagani pritisak direktno iznad anastomoze.



**Sl. 2.** Topikalna primjena TachoSil spužve (A-bifurkacija karotidne arterije nakon završene anastomoze; B-nakon aplikacije TachoSila). Vrh strelice prikazuje račvište zajedničke karotidne arterije; krug prikazuje TachoSil spužvu nakon aplikacije.

## REZULTATI

Od drugog travnja 2012. do osmog veljače 2013. g. operirali smo ukupno 24 bolesnika s ekstrakranijskom stenozom karotidne arterije koji su istodobno dobivali antiagregacijsku terapiju. Svi su bolesnici dobivali 100 mg acetilsalicilne kiseline i/ili 75 mg klopidogetrela do dana prije operacije. Bolesnici su bili liječeni antiagregacijskim lijekovima u trajanju od najmanje 6 mjeseci prije karotidne endarterektomije. Četiri bolesnika su bila na dvostrukoj antiagregacijskoj terapiji (100 mg acetilsalicilne kiseline i 75 mg klopidogetrela) zbog PTA i postavljenog stenta u zdjeličnim ili površinskoj femoralnoj arteriji (tablica 1).

**Tablica 1.**  
Antiagregacijska terapija.

|                                                     | Br. | %    |
|-----------------------------------------------------|-----|------|
| M, muški                                            | 18  | 75   |
| F, ženski                                           | 6   | 25   |
| Acetilsalicilna kiselina 100 mg                     | 20  | 83,3 |
| Samo klopidogetrel 75 mg                            | 0   | 0    |
| Acetilsalicilna kiselina 100 mg+klopidogetrel 75 mg | 4   | 16,7 |
| Br. bolesnika s jednim TachoSilom                   | 19  | 79,2 |
| Br. bolesnika s dva TachoSila                       | 5   | 20,8 |

Kod dva je bolesnika zbog smetnji u govoru nakon klemanja karotidnih arterija postavljen privremeni intraluminalni «shunt». Kod ta dva bolesnika učinjena je longitudinalna arteriotomija i uzdužna endarterektomija. Arteriotomija je zatvorena direktnim šavom bez zakrpe (engl. *patch*).

U ovoj skupini bolesnika (24 operirana od drugog travnja 2012. do osmog veljače 2013. g.) kojima je intraoperacijski stavljen TachoSil ni jedan bolesnik nije imao postoperacijski znakove infekcije rane.

Nakon završene arteriotomije i djelomične konverzije heparina protaminom kod 6 bolesnika su postavljeni dodatni, pojedinačni šavi. Nakon toga dodan je protamin do pune doze konverzije (50 mg). Kod 19 bolesnika postavljena je samo jedna 9,5 cm x 4,8 cm velika Tachosil spužva, dok su kod petoro bolesnika postavljene dvije (sl. 2, tablica 1).

Za vrijeme ispitivanog razdoblja nismo u ovoj skupini bolesnika primijetili hematoma ili znakove krvarenja na vratu niti je bilo potrebe za reoperacijom. Ni jedan bolesnik u razdoblju od operacije do petog postoperacijskog dana nije imao moždani udar. Također na kontrolnom pregledu 30 dana postoperacijski ni kod jednog od bolesnika nismo primijetili dodatni neurološki deficit. Ni jedan bolesnik nije imao znakove anafilaktičke reakcije niti znakove lokalne ili sistemske upale.

Od 124 članka povezanih s TachoSilom ni jedan ne pokazuje veću učestalost krvarenja uz topikalnu primjenu TachoSila. Osim kod krvarenja navodi se i njegova prednost u prevenciji bilijarnog «leaka», u prevenciji curenja zraka kroz pluća u torakalnoj kirurgiji kao i u prevenciji postoperacijskih adhezija (14-16). U dvanaest redova se navodi da je TachoSil koristan i u prevenciji limforeje, iako se u dvije studije nije pokazao povoljan učinak u prevenciji seroma (17-19).

O usporedbi TachoSila s drugim metodama lokalne hemostaze nađene su tri studije. S obzirom na brzinu i učinkovitost hemostaze TachoSil se pokazao uspješniji od argonskog lasera u kirurgiji jetre (20). U usporedbi sa Surgicelom Zacharias i sur. nisu dokazali prednost TachoSila dok su Kakaei i sur. utvrdili manju količinu postoperacijskog krvarenja nakon resekcije jetre uz lokalnu primjenu TachoSila u usporedbi sa Surgicelom (21,22).

Kao komplikacija lokalne primjene TachoSila navodi se pojava intrakranijskih granulomatoznih lezija (23). Mogući mehanizam koji navode Andrychowski i sur. je odgođena hipersenzibilizacija i reakcija po tipu upale stranog tijela. Međutim, u navedenom slučaju osim TachoSila korišten je lokalno i Oxycel i Spongostan. Već i sami autori navode (s obzirom na nalaz pato-

histološke analize) da je upala tipa stranog tijela uzrokovana najvjerojatnije Oxycelom, a ne TachoSilom. Drugih lokalnih ili sistemskih reakcija na TachoSil nije zabilježeno.

Analiza troškova je učinjena u dvije ustanove; jedna u Italiji, a jedna u Austriji; te je utvrđeno da ukupna ušteda u Austriji iznosi 99 eura, a u Italiji 205,5 eura, ako se nakon resekcije pluća lokalno aplicira Tachosil (24,25).

Pretražujući «Pubmed» riječima «*carotid endarterectomy*» uz dodane riječi «*postoperative bleeding*» nađena su ukupno 252 članka. Među njima 7 ih se nedvosmisleno odredilo da upotreba antitrombotske terapije (pri čemu se osobito navodi klopidogetrel sam ili u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom) povećava vjerojatnost postoperacijskog krvarenja (26,27). Ni jedan rad ne navodi acetilsalicilnu kiselinu kao jedini faktor postoperacijskog krvarenja nakon karotidne endarterektomije. Tri rada navode da klopidogetrel ne povećava vjerojatnost postoperacijskog krvarenja (28,29). Jedan rad navodi da klopidogetrel ne povećava vjerojatnost postoperacijskog krvarenja. Međutim vrijeme operacije kod bolesnika preoperacijski liječenih klopidogetrelom bilo je dulje.

Radovi koji su nađeni pretraživanjem «Pubmeda» uz dodane riječi «*antithrombotic therapy*» (74 članka) i «*antiaggregation therapy*» (7 članaka) govore u prilog manjem riziku od postoperacijske ishemije srca, manjoj vjerojatnosti postoperacijske mikroembolizacije, mikroinzulta i TIA-e (30,31).

Između 118 radova vezanih uz «*carotid endarterectomy*» i «*clopidogrel*», radovi u kojima se piše o vjerojatnosti postoperacijskog krvarenja obuhvaćeni su i analizirani u sklopu analize radova s ključnim riječima «*postoperative bleeding*». Isto je i s radovima nađenim uz riječi za pretraživanje: «*carotid endarterectomy*», «*postoperative bleeding*» i «*aspirin*».

## RASPRAVA I ZAKLJUČCI

Stenoza karotidne arterije je vrlo česta bolest čija učestalost raste proporcionalno dobi promatrane populacije. Karotidna endarterektomija je dokazana učinkovitom kod umjerene do teške stenoze ekstrakranijske karotidne arterije (32,33).

Krvarenje je relativno česta i značajna komplikacija nakon kirurškog liječenja, osobito ukoliko se radi o arterijskom krvarenju. Krvarenja i komplikacije u području vrata mogu biti vrlo ozbiljne i teške za kirurško liječenje. U analizi bolesnika iz istog medicinskog cen-

tra Baracchini i sur. su pokazali povećani rizik od krvarenja kod bolesnika s karotidnom endarterektomijom koji su prije operacije liječeni antiagregacijskom terapijom. Krvarenje ili hematoma na vratu pojavio se kod 120 bolesnika (8,2 %), a od toga ih je 69 (4,7 %) trebalo reoperirati (1).

Iako u ovoj studiji krvarenje na vratu nije povezano s povećanim rizikom od moždanog udara ili smrti, krvarenje nakon karotidne endarterektomije ili drugih zahvata na krvnim žilama vrata vrlo je ozbiljna komplikacija koja može uzrokovati smrt bolesnika ili teški neurološki deficit (34-36). Obilna krvarenja u području vrata mogu uzrokovati direktnu kompresiju traheje (36). Osim toga hematoma uzrokuje sekundarni limfedem i vensku kongestiju. Akutna respiratorna opstrukcija zahtijeva urgentan kirurški zahvat u općoj anesteziji koji je vrlo stresan i za anesteziologa i za kirurga kao i za sve prateće osoblje. Postoperacijski tijek nakon ovih reoperacija je u pravilu kompliciran hemiparezama, disfazijom ili znakovima cerebralnog oštećenja (36).

S druge strane, prednosti antiagregacijske terapije su osim kod kardiologa i interventnih radiologa prepoznate i od strane vaskularnih kirurga (37). De Borst i sur. su pokazali da različiti antiagregacijski režimi (dipiridamol, acetilsalicilna kiselina, klopidogetrel) jednako uspješno smanjuju učestalost mikroembolizacija u drugom satu nakon karotidne endarterektomije. Tijekom studije primijetili su i prisutnost tromba bogatog trombocitima na inače kirurški urednoj i preciznoj zoni endarterektomije (u nekoliko bolesnika reoperiranih tijekom studije). Jedino je objašnjenje da iz nekog razloga u tih bolesnika postoji pojačana sklonost agregaciji trombocita (37). Prednost antiagregacijske terapije u ranoj fazi poslije operacije je vrlo važna, jer agregacija trombocita započinje čim se uspostavi ponovni protok krvi kroz arteriju. Iako se radi o vrlo iskusnoj skupini autora koji su često citirani i pišu i smjernice za liječenje u sklopu Europskog društva za vaskularnu kirurgiju, oni sami navode da je učestalost reeksplozija nakon karotidne endarterektomije kod bolesnika s antiagregacijskom terapijom (5 od 102 bolesnika ili 4,9 %) bila veća nego što bi inače očekivali (37).

U Zavodu za bolesti krvnih žila KB Merkur godišnje operiramo oko 150 bolesnika sa ekstrakranijalnom stenozom karotidne arterije. Od travnja 2012. topikalno u području anastomoze rutinski primjenjujemo Tachosil spužvu kod svih bolesnika s antiagregacijskom terapijom. TachoSil medicirana spužva se često primjenjuje i za vensku i za arterijsko krvarenje (11,38). Radi se o spužvi koja je građena od kolagena u posebnoj konstrukciji koja podsjeća na pčelinje saće. Spužva sadrži i dva vrlo aktivna prokoagulantna faktora. To su ljudski fibrinogen i ljudski trombin. To-

pikalna primjena Tachosil spužve je indicirana kod odraslih za poboljšanje hemostaze i za ubrzano cijeljenje. Pokazala se vrlo uspješnom osobito u vaskularnoj kirurgiji. Također se pokazala učinkovitom i u sprječavanju krvarenja u usporedbi s uobičajenim hemostatskim tehnikama ako je kirurški zahvat uključivao šivanje arterija (11,38).

Prije rutinske uporabe TachoSila kod bolesnika s antiagregacijskom terapijom godišnje smo imali jedan do tri slučaja bolesnika koji su zahtijevali reoperaciju zbog krvarenja nakon karotidne endarterektomije i do desetak hematoma na vratu koji nisu zahtijevali reoperaciju. Posljednju reoperaciju nakon endarterektomije imali smo kod bolesnika koji je nakon operacije imao respiratornu opstrukciju uzrokovanu hematoma. Bolesnik nije bio preoperacijski na antiagregacijskoj terapiji, operiran je u lokalnoj anesteziji i intraoperacijski nije primijenjen ni jedan od lokalnih hemostatika.

Jedan od važnih predisponirajućih faktora za krvarenje je, razumije se, i intraoperacijska primjena heparina i djelomična, potpuna konverzija protaminom ili njeno odsustvo. Zna se da konverzija protaminom smanjuje rizik od postoperacijskog krvarenja, a upravo nekorisćenje protamina na kraju operacije može objasniti relativno visoku učestalost postoperacijskih krvarenja kod de Borsta i sur. (37,39,40).

Koliko je različita klinička praksa za primjenu antitrombotske terapije kod operacija na karotidnim arterijama najbolje se vidi iz analize pre-, peri- i postoperacijske terapije bolesnika 399 liječnika koji su ukupno učinili preko 11 500 zahvata na karotidnim arterijama (41). Dok većina kirurga ne prekida terapiju acetilsalicilnom kiselinom prije karotidne endarterektomije (95 % za simptomatske i 88 % za asimptomatske bolesnike) za klopidogetrel postoji izrazita polarizacija. Čak 49 % operatera prekida terapiju klopidogetrelom prije endarterektomije kod simptomatskih bolesnika, a 57 % ih izostavlja klopidogetrel iz terapije prije endarterektomije kod asimptomatskih bolesnika (41).

S obzirom na smjernice u smislu primjene klopidogetrela većer prije operacije može se u nekim uvjetima očekivati povećana učestalost postoperacijskih krvarenja ili produljenje kirurškog zahvata (6,7). Preoperacijska primjena antitrombotika nije, razumije se, jedini faktor koji utječe na mogućnost postoperacijskog krvarenja. Iz studije Gala je poznato da je učestalost postoperacijskog hematoma nešto manja kod bolesnika operiranih u lokalnoj anesteziji u usporedbi s onima operiranim u općoj anesteziji (39,42). Meta-analiza everzijske i konvencionalne karotidne endarterektomije pokazala je prednost everzijske karotidne endarterektomije u smislu manje učestalosti restenoza

karotidne arterije (40). Ista meta-analiza je pokazala svu heterogenost pristupa kirurškog liječenja karotidne arterije ili kako sami autori kažu: «raznolikih čimbenika svojstvenih bolesniku, svojstvenih operaciji i povezanih sa definicijom bolesti» (40). Razlika u vrsti anestezije, učestalosti primjene intraoperacijskog «shunta», everzijske ili konvencionalne endarterektomije i sl. prihvatljiva je ako su mortalitet i morbiditet unutar zadanih granica (15). Raznolikost pristupa ovisi u velikoj mjeri o timu unutar kirurške dvorane, lokalnim uvjetima i slično. Promjena operacijskog i prijeoperacijskog protokola (kao npr. preoperacijska primjena antitrombotskih lijekova), a da se pritom ne obrati osobitu pozornost na detaljnu hemostazu ili promjeni prakse potpune konverzije heparina protaminom na kraju zahvata mogla bi u nekim centrima dovesti do porasta broja postoperacijskih komplikacija. Intraoperacijska primjena topikalnih hemostatika je uobičajena, jednostavna i brza. Osim dodatne cijene preparata osobito je važno da su oni jednostavni za upotrebu, da ne mijenjaju tijek i redoslijed radnji za vrijeme operacije te da su inertni u smislu upale, alergijskih reakcija i sl.

Nakon endarterektomije u našoj Klinici do sada nismo imali znakove lokalne infekcije. Iako su infekcije nakon karotidne endarterektomije rijetke, one se ipak pojavljuju i to osobito kod korištenja «patcha» (44). Ni jedan od naših bolesnika nije postoperacijski imao leukocitozu, tjelesnu temperaturu preko 38° C niti lokalno crvenilo ili znakove fluktuacije. Kod jednog bolesnika kojemu je intraoperacijski primijenjen hemostatik na bazi škroba primijetili smo postoperacijski porast tjelesne temperature do 37,5° C koji nije bio praćen znakovima leukocitoze, crvenilom ili fluktuacijom na palpaciju lokalno. Kod četiri bolesnika kojima je apliciran hemostatik na bazi kolagena i riboflavina registrirali smo porast tjelesne temperature do 37,7° (kod jednog bolesnika čak 6 dana postoperacijski uzastopce). Srećom, ni jedno od ovih subfebrilnih stanja nije bilo praćeno leukocitozom ili lokalnim znakovima upale.

Prije TachoSila isti proizvođač je proizvodio TachoComb. Kod nekoliko bolesnika primijećene su anafilaktičke reakcije nakon opetovane primjene raznih hemostatskih agensa koji su sadržavali i aprotinin kao što ga je sadržavao i TachoComb. Budući da je aprotinin također povezan s povećanim rizikom od bubrenog zatajenja, razvoj TachoSila, produkta koji ne sadrži aprotinin bio je logičan korak dalje (45). U našoj studiji nismo primijetili ni kod jednog bolesnika s TachoSilom znakove anafilaktičke reakcije niti smo registrirali porast vrijednosti ureje ili kreatinina.

Kardiovaskularni kirurzi u zapadnim zemljama redovito koriste hemostatike u obliku tekućine, praška ili spu-

žvi. Cijena pojedinog preparata je nemjerljivo manja od troškova liječenja kirurških komplikacija. Budući da u našoj seriji bolesnika nismo imali specifične komplikacije povezane s primjenom TachoSila razmišljamo o rutinskoj primjeni hemostatika kod svih bolesnika s karotidnom endarterektomijom. Jedna od naših budućih studija uključivat će i primjenu manjih doza protamina to jest samo djelomičnu konverziju djelovanja heparina i istodobnu promjenu intraoperacijskog hemostatika. Time bismo postigli manju vjerojatnost postoperacijskih tromboza, a da pritom ne ugrozimo bolesnika krvarenjem. Hemostatike redovito koristimo i u aortalnoj kirurgiji gdje se apliciraju retroperitonealno na samoj anastomozi i kod perifernih premoštenja na nogama. S obzirom na dosadašnja iskustva i odsustvo komplikacija proširit ćemo indikacije za topikalnu primjenu hemostatika u našoj svakodnevnoj kirurškoj praksi.

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

1. Baracchini C, Gruppo M, Mazzalai F, Lorenzetti R, Meneghetti G, Ballotta E. Predictors of neck bleeding after eversion carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2011; 54: 699-705.
2. Stone DH, Goodney PP, Nolan B. Regarding «Predictors of neck bleeding after eversion carotid endarterectomy». *Vasc Surg* 2012; 55: 890.
3. Annambhotla S, Park MS, Keldhal ML i sur. Early versus delayed carotid endarterectomy in symptomatic patients. *J Vasc Surg* 2012; 56: 1296-302.
4. Faggioli G, Pini R, Mauro R, Gargiulo M, Freyrie A, Stella A. Preoperative outcome of carotid endarterectomy according to the type and timing of neurologic symptoms and computed tomography findings. *Ann Vasc Surg* 2013; 27: 874-82.
5. Rantner B, Kollerits B, Schmidauer C i sur. Carotid endarterectomy within seven days after the neurological index event is safe and effective in stroke prevention. *Euro J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42: 732-9.
6. Sharpe RY, Dennis MJ, Nasim A i sur. Dual antiplatelet therapy prior to carotid endarterectomy reduces postoperative embolisation and thromboembolic events: post-operative transcranial Doppler monitoring is now unnecessary. *Eur J Vasc Endovasc* 2010; 40: 162-7.
7. Chechik O, Goldstein Y, Behrbalk E, Kaufman E, Rabonovich Y. Blood loss and complications following carotid endarterectomy in patients treated with clopidogrel. *Vascular* 2012; 20: 193-7.
8. Manolis AS, Manolis TA, Papadimitriou P, Koulouris S, Melita H. Combined Antiplatelet Therapy: Still a Sweeping Combination in Cardiology. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2013; 11: 136-67.
9. Kutlutürk K, Soyer V, Dirican A i sur. Emergency liver resection with staplers for spontaneous liver haemorrhage in a patient receiving anticoagulant therapy. *Case Rep Med* 2013 Jul
14. [Epub ahead of print]
10. Saif R, Jacob M, Robinson S i sur. Use of fibrin-based sealants and gelatin-matrix hemostats in laparoscopic liver surgery. *Surg Laparosc Endosc Permuting Tech* 2011; 21: 131-41.
11. Bajardi G, Pecoraro F, Mirabella D. Efficacy of TachoSil patches in controlling Dacron suture-hole bleeding after abdominal aortic aneurysm repair. *J Cardiothorac Surg* 2009; 4: 60.
12. Shimamoto T, Marui A, Nishina T, Saji Y, Komeda M. The TachoSil-Pledget stitch: towards eradication of suture hole bleeding. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 2002-4.
13. Cerny M, Havlicek K, Sakra L, Falsar J. Massive hemothorax following cannulation of the subclavian vein—a case review. *Rozhl Chir* 2008; 87: 376-9.
14. Sandonato L, Cipolla C, Airo Farulla C i sur. Hemostatic effectiveness of TachoSil® patches in radiofrequency assisted minor hepatic resection. *Minerva Chir* 2010; 65: 627-33.
15. Anegg U, Lindenmann J, Matzi V, Smolle J, Maier A, Smolle-Jüttner F. Efficiency of fleece-bound sealing TachoSil of air leaks in lung surgery: a prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 198-202.
16. Getman V, Devyatko E, Wolner E, Aharinejad S, Mueller MR. Fleece bound sealing prevents pleural adhesions. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 243-6.
17. Vida VL, Padalino MA, Barzon E, Stellin G. Efficacy of fibrinogen/thrombin-coated equine collagen patch in controlling lymphatic leaks. *J Card Surg* 2012; 27: 441-2.
18. Lacoste C, Ouldamer L, Body G, Maret H. Does the use of TachoSil allow to reduce the morbidity of axillary dissection? *Gynecol Obstet Fertil* 2013; 41: 141-3.
19. Vinchant M, Bonneau C, Lesavre M i sur. Interest of a thrombin and fibrinogen combipatch in preventing seroma after lymph node resection. *Gynecol Obstet Fertil*. 2013 Oct 17 [Epub ahead of print].
20. Fischer L, Seiler CM, Brolesch CE i sur. Hemostatic efficacy of TachoSil in liver resection compared with argon beam coagulator treatment: an open, randomized, prospective, multicenter, parallel-group trial. *Surgery* 2011; 149: 48-55.
21. Zacharias T, Ferreira N. Carrier-bound fibrin sealant compared to oxidized cellulose application after liver resection. *HPB (Oxford)*. 2012; 14: 839-47.
22. Kakei F, Seyyed Sadeghi MS, Sanei B, Hashemzadeh S, Habibzadeh A. A randomized clinical trial comparing the effect of different haemostatic agents for haemostasis of the liver after hepatic resection. *HPB Surg*. 2013 Sep 17 [Epub ahead of print]
23. Andrychowski J, Czernicki Z, Taraszewska A, Frontczak-Baniewicz A, Przytula E, Zebala M. Granulomatous inflammation of dura mater—a rare side effect after application of hemostatic and insulation materials in case of two-stage operation of huge meningioma. *Folia Neuropathol* 2012; 50: 417-24.
24. Drogheti A, Schiavini A, Muriana P i sur. A prospective randomized trial comparing completion technique of fissures for lobectomy: stapler versus precision dissection and sealant. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 383-91.

25. Anegg U, Rychlik R, Smolle-Jüttner F. Do the benefits of shorter hospital stay associated with the use of fleece-bound sealing outweigh the cost of the materials? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7: 292-6.
26. Morales Gisbert SM, Sala Almonacil VA, Zaragoza García JM, Genovés Gascó B, Gómez Palonés FJ, Ortiz Monzón E. Predictors of Cervical Bleeding after Carotid Endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2013; [Epub ahead of print]
27. Oldag A, Schreiber S, Schreiber S i sur. Risk of wound hematoma at carotid endarterectomy under dual antiplatelet therapy. *Langebecks Arch Surg* 2012; 397: 1275-82.
28. Payne DA, Jones CI, Hayes PD i sur. Beneficial effects of clopidogrel combined with aspirin in reducing cerebral emboli in patients undergoing carotid endarterectomy. *Circulation* 2004; 109: 1476-81.
29. Payne DA, Twigg MW, Hayes PD, Naylor AR. Antiplatelet agents and risk factors for bleeding postcarotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2010; 24: 900-7.
30. Stone DH, Goodney PP, Schanzer A i sur. Clopidogrel is not associated with major bleeding complications during peripheral arterial surgery. *J Vasc Surg* 2011; 54: 779-84.
31. Fluri F, Engelter ST, Wasner M, Stierli P, Merlo A, Lyrer PA. The probability of restenosis, contralateral disease progression, and late neurologic events following carotid endarterectomy: a long-term follow-up study. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 654-8.
32. Pintarić I, Filipović-Grcić P, Reiner Z, Matijaca M, Grbić Z. Risk factors and carotid atherosclerosis in patients with transient ischaemic attack. *Lijec Vjesn* 2004; 126: 57-60.
33. Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Trauma Division. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy trial (NASCET). *Stroke* 1991; 22: 816-7.
34. Lovricević I, Despot I, De Syo D, Vukelić M, Zovak M, Budi S. Aneurysms of the extracranial part of the carotid artery. *Lijec Vjesn* 1996; 118: 272-7.
35. De Syo D, Despot I, Georgijević A, Demarin V, Bonić I, Jakovac I. Perioperative complications in carotid endarterectomy with respect to the stage of the cerebrovascular disease. *Lijec Vjesn* 1989; 11: 371-4.
36. Munro FJ, Makin AP, Reid J. Airway problems after carotid endarterectomy. *Br J Anaesth* 1996; 76: 156-9.
37. de Borst GJ, Hilgevoord AA, de Vries JP i sur. Influence of antiplatelet therapy on cerebral micro-emboli after carotid endarterectomy using postoperative transcranial Doppler monitoring. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34: 135-42.
38. Maisano F, Kjaergård HK, Bauernschmitt R i sur. TachoSil surgical patch versus conventional haemostatic fleece material for control of bleeding in cardiovascular surgery: a randomised controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 708-14.
39. Patel RB, Bealieu P, Homa K i sur. Shared quality data are associated with increased protamine use and reduced bleeding complications after carotid endarterectomy in the Vascular Study Group of New England. *J Vasc Surg* 2013. Epub ahead of print.
40. Stone DH, Nolan BV, Schanzer A i sur. Protamine reduces bleeding complications associated with carotid endarterectomy without increasing the risk of stroke. *J Vasc Surg* 2010; 51: 559-64.
41. Hamish M, Gohel MS, Shepherd A, Howes NJ, Davies AH. Variations in the pharmacological management of patients treated with carotid endarterectomy: a survey of European vascular surgeons. *Eur J Vasc Surg* 2009; 38: 402-7.
42. GALA Trial Collaborative group, Lewis SC. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA). A multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2008; 372: 2132-42.
43. Antonopoulos CN, Kakisis JD, Sergentanis TN, Liapis CD. Eversion versus Conventional carotid Endarterectomy. A Meta-analysis of Randomised and Non-randomised Studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42: 751-65.
44. Stone PA, Srivastava M, Campbell JE i sur. A 10-year experience of infection following carotid endarterectomy with patch angioplasty. *J Vasc Surg* 2011; 53: 1473-7.
45. Agger P, Langhoff J, Smerup MH, Hasenkam JM. Comparison between TachoComb and TachoSil for surgical hemostasis in arterial bleeding: an animal experimental study. *J Trauma* 2010; 68: 838-42.

## SUMMARY

### CAROTID ENDARTERECTOMY IN PATIENTS WITH ANTIAGGREGATION THERAPY

I. CVJETKO, I. DOVŽAK BAJŠ<sup>1</sup> and M. BEZJAK

*Merkur University Hospital, Department of Vascular Surgery and Sestre milosrdnice University Hospital Center,  
Clinical Department of Traumatology, Zagreb, Croatia*

Carotid endarterectomy is a common way of surgical treatment of extracranial carotid artery disease caused by atherosclerosis. Patients are often operated on under local anesthesia with intraoperative application of heparin. Postoperative bleeding occurs in up to 8% of cases, and up to 4.7% of patients need reoperation due to bleeding. TachoSil is a medical sponge consisting of collagen with added human coagulation factors (fibrinogen and thrombin). In contact with water, blood or bodily fluids, it forms a clot that adheres to the surface. The hypothesis and aim of our study was to show that TachoSil could be topically administered during surgery on carotid arteries in order to prevent minor bleeding, without causing any local signs of inflammation or infection. The study included a prospective series of consecutive patients that underwent surgery for extracranial carotid stenosis with concomitant antiplatelet therapy at Department of Vascular Surgery, Merkur University Hospital in Zagreb. All patients received antiplatelet therapy with aspirin or aspirin and clopidogrel until the day before surgery. From April 2, 2012 to February 8, 2013, a total of 24 patients with extracranial carotid artery stenosis were operated on, along with receiving antiplatelet therapy. All patients received 100 mg of acetylsalicylic acid and/or 75 mg of clopidogrel until one day prior to surgery. Patients had been treated with antiplatelet drugs for at least six months prior to carotid endarterectomy. Four patients had been on dual antiplatelet therapy (aspirin 100 mg and clopidogrel 75 mg) because of *percutaneous* transluminal angioplasty (PTA) and a stent placed in pelvic arteries or superficial femoral artery. Due to speech disturbances following clamping of carotid arteries in two study patients a temporary intraluminal shunt was created. These two patients underwent longitudinal arteriotomy and longitudinal endarterectomy. Arteriotomy was closed by direct suture without a patch. Following arteriotomy and partial conversion of heparin with protamine, six patients needed additional individual sutures. Then, protamine was added again to up to the full dose of conversion (50 mg). In 19 patients, only one TachoSil medical sponge (9.5 cm x 4.8 cm) was placed, whereas in five patients two sponges were placed. None of the patients (24 of them operated on between April 2, 2012 and February 8, 2013) with TachoSil placed intraoperatively had any signs of postoperative wound infection. Carotid artery stenosis is a very common disease the incidence of which increases proportionally with age of the population observed. Bleeding is a relatively common and significant complication following surgical treatment, particularly in case of arterial bleeding. Bleeding and other complications in the neck can be very serious and challenging for surgical treatment. With the present guidelines for the administration of clopidogrel in the evening before surgery, in some circumstances an increased incidence of postoperative hemorrhage or prolonged duration of surgery can be expected. Intraoperative use of hemostatics may reduce the postoperative bleeding complications. Intraoperative application of TachoSil does not increase the rate of postoperative complications such as infection and delayed healing. TachoSil may reduce the rate of postoperative complications in carotid surgery.

**Key words:** carotid artery, carotid atherosclerosis, carotid endarterectomy, bleeding, antiaggregation therapy

## ANAPLASTIČNI KARCINOM ŠTITNJAJE U 17-GODIŠNJE BOLESNICE

PETAR IVANIŠEVIĆ, ZAVIŠA ČOLOVIĆ, VALDI PEŠUTIĆ-PISAC<sup>1</sup>, VESELIN ŠKRABIĆ<sup>2</sup>,  
MIRKO KONTIĆ i ZLATKO KLJAJIĆ

*Klinički bolnički centar Split, Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, <sup>1</sup>Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju i <sup>2</sup>Klinika za dječje bolesti, Split, Hrvatska*

Anaplastični karcinom štitnjače je jedan od četiri najmalignija tumora u čovjeka. Pojavljuje se u jednog do dva bolesnika na milijun ljudi u godini dana. U djece je iznimno rijedak. 17-godišnja bolesnica primljena je u Kliniku za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata u KBC-u Split zbog operacije štitnjače. Ranije joj je nađen nagli porast čvora lijevog režnja štitnjače. Preoperacijska obrada je upućivala na benignan karakter promjena. Napravljena je operacija *thyroidectomy totalis cum dissectione colli regionis VI et VII*. Intraoperacijski preparat lijevog režnja štitnjače je bio malignan. Potom se napravio i PET/CT. Nalaz je bio uredan. Bolesnica je upućena otorinolaringološko-onkološkom timu gdje se određuje adjuvantna radioterapija. Stadij bolesti prema TNM klasifikaciji bio je IVa. Godinu dana nakon operacije bolesnica je dobro, nema znakova bolesti. Ovaj prikaz slučaja je prilog dosadašnjim rijetkim spoznajama o anaplastičnom karcinomu štitnjače u osoba mlađe životne dobi u svijetu.

**Ključne riječi:** anaplastični karcinom štitnjače, mlađi bolesnici, terapija

**Adresa za dopisivanje:** Petar Ivanišević, dr. med.  
Klinički bolnički centar Split  
Klinika za bolesti uha, nosa i grla  
i kirurgiju glave i vrata  
Spinčićeva 1  
21 000 Split, Hrvatska  
Tel: +385 21 556410  
E-pošta: pivanisevic@kbsplit.hr

### UVOD

Anaplastični karcinom štitnjače je jedan od 4 najmalignija tumora u čovjeka. Pojavljuje se u jednog do dva bolesnika na milijun ljudi u godini dana (1). Anaplastični karcinom štitnjače čini manje od 2 % svih karcinoma štitnjače (2).

Pripada u nezrele, tj. slabo diferencirane karcinome štitnjače. Omjer žena i muškaraca je 2:1. Najčešća pojava je u dobi nakon 60. godine života. Manje od 10 % slučajeva otpada na bolesnike mlađe od 50 godina. U djece je iznimno rijedak.

Oko 50 % bolesnika razvije anaplastični karcinom od dobro diferenciranog karcinoma nakon dediferencijacije koja se uglavnom temelji na gubitku p53 onkoge-

nog supresora. Molekularni mehanizmi ove histološke transformacije za sada još nisu razjašnjeni (3). Odlikuje se brzim, difuznim ili nodularnim rastom, stvaranjem katkad bolne tumorske mase na vratu. Pokazuje sklonost infiltraciji u okolne organe, navlastito u traheju i jednjak. Može uzrokovati disfagiju, paralizu glasnica te opstrukciju dišnog puta (2).

Većina bolesnika u trenutku dijagnoze bolesti ima pozitivne metastaze u limfnim čvorovima vrata i udaljenim organima tijela.

Svi anaplastični karcinomi smatraju se stadijem T4 prema TNM klasifikaciji. T4a je intratireoidni anaplastični karcinom, T4b je anaplastični karcinom s ekstrapireoidnom ekstenzijom, a T4c je anaplastični karcinom s udaljenim metastazama (4).

Prema nekim studijama bolesnikova dob, spol, veličina tumora, stupanj bolesti, leukocitoza, prisutnost akutnih lokalnih simptoma, multinodozna struma, diferenciranost karcinoma štitnjače, kirurška resekcija i multimodalna terapija utječu na preživljenje bolesnika (2). Medijan preživljavanja je šest mjeseci. Manje od 20 % bolesnika preživi jednu godinu od dijagnoze (5).

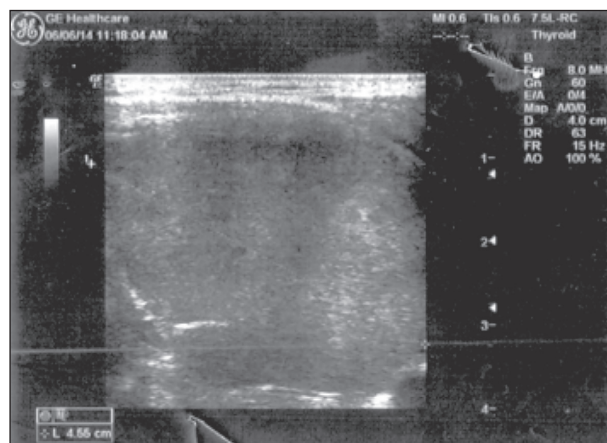
S obzirom da je to rijedak i vrlo zloćudan, optimalno liječenje je za sada limitirano (1). Liječenje je najčešće palijativno u pokušaju da se bolesnika riješi lokalnih kompresijskih simptoma u vratu (6). Operacija i/ili radioterapija su izbori liječenja slučajeva T4a i T4b u kombinaciji s kemoterapijom (3).

Cilj rada je prikazati vrlo rijedak slučaj, bolesnicu mlađe dobi s anaplastičnim karcinomom štitnjače koja je prije pojave metastaza i širenja karcinoma na okolne organe uspješno operirana te liječena radioterapijom.

### PRIKAZ BOLESNICE

17-godišnja bolesnica javila se u Kliniku za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata KBC-a Split. Razlog hospitalizacije bio je operacija štitnjače u endotrahealnoj anesteziji.

Dvije godine prije operacije dijagnosticiran joj je Hashimotov tireoiditis, s čvorom benigne pojavnosti od 12 mm u lijevom režnju štitnjače. Od dijagnoze je u eutireozu. Dvije godine je promatrana u vanjskim ustanovama, a šest mjeseci prije operacije nađen je nagli porast čvora i lijevog režnja štitnjače (sl. 1).



Sl. 1. Ultrazvuk štitnjače 6 mjeseci prije operacije, nagli porast lijevog režnja štitnjače

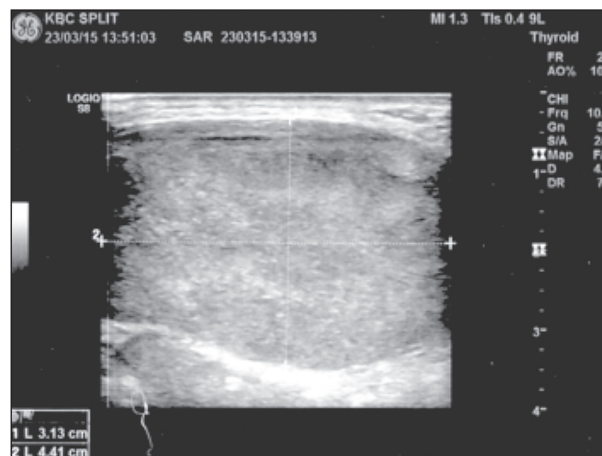
Napravljena je citološka punkcija, nalaz ukazuje u prilog limfomatozne strume s proliferacijom i atipijom tireocita. S tim nalazima bolesnica dolazi u Split pedijatru.

Pedijatar je napravio ultrazvuk štitnjače i našao da je struktura lijevog režnja homogena-izoehoična i mjeri 5,29 x 4,53 x 3,31 cm (sl. 2). S obzirom na veličinu čvora u lijevom režnju kao i veličinu lijevog režnja i nalaz citološke punkcije pedijatar indicira kirurško odstranjenje lijevog režnja štitnjače *in toto* s PHD analizom *ex tempore*.



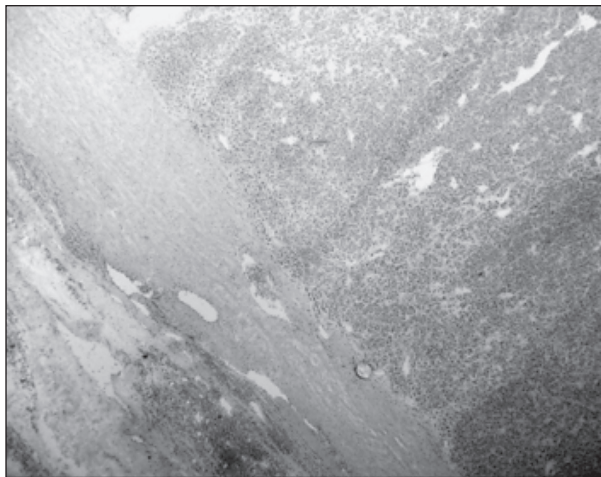
Sl. 2. Ultrazvuk štitnjače 4 mjeseca prije operacije, dimenzije lijevog režnja su 5,29 x 4,53 x 3,31 cm

Bolesnica je primljena u Kliniku za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata te joj se napravi kontrolni ultrazvuk štitnjače. Ultrazvuk štitnjače je pokazao da lijevi režanj izgleda kao da je u potpunosti zahvaćen tvorбом, mjeri oko 6,0 x 4,4 x 3,1 cm, tvorba je inhomogena i dobro vaskularizirana (sl. 3).



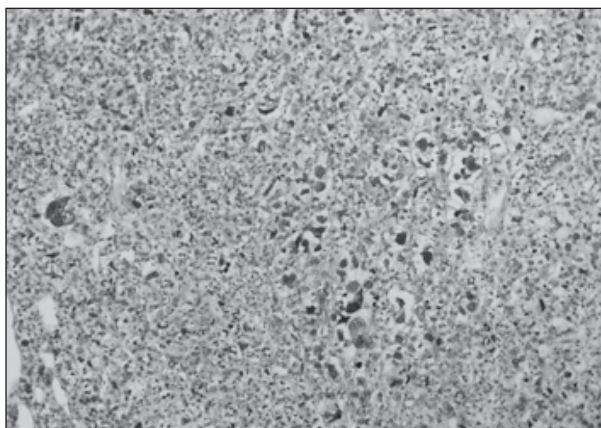
Sl. 3. Kontrolni ultrazvuk štitnjače, lijevi režanj izgleda kao da je u potpunosti zahvaćen tvorбом

Idući dan se napravila operacija *thyroidectomy totalis cum dissectione colli regionis VI et VII*. Intraoperacijski preparat tkiva lijevog režnja štitnjače prema nalazu patologa bio je malignan zbog nalaza invazije tumorskog tkiva u krvne žile čahure (sl. 4).



Sl. 4. Na intraoperacijskom preparatu vidi se vaskularna invazija

Na trajnom PHD-u našlo se da je lijevi režanj bio veličine 6,0 x 5,5 x 3,0 cm, a veličina tumora 5,8 x 5,0 x 2,5 cm. Patohistološki se vidjelo da je čahura tumora bila na više mjesta infiltrirana te se također našlo invaziju tumorskog tkiva u krvne žile čahure. Tumorsko tkivo bilo je dijelom građeno od trabekula folikularnih stanica koje su se mjestimice dediferencirale prema inzularnoj komponenti sa stvaranjem otočića relativno uniformnih stanica s brojnim mitozama. Većim dijelom se tumor dediferencirao prema anaplastičnoj komponenti u kojoj su dominirale bizarne anaplastične stanice naglašene polimorfije izmiješane s orijaškim multinuklearnim stanicama koje podsjećaju na osteoklaste (sl. 5). Bile su prisutne brojne mitoze od kojih su većina patološke. Tumorsko tkivo bilo je u dijelu bolje diferencirane komponente pozitivno na tireoglobulin i TTF-1, a u anaplastičnom dijelu na citokeratin.

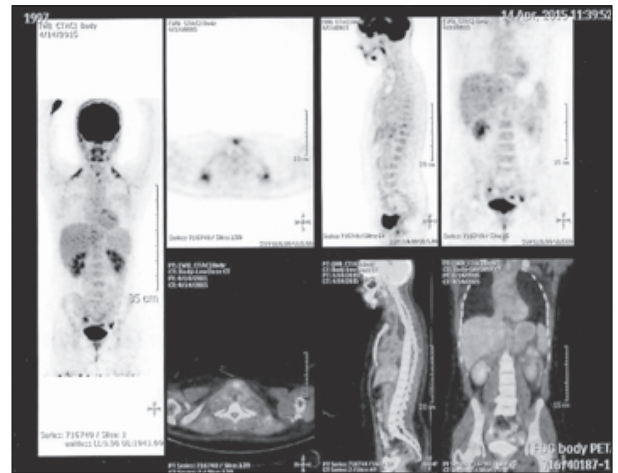


Sl. 5. Na trajnom patohistološkom nalazu histološki tip je anaplastični karcinom

Disektati regije VI i VII bili su histološki bez patoloških promjena.

Napravio se PET/CT, nalaz je bio uredan (sl. 6). Stadij bolesti bio je IVa po TNM klasifikaciji.

Bolesnica je upućena otorinolaringološko-onkološkom timu gdje se određuje adjuvantna radioterapija (sl. 7). Bolesnica je dobila 60 Greja u 30 frakcija, 3D konformalnom tehnikom zračenja u razdoblju od 44 dana.



Sl. 6. PET/CT nalaz nakon operacije je uredan



Sl. 7. Bolesnica nakon operacije

## RASPRAVA

Pregledom literature u svijetu postoji samo nekoliko slučajeva anaplastičnog karcinoma štitnjače u osoba mlađe životne dobi. Posebno zanimljiv je prikaz slučaja Pichardo-Lowdena i sur. u kojem se opisuju žena od 26 godina s anaplastičnim karcinomom štitnjače veličine 3,5 cm u lijevom režnju, koja je više od dvije godine koliko je praćena nakon operacije, bila bez bolesti (7). To ukazuje da preživljenje može biti duže od prije navedenog. Jocham i sur. opisuju studiju koja je obuhvaćala razdoblje od 1974. do 1992. godine, gdje je dijete u dobi do 16 godina s anaplastičnim karcinomom štitnjače, koje je operirano, umrlo za nekoliko mjeseci od postavljene dijagnoze (8). Szalecki i sur. prikazuju

slučaj 14-godišnjeg dječaka s anaplastičnim karcinomom štitnjače koji nije reagirao na terapiju ((9). Piciu i sur. su analizirali povijesti bolesti 72 djece u dobi 8-18 godina s karcinomom štitnjače u razdoblju od 1991. do 2010. godine. Pronašli su jedno dijete s anaplastičnim karcinomom štitnjače čija je obitelj odbila bilo kakvu vrstu liječenja, te je dijete umrlo prije prve godine praćenja (10).

U našem prikazu slučaja bolesnica je sada godinu dana od operacije dobro, nema znakova bolesti.

## ZAKLJUČAK

Ovaj prikaz slučaja je prilog dosadašnjim rijetkim spoznajama o anaplastičnom karcinomu štitnjače u osoba mlađe životne dobi u svijetu. S obzirom na količinu dostupnih podataka vidi se da su potrebna daljnja istraživanja i praćenje kao i adekvatna terapija takvih bolesnika.

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

1. Lo TE, Jimeno CA, Paz-Pacheco E. Anaplastic thyroid Cancer: Experience of the Philippine General Hospital. *Endocrinol Metab* (Seoul) 2015; 30: 195-200.

2. Genden EM, Varvares MA. Head and neck cancer: An evidence-based team approach. New York: Thieme, 2008, 99.

3. Ursino S, Fiorica F, Stefanelli A i sur. Anaplastic thyroid cancer: a case report of a long term survival patient and review of literature data. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 1368-72.

4. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL i sur. American thyroid association anaplastic thyroid cancer guidelines taskforce. *Thyroid* 2012; 22: 1104-39.

5. Abe I, Karasaki S, Matsuda Y i sur. Case report: Complete remission of anaplastic thyroid carcinoma after concomitant treatment with docetaxel and radiotherapy. *Epub2015Feb18*.

6. Revannasiddaiah S, Madabhavi I, Bodh A, Thakur P, Sharma M. Metronomic chemotherapy in anaplastic thyroid carcinoma: A Potentially Feasible Alternative to Therapeutic Nihilism. *Indian J Palliat Care* 2015; 21: 245-49.

7. Pichardo-Lowden A, Durvesh S, Douglas S, Todd W, Bruno M, Goldenberg D. Anaplastic thyroid carcinoma in a young woman: a rare case of survival. *Thyroid* 2009; 19: 775-9.

8. Jocham A, Joppich I, Hecker W, Knorr D, Schwarz HP. Thyroid carcinoma in childhood: management and follow up of 11 cases. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 17-22.

9. Szalecki M, Nawrotek J, Lange D i sur. Anaplastic thyroid carcinoma in a 14-year-old boy. *Endocrinol Diabetol Chor Prezemiary Materii Wieku Rozw* 2005; 11: 43-6.

10. Piciu D, Piciu A, Irimie A. Thyroid cancer in children: a 20-year study at a Romanian oncology institute. *Endocr J* 2012; 59: 489-96.

## S U M M A R Y

### ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA IN A 17-YEAR-OLD FEMALE PATIENT

P. IVANIŠEVIĆ, Z. ČOLOVIĆ, V. PEŠUTIĆ-PISAC<sup>1</sup>, V. ŠKRABIĆ<sup>2</sup>, M. KONTIĆ and Z. KLJAJIĆ

*Split University Hospital Center, School of Medicine, University of Split, <sup>1</sup>Clinical Department of ENT and Head and Neck Surgery, <sup>2</sup>Clinical Department of Pathology and <sup>3</sup>Clinical Department of Pediatrics, Split, Croatia*

Anaplastic carcinoma of thyroid gland is one of the four most malignant tumors in humans. It appears in one or two patients per million per year. It is very rare in children. A 17-year-old female patient was admitted to the Clinical Department of ENT and Head and Neck Surgery, Split University Hospital Center, for thyroid gland surgery due to rapid growth of a node in the thyroid gland left lobe. Preoperative examination indicated benign nature of changes. Total thyroidectomy with levels VI and VII neck dissection was done. Intraoperative slide of the left lobe was malignant. Positron emission tomography and computed tomography were also done. The finding was negative. The patient was examined by an ENT-oncology team and juvenile radiotherapy was administered. It was found to be carcinoma stage IVa according to TNM classification. One year after the operation, the patient was well and had no signs of illness. This case report is a contribution to the existing but scarce knowledge of anaplastic carcinoma of thyroid gland in young patients in the world.

**Key words:** case report, anaplastic thyroid carcinoma, young patients, therapy

## VASKULARNA VIBRACIJSKA OZLJEDA I SINDROM PAGET-SHROETTER

PETAR PEKIĆ, DINKO BEKIĆ<sup>1</sup>, NIKOLINA MARIĆ<sup>2</sup> i MAJA MAČKOVIĆ<sup>2</sup>

*Klinička bolnica Sveti Duh, Zavod za bolesti srca i krvnih žila, <sup>1</sup>Zavod za hepatogastroenterologiju i*

*<sup>2</sup>Odjel za hitnu i intenzivnu medicinu, Zagreb, Hrvatska*

Sindrom Paget-Schroetter je relativno rijetko medicinsko stanje koje označava primarnu trombozu aksilarne vene odnosno vene supklavije na kostoklavikularnom spoju. Vibracijska ozljeda rijedak je etiološki čimbenik u nastanku ovog kliničkog entiteta. Prikazujemo slučaj 28-godišnjeg muškarca koji se prezentirao s akutno nastalim edemom lijeve ruke nakon cjelodnevnog rada s pneumatskom bušilicom. Vaskularnim ultrazvukom dokazan je tromb u lijevoj aksilarnoj veni te u veni supklaviji, te je započeta terapija niskomolekularnim heparinom.

**Ključne riječi:** tromboza aksilarne vene, tromboza vene supklavije, sindrom Paget-Schroetter

**Adresa za dopisivanje:** Petar Pekić, dr. med.  
Zavod za bolesti srca i krvnih žila  
Klinička bolnica Sveti Duh  
Sveti duh 64  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: ppekic@gmail.com

### PRIKAZ BOLESNIKA

Muškarac u dobi od 28 godina, koji je dan ranije radio s pneumatskom bušilicom, javio se u hitnu službu zbog naglo nastalog oteknuća lijeve ruke praćenog bolovima u podlaktici. Negirao je bilo kakvu traumu. Nije uzimao nikakve lijekove, ali je bivši intravenski ovisnik o opijatima i pušač. Prije dvije godine hospitaliziran je zbog virusnog miokarditisa, te od tada nije konzumirao nikakve droge. Obiteljska anamneza bila je negativna na bilo kakve koagulopatije ili vensku trombozu. Kliničkim pregledom uočava se edem cijele lijeve ruke uz eritem kože koji je blijedio na pritisak. Brahijalne i radijalne pulsacije bile su palpabilne. Kardiopulmonalni status bio je uredan, a D-dimeri negativni. Doplerski ultrazvuk gornjih ekstremiteta pokazao je kompletnu trombozu lijeve aksilarne te vene supklavije. Pacijent je hospitaliziran i liječen niskomolekularnim heparinom s postupnim uvođenjem peroralne antikoagulantne terapije. Nakon jedanaest dana učinjen je kontrolni dopler koji je pokazao kompletnu rekanalizaciju lijeve aksilarne vene, te djelomičnu rekanalizaciju vene supklavije. Pacijent je otpušten kući s preporukom uzimanja peroralne antikoagulantne terapije. Dva tjedna nakon otpusta iz bolnice učinjen

je doplerski ultrazvuk koji je pokazao potpuno rekanaliziranu aksilarnu venu i venu supklaviju. Pacijent je praćen na redovitim kontrolama tri mjeseca te nije imao nikakvih komplikacija ni retrombozu.

### RASPRAVA

Poznato je da izloženost vibracijama različite frekvencije dovodi do oštećenja tkiva na celularnoj razini. Vibracijska ozljeda moguća je u različitim zanimanjima i profesionalnim okruženjima kao npr. u građevinarstvu, industriji i sl. Ona može biti reverzibilna i ireverzibilna što je čest slučaj s neurološkim aspektom vibracijskog sindroma. *Hand-Arm Vibration Syndrome* (HAVS) termin je kojim se skupno nazivaju simptomi i znakovi na gornjem ekstremitetu kod osoba izloženih vibracijskim alatima ili uređajima. Vibracijske ozljede dijele se u tri skupine: neurološke, vaskularne i muskuloskeletalne. Klinički mogu biti izražene u različitoj mjeri ovisno o vrsti i trajanju vibracije koja je djelovala na organizam. Neurološki poremećaji prezentiraju se najčešće trncima, mravinjanjem i utrnulošću šaka i prstiju. Nakon nekog vremena to prerasta

u ispad osjeta i poremećaj fine motorike. Neurološko vibracijsko oštećenje, kada se potpuno razvije, postaje ireverzibilno i uvelike umanjuje radnu sposobnost zbog izostanka motoričke kontrole i nemogućnosti obavljanja finih pokreta. Vaskularno vibracijsko oštećenje događa se na razini kapilara u kojima dolazi do vazokonstrikcije. Na isti način moguće su trombotske promjene i u venskom sustavu kao kod prikazanog bolesnika kod kojeg je došlo do neopstruktivne primarne tromboze potključne vene, tj. Paget-Schroetterovog sindroma. (1) Na celularnoj razini dokazana je disfunkcija oslobađanja NO i stvaranje slobodnih radikala te vakuolizacija u citoplazmi glatkih mišićnih stanica (2). To dovodi do blijedila prstiju ili dijelova šake kod izlaganja hladnoj okolini što odgovara sekundarnom Raynaudovom fenomenu. U fazi vazospazma dolazi i do poremećaja osjeta i utrnulosti u zahvaćenom području, a nakon oporavka cirkulacije u istim regijama javlja se nelagoda pa čak i bol. Poznato je iz literature i kliničkih opažanja da je vibracijska ozljeda povezana s trombozom digitalnih arterija te se danas angiografija preporuča kao jedna od dijagnostičkih pretraga kod dokazivanja HAVS-a. Muskuloskeletni poremećaj uzrokovan vibracijom može uključivati tendinitis, artritis i promjene u mišićnim vlaknima. Rezultat tih promjena može dovesti do smanjenja grube snage te boli i redukcije pokretljivosti u zglobovima šake. Dijagnostika je u tom slučaju posebno zahtjevna budući da su uobičajeni dijagnostički testovi uglavnom uredni. Važno je spomenuti da kod HAVS-a ne dolazi do atrofije mišića, no na mikroskopskoj razini jasno je vidljiva redukcija poprečnog presjeka mišićnih vlakana.

Vibracijski sindrom (HAVS) u prošlosti se klinički se evaluirao koristeći Taylor-Pelmearovu klasifikaciju (tablica 1).

**Tablica 1**  
*Taylor-Pelmearova klasifikacija HAVS-a*

| Stadij | Simptom                                                     |
|--------|-------------------------------------------------------------|
| 1      | Javlja se povremeno, zahvaća 1 ili više vršaka prstiju      |
| 2      | Javlja se povremeno, zahvaća distalnu i/ili srednju falangu |
| 3      | Česti napadi koji zahvaćaju većinu ili sve prste            |
| 4      | Stadij 3 udružen s promjenama kože vršaka prstiju           |

Danas je u upotrebi modifikacija ranije ljestvice, tj. Klasifikacijska ljestvica Stockholm Workshop (7) (tablica 2).

**Tablica 2**  
*Klasifikacija vaskularnog vibracijskog oštećenja Stockholm Workshop kod sindroma HAVS*

| Stadij | stupanj    | Opis                                                                                          |
|--------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0      |            | bez simptoma                                                                                  |
| 1      | blagi      | povremeni simptomi na 1 ili 2 vršaka prstiju                                                  |
| 2      | umjereni   | povremeni simptomi na vršcima prstiju i srednjim falangama, rijetko na proksimalnim falangama |
| 3      | teški      | učestali simptomi na većini prstiju šaka                                                      |
| 4      | vrlo teški | stadij 3 s degenerativnim promjenama kože vršaka prstiju                                      |

Sindrom Paget-Schroetter odnosi se na primarnu trombozu potključne vene u području kostoklavikularnog spoja. Prvi opis ovog entiteta ponudio je Sir James Paget 1875. g., a von Schroetter je 1884. g. utvrdio da je uzrok ovog stanja direktno oštećenje vene uzrokovano mišićnom kompresijom (1). Postoje nedoumice i neslaganja u klasifikaciji ovog poremećaja u kontekstu sindroma gornje torakalne aperture. Stoga treba razlikovati u prvom redu anatomske prostore koji su važni za razlikovanje i patofiziologiju ovih stanja. Brahijalni plexus i potključna arterija prolaze kroz trokut koji čine mišići skalenus anterior i medijus te prvo rebro, dok potključna vena ulazi u toraks više sprijeda prolazeći uz spoj klavikule i prvog rebra uz koje se nalazi tetiva mišića supraklavijusa. Slijedom rečenog, venski, neuralni i arterijski sindrom gornje torakalne aperture tri su različita klinička entiteta. Venski sindrom gornje aperture toraksa nadalje se dijeli u tri podskupine: intermitentna/pozicijska venska opstrukcija, sekundarna tromboza potključne vene uz prisustvo katetera, elektrode pacemakera te primarna tromboza potključne vene, tj. sindrom Paget-Schroetter. Pokazalo se da i u bolesnika bez manifestne opstrukcije potključna vena može biti značajno komprimirana unutar kostoklavikularnog prostora prilikom hiperabdukcije ruke (3). Prema dosadašnjim spoznajama ne zna se je li tromboza posljedica jednokratne traume ili se radi o kumulativnom učinku kronične i repetitivne ozljede kod ponavljanog pokreta. Vibracijska ozljeda nije do sada opisana kao mogući mehanizam, iako je danas poznato da vibracija dovodi do detektabilnih promjena u venskoj stijenci.

Klinička slika kod potpune trombotske opstrukcije potključne vene uvijek je prisutna za razliku od pozicijske kompresije kada su simptomi intermitentni i ovisni o položaju ruke. Tipična klinička slika uključuje naglo nastalu bol, težinu, otok i vrlo često cijanotičnu diskoloraciju zahvaćenog gornjeg ekstremiteta. Intenzivniju aktivnost ruku navodi 60-80 % bolesnika, a 85 % ih razvije kliničku sliku unutar 24 sata od spomenute aktivnosti (4). Za dijagnozu je u većini slučajeva dovoljan pregled

ultrazvukom s mogućnošću spektralne analize protoka (dopler) čija je osjetljivost oko 78-100 % (1). U rijetkim slučajevima inkonkluzivnih neinvazivnih pretraga ili ako se planira intervencija, može se učiniti venografija. Kompjuterizirana tomografija i magnetska rezonancija nisu se pokazale osobito korisnima u analizi koštano-mišićnih promjena navedene regije, jer promjene mekih tkiva i kostiju u velikoj većini slučajeva nisu prisutne i ne utječu na odabir strategije i uspjeha liječenja.

Liječenje ovog tipa tromboze potključne vene bilo je predmetom mnogih publikacija u prošlosti. Poznato je da neliječena tromboza rezultira značajnim morbiditetom u većine bolesnika od kojih je u 6-15 % moguća i komplikacija u obliku plućne embolije (5). Liječenje isključivo heparinom, prema različitim autorima, ima za posljedicu rezidualnu stenozu vene s nezanemarivim postotkom bolesnika koji će imati simptome i dugoročno. Zlatnim standardom liječenja se zbog toga smatra kateterska tromboliza čiji uspjeh ovisi o „rahlosti“ tromba, tj. o vremenu od nastanka simptoma. Primjena trombolitika unutar 14 dana ima uspjeh u 62-84 %, a približava se 100 % ako se tromboliza primjeni unutar nekoliko dana (1). Kontroverze postoje oko vremena izvođenja i uopće potrebe za korektivnom dekompresijom gornje torakalne aperture u svrhu prevencije retromboze. Razumije se da u slučaju vibracijske ozljede kao mehanizma nastanka tromboze kirurška korekcija nema ulogu.

Kirurška intervencija odnosi se na dekompresiju kostoklavikularnog spoja. Po nekim autorima, kod bolesnika koji nisu kirurški liječeni nakon heparinizacije i/ili trombolize, postojao je značajan broj recidiva, dok su drugi autori pokazali da je kirurška intervencija potpuno neopravdana i nepotrebna (6). Nažalost, ne postoje randomizirane studije koje bi dale definitivni odgovor na ovo pitanje. Današnji je konsenzus uglavnom na strani kirurške dekompresije jedino u slučaju kada se jasno definira anatomske supstrat, a u protivnom, ako je isključen sekundarni uzrok tromboze, dolazi u obzir resekcija prvog rebra. Neovisno o potrebi za kirurškom dekompresijom, inicijalna terapija ovisi o ekstenziji trombotskog opterećenja i intenzitetu simptoma. Kod teže kliničke slike koja ne traje dulje od dva tjedna, prednost ima kateterska trombolitička terapija. Opservacijske studije pokazale su povoljniji ishod i manju stopu retromboze kod te skupine bolesnika. U tom slučaju, antikoagulansi prvog izbora bio bi nefrakcionirani heparin sa ciljnim APTV oko 2,5 x većim od gornje granice normale. U ostalim slučajevima, kada je klinička slika blaža ili starija od 2 tjedna, terapija se sastoji od antikoagulansa niskomolekularnim heparinom ili fondaparinuxom

uz oralnu antikoagulantnu terapiju tijekom minimalno 3 mjeseca sukladno smjernicama *American College of Chest Physicians* (ACCP) i pod uvjetom da je isključeno stečeno ili hereditarno prokoagulantno stanje.

## ZAKLJUČAK

Sindrom Paget-Schroetter, poznat kao „tromboza zbog napora“ je relativno rijetko stanje koje označava primarnu trombozu aksilarne vene odnosno vene supklavije na kostoklavikularnom spoju. Javlja se u mladih ljudi, s omjerom muškaraca prema ženama 2:1, kod kojih je uzrok najčešće repetitivna aktivnost s gornjim ekstremitetom. Unutar prvih 24 sata od provocirajuće aktivnosti simptome razvije 85 % pacijenata. Uz sindrom se mogu javiti i za život opasne komplikacije kao plućna embolija u 7 % pa do čak 20 % slučajeva. U nekim slučajevima tromboza aksilarne vene odnosno vene supklavije može imitirati kliničku sliku mišićno-koštane bolesti te dovesti do krive dijagnoze. Zaključno, naš prikaz bolesnika ukazuje da trombozu aksilarne vene odnosno vene supklavije, iako rijetko medicinsko stanje treba uzeti u diferencijalnu dijagnozu kod otoka ruke, posebno kod mladih ljudi uključenih u napore ponavljajuće aktivnosti gornjim ekstremitetom kao i kod osoba izloženih vibracijskim mehanizmima u sklopu najčešće profesionalnog okruženja.

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

1. Illig K, Doyle A. A comprehensive review of Paget-Schroetter syndrome. *J Vasc Surg* 2010; 51: 1538-47.
2. Hughes J, Wirth O, Krajnak K sur. Increased Oxidant Activity Mediates Vascular Dysfunction in Vibration Injury. *J Pharmacol Exp Therap* 2008; 328: 223-30.
3. Roche-Nagle G, Ryan R, Barry M, Brophy D, Rocke L. Effort thrombosis of the upper extremity in a young sportsman: Paget Schroetter syndrome \* COMMENTARY. *Br J Sports Med* 2007; 41: 540-1.
4. Gloviczki P, Kazmier F, Hollier L. Axillary-subclavian venous occlusion: The morbidity of a nonlethal disease. *J Vasc Surg* 1986; 4: 333-7.
5. Prandoni P. Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 1997; 157: 57-62.
6. Kidd M, Broderick V. An unusual presentation of a swollen arm: a case report. *J Med Case Rep* 2014; 8: 22.

## SUMMARY

### VASCULAR VIBRATION INJURY AND PAGET-SHROETTER SYNDROME

P. PEKIĆ, D. BEKIĆ<sup>1</sup>, N. MARIĆ<sup>2</sup> and M. MAČKOVIĆ<sup>2</sup>

*Sveti Duh University Hospital, Department of Cardiovascular Diseases,*

*<sup>1</sup>Department of Gastroenterology and <sup>2</sup>Division of Emergency and Intensive Medicine, Zagreb, Croatia*

Paget-Schroetter syndrome is a relatively uncommon condition related to primary thrombosis of the axillary/subclavian vein at the costoclavicular junction. Vibration injury is an unusual cause of this syndrome. We report on a 28-year-old man who presented with acute onset left arm swelling after whole-day work with a pneumatic drill. Duplex ultrasound confirmed the presence of a thrombus in his left axillary and subclavian vein, which was treated with low molecular weight heparin, eventually switched to oral anticoagulation.

**Key words:** axillary/subclavian vein thrombosis, Paget-Schroetter syndrome

## ISPRAVA UZ ISPRIKU

PROF. DR. SC. JASNA LIPOZENČIĆ

*Predsjednica AMZH*

Tehničkom greškom izostavljeno je iz popisa umrlih članova AMZH u knjizi povodom 45. godišnjice, povodom 50.-godišnjice kao i u knjizi povodom 55. godišnjice ime izv. profesora Jerolima Bakotina iz Splita koji je 1983. godine izabran, a 1984. potvrđen za suradnog člana Akademije medicinskih znanosti Hrvatske pa donosimo uz ispriku njegovoj supruzi, infektologinji u mirovini, dr. Vlasti Ostojić-Bakotin, njegov kratki životopis.

**JEROLIM BAKOTIN** rođen je 20. rujna 1945. godine u Kaštel Sućurcu. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1970. godine, na kojem je 1977. godine i magistrirao i položio specijalistički ispit iz patologije i patološke anatomije. Doktorirao je 1980. godine, postao docentom 1981. te izvanrednim profesorom 1988., godine. Godine 1983. je izabran, a 1984. potvrđen za suradnog člana AMZH. Za predsjednika udruženja *Adriatic Society of Pathology* izabran je 1990. godine. Preminuo je 27. listopada 1991. godine.



## 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 opisana istraživanja. Poznate se metode ne opisuju, nego se navode izvorni literaturni podaci. Ako se navode lijekovi, rabe se njihova generička imena (u zagradi se može navesti njihovo tvorničko ime). Rezultate treba prikazati jasno i logički, a njihovu značajnost dokazati odgovarajućim statističkim metodama. U raspravi se tumače dobiveni rezultati i uspoređuju s postojećim spoznajama na tom području. Zaključci moraju odgovoriti postavljenom cilju rada.

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

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

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

Ispod sažetka (i summary-ja) navode se ključne riječi koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada. Tablice se prikazuju na posebnom listu papira. Moraju imati redni broj koji ih povezuje s 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.





SUSTAVNE  
INFEKCIJE

# CLAVIUS®

amoksisilin, klavulanska kiselina

**Clavius 875 mg + 125 mg**  
filmom obložene tablete

Na Osnovnoj listi lijekova HZZO-a.

**TERAPIJSKE INDIKACIJE:** liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece: akutnog bakterijskog sinusitisa (odgovarajuće dijagnosticiranog), akutne upale srednjeg uha, akutnih egzacerbacija kroničnog bronhitisa (odgovarajuće dijagnosticiranih), izvanbolnički stečene upale pluća, cistitisa, pijelonefritisa, infekcija kože ili mekog tkiva (posebice celulitisa, ugriza životinja, teškog zubnog apscesa sa širećim celulitisom), infekcija kostiju i zglobova (posebice osteomijelitisa). Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova. **DOZIRANJE:** za odabir doze Claviusa za liječenje pojedinačne infekcije treba uzeti u obzir: očekivane patogene i njihovu vjerojatnu osjetljivost na antibakterijske agense, težinu i mjesto infekcije te dob, težinu i bubrežnu funkciju bolesnika. Trajanje liječenja treba odrediti prema odgovoru bolesnika na liječenje. Liječenje ne bi trebalo trajati dulje od 14 dana bez ponovnog liječničkog pregleda. *Odrasli i djeca ≥ 40 kg:* standardna doza (za sve indikacije): 875 mg + 125 mg dva puta dnevno; više doze (posebno kod infekcija kao što su upale srednjeg uha, sinusitis, infekcije donjeg dišnog sustava i infekcije mokraćnog sustava): 875 mg + 125 mg tri puta dnevno. *Djeca tjelesne mase od 25 kg do 40 kg:* 25 mg + 3.6 mg/kg/dnevno do 45 mg + 6.4 mg/kg/dnevno koje se daju razdijeljeno u dvije odvojene doze; do 70 mg + 10 mg/kg/dnevno koje se daju razdijeljeno u dvije odvojene doze mogu se razmotriti za neke infekcije (kao što su upale srednjeg uha, sinusitis i infekcije donjeg dišnog sustava). Budući da se tableta ne može podijeliti, djeca lakša od 25 kg ne smiju koristiti Clavius tablete. *Starije osobe:* nije potrebna prilagodba doze. *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega:* u bolesnika s klirensom kreatinina (CrCl) većim od 30 ml/min nije potrebna prilagodba doze. U bolesnika s klirensom kreatinina (CrCl) manjim od 30 ml/min nije preporučena upotreba Clavius 875 mg + 125 mg filmom obloženih tableta. *Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre:* Clavius u ovih bolesnika treba dozirati uz oprez te u pravilnim razmacima pratiti jetrenu funkciju.

**NAČIN PRIMJENE:** Clavius se primjenjuje oralno. Lijek treba uzeti na početku obroka kako bi se smanjila moguća gastrointestinalna netolerancija i optimizirala apsorpcija amoksisilina i klavulanske kiseline. **KONTRAINDIKACIJE:** preosjetljivost na djelatnu tvar, penicilin ili na bilo koju pomoćnu tvar, zabilježene snažne neposredne reakcije preosjetljivosti u anamnezi (npr. anafilaksija) na druge beta-laktame (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam), žutica ili oštećenje jetre uzrokovano amoksisilinom i klavulanskom kiselinom u anamnezi. **POSEBNA UPOZORENJA I MJERE OPREZA PRI UPORABI:** prije uvođenja terapije treba pažljivo ispitati postojanje prijašnjih reakcija preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine ili druge beta-laktamske antibiotike. U bolesnika koji se liječe penicilinom zabilježeni su slučajevi teških i ponekad smrtonosnih reakcija preosjetljivosti (anafilaktoidne reakcije). Veća je vjerojatnost da će se ove reakcije pojaviti u osoba s anamnezom preosjetljivosti na penicilin te u pojedinaca s atopijom. Ukoliko dođe do alergijske reakcije, mora se prekinuti liječenje amoksisilinom i klavulanskom kiselinom te uvesti odgovarajuće zamjensko liječenje. Clavius tablete nisu prikladne za upotrebu u slučajevima kad postoji visoki rizik da pretpostavljeni patogeni imaju rezistenciju na beta-laktamske antibiotike koja nije posredovana beta-laktamazama osjetljivim na inhibiciju klavulanskom kiselinom. Clavius tablete ne bi se smjele koristiti za liječenje infekcije uzrokovane *S. pneumoniae* rezistentne na penicilin. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili u onih koji primaju visoke doze može doći do konvulzija. Treba izbjegavati amoksisilin i klavulansku kiselinu ukoliko se sumnja na infektivnu mononukleozu s obzirom da se pojava morbiliformnog osipa povezuje s tim stanjem nakon upotrebe amoksisilina. Istovremena primjena alopurinola tijekom liječenja amoksisilinom može povećati vjerojatnost pojave alergijskih kožnih reakcija. Produljena primjena može povremeno dovesti do pretjeranog rasta neosjetljivih mikroorganizama. Pojava generaliziranog eritema praćenog groznicom i pustulama na početku liječenja može biti simptom akutne generalizirane egzantematозна pustuloze (AGEP). Ova reakcija zahtijeva prestanak liječenja Claviusom te kontraindicira bilo kakvu daljnju primjenu amoksisilina. Amoksisilin i klavulansku kiselinu treba oprezno koristiti u bolesnika s oštećenom

funkcijom jetre. Štetni događaji povezani s jetrom zabilježeni su pretežno u muškaraca i starijih bolesnika te mogu biti povezani s produljenim liječenjem. Vrlo rijetko su zabilježeni u djece. U svim skupinama, znakovi i simptomi obično se pojave tijekom ili kratko nakon prestanka liječenja, ali u nekim slučajevima se ne mogu vidjeti sve do nekoliko tjedana nakon prekida terapije. Uglavnom su reverzibilni. Štetni događaji povezani s jetrom mogu biti ozbiljni, i u jako rijetkim slučajevima zabilježeni su smrtni ishodi. Oni su se gotovo uvijek događali u bolesnika s ozbiljnom primarnom bolesti ili onih koji su istovremeno uzimali lijekove koji imaju moguću utjecaj na jetru. Kolitis povezan s primjenom antibiotika zabilježen je uz skoro sve antibiotike, uključujući amoksisilin, te može biti u rasponu od blagog do po život opasnog. Ukoliko dođe do kolitisa povezanog s antibiotikom, treba odmah prekinuti primjenu Claviusa, posavjetovati se s liječnikom te uvesti prikladnu terapiju. Antiperistaltici su u ovom slučaju kontraindicirani. Tijekom duljeg liječenja preporuča se periodička kontrola funkcija organskih sustava, uključujući funkciju bubrega, jetre te hematopoetsku funkciju. Produljenje protrombinskog vremena rijetko je zabilježeno u bolesnika koji su primali amoksisilin i klavulansku kiselinu. Pri istovremenoj primjeni antikoagulansa treba provoditi odgovarajuće praćenje. Da bi se održala željena razina antikoagulacije, može biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, dozu treba prilagoditi prema stupnju oštećenja. U bolesnika sa smanjenim izlučivanjem mokraće vrlo rijetko je zabilježena kristalurija, pretežno kod parenteralne terapije. Tijekom primjene visokih doza amoksisilina savjetuje se održavanje odgovarajućeg unosa tekućine te izlučivanja mokraće kako bi se smanjila mogućnost pojave kristalurije izazvane amoksisilinom. U bolesnika s urinarnim kateterom, treba redovito provjeravati prohodnost. Tijekom liječenja amoksisilinom, prilikom provjere prisutnosti glukoze u urinu treba koristiti enzimatsku metodu glukoza-oksidadaze zbog mogućih lažno pozitivnih rezultata prilikom primjene neenzimatskih metoda. S obzirom na prisutnost klavulanske kiseline u Claviusu, koja može uzrokovati nespecifično vezanje IgG-a i albumina za membrane eritrocita, Coombsov test može biti lažno pozitivan. Također se pozitivni rezultati Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testova u bolesnika koji primaju amoksisilin i klavulansku kiselinu trebaju tumačiti s oprezom te potvrditi drugim dijagnostičkim metodama. **Trudnoća:** treba izbjegavati primjenu tijekom trudnoće, osim u slučajevima kada liječnik smatra da je liječenje neophodno. **Dojenje:** obje se djelatne tvari izlučuju u majčino mlijeko (nisu poznati učinci klavulanske kiseline na dojenje). Posljedično, mogući su proljev i gljivična infekcija mukoznih membrana u dojenčeta, tako da će možda biti potrebno prekinuti dojenje. Amoksisilin i klavulansku kiselinu smije se primjenjivati tijekom dojenja tek nakon procjene liječnika o omjeru koristi i rizika. **NUSPOJAVE:** Najčešće: proljev, mučnina i povraćanje. Česte: mukokutana kandidijaza, mučnina (češće povezana s visokim oralnim dozama; ako se poremećaji probavnog sustava uoče moguće ih je umanjiti uzimanjem Clavius tableta na početku obroka), povraćanje. Manje česte: omaglica, glavobolja, indigestija, povišenje vrijednosti jetrenih enzima AST i/ili ALT (umjereno povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT-a zabilježeno je u bolesnika koji su liječeni beta-laktamskim antibioticima, ali njihov značaj je nepoznat), kožni osip, pruritus, urtikarija (ako se pojavi bilo koja reakcija hipersenzitivnog dermatitisa, treba prestati s liječenjem).

**NAČIN IZDAVANJA:** Lijek se izdaje na recept.

**NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:**

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51 000 Rijeka, Hrvatska.

**BROJ ODOBRENJA ZASTAVLJANJE LIJEKA U PROMET:**

HR-H-437884415.

**SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE!**

Za potpuni uvid u informacije o lijeku, pogledajte odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku.

Datum sastavljanja oglasa: svibanj 2016.



JGL d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka, Hrvatska; e-mail: jglhrvatska@jgl.hr, www.jgl.hr

# acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Acta Med. Croatica • Vol. 70 No. 2 • pp 85-152 • Zagreb, June 2016.

## Table of Contents

|     |                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | <b>Leading Article</b>                                                                                                                                                                                                                |
| 87  | <b>What general/family medicine practitioner should know about viral hepatitis</b><br><i>J. Vučak, E. Vučak</i>                                                                                                                       |
|     | <b>Original Papers</b>                                                                                                                                                                                                                |
| 97  | <b>Does routine pathology evaluation of uterine content following evacuation for abnormal early pregnancy influence further management?</b><br><i>S. Kordić, R. Matijević</i>                                                         |
| 103 | <b>Hypertrophic pyloric stenosis – five-year retrospective analysis</b><br><i>M. Bašković, B. Župančić, N. Lesjak, I. Vukasović</i>                                                                                                   |
| 107 | <b>Historical review of cesarean section at King's Maternity Hospital and Midwifery School Zagreb 1908-1918</b><br><i>D. Habek, V. Kruhak</i>                                                                                         |
|     | <b>Reviews</b>                                                                                                                                                                                                                        |
| 111 | <b>Multidisciplinary management and neurorehabilitation of patients with amyotrophic lateral sclerosis</b><br><i>H. Budinčević, A. Marčinko Budinčević, M. Kos, S. Vlašić, J. Bartolović, S. Benko, V. Ostojić, S. Soldo Butković</i> |
| 117 | <b>Pharmacoeconomics – challenges for health professionals</b><br><i>P. Turčić, V. Benković, O. Brborović, A. Valent</i>                                                                                                              |
| 125 | <b>Fillagrin – multifunctional protein</b><br><i>I. Čepelak, S. Dodig, J. Filipović Grčić</i>                                                                                                                                         |
|     | <b>Clinical Observations</b>                                                                                                                                                                                                          |
| 131 | <b>Carotid endarterectomy in patients with antiaggregation therapy</b><br><i>I. Cvjetko, I. Dovžak Bajš, M. Bezjak</i>                                                                                                                |
| 139 | <b>Anaplastic thyroid carcinoma in a 17-year-old female patient</b><br><i>P. Ivanišević, Z. Čolović, V. Pešutić-Pisac, V. Škrabić, M. Kontić, Z. Kljajić</i>                                                                          |
| 143 | <b>Vascular vibration injury and Paget-Shroetter syndrome</b><br><i>P. Pekić, D. Bekić, N. Marić, M. Mačković</i>                                                                                                                     |
| 147 | <b>Erratum with apology</b>                                                                                                                                                                                                           |
| 149 | <b>Notes for Contributors</b>                                                                                                                                                                                                         |

# acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske  
Acta Med. Croatica • Vol. 70 No. 2 • str. 85-152 • Zagreb, lipanj 2016.

## Sadržaj

- Uvodnik**  
**87 Što treba znati liječnik obiteljske medicine o virusnim hepatitisima**  
*J. Vučak, E. Vučak*
- Izvorni radovi**  
**97 Mijenja li rutinska patohistološka analiza kiretmana poremećene rane trudnoće daljnji tijek liječenja**  
*S. Kordić, R. Matijević*
- 103 Hipertrofična stenoza pilorusa – retrospektivna petogodišnja analiza**  
*M. Bašković, B. Župančić, N. Lesjak, I. Vukasović*
- 107 Povijesni osvrt na carski rez u Kraljevskom rodilištu i primaljskom učilištu u Zagrebu 1908. - 1918.**  
*D. Habek, V. Kruhac*
- Pregledi**  
**111 Multidisciplinarno zbrinjavanje i neurorehabilitacija bolesnika s amiotrofičnom lateralnom sklerozom**  
*H. Budinčević, A. Marčinko Budinčević, M. Kos, S. Vlašić, J. Bartolović, S. Benko, V. Ostojić, S. Soldo Butković*
- 117 Farmakoekonomika – izazovi za zdravstvene djelatnike**  
*P. Turčić, V. Benković, O. Brborović, A. Valent*
- 125 Filagrin – multifunkcijski protein**  
*I. Čepelak, S. Dodig, J. Filipović Grčić*
- Klinička zapažanja**  
**131 Karotidna endarterektomija kod bolesnika s antiagregacijskom terapijom**  
*I. Cvjetko, I. Dovžak Bajš, M. Bezjak*
- 139 Anaplastični karcinom štitnjače u 17-godišnje bolesnice**  
*P. Ivanišević, Z. Čolović, V. Pešutić-Pisac, V. Škrabić, M. Kontić, Z. Kljajić*
- 143 Vaskularna vibracijska ozljeda i sindrom Paget Shroetter**  
*P. Pekić, D. Bekić, N. Marić, M. Mačković*
- 147 Ispravak uz ispriku**
- 149 Upute autorima**