




Acta

Medica

Croatica



Vol. 64 2010.
Broj 4
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 64 (4)
235-310 (2010)
ISSN 1330-0164

ACTA MEDICA CROATICA

GLASILO AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia,

Praška 2/III

10000 Zagreb

Croatia

Urednica – Editor-in-Chief

NASTJA KUČIŠEC-TEPEŠ

Tajnik – Editorial Assistant

ILIJA KUZMAN

Tehnička urednica – Editor

DUNJA BERITIĆ-STAHULJAK

Urednički odbor – Section Editors

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

Predsjednica Uredničkog savjeta – Chief Council

JASNA LIPOZENČIĆ

Urednički savjet – Editorial Council

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

Adresa Uredništva – Address of the Editorial Board

ACTA MEDICA CROATICA

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

Praška 2/III

10000 Zagreb, Hrvatska

Tel/fax: +385 1 46 40 586; E-mail: amzh@zg.t-com.hr

Časopis se tiska pet puta godišnje. Naručuje se neposredno od Uredništva. Godišnja pretplata u zemlji iznosi za ustanove 350,00 kn, za pojedince 150,00 kn, a uplaćuje se na broj računa 2360000-1101481831. Pretplata u inozemstvu iznosi protuvrijednost US \$ 150.- koju treba uplatiti na račun Privredna banka Zagreb, d.d. No. 70310998200-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (za Acta Medica Croatica).

The Journal is published five4 times a year. Orders can be placed directly to our Editorial Office. The annual subscription in the country for institutions 350.00 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

ABF Group, 10000 Zagreb, 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
ActaMedCroatica • Vol. 64 Br. 4 • Str. 235-310 Zagreb, listopad 2010.
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

MOŽE LI ODREĐIVANJE Lp-PLA₂ POMOĆI U PREDVIĐANJU ATEROSKLEROZE I KARDIOCEREBROVASKULARNIH BOLESTI ?

JADRANKA SERTIĆ, BOŠKO SKORIĆ¹, JASNA LOVRIĆ², TAMARA BOŽINA i ŽELJKO REINER³

Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i Klinički bolnički centar Zagreb, ¹Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Zagreb, ²Zavod za medicinsku kemiju, biokemiju i kliničku kemiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i ³Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

U prevenciji kardiocerebrovaskularnih bolesti važno je otkrivanje i suzbijanje čimbenika rizika. S obzirom da tradicionalni čimbenici rizika objašnjavaju svega oko 50% varijabilnosti tog rizika, te zbog uloge upale u disfunkciji endotela i pucanju kape aterosklerotske nakupine, nužno je identificirati i nove biološke biljege koji mogu pomoći kod predviđanja rizika kardiocerebrovaskularnih bolesti. Uz uporabu upalnog biljega hs-CRP (C-reaktivna bjelanjčevina visoke osjetljivosti) sve se više ističe drugi upalni biljeg - fosfolipaza A₂ vezana za lipoprotein (Lp-PLA₂) koja je izravno uključena u patogenezu napredovanja aterosklerotskog plaka. Lp-PLA₂, međutim, nije samo biomarker koji služi za predviđanje rizika nego i mogući novi terapijski cilj. Osim što je specifičan biljeg upale u aterosklerotskoj nakupini, Lp-PLA₂ ima i važnu prognostičku vrijednost jer ima izravnu ulogu u stvaranju aterosklerotske nakupine kojoj kapa lako puca, za razliku od tradicionalnih čimbenika rizika, odnosno određivanja lipida i slikovnih prikaza arterija kojima se izravno ne procjenjuje akutni ishemijski potencijal u arterijskoj stijenci. Mjerenje koncentracije Lp-PLA₂ u serumu ili plazmi je neinvazivno i relativno jeftino a može pružiti važne informacije koje ukazuju na bolesnike s visokom aktivnosti aterosklerotske bolesti koja se očituje upalom, endotelnom disfunkcijom i povećanim rizikom napredovanja prema aterosklerotskoj nakupini sklonoj pucanju. Istraživanja su dokazala postojanje korelacije između povišenih koncentracija Lp-PLA₂ i povišenog rizika za kardiocerebrovaskularne događaje, čak i nakon multivarijatne prilagodbe za tradicionalne čimbenike rizika. Nadalje, za Lp-PLA₂ kao pretkazatelja rizika dokazano je da je neovisan i komplementaran s hs-CRP. U kliničkoj praksi može se rabiti za bolju prosudbu rizika u bolesnika sa srednje izraženim kardiocerebrovaskularnim rizikom, osobito u populaciji s metaboličkim sindromom koja se klinički očituje debljinom, mješovitom dislipidemijom, rezistencijom na inzulin, hiperglikemijom i arterijskom hipertenzijom. Ujedno se time omogućuje daljnja stratifikacija rizika u bolesnika s vrlo velikim rizikom za koje se preporučuju agresivnija terapija i postizanje vrijednosti LDL-kolesterola < 2,5 ili, još bolje, < 2,0 mmol/L kao ostvariv terapijski cilj.

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Jadranka Sertić
Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska

UVOD

Tradicionalna procjena kardiovaskularnog rizika objašnjava manje od 50% varijabilnosti tog rizika. Stoga je potrebna bolja i učinkovitija identifikacija osoba s visokim rizikom. Nove znanstvene spoznaje ukazuju da LDL-kolesterol nije toliko snažan pretkazatelj ateroskleroze na što su upućivala ranija istraživanja. Naime, premda je poboljšano postizanje ciljnih koncentracija LDL-kolesterola, još uvijek preostaje značajan ostatni rizik za događaje uzrokovane kardiocerebrovaskularnim bolestima. Zna se da polovica svih infarkta miokarda nastaje u bolesnika s relativno niskim do umjerenom povećanim koncentracijama kolesterola. Stoga se nameću dva važna izazova: prvi je otkriti bolesnike

s umjerenim rizikom kod kojih bi trebalo započeti s farmakološkom terapijom, a drugi, nakon početka terapije, jest odrediti stupanj obrade takvih bolesnika radi procjene globalnog rizika i smanjenja toga rizika.

Promijenilo se i samo razumijevanje prirode ateroskleroze. Nekoć se na aterosklerozu gledalo kao na bolest čije su glavno obilježje simptomi koje uzrokuju teška uznapredovala stenoza arterija, a danas se zna da se radi o sistemskoj bolesti koju obilježava disfunkcija endotela i upala koja dovodi do pucanja aterosklerotske nakupine i stvaranja tromba na tom mjestu, uglavnom u bolesnika sa subkritičnom stenozom arterija.

C-reaktivna bjelančevina visoke osjetljivosti (engl. high sensitivity C-Reactive Protein, hs-CRP) je biljeg upale koji služi kao pouzdani biomarker za predviđanje rizika ateroskleroze. U stvari, za hs-CRP je dokazano odličan pretkazatelj primarnih događaja vezanih za aterosklerozu i njome uzrokovanu kardiovaskularnu bolest uz pomoć kojeg se mogu otkriti bolesnici u kojih se takvi događaji pojavljuju unatoč odgovarajućoj kontroli koncentracije LDL-kolesterola, u pravilu postignutoj statinima. Otkriće hs-CRP pružilo je važnu poveznicu između upale i povišenog rizika za kardiocerebrovaskularnu bolest. To je potaknulo nastojanja da se identificiraju i drugi biljezi upale koji bi mogli nadopuniti značenje hs-CRP kao pretkazatelja rizika. Drugi zanimljivi i do sada dobro ispitani biljeg je fosfolipaza A₂ vezana za lipoprotein (engl. Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂, Lp-PLA₂). Lp-PLA₂ je izravno uključena u patogenezu napredovanja aterosklerotske nakupine i, osim što je biljeg koji služi u predviđanju rizika, također bi možda mogla biti novi terapijski cilj (1).

Lp-PLA₂: BILJEG ILI ČIMBENIK RIZIKA?

Lp-PLA₂ je visokospecifičan za vaskularnu upalu, ima nisku biološku varijabilnost, te ima uzročnu ulogu u upali aterosklerotske nakupine. Lp-PLA₂ spada u skupinu unutarstaničnih i sekrecijskih fosfolipaznih enzima koji mogu hidrolizirati estersku vezu sn-2 fosfolipida staničnih membrana i lipoproteina (2). Enzim Lp-PLA₂ stvaraju makrofagi i pjenaste stanice u aterosklerotskoj nakupini a povezan je primarno s LDL-česticama u krvi i jedini je enzim koji je odgovoran za hidrolizu oksidiranih fosfolipida na LDL-česticama. Proizvodi te reakcije - oksidirane masne kiseline i lizofosfatidilkolin već su otprije prepoznati kao pokretači upale. Stoga Lp-PLA₂ može biti neinvazivni pokazatelj za procjenu stabilnosti aterosklerozne nakupine. Specifičnost Lp-PLA₂ za polarne fosfolipide u oksidiranim LDL-česticama može doprinijeti stvaranju daljnjih produkata (npr. lizofosfatidilkolina i neesterificiranih masnih kiselina) koji omogućavaju procese povezane s osjetljivošću plaka *in situ*, tj. proupalnim staničnim fenotipom i smrt makrofaga. Lp-PLA₂ vezan za LDL je enzim koji je, dakle, isključivo odgovoran za hidrolizu oksidiranog fosfolipida (oxPL) na LDL-čestici. Od drugih se fosfolipaza razlikuje po tome što mu je aktivnost neovisna o kalciju i nema aktivnosti protiv fosfolipida koji se prirodno pojavljuju, a prisutni su na staničnoj membrani. Stoga Lp-PLA₂ hidrolizira oxPL na površini lipoproteina, ali ima slabu aktivnost protiv neoksidiranih fosfolipida. Lp-PLA₂ je također en-

zim koji hidrolizira oxPL na HDL-česticama gdje može imati ulogu u antioksidacijskoj funkciji HDL-a. Distribucija Lp-PLA₂ između LDL i HDL ovisi o opsegu glikozilacije Lp-PLA₂ što može utjecati na aktivnost Lp-PLA₂ u plazmi. Ako je oksidirani LDL, ili njegov oxPL, supstrat za enzim Lp-PLA₂, može se očekivati da će bolesnici s visokom koncentracijom oxPL i visokim koncentracijama Lp-PLA₂ imati viši kardiocerebrovaskularni rizik. Istraživanja izražaja glasničke RNA Lp-PLA₂ pokazala su da su makrofagi iz intime i pjenaste stanice primarni izvor stvaranja Lp-PLA₂, dok su ispitivanja *in vitro* pokazala da i periferne mononuklearne stanice i trombociti mogu stvarati Lp-PLA₂ *in vivo*.

Sama činjenica da Lp-PLA₂ nastaje lokalno unutar aterosklerotske nakupine objašnjava njenu visoku specifičnost za vaskularnu, a ne sistemska upalu. Primjenom monoklonskih antitijela dokazano je intenzivno bojenje Lp-PLA₂ u aterosklerotskim nakupinama sklonim pucanju i u onim rasprsnutim, dok je takvo bojenje bilo minimalno u „mlađim“ nakupinama, dakle masnim prugama ili pretežito vezivnim nakupinama (3).

Osim što su visokospecifične za vaskularnu upalu, koncentracije Lp-PLA₂ su vremenski postojane za razliku od, primjerice, koncentracija CRP. Stabilne aterosklerozne nakupine također sadrže malo upalnih stanica i manju količinu Lp-PLA₂. Suprotno tome, arterije s nestabilnim nakupinama najčešće imaju sličan lumen no te se nakupine mogu prepoznati po tankoj vezivnoj kapi, malom sadržaju kolagena, te velikoj količini lipida. Razlikovni faktor između stabilne i nestabilne aterosklerotske nakupine može također biti prisutnost aktiviranih upalnih stanica i povećanih koncentracija Lp-PLA₂ u nestabilnoj nakupini (4). Te nove spoznaje ukazuju da Lp-PLA₂ može biti rizični čimbenik koji uzročno doprinosi nastanku aterosklerotske nakupine, ali i njenom pucanju. Svrha istraživanja upalnih biljega je poboljšati stratifikaciju rizičnih bolesnika tako da se intenzitet liječenja može prilagoditi odgovarajućoj razini rizika. Inhibicija Lp-PLA₂ povezana je sa smanjenim stvaranjem citokina. Lijekovi koji utječu na lipide stabiliziraju aterosklerotsku nakupinu, uz smanjenje veličine njezinog središnjeg lipidnog dijela, smanjenu infiltraciju makrofaga, te zadebljanje vezivne kape nakupine. Svi ti lijekovi smanjuju rizik kardiovaskularnih događaja te također smanjuju koncentraciju Lp-PLA₂. Kombinacija antilipidne terapije može biti vrlo učinkovito sredstvo snižavanja Lp-PLA₂, čak bolje od samih statina (5, 6). Također je ustanovljeno da promjene u načinu života, uključujući tjelovježbu, mogu sniziti Lp-PLA₂ (7).

Uz aterogenu dislipidemiju bolesnici s metaboličkim sindromom imaju veći stupanj oksidacijskog stresa i upale. Poznato je da adipozno tkivo, osobito ono u visceralnoj masti, proizvodi upalne citokine koji se pak prenose do jetre i pokreću stvaranje CRP u jetri (8). Zanimljivo je da je Lp-PLA₂ neovisan o pretilosti i inzulinskoj rezistenciji, iako je dokazano da mnogi bolesnici s abdominalnom pretilošću i rezistencijom na inzulin imaju povišen CRP (9). Koncentracije Lp-PLA₂ > 235 ng/mL u bolesnika sa srednje velikim rizikom trebaju potaknuti liječnika da razmotri liječenje takvog bolesnika kao da se nalazi u sljedećoj, višoj kategoriji kardiovaskularnog rizika. Lp-PLA₂ je uključena u nastanak aterosklerotske nakupine sklone pucanju, a inhibicija Lp-PLA₂ je povezana sa smanjenim stvaranjem citokina.

S obzirom na navedena zapažanja postavlja se pitanje kako najbolje iskoristiti određivanje Lp-PLA₂ u kliničkoj praksi? Čini se da dokazi podupiru određivanje Lp-PLA₂ u osoba sa srednjevelikim rizikom u daljnjoj stratifikaciji primarnog rizika te u substratifikaciji rizika radi sekundarne prevencije (što je prema definiciji visokorizična kategorija) u bolesnika kod kojih se provodi agresivnija terapija ako je Lp-PLA₂ još uvijek povišen (tablica 1). To vrijedi i za hs-CRP. Lp-PLA₂ se rabi za procjenu vaskularne upale jer je specifičniji biljeg te upale i nadopunjava podatak dobiven uz pomoć hs-CRP u procjeni rizika (10, 11, 12).

Tablica 1.

Vrijednosti Lp-PLA₂ i procjena rizika prsnuća plaka

Nizak rizik	Granični rizik	Visoki rizik
Lp-PLA ₂ <200 ng/mL	Lp-PLA ₂ = 200-235 ng/mL	Lp-PLA ₂ >235 ng/mL

Lp-PLA₂ I RIZIK

KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

Proveden je niz istraživanja koja povezuju Lp-PLA₂ s koronarnom bolesti. Preko 25 prospektivnih epidemioloških studija je dosljedno ukazalo da povišene koncentracije Lp-PLA₂ predviđaju kardiovaskularne događaje.

U usporedbi s tradicionalnim čimbenicima rizika, koncentracije Lp-PLA₂ i hs-CRP su promijenile klasifikaciju rizika u pojedinaca. Primjenom hs-CRP i Lp-PLA₂ u jednom je istraživanju reklasificirano

približno 39% osoba koje su prema klasičnim čimbenicima rizika bile u kategoriji srednjevelikog rizika, i to 28% u kategoriju nižeg rizika, te 11% u kategoriju višeg rizika (13).

U istraživanju koje je uključivalo ispitanike u dobi od 45 do 84 godine utvrđeno je da su osobe s povišenim razinama aktivnosti Lp-PLA₂ uglavnom bile starije, s brojnim tradicionalnim čimbenicima kardiovaskularnog rizika kao što su povišena glukoza u krvi natašte, povećani sistolički krvni tlak, fizička neaktivnost, inzulinska rezistencija, mikroalbuminurija itd. (14). U multivarijantnoj analizi nađena je pozitivna povezanost između LDL-C, Apo B-100 i koncentracija feritina te koncentracija Lp-PLA₂. Autori su zaključili da je aktivnost Lp-PLA₂ snažan neovisan pretkazatelj budućeg ishemijskog moždanog udara, prolaznog ishemijskog napadaja (engl. *Transitory Ischemic Attack*, TIA) i infarkta miokarda.

U evaluaciji povezanosti Lp-PLA₂ sa smrtnošću bolesnika sa zatajenjem srca procijenjena je njena vrijednost za razlikovanje rizika u odnosu na utvrđene čimbenike rizika i biološke biljege (15). Rezultati istraživanja provedenog u Minnesoti, SAD, pokazali su da je Lp-PLA₂ pozitivno povezan s muškim spolom, LDL-kolesterolom te obrnuto povezan s uporabom statina i dijabetesom. Brilakis ES i sur. (16) su analizirali povezanost Lp-PLA₂ s koronarnom i aortnom aterosklerozom u većem populacijskom istraživanju. Koncentracije i aktivnost Lp-PLA₂ mjerene su u 2171 ispitanika u dobi od 30-65 godina koji su sudjelovali u *Dallas Heart Study*. Potvrđena je povezanost koncentracija Lp-PLA₂ s tri fenotipa ateroskleroze: kalcijem u koronarnim arterijama (CAC) mjenim kompjutorskom tomografijom, plakom u abdominalnoj aorti (AAP) te debljinom aortne stijenke mjenom pomoću magnetne rezonancije. U drugom je istraživanju (17) utvrđeno da povišena koncentracija Lp-PLA₂ značajno predviđa kombinirane kardiovaskularne događaje, uz metabolički sindrom kao kardiovaskularni čimbenik rizika. U tom je ispitivanju odvojeno ispitan rizik pojave ishemijskoga moždanog udara i kardiovaskularnih događaja. U istraživanju (18) o prehrani i karcinomu, pratilo se 4480 nedijabetičara u kojih se razvilo 261 kardiovaskularnih događaja nakon 10 godina praćenja. Visoke koncentracije Lp-PLA₂ i prisutnost metaboličkog sindroma bili su dodatni pretkazatelji u ispitanika koji su doživjeli neki kardiovaskularni događaj. Taj rezultat podupire preporuke da se Lp-PLA₂ može koristiti za daljnju stratifikaciju kardiovaskularnog rizika u bolesnika s umjerenim rizikom i metaboličkim sindromom.

U ispitivanju bolesnika u postinfarktnoj fazi (19) Thrombogenic Factors and Recurrent Coronary Events (THROMBO) 766 pacijenata je praćeno tijekom dvije godine. Aktivnost Lp-PLA₂ bila je najjači pretkazatelj rizika za ponovljeni infarkt miokarda nakon prilagodbe za apoB, veličinu LDL-čestica i više drugih klasičnih i novih biljega rizika.

U ispitivanju Folsom AR i sur. (20) približno jedna trećina koronarnih događaja pojavila se u ispitanika s normalnim LDL-kolesterolom (<3,4 mmol/L), a u tih je bolesnika povišena Lp-PLA₂ bila povezana sa značajno višim rizikom za kardiovaskularnu bolest. Rezultati istraživanja (21) Mayo Heart, KOROLA, upućuju da Lp-PLA₂ manja od niskih 200 ng/mL ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost od oko 95% za kardiovaskularne događaje te da su aterosklerotske nakupine stabilizirane pomoću terapije, kao i da postoji nizak (5%) ostatni rizik.

U bolesnika (22) s najnižom tercilom Lp-PLA₂ (>223 ng/mL) ustanovljen je značajan udvostručeni rizik za kardiovaskularne događaje (statistička vrijednost dobivena prilagodbom u odnosu na druge čimbenike rizika, uključivo lipide te cistatin C i NT-pro-BNP). Kao i u Mayo istraživanju (16), čini se da je prag rizika na niskih 200 ng/mL Lp-PLA₂.

U jednom je ispitivanju (23) tijekom 6,7 godina praćeno 1493 bolesnika s konsekvativnom koronarnom angiografijom. Uočeno je da Lp-PLA₂ neovisno predviđa težinu koronarografijom dokazane koronarne bolesti (omjer rizika za Q4 prema Q1 je bio 2,44, p<0,001). Visoke koncentracije Lp-PLA₂ također predviđaju kardijalnu smrt nakon statističke prilagodbe za klasične čimbenike rizika i CRP. Pokazano je da Lp-PLA₂ poboljšava stratifikaciju rizika za bolesnike podvrgnute koronarografiji. Autori su zaključili da je Lp-PLA₂ vaskularno specifičan upalni biljeg kliničkoga kardiovaskularnog rizika i to neovisan i komplementaran CRP-u.

U ispitivanju (24) koje je obuhvatilo bolesnike s akutnim koronarnim sindromom podvrgnute agresivnoj terapiji sniženja LDL-kolesterola pokazalo se da je i aktivnost Lp-PLA₂ bila značajno snižena primjenom visokih doza statina. Također je potvrđeno da je Lp-PLA₂ pretkazatelj kardiovaskularnih događaja neovisan o CRP i koncentracijama LDL-kolesterola. Autori ističu da Lp-PLA₂ pomaže u identificiranju bolesnika s koronarnom aterosklerozom i vrlo niskim LDL-om za koje se ipak činilo da imaju nestabilne aterosklerozne nakupine

sklone pucanju. Intenzivnim sniženjem LDL-kolesterola moglo se objasniti samo 25% smanjenja Lp-PLA₂, pa se ističu plejotropni učinci terapije atorvastatinom.

U jednom je malom ispitivanju (25) na svega 15 bolesnika s blagom koronarnom aterosklerozom i 15 poredbenih ispitanika načinjena koronarna angiografija, mjerenje protoka i rezervnog protoka krvi, procjena endotelne funkcije te intravaskularni ultrazvuk s volumetrijskom analizom. Uzorci plazme prikupljeni su iz lijeve glavne koronarne arterije i koronarnog sinusa za mjerenje Lp-PLA₂, lizofosfatidilkolina i CRP. Uočeno je povećanje Lp-PLA₂ i lizoPC u bolesnika s ranom aterosklerozom, te umjereno sniženje (apsorpcija preko zdrave intime) Lp-PLA₂ u kontrolnih ispitanika koji nisu imali aterosklerozu. Porast lizoPC u koronarnoj cirkulaciji bio je povezan s endotelnom disfunkcijom. Ti nalazi zajedno potvrđuju uzročnu ulogu Lp-PLA₂ i oksidiranog LDL-a u pokretanja upalnog procesa.

Ispitivanja bolesnika s akutnim koronarnim sindromom pokazala su da mjerenja Lp-PLA₂ i LDL nisu korisna za procjenu dugoročnoga kardiovaskularnog rizika ubrzo nakon akutnog događaja, najvjerojatnije zbog akutnog smanjenja vrijednosti LDL-a koje se inače zapaža u akutnom koronarnom sindromu. Kad se, međutim, mjeri kasnije, Lp-PLA₂ je prema multivarijantnoj analizi neovisan pretkazatelj dugoročnoga kardiovaskularnog rizika (26).

LP-PLA₂ I RIZIK ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA

Nekoliko se važnih istraživanja bavilo povezanošću Lp-PLA₂ s rizikom ishemijskog moždanog udara te se čini da je rizik mjeren povećanjem Lp-PLA₂ u gornjem kvartilu ili tercilu u odnosu na donji kvartil ili tercil gotovo dvostruk, kao i rizik koronarnog događaja u različitim ispitivanjima. U jednom je istraživanju (27) u bolesnika koji su podvrgnuti endarterektomiji karotida izražaj Lp-PLA₂ bio značajno povišen u aterosklerotskim nakupinama simptomatskih, za razliku od asimptomatskih bolesnika, osobito onih s prolaznim ishemijskim napadajima - TIA.

Izražaj Lp-PLA₂ koji je lokaliziran primarno u postraničnim i nekrotičnim središnjim lipidnim područjima aterosklerotske nakupine, pojavljuje se istodobno s oksidiranim LDL-om i makrofagima.

U najvećem ispitivanju ishemijskog moždanog udara u starijih žena s povišenom Lp-PLA₂ među 1137 ispitanica koje nisu primjenjivale hormonsko nadomjesno liječenje odgovarajući omjer izgleda bio je 1,55 (95% CI: 1,05 do 2,28), dok među 737 ispitanica na hormonskoj terapiji nije bilo značajne povezanosti (omjer izgleda: 0,70; 95% CI: 0,42 do 1,17; p za interakciju = 0,055). Štoviše, među ispitanicama bez hormonskoga nadomjesnog liječenja, žene s visokim CRP i visokim koncentracijama Lp-PLA₂ imale su više nego dvostruki rizik moždanog udara (omjer izgleda: 2,26; 95% CI: 1,55 do 3,35) u usporedbi s onima koje su imale niske koncentracije obaju biljega. Žene na hormonskoj nadomjesnoj terapiji imale su niže koncentracije Lp-PLA₂, što je u skladu s ranijim ispitivanjima prema kojima estrogene snižavaju Lp-PLA₂.

Razvoj postupnika za izračunavanje rizika od ishemijskoga moždanog udara, u kojima se Lp-PLA₂ čini najrobustnijim, može osobito pomoći, posebice s obzirom na nalaze prospektivnih istraživanja prema kojima povišene koncentracije ukupnog, LDL- i ne-HDL-kolesterola nisu korisni pretkazatelji rizika za moždani udar (29).

Lp-PLA₂ - TEST PRAĆENJA UČINKOVITOSTI LIJEČENJA

Provedeno je i više istraživanja o praćenju učinkovitosti terapije na osnovi analiza Lp-PLA₂. U jednoj (30) je zaključeno da je, u usporedbi s kontrolnim ispitanicima, inhibicija aktivnosti Lp-PLA₂ dovela do protuupalnog učinka, a stoga i smanjenog izražaja nekoliko gena povezanih s aterosklerozom te poboljšanja fenotipske koronarne ozljede. Rosenson i sur. (31) navode da je smanjenje malih čestica LDL-P značajno povezano sa smanjenjem Lp-PLA₂, što ukazuje da fenofibrat može sniziti Lp-PLA₂ stabilizacijom aterosklerotske nakupine što je pak posredovano smanjenjem broja malih LDL-P. Ispitivana je i (32) povezanost između koncentracija Lp-PLA₂ i rizika za kardiovaskularne događaje. Ti autori smatraju da se, s obzirom na ulogu u patologiji aterosklerotske nakupine i dosljedne rezultate kliničkih pokusa, Lp-PLA₂ može smatrati jedinstvenim biljegom u bolesnika koji imaju aterosklerotsku nakupinu sklonu pucanju kao i obratno, tj. u bolesnika čije su nakupine terapijski uspješno stabilizirane.

PREPORUKE ZA UKLJUČIVANJE PRETRAGE Lp-PLA₂ U SMJERNICE ZA PROCJENU RIZIKA KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Na temelju najnovije znanstvene literature glavne američke kardiološke udruge (*American Heart Association* i *American College of Cardiology*) načinile su preporuke za procjenu rizika za kardiovaskularnu bolest (33). Oni preporučuju Lp-PLA₂ kao dodatni biljeg u tradicionalnoj procjeni rizika u bolesnika s umjerenim i visokim rizikom. Kao visokospecifičan biomarker vaskularne upale povišena Lp-PLA₂ trebala bi potaknuti da se toj osobi poveća kategorija kardiovaskularnog rizika iz umjerene u visoku, odnosno iz visoke u vrlo visoku. Nove spoznaje ukazuju da u visokorizičnih bolesnika s visokom koncentracijom Lp-PLA₂ treba svakako smanjiti LDL-kolesterol bez obzira na njegove početne vrijednosti.

Lp-PLA₂ se, sukladno američkim preporukama, preporuča kao dijagnostičko pomagalo koje otkriva vaskularnu upalu radi bolje identifikacije bolesnika s visokim ili vrlo visokim rizikom koji će imati koristi od pojačane terapije izmijenjenih lipida. Ipak, vrijednosti Lp-PLA₂ još uvijek ne predstavljaju cilj liječenja (34). Zadnje europske preporuke iz 2007. godine još nisu uvrstile Lp-PLA₂ niti kao čimbenik rizika, a niti kao cilj liječenja što ne znači da se to neće dogoditi već u sljedećem izdanju europskih smjernica (35).

Tablica 2

Kriteriji za identificiranje bolesnika s najmanje umjerenim rizikom za kardiovaskularnu bolest (35)*

<ul style="list-style-type: none">● Bilo koje doba s 2 rizična čimbenika**● Dob ≥ 65 godina s 1 rizičnim čimbenikom**● Pušači● Koncentracija glukoze natašte ≥ 5,5 mmol/L● Metabolički sindrom
* Bolesnik s ≥1 kriterija ima umjereni rizik za kardiovaskularnu bolest
** Pušenje, arterijska hipertenzija, obiteljska anamneza prerane kardiovaskularne bolesti ili smrti, niske koncentracije HDL-kolesterola (<1 mmol/L za muškarce, <1,3 mmol/L za žene).

Iako se Framinghamska ljestvica rizika preporuča u američkim smjernicama kako bi se odredili oni bolesnici sa 2 rizična čimbenika koji u 10-godišnjoj procjeni kardiovaskularnog rizika pripadaju skupini s <10%, 10-20% i >20%-tnim rizikom, razumijevanje i pridržavanje predloženog algoritma za izračun rizika je vrlo nisko. Stoga je predložen

pojednostavljen pristup koji se temelji na tradicionalnim Framinghamskim rizičnim čimbenicima, pri čemu se svakome bolesniku sa 2 rizična čimbenika preporučuje određivanje Lp-PLA₂ jer se smatra da takve osobe imaju najmanje umjeren rizik razvitka koronarne bolesti.

Posebno važna spoznaja jest da povišena Lp-PLA₂ značajno povećava rizik kardiovaskularne bolesti u osoba s metaboličkim sindromom. Stoga je preporučeno da svaki bolesnik s dijagnozom metaboličkog sindroma ili vrijednostima glukoze natašte od 5,6 mmol/L i više ima umjereni rizik i treba mu odrediti Lp-PLA₂.

Preporuke podupiru korištenje Lp-PLA₂ u kombinaciji s drugim neinvazivnim metodama pre/subkliničke evaluacije. U osoba s visokim kardiovaskularnim rizikom određivanje Lp-PLA₂ može imati dodatnu vrijednost u pojedinaca s visokim rizikom poput onih s karotidnom stenozom >50% ili perifernom arterijskom bolešću, odnosno ABI (engl. *Ankle Brachial Index*) < 0,9.

Preporučena buduća istraživanja uključuju:

1) ispitivanje primjene inhibitora male molekularne težine enzima Lp-PLA₂; 2) daljnju evaluaciju Lp-PLA₂ u kombinaciji s drugim biljezima, npr. niskim HDL-om, visokim lipoproteina (a) - Lp(a), visokim oksidiranim fosfolipidima itd., radi bolje reklasi-

fikacije osoba s umjerenim rizikom; 3) evaluaciju Lp-PLA₂ u kombinaciji s neinvazivnim slikovnim metodama prikaza (npr. debljina intime-medije karotide, procjena koronarnog kalcija itd.) radi bolje identifikacije pacijenata s visokim (i niskim) rizikom; 4) analize isplativosti, točnije stratifikacije rizika pomoću određivanja biljega.

Važno je naći i odgovor na pitanje ima li liječenje bolesnika s povišenom Lp-PLA₂ a bez povećanog LDL-kolesterola, smisla i pruža li kliničku korist.

Procjena kardiovaskularnog rizika - ATP III faktori rizika:

- Pušenje
- Arterijska hipertenzija
- Niski HDL-kolesterol (M<1,0 mmol/L, Ž<1,3 mmol/L)
- Obiteljska anamneza prerane kardiovaskularne bolesti
- Dob (M>45 godina, Ž>55 godina)

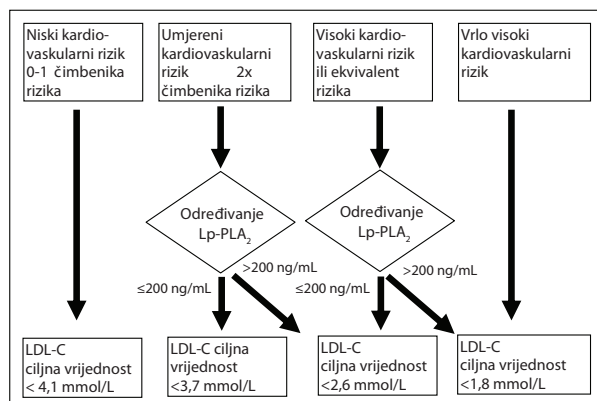
Ekvivalenti rizika kardiovaskularne bolesti:

- Ostali klinički manifestni oblici aterosklerotske bolesti (periferna arterijska bolest, aneurizma abdominalne aorte, bolest karotidnih arterija, TIA ili moždani udar
- Dijabetes mellitus
- Dva čimbenika rizika i hs-CRP > 2 mg/L
- Kronična bolest bubrega
- *Ankle-Brachial Index* (ABI) < 0,9
- >50% stenoza karotidne arterije

Pretraga - mjerenje koncentracija Lp-PLA₂ u osoba za koje procjenjujemo da imaju umjereni ili visok rizik

Liječenje radi postizanja ciljnih LDL-kolesterola

- Pojačati liječenje nelipidnih čimbenika rizika
- Terapijska promjena načina života



Sl. 1. Preporuka za određivanje fosfolipaze A₂ vezane za lipoprotein (Lp-PLA₂). Preporuča se određivanje Lp-PLA₂ u osoba s umjerenim rizikom kod kojih su određena 2 čimbenika rizika. Vrijednost Lp-PLA₂ >200 ng/mL opravdava reklasifikaciju bolesnika s umjerenim rizikom u bolesnike s visokim kardiovaskularnim rizikom te treba potaknuti smanjenje ciljnih vrijednosti LDL-kolesterola s 3,4 mmol/L na >2,6 mmol/L. Slično tome, bolesnici s kardiovaskularnom bolesti ili ekvivalentnim rizikom mogu se smatrati da imaju vrlo visok rizik ako je Lp-PLA₂ povišena, što opravdava smanjenje ciljne vrijednosti LDL-kolesterola sa <2,6 mmol/L na <1,8 mmol/L. Ekvivalenti rizika kardiovaskularne bolesti; predložena učestalost određivanja Lp-PLA₂; testirati osobe s Lp-PLA₂ ≤200 ng/mL jednom godišnje radi stalnog praćenja klasifikacije rizika. (Prilagođeno iz: *The American Journal of Cardiology* 2008;101(12A):54F.

ZAKLJUČAK

Pomoću klasičnih čimbenika rizika, primjerice mjerenja lipida te slikovnih tehnika prikaza ne može se izravno procijeniti ima li neki bolesnik aterosklerotsku nakupinu koja može lako puknuti i izazvati ozbiljne kliničke posljedice. Nasuprot tome, minimalno povišenje koncentracije Lp-PLA₂ u krvi ukazuje na prisutnost upale u aterosklerotskoj nakupini i endotelne disfunkcije te potrebu

intenziviranja preventivnog liječenja. Predlaže se pojednostavljeni pristup stratifikacije kardiovaskularnog rizika koji se nadovezuje na smjernice o pokazateljima kao što su kolesterol i biljezi upale. Novi postupnici bi trebali omogućiti jednostavno, brzo i točnije određivanje bolesnika koji imaju visoki ili vrlo visoki rizik za kardiovaskularne događaje tako što uključuju Lp-PLA₂ kao dodatak klasičnim čimbenicima rizika.

Određivanje Lp-PLA₂ se ne preporučuje za probir populacija s niskim rizikom, već je korisno u osoba za koje je procijenjeno da imaju umjereni ili visoki rizik kardiocerebrovaskularne bolesti prema klasičnoj procjeni rizika. Prema sadašnjim spoznajama, preporučuje se određivanje Lp-PLA₂ u sklopu tog pojednostavljenog modela procjene rizika kako bi se identificiralo pojedince s povećanim rizikom infarkta miokarda i/ili ishemijskog moždanog udara. Ti bi pojedinci, nakon što su identificirani da imaju veći kardiocerebrovaskularni rizik, imali koristi od postizanja nižih vrijednosti lipida postignutih promjenom načina života i primjenom lijekova koji djeluju na lipide.

Lp-PLA₂ se, kao i hs-CRP, snižava lijekovima koji djeluju na lipide, a niske koncentracije Lp-PLA₂ povezane su s vrlo niskim rizikom kardiocerebrovaskularnih događaja i u niskorizičnoj i u visokorizičnoj populaciji. Iako je primjena rutinskog mjerenja Lp-PLA₂ u bolesnika koji dobivaju lijekove koji djeluju na lipide radi procjene stabilizacije aterosklerotske nakupine opravdana, još je uvijek potrebno u velikim istraživanjima dokazati njenu pravu svrhovitost.

ZAHVALA

Zahvaljujemo suradniku Nikoli Habuzinu, prof. na jezičnom pregledu rada.

LITERATURA

1. Weintraub HS. Identifying the vulnerable patient with rupture-prone plaque. *Am J Cardiol* 2008;101(Suppl.12A): 3F-10F.
2. Anderson JL. Lipoprotein-associated phospholipase A₂; and independent predictor of coronary artery disease events in primary and secondary prevention. *Am J Cardiol* 2008; 101(Suppl.12A): 23F-33F.
3. Kolodgie FD, Burek AP, Skorija KS i sur. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2523-9.

4. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: C13-C18.

5. Kuvin JT, Dave DM, Sliney KA i sur. Effects of extended-release niacin on lipoprotein particle size, distribution, and inflammatory markers in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 743-5.

6. Shalwitz RA, Maki KC, Doyle RT, Ballantyne CM. Lipoprotein subfraction responses differentially predict changes in lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) during prescription omega-3 therapy. Program and abstracts of the Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Annual Conference 2007; April 19-21, 2007; Chicago, Illinois. Abstract P383.

7. Leon AS, Wilmore JH, Ewy GA i sur. Endurance exercise training reduces lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) in young white adults: the HERITAGE family study. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39(suppl): S312.

8. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1785-8.

9. McLaughlin TM, Abbasi F, Wolfert R, Lamendola C, Reaven G, Reaven P. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ is not increased in association with insulin resistance [abstract]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: E-67.

10. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H i sur. Lipoprotein-associated phospholipase A₂, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004; 109: 837-42.

11. Koenig W, Khuseynova N, Löwel H, Trischler G, Meisinger C. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany (MONICA-Augsburg). *Circulation* 2004; 110: 1903-08.

12. May HT, Horne BD, Anderson JL i sur. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ independently predicts the angiographic diagnosis of coronary artery disease and coronary death. *Am Heart J* 2006; 152: 997-1003.

13. Nambi V, Hoogeveen RC, Chambliss L i sur. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ and high-sensitivity C-reactive protein improve the stratification of ischemic stroke risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 2009;40:376-81.

14. Tsimikas S, Willeit J, Knoflach M i sur. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality: results from the Bruneck study. *Europ Heart J* 2008;30:107-115.

15. Gerber Y, Dunlay SD, Jaffe AS i sur. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A₂ levels in heart failure: Association with mortality in the community. *Atherosclerosis* 2009;203:593-8.
16. Brilakis ES, Khera A, Saeed B, Banerjee S, McGuire DK, Murphy SA, de Lemos JA. Association of lipoprotein-associated phospholipase A₂ mass and activity with coronary and aortic atherosclerosis: Findings from the Dallas Heart Study. *Clin Chem* 2008; 54: 1975-81.
17. Persson M, Berglund G, Nelson JJ, Hedblad B. Lp-PLA₂ activity and mass are associated with increased incidence of ischemic stroke. A population-based cohort study from Malmö, Sweden. *Atherosclerosis* 2008; 200: 191-8.
18. Persson M, Hedblad B, Nelson JJ, Berglund G. Elevated Lp-PLA₂ levels add prognostic information to the metabolic syndrome on incidence of cardiovascular events among middle-aged nondiabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1411-16.
19. Corsetti JP, Rainwater DL, Moss AJ, Zareba W, Sparks CE. High lipoprotein-associated phospholipase A₂ is a risk factor for recurrent coronary events in postinfarction patients. *Clin Chem* 2006; 52: 1331-8.
20. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM i sur. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1368-73.
21. Gerber Y, McConnell JP, Jaffe AS, Weston SA, Killian JM, Roger VL. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ and prognosis after myocardial infarction in the Community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2517-22.
22. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ predicts future cardiovascular events in patients with coronary heart disease independently of traditional risk factors, markers of inflammation, renal function and hemodynamic stress (KAROLA). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1586-93.
23. May HT, Horne BD, Anderson JL i sur. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ independently predicts the angiographic diagnosis of coronary artery disease and coronary death. *Am Heart J* 2006; 152: 997-1003.
24. O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS i sur. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (PRava-
- statin Or atorvastatin evaluation and infection therapy - thrombolysis in myocardial infarction) trial. *Circulation* 2006; 113: 1745-52.
25. Lavi S, McConnell JP, Rihal CS i sur. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A₂ and lysophosphatidylcholine in the coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2007; 115: 2715-21.
26. Zalewski A, Nelson JJ, Hegg L, MacPhee C. Lp-PLA₂: a new kid on the block. *Clin Chem* 2006; 52: 1645-50.
27. Mannheim D, Herrmann J, Versari D i sur. Enhanced expression of Lp-PLA₂ and lysophosphatidylcholine in symptomatic carotid atherosclerotic plaques. *Stroke* 2008; 39: 1448-55.
28. Wassertheil-Smoller S, Kooperberg C, McGinn AP i sur. Lipoprotein-associated phospholipase A₂, hormone use, and the risk of ischemic stroke in postmenopausal women. *Hypertension* 2008; 51: 1115-22.
29. Gorelick PB. Lipoprotein-associated phospholipase A₂; and risk of stroke. *Am J Cardiol* 2008; 101 (Suppl.12A): 34F-40F.
30. Wilinsky RL, Mohler ER, Hamamdžić D i sur. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A₂ reduces complex coronary atherosclerotic plaque development. *Nature Med* 2008; 14: 1059-66.
31. Rosenson RS. Fenofibrate reduces lipoprotein-associated phospholipase A₂ mass and oxidative lipids in hypertriglyceridemic subjects with the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2008; 155: 499.e9-16.
32. Anderson JL. Lp-PLA₂: an independent predictor of CHD events in primary and secondary prevention. *Am J Cardiol* 2008;101[suppl]: 23F-33F.
33. Smith SC, Allen J, Blair SN i sur. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation* 2006; 113: 2362-72.
34. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ i sur. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A₂ testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *Am J Cardiol* 2008; 101(Suppl.12A): 51F-57F.
35. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K i sur. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-2414.

S U M M A R Y

DOES Lp-PLA₂ DETERMINATION HELP PREDICT ATHEROSCLEROSIS AND CARDIOCEREBROVASCULAR DISEASE?

J. SERTIĆ, B. SKORIĆ¹, J. LOVRIĆ², T. BOŽINA and Ž. REINER³

Department of Laboratory Diagnostics, Zagreb University Hospital Center; ¹Department of Cardiovascular Diseases, Zagreb University Hospital Center, ²Department of Medical Chemistry, Biochemistry and Clinical Chemistry, and ³University Department of Medicine, Zagreb University School of Medicine and Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia

Thorough control of risk factors is pivotal for cardiocerebrovascular diseases. As classic risk assessment accounts for only 50% of risk variability and due to the role of inflammatory processes in endothelial dysfunction and atherosclerotic plaque rupture, it is necessary to identify new biomarkers for risk prediction. In addition to the inflammatory marker high sensibility C-reactive protein (hs-CRP), lipoprotein associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) is gaining increasing significance, since it is directly involved in the pathogenesis of atherosclerotic plaque progression. Lp-PLA₂ is highly specific for vascular inflammation, has low biological variability, and plays a causative role in atherosclerotic plaque inflammation. It belongs to the group of intracellular and secretory phospholipase enzymes that can hydrolyze sn-2 phospholipid ester bond of cellular membranes and lipoproteins. Lp-PLA₂ enzyme is formed by macrophages and foam cells in atherosclerotic plaque, and is associated primarily with LDL particles in blood. Lp-PLA₂ that is bound to LDL is the sole enzyme responsible for hydrolysis of oxidized phospholipids (oxPL) on LDL particles. Lp-PLA₂ hydrolyzes oxPL at the surface of lipoproteins, but has weak activity against non-oxPL. Lp-PLA₂ is also the enzyme that hydrolyzes oxPL on HDL particles, where it may have a role in the antioxidative function of HDL. The distribution of Lp-PLA₂ between LDL and HDL particles depends on the extent of Lp-PLA₂ glycosylation, which may affect the activity of Lp-PLA₂ in plasma. Stable atherosclerotic plaques contain few inflammatory cells and a small amount of Lp-PLA₂. In contrast, unstable plaques most often do not have significant impact on arterial lumen but may be detected by its thin connective tissue cap, low collagen and high lipid content. A distinguishing factor between stable and unstable atherosclerotic plaque may also be the presence of activated inflammatory cells and increased Lp-PLA₂ concentration in unstable plaque. These new insights indicate that Lp-PLA₂ may be a risk factor, which is important for the formation of atherosclerotic plaque but also for its rupture. The purpose of applying markers of inflammation is to improve stratification of patients at risk, so that treatment intensity may be adjusted to the risk level. Lp-PLA₂ inhibition is associated with decreased cytokines. Lipid-affecting drugs stabilize atherosclerotic plaque by reducing the central lipid core, decreasing macrophage infiltration, and thickening of the connective tissue cap. These drugs reduce Lp-PLA₂ concentration and the frequency of cardiocerebrovascular events as well. Besides acting as a specific marker of atherosclerotic plaque inflammation, Lp-PLA₂ has a significant prognostic value because of its direct role in the formation of rupture-prone atherosclerotic plaque, unlike classic risk factors, for example lipid measurement or vascular imaging, which do not directly estimate acute ischemic potential in the arterial wall. Studies have demonstrated correlation between increased Lp-PLA₂ concentrations and enhanced risk of cardiocerebrovascular events, even after multivariate adjustment to classic risk factors. In addition to its high specificity for vascular inflammation, Lp-PLA₂ concentration is stable in terms of time, unlike, for instance, CRP levels. Lp-PLA₂ has been confirmed as an independent risk predictor, which is complementary to hsCRP. It could be used in clinical practice for improved risk assessment in patients with transient cardiocerebrovascular risk, particularly in those with metabolic syndrome (obese patients with mixed dyslipidemia, hyperglycemia, insulin resistance, and arterial hypertension). Lp-PLA₂ levels allow for further risk stratification of high-risk patients into a very high risk group where more aggressive therapy is recommended, as well as the achievement of LDL-cholesterol levels <2.5 or, even better, <2.0 mmol/L as a feasible therapeutic target. Similar to hsCRP, the levels of Lp-PLA₂ are reduced by lipid-affecting drugs, while its low concentrations are associated with a very low risk of cardiocerebrovascular events both in low- and high-risk population. According to recent American guidelines for assessing the risk of cardiovascular disease, Lp-PLA₂ determination is recommended as an additional marker to the classic risk assessment in patients with moderate and high risk.

Key words: Lp-PLA₂, biomarkers, atherosclerosis, rupture-prone plaque, risk factor, coronary heart disease

KVALITETA ŽIVOTA ADOLESCENATA S AKNE VULGARIS

NERMINA KURTALIĆ, NERMINA HADŽIGRAHIĆ¹,
HUSREF TAHIROVIĆ² i NERMA SIJERČIĆ¹

Odjel za dermatovenerologiju, Kantonalna bolnica „Dr. Irfan Ljubijankić“, Bihać;

¹Klinika za kožne i spolne bolesti i ²Služba za naučnoistraživački rad i edukaciju,

Univerzitetski klinički centar Tuzla, Tuzla, Bosna i Hercegovina

Uvod: Pojava akni u adolescentnoj dobnoj skupini može izazvati snažno poremećenje emocionalne ravnoteže i utjecati na socijalnu i profesionalnu sferu bolesnika, na vlastitu percepciju i kvalitetu života oboljelih.

Cilj istraživanja: Cilj rada bio je utvrditi kvalitetu života adolescenata s akne vulgaris u odnosu na težinu kliničke slike i spol.

Ispitanici i metode: Presječnom studijom analizirana je kvaliteta života 90 adolescenata s akne vulgaris. Ispitanici su svrstani u tri skupine: u prvoj su bili adolescenti s akne komedonika, u drugoj s akne papulopustuloza, i u trećoj s akne konglobata. Kvaliteta života oboljelih s akne vulgaris evaluirana je općim upitnikom *Skindex-29*.

Rezultati: Dokazan je utjecaj akni na kvalitetu života adolescenata izražen emocijama, simptomima i pogoršanjem funkcioniranja. Ispitanici s težim kliničkim oblicima bolesti imali su lošiju kvalitetu života u odnosu na adolescente s blažim kliničkim oblikom akna, u sve tri ljestvice. Razlika je bila statistički značajna u ljestvici simptoma, ali nije bilo statistički značajne razlike u ljestvici emocija, funkcioniranja i ukupnom zbroju bodova u odnosu na klinički oblik akne vulgaris. Utjecaj akne na kvalitetu života izraženiji je u žena.

Zaključak: Akne vulgaris utječu na kvalitetu života adolescenata s tom dijagnozom bez obzira na težinu kliničke slike, ali s izraženijim utjecajem na žene.

Ključne riječi: akne vulgaris, adolescenti

Adresa za dopisivanje: Nermina Kurtalić, dr. med.
Odjel za kožne i spolne bolesti
Kantonalna bolnica «Dr. Irfan Ljubijankić»
77000 Bihać, Bosna i Hercegovina

UVOD

Akne vulgaris su jedna od najčešćih dermatozama mladih osoba s veoma kompleksnom etiopatogene-
nezom. Idiopozicionalna su bolest, što znači da osim genetskog faktora u nastanku imaju ulogu i negenetski, vanjski provocirajući faktori koji se očituju u doba puberteta (1). Značajan faktor koji utječe na nastanak i tok akne vulgaris je psihološki stres. U studiji rađenoj na 4.576 dermatoloških bolesnika, 50% oboljelih s akne vulgaris je istaklo djelovanje stresora neposredno prije pojave eflorescencija ili prije egzacerbacije bolesti. Prisustvo akni, s druge strane, stvara kod oboljelih psihičku tenziju koja povratnim putem izaziva jaču napetost i pogoršanje bolesti (2). Prema kliničkom stadiju akne vulgaris klasificiramo u tri klinička oblika: akne komedonika, akne papulopustuloza i akne konglobata (3).

Adolescencija je razdoblje obilježeno burnim somatskim, psihičkim i socijalnim promjenama uz intelektualni razvoj i akumulaciju saznanja. To je razdoblje u kojem su ključni faktori fizički izgled i prilagođavanje promijenjenoj tjelesnoj shemi. Početak dermatozama u toj dobi, što je karakteristično za akne, može izazvati snažno poremećenje emocionalne ravnoteže, te utjecati na socijalnu i profesionalnu sferu bolesnika (2, 4).

Za razliku od drugih dermatoloških bolesti akne su najčešće vidljive na licu. Društvo naglašava važnost tjelesnog izgleda, posebno za mlade ljude, te stoga ne treba čuditi što adolescentima s aknama pod takvim socijalnim pritiskom najviše smeta njihova vidljivost i utječe na osjećaj zadovoljstva životom, vlastitu percepciju i kvalitetu života (5). Uobičajeni pokazatelji bolesti, kao što su simptomi, znakovi ili laboratorijsko-biohemijski nalazi, veoma su značaj-

ni u dijagnostici i praćenju učinaka terapije u oboljelih od akne vulgaris. Međutim, oni ne ukazuju na to kako oboljeli funkcioniraju u svakodnevnom životu i koliko bolest ograničava njihove aktivnosti, odnosno kako utječe na njihovu fizičku i radnu sposobnost, psihološko stanje, socijalnu komunikaciju i somatsko zdravlje. Procjena kvalitete života upotrebom općih i specifičnih ljestvica može odrediti psihološki utjecaj akni na kvalitetu života pacijenta i otkriti depresiju i anksioznost u adolescenata (6). Istraživanje u skupini od 46 pacijenata s aknama, u dobi od od 18 do 52 godine, pokazalo je da akne značajno utječu na kvalitetu života oboljelih i da je učinak veći što su pacijenti stariji. Gurel i sur. (6) su utvrdili da akne značajnije pogoršavaju kvalitetu života oboljelih nego kronični ekcem, dok su Mallon i sur. (7) pokazali da pacijenti s aknama imaju lošiju kvalitetu života nego pacijenti s astmom, dijabetesom ili artritisom.

Iako se veliki broj bolesnika dobro suočava s kroničnim kožnim bolestima, zahvaljujući individualnim mogućnostima prilagodbe, ipak se u određenog dijela tih bolesnika razvija neki oblik socijalnog, psihičkog ili fizičkog poremećaja (5). Akne vulgaris, kao i brojne druge dermatološke bolesti, ne samo da su psihosomatske bolesti, već mogu značajno utjecati na pojedine personalne karakteristike koje pogoduju da se pod utjecajem bolesti značajno promijene odnosi oboljelog i njegove okoline, a mogu se izraziti emocijama, pogoršanjem simptoma i pogoršanjem funkcioniranja jedinke u cjelini.

Cilj istraživanja bio je utvrditi kvalitetu života adolescenata s akne vulgaris u odnosu na težinu kliničke slike i spol upotrebom općeg upitnika *Skindex-29*.

ISPITANICI I METODE

Ispitivanje je provedeno u Odjelu za kožne i spolne bolesti Kantonalne bolnici »Dr. Irfan Ljubijankić« u Bihaću. Presječnom studijom analizirana je kvaliteta života 90 adolescenata s akne vulgaris, u dobi od 16 do 21 godine, oba spola, koji su se javili u dermatološku ambulantu u razdoblju od 1. veljače 2008. do 31. siječnja 2009. godine. Ispitanici su koristili lokalnu terapiju za akne. Iz ispitivane populacije su isključeni adolescenti koji su osim akni vulgaris imali i druge kronične dermatoze ili bolesti drugih organskih sistema koje mogu utjecati na kvalitetu života oboljelih. Dermatološkim pregledom na osnovi

kliničkih karakteristika bolesti postavljena je dijagnoza *Acne vulgaris*, a prema vrsti eflorescencija, njihovoj lokalizaciji i težini kliničke slike ispitanici su svrstani u tri skupine. U prvoj su bili adolescenti s dijagnozom akne komedonika, u drugoj s akne papulopustuloza i u trećoj s akne konglobata (tablica 1).

Tablica 1.

Klinički oblici akne vulgaris u odnosu na ispitivane skupine

Skupina	Težina kliničke slike, vrsta eflorescencije, lokalizacija
Prva (n = 9)	Akne komedonika. Najblaži oblik bolesti. Prevladavaju komedoni, rijetke sitne papule i papulopustule. Promjene lokalizirane na licu.
Druga (n = 72)	Akne papulopustuloza. Srednje težak oblik bolesti. Prevladavaju komedoni i crvene bolne papule. Osim na licu, promjene se vide na leđima i sternalno.
Treća (n = 9)	Akne konglobata. Najteži oblik bolesti. Prevladavaju komedoni, papule, pustule, kruste, tvrdi bolni čvorovi furunkolidnog izgleda, atrofične i hipertrofične brazgotine. Osim lica, često su zahvaćeni gornji dio trupa, vrat, nadlaktice i glutealne regije.

Nakon dermatološkog pregleda ispitanici su dobrovoljno ispunjavali upitnik o osnovnim demografskim podacima i opći upitnik *Skindex-29* (8), na osnovi kojeg je evaluirana kvaliteta života. Upitnik *Skindex-29* za mjerenje kvalitete života pacijenata s kožnim bolestima odnosi se na kožni problem koji je stvarao najveće poteškoće u proteklih mjesec dana. Sastavljen je od 30 pitanja svrstanih u tri ljestvice (ljestvica emocija, ljestvica simptoma i ljestvica socijalnog i fizičkog funkcioniranja). Ljestvica emocija imala je 10 pitanja, ljestvica simptoma 7, a ljestvica funkcioniranja 12 pitanja. Izjava pod brojem 18 ("Zabrinut sam zbog sporednih efekata lijekova i terapija za kožu") ne koristi se pri izračunavanju, niti je svrstana u neku ljestvicu, ali su je autori upitnika smatrali interesantnom pa su je stoga zadržali i u ovoj verziji. Pacijenti su na pitanja odgovarali s nikad, rijetko, ponekad, često i stalno. Odgovor *nikad* bodovan je sa 0, *rijetko* sa 25, *ponekad* sa 50, *često* sa 75, a *stalno* sa 100. Svi su odgovori preneseni na linearnu ljestvicu od 100, krećući se od 0 (bez utjecaja) do 100 (doživljen utjecaj svo vrijeme) (9). Prema tome, svaka izjava može imati minimalan zbroj bodova 0 i maksimalan 100. Zbroj bodova ljestvice izračunavali smo kao srednju vrijednost pacijentovih odgovora na pitanja u datoj ljestvici. Ukupni zbroj bodova smo izračunavali kao prosječnu vrijednost zbroja bodova svih triju ljestvica. Niži zbroj bodova u pojedinim ljestvicama, kao i niži ukupni zbroj bodova upućuje na manji stupanj oštećenja kvalitete života, a viši na veći stupanj spomenutog oštećenja.

Dob ispitanika izračunata je s pomoću decimalnog kalendara na osnovi datuma rođenja i datuma pregleda i izražena je decimalnim brojevima (10).

Statistička analiza

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina i standardna devijacija, te medijan i raspon. Za testiranje razlike između varijabli korišteni su testovi jednosmjerne analize varijance ANOVA i Kruskal-Wallisov test. Razlika je smatrana značajnom ako je $p < 0,05$. Za obradu podataka korišten je statistički program *MedCalc software (version 8.1.0.0 for Windows, MedCalc)*.

REZULTATI

U ispitivanoj skupini od 90 pacijenata s akne vulgaris bilo je 54 (60%) ispitanika ženskog, a 36 (40%) muškog spola. Od ukupnog broja pacijenata s akne vulgaris 9 (10%) (4 ženskog i 5 muškog spola) imalo je akne komedonika (prva skupina), 72 (80%) (46 ženskog i 26 muškog spola) akne papulopustuloza (druga skupina) i 9 (10%) (4 ženskog i 5 muškog spola) akne konglobata (treća skupina) ($p > 0,95$).

Srednja dob ispitanika izražena je kao medijan i raspon. U ispitivanom uzorku iznosio je 17,5 godina (od 15,6 do 20,6 godina), u prvoj skupini 19,3 godine (od 15,7 do 20,3), u drugoj 17,5 godina (od 15,6 do 20,6 godina) i u trećoj 17,1 godinu (od 15,8 do 20,4 godine). Nije bilo statistički značajne razlike u dobi između ispitivanih skupina ($p = 0,717$).

U tablici 2. prikazane su vrijednosti zbroja bodova ljestvice emocija, simptoma, funkcioniranja i ukupnog zbroja bodova *Skindex-29* u adolescenata s akne vulgaris u odnosu na ispitivane skupine, a u tablici 3. u odnosu na spol ispitanika.

U ljestvici emocija najviše odgovora "često" i "stalno" dali su ispitanici na pitanja: "Moja kožna bolest me nervira" (75,5% ispitanika) i "Brinem da ne dobijem ožiljke kao posljedicu svoje kožne bolesti" (71,1% ispitanika).

U ljestvici simptoma najviše odgovora "često" i "stalno" dali su ispitanici na pitanja: "Moja koža je nadražena (upaljena)" (50,3% ispitanika) i "Osjećam svrab na koži" (40,3% ispitanika).

U ljestvici funkcioniranja najviše odgovora "često" i "stalno" dali su ispitanici na pitanja: "Moja kožna bolest utječe na moj odnos sa drugim ljudima" (30,1% ispitanika), "Moja kožna bolest utječe na moj društveni život (posjete prijateljima, rodbini i sl.)" (30,3% ispitanika), "Moja kožna bolest otežava mi pokazivanje ljubavi" (30,1% ispitanika).

Tablica 2.

Vrijednost zbroja bodova *Skindex-29* adolescenata s akne vulgaris u odnosu na ispitivane skupine

Zbroj bodova <i>Skindex-29</i> (M ± SD)	Skupina			p
	Prva (n = 9)	Druga (n = 72)	Treća (n = 9)	
Ljestvica emocija	43,1 ± 22,2	60,4 ± 20,1	52,5 ± 28,7	0,084
Ljestvica simptoma	26,5 ± 15,4	49,0 ± 20,5	42,95 ± 26,1	0,039
Ljestvica funkcioniranja	23,4 ± 24,6	36,0 ± 23,2	34,8 ± 30,9	0,341
Ukupni zbroj bodova	31,0 ± 10,5	47,5 ± 12,0	43,44 ± 8,87	0,069

Tablica 3.

Vrijednost zbroja bodova *Skindex-29* adolescenata s akne vulgaris u odnosu na spol

Zbroj bodova <i>Skindex-29</i> (medijan i raspon)	Žene (n = 54)				Muškarci (n = 36)			
	Prva (n = 4)	Druga (n = 46)	Treća (n = 4)	P	Prva (n = 5)	Druga (n = 26)	Treća (n = 5)	P
Ljestvica emocija	44,0 (27,5-60)	64,0 (10-90)	62,5 (5-83)	0,25	30,0 (22,5-90)	55,5 (7,5-100)	40,2 (30-97,5)	0,26
Ljestvica simptoma	32,7 (21,5-42,4)	54,2 (17,6-90)	63,55 (17,8-92)	0,17	11,9 (4-50)	54,0 (0-75)	28,5 (17,8-42,8)	0,003
Ljestvica funkcioniranja	22,2 (2-46,5)	39,2 (0-90)	51,6 (0-83)	0,31	13,0 (5-77)	31,7 (0-84)	14,6 (4,5-72,9)	0,58

RASPRAVA

U našoj je studiji dokazan utjecaj akne na kvalitetu života adolescenata izražen emocijama, simptomima i pogoršanjem funkcioniranja. Naime, ispitanici s težim kliničkim oblicima bolesti (skupine 2 i 3) imali su lošiju kvalitetu života u odnosu na adolescente s blažim kliničkim oblikom akne (skupina 1), u sve tri ljestvice. Razlika je bila statistički značajna u ljestvici simptoma, ali nije bilo statistički značajne razlike u ljestvici emocija, funkcioniranja i ukupnom zbroju bodova u odnosu na klinički oblik akne vulgaris. Vrijednosti ljestvice emocija su u našoj studiji veće, što objašnjavamo činjenicom da je ovo istraživanje, za razliku od komparativnih, provedeno na adolescentima koji su u psihodermatologiji definirani kao najrizičnija skupina. S obzirom da su akne kožna bolest u koje je prevalencija psihijatrijskih poremećaja prilično visoka, mjerenje kvalitete života može pomoći otkrivanju eventualne podloge psihijatrijskih poremećaja zbog pravodobne psihološke intervencije, a u cilju poboljšanja kvalitete života. Slaba kvaliteta života utječe na sve aktivnosti adolescenata koji su i bez akni veoma osjetljiva populacija.

Utjecaj akne na kvalitetu života u žena je evidentno veći nego u muškaraca s istim kliničkim oblikom akne (tablica 3), što potvrđuju i neke druge studije (11,12). To je u suglasju s rezultatima nekih prethodnih istraživanja koja ukazuju na češći psihološki morbiditet u žena u odnosu na muškarce, odnosno da žene, općenito, proživljavaju više psiholoških posljedica od muškaraca (13).

Analizom pojedinačnih odgovora u sve tri ljestvice evidentan je utjecaj akne na kvalitetu života. Kvantitativne studije na bolesnicima koji boluju od dermatološke bolesti otkrivaju kako je njima najveći problem činjenica da izgledaju drugačije. Istraživanja pokazuju da se pacijenti s akne povlače u sebe i izbjegavaju kontakte s drugim ljudima kako bi sakrili svoju kožnu bolest. U bolesnika koji pate od kožnih bolesti, zbog reakcije drugih, često je izraženo smanjeno samopoštovanje i samopouzdanje. Prema Jancinu (14) 55% ispitanika akne su spriječile da nađu partnera, 39% ih je izbjegavalo polaziti nastavu zbog posramljenosti, a 32% ispitanika akne su spriječile da sklope prijateljstva.

Pacijenti s akne pokazuju značajno oštećenje pozitivne slike o sebi i zadovoljstva svojim izgledom što vodi oštećenju samopouzdanja, a posljedično utječe na socijalnu interakciju i kvalitetu života oboljelog.

Očito je da dobijeni rezultati ukazuju na to da problemu kvalitete života adolescenata s akne vulgaris treba pristupiti pravodobno, još dok je njihov utjecaj na kvalitetu života manje izražen. Primjenom upitnika za procjenu kvalitete života omogućena je detekcija psiholoških poremećaja u adolescenata s akne vulgaris. Ako njihova upotreba nije praktična u ambulantnim uvjetima, postavljanjem jednostavnih pitanja, poput "Koliko vam smetaju vaše akne?", "Koliko mislite da je teško vaše stanje?", možemo poboljšati naš odnos s pacijentom kao i terapijski ishod.

Iako je ovom studijom obuhvaćen dovoljan broj ispitanika, njen je glavni nedostatak mali broj pacijenata u prvoj i trećoj skupini ispitanika, jer prospektivno praćenje jednakog broja ispitanika u sve tri skupine bolje bi prikazalo korelaciju težine kliničkog oblika akni i kvalitete života.

ZAKLJUČAK

Akne vulgaris utječu na kvalitetu života adolescenata s akne vulgaris bez obzira na težinu kliničke slike, s izraženijim utjecajem na žene. Pri procjeni težine kliničkog oblika akni vulgaris mora se uzeti u obzir osim procjene od strane liječnika, i pacijentovu samoprocjenu vlastitog stanja jer u nekih bolesnika i relativno blagi oblici kožne bolesti mogu izazvati burnu psihičku reakciju, dok se drugi dobro suočavaju i s težim bolestima. Potrebno je da liječnici, u cilju adekvatnog terapijskog pristupa, pravodobno otkriju psihološke komplikacije u adolescenata s akne vulgaris.

LITERATURA

1. Tan J, Thomas R, Sapra S i sur. Baseline dermatographies: interim analysis of Canadian acne epidemiological survey. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2003; 17: 145-6.
2. Jašović-Gašić M, Marić N, Milojević M. Psihijatrijsko-psihološki pristup dermatozama. U: Karadaglić Đ, ur. *Dermatologija*. Beograd: Vojna štamparija, 2000, 8-18.
3. Milojević M, Bašanović J. Akne, kliničke manifestacije. U: Karadaglić Đ, ur. *Dermatologija*. Beograd: Vojna štamparija, 2000, 727-34.
4. Koblenzer CS. The emotional impact of chronic and disabling skin disease: a psychoanalytic perspective. *Am J Clin Dermatol* 2005; 23: 619-27.

5. Papadopoulos L, Bor R, Legg C. Coping with the disfiguring effects of vitiligo: a preliminary investigation into the effects of cognitive-behavioural therapy. *Br J Med Psychol* 1999; 72: 385-96.
6. Gurel MS, Yanik M, Simsek Z, Kati M, Karaman A. Quality of life instrument for Turkish people with skin diseases. *Int J Dermatol* 2005; 44: 933-8.
7. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol* 1999; 140: 672-6.
8. Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1433-40.
9. Abeni D, Picardi A, Pasquini P, Melchi CF, Chren MM. Further evidence of the validity and reliability of the Skindex-29: an Italian study on 2 242 dermatological outpatients. *Dermatology* 2002; 204: 43-9.
10. Brook CG. A guide to the practice of paediatric endocrinology. Cambridge: University Press, 1993.
11. Walker N, Lewis-Jones MS. Quality of life and acne in Scottish adolescent schoolchildren: use of the Children's Dermatology Life Quality Index (QDLI) and the Cardiff Acne Disability Index (CADI). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 45-50.
12. Arshad H, Khairani O, Shamsul AS. Prevalence of acne and its impact on the Quality of life in school aged adolescent's in Malaysia. *J Prim Health Care* 2009; 1: 20-5.
13. Cotterill JA, Cunliffe WJ. Suicide in dermatological patients. *Br J Dermatol* 1997; 137: 246-50.
14. Jancin B. "Teens with Acne Cite Shame, Embarrassment about skin" Skin and allergy news. *J Am Acad Dermatol* 2004; 28: 439-45.

S U M M A R Y

QUALITY-OF-LIFE OF ADOLESCENTS WITH ACNE VULGARIS

N. KURTALIĆ, N. HADŽIGRAHIĆ¹, H. TAHIROVIĆ² and N. SIJERČIĆ¹

University Department of Dermatovenerology, Dr. Irfan Ljubijankić Cantonal Hospital, Bihać;

¹Department of Dermatology and ²Department of Research and Education, Tuzla University Clinical Center, Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Objective: To determine the quality of life in adolescents with acne vulgaris in relation to the severity of clinical picture and sex using the Skindex-29 general questionnaire.

Patients and Methods: Using a sectional study, the quality of life was analyzed in 90 adolescents of both sexes, aged 16 to 21 years, who were suffering from acne vulgaris. The study was conducted between January 1, 2008 and January 31, 2009, at Department of Dermatovenerology, Dr. Irfan Ljubijankić Cantonal Hospital in Bihać. According to the type of efflorescence, its localization and severity of clinical features, respondents were classified in three groups: group 1 consisted of adolescents with acne comedonica, group 2 with acne papulopustulosa, and group 3 with acne conglobata. The quality of life in these adolescents suffering from acne vulgaris was evaluated by using the general Skindex-29 questionnaire consisting of 30 questions grouped into three scales (scale of emotions, symptom scale, and scale of social and physical functioning) about the psychological impact of acne on the quality of life.

Results: In the study group, there were 54 (60%) female and 36 (40%) male respondents, mean age 17.5 (range 15.6-20.6) years. Of the total number of patients with acne vulgaris, nine (4 female and 5 male; 10%) had acne comedonica (group 1), 72 (46 female and 26 male; 80%) acne papulopustulosa (group 2) and nine (4 female and 5 male; 10%) acne conglobata (group 3) ($p > 0.95$). Skindex-29 values expressed as mean \pm SD or median (range) in groups 1, 2 and 3 were as follows: on the scale of emotions 43.1 \pm 22.2, 60.4 \pm 20.1 and 52.5 \pm 28.7 ($p = 0.084$); on the scale of symptoms 26.5 \pm 15.4, 49.0 \pm 20.5 and 42.95 \pm 26.1 ($p = 0.039$); and on the scale of functioning 23.4 \pm 24.6, 36.0 \pm 23.2 and 34.8 \pm 30.9 ($p = 0.341$), with cumulative score of 31.0 \pm 10.5, 47.5 \pm 12.0 and 43.44 \pm 8.8 ($p = 0.069$), respectively. Skindex-29 values were expressed as median (range) in women and men in all three groups, as follows: women, scale of emotions 44.0 (27.5-60), 64.0 (10-90) and 62.5 (5-83) ($p = 0.25$); scale of symptoms 32.7 (21.5-42.4), 54.2 (17.6-90) and 63.5 (17.8-92) ($p = 0.17$); scale of functioning 22.2 (2-46.5), 39.2 (0-90) and 51.6 (0-83) ($p = 0.31$); and men, scale of emotions 30.0 (22.5-90), 55.5 (7.5-100) and 40.2 (30-97.5) ($p = 0.26$); scale of symptoms 11.9 (4-50), 54.0 (0-75) and 28.5 (17.8- 42.8) ($p = 0.003$); and scale of functioning 13.0 (5-77), 31.7 (0-84) and 14.6 (4.5-72.9) ($p = 0.58$).

Conclusion: Acne vulgaris affects the quality of life in adolescents involved regardless of the severity of the clinical picture, with a pronounced impact in women.

Key words: acne vulgaris, adolescents, quality of life, Skindex-29

ADIPOCITOKINI KAO POSREDNICI METABOLIČKE ULOGE MASNOG TKIVA

VLATKA PANDŽIĆ JAKŠIĆ

Odjel za endokrinologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska

Otkriće adipocitokina, proizvoda masnog tkiva, donijelo je prekretnicu u razumijevanju metaboličkih poremećaja. Od povijesno pretpostavljenoga pasivnog energetskeg spremišta, masno tkivo postaje važan aktivni sudionik, a adipocitokini ključni posrednici njegove metaboličke uloge. Među mnoštvom proizvoda masnog tkiva mogu se izdvojiti leptin i adiponektin koje luče isključivo adipociti, zatim rezistin, visfatin, retinol vezujući protein 4, ali i cijeli niz citokina poput interleukina-6, čimbenika nekroze tumora α , inhibitora aktivatora plazminogena-1 ili kemokina, monocitnog kemoprivlačnog čimbenika-1. Dosadašnja istraživanja upućuju da su adipocitokini iznimno učinkoviti čimbenici koji imaju hormonsko djelovanje, s utjecajem prije svega na homeostazu energije i regulaciju neuroendokrinih funkcija, a kao citokini sudjeluju u mnogim imunološkim procesima. Posebice se ističu spoznaje da se u debljini ravnoteža sekrecijske funkcije masnog tkiva pomiče u proupalnom smjeru što je potaknulo pretpostavku o razvoju tzv. disfunkcionalnoga masnog tkiva. Ono doprinosi stanju kronične upale i inzulinske rezistencije, a suvremene spoznaje upućuju da je riječ o temeljnoj poveznici debljine i ateroskleroze.

Ključne riječi: adipocitokini, debljina, adiponektin, leptin, rezistin, visfatin, retinol, vezujući protein 4, interleukin-6, čimbenik nekroze tumora α , inhibitor aktivatora plazminogena-1, monocitni kemoprivlačni čimbenik-1

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Vlatka Pandžić Jakšić
Klinička bolnica Dubrava
Avenija G. Šuška 6
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: vpandzic@kbd.hr

UVOD

Masno tkivo je sve donedavno smatrano samo pasivnim energetskekim spremištem organizma, ali je u posljednjih petnaestak godina otkriveno da izlučuje više od 50 peptidnih posrednika, adipocitokina (1,2). Prema toj njegovoj novoprepoznatoj aktivnoj ulozi uključeno je u krug endokrinih organa, a u debelih se osoba masno tkivo može promatrati čak i kao najveći organ u tijelu (3). Osim najbrojnijih adipocita, u masnom tkivu metabolički su aktivne i ostale stanice koje čine tzv. stromovaskularni odjeljak: makrofazi, preadipociti, endotelne stanice, glatke mišićne stanice, fibroblasti i ostali leukociti (1). Među mnoštvom proizvoda masnog tkiva mogu se izdvojiti leptin i adiponektin koje luče isključivo adipociti. Adipociti proizvode i cijeli niz citokina čije lučenje nije samo njihova specifičnost poput interleukina-6 (IL-6) ili monocitnog kemoprivlačnog čimbenika-1 (engl. *Monocyte Chemoattractant Protein 1* - MCP-1). S druge strane, makrofazi luče čimbenik nekroze tumora α (engl. *Tumor Necrosis Factor α* - TNF α), MCP-1, mnoge druge citokine i kemokine, a također su izvor rezistina (1).

Dosadašnja istraživanja upućuju da su adipocitokini iznimno djelatni čimbenici koji imaju hormonsko djelovanje, s utjecajem prije svega na homeostazu energije i regulaciju neuroendokrinih funkcija, a kao citokini sudjeluju u imunološkim procesima (4,5). Posebice se ističe činjenica da se u debljini ravnoteža sekrecijske funkcije masnog tkiva pomiče u proupalnom smjeru te na taj način doprinosi stanju kronične upale. Upravo se taj mehanizam danas smatra zajedničkim ključnim posrednikom u razvoju metaboličkih komplikacija debljine kao što su šećerna bolest i ubrzana aterogeneza. Pregled najvažnijih adipocitokina omogućuje nam stoga upoznavanje sa suvremenim spoznajama o utjecaju masnog tkiva na metaboličku neravnotežu.

LEPTIN

Povijest leptina počinje 1994. kada je u genetički debelih miševa utvrđen nedostatak *ob/ob* gena (6). Ti laboratorijski uzgojeni miševi još su od 1950-ih bili poznati po recesivnom genetičkom deficitu koji se očitovao povećanim tekom, teškom debljinom,

dijabetesom i neplodnošću. Godine 1995. otkriven je proizvod ob gena, hormon čijom primjenom je preokrenut fenotip debelih *ob/ob* miševa i oni brzo mršave. Ustanovljeno je da taj peptid koji luče masne stanice djeluje u miševa kao aferentni signal sitosti u hipotalamusu tijekom stanja energetskog obilja, u skladu s tekom i težinom. Nazvan je leptin prema grčkoj riječi "*leptos*", "mršav". Ima 167 aminokiselina i kodiran je na 7. kromosomu u čovjeka. Osim masnih stanica leptin u manjoj mjeri luče želudac, placenta i poprečnoprugasti mišići (2,7). Njegova koncentracija raste eksponencijalno s količinom masnog tkiva, posebice potkožnoga (8). U žena su vrijednosti leptina i dvostruko veće što se povezuje sa značajnijim potkožnim količinama masnog tkiva, s poticajnim djelovanjem estrogena, ali i suprotnom utjecaju androgena na razinu leptina (2). Leptin je odmah nakon otkrića uzročno povezan s debljinom pa je pretpostavljeno da bi se njegovom terapijskom primjenom u ljudi mogla liječiti prekomjerna težina. Primjena rekombinirana leptina u debelih osoba međutim doživjela je neuspjeh jer je utjecaj leptina na njihovu težinu bio klinički vrlo slab (2). Otkriveno je tek nekoliko obitelji u svijetu s pravim genetičkim nedostatkom leptina što ih od najranijeg djetinjstva čini ekstremno debelim i samo je kod njih primjena leptina našla svoj izvorni smisao (7,9). Uloga leptina pokazala se, naime, izrazito složenijom nego što se to činilo na prvi pogled (4). Leptin djeluje kao aferentni signal u jezgrama hipotalamusa u dva smjera: smanjuje aktivnost oreksigenih putova koji potiču glad (neurona koji ekspimiraju neuropeptid Y (NPY) i agouti-vezani protein (AGRP)), a potiče aktivnost anoreksigenih putova koji izazivaju sitost (neurona koji ekspimiraju neuropeptide proopiomelanokortin (POMC) i kokainsko-amfetaminski regulirani transkript (CART)) (10,11). Osim na smanjenje unosa hrane leptin djeluje i na pojačanu potrošnju energije. Neuroni osjetljivi na leptin povezuju hipotalamus i simpatičke preganglijske neurone te je time osiguran utjecaj simpatičkoga sustava u termogenezi. Prosljeđujući informaciju hipotalamusu o količini energije spremljene u masnom tkivu, leptin predstavlja dio povratne sprege koja kontrolira stabilnost ukupnih zaliha energije (2). U gladovanju leptin pada i neposredno se potiču sveukupni hormonski, metabolički i kognitivni mehanizmi prilagodbe na nedostatak hrane te dolazi do pojačanja teka i smanjenja energetske potrošnje. U obrnutom slučaju, kod obilne ponude hrane, leptin smanjuje tek i pojačava energetske potrošnju (4). Promjene razine leptina djeluju u smislu protivljenja promjeni težine u bilo kojem smjeru. Može se reći da se radi o senzoru promjena u stanju masnih zaliha, a s obzirom da slični na djelovanje termostata, neki ga nazivaju adipostatom (4). Tjelesna težina kao rezul-

tat unosa i potrošnje energije u većine je odraslih ljudi godinama vrlo stabilna (12). U osoba s normalnom tjelesnom težinom ta homeostaza energije održava se na razini oko 20% masti u tjelesnoj težini, ali u debelih osoba ta ravnoteža je pomaknuta na više od 30%. Razlog tog pomaka krije se u razvitku leptinske rezistencije: dolazi do smanjene osjetljivosti leptinske povratne sprege i neuspjeha povrata na prethodnu težinu uz porast leptina (13). Debeli ljudi imaju dovoljne, zapravo čak povećane količine leptina, ali njihov hipotalamus ne dobiva podatak o dovoljnoj količini energetskih zaliha (2). Složene olfaktorne, vizualne, emocionalne, više kognitivne funkcije, a i nekoliko drugih signalnih putova utječu na hranjenje, međutim već u ovome osnovnom leptinskom mehanizmu povratne sprege (adipostatu) krije se patogeneza debljine. U suprotnosti sa svjesnom željom za mršavljenjem, snažni biološki podsvjesni mehanizmi održavaju tjelesnu težinu stalnom i razlog su neuspjeha većine ljudi u nastojanjima za smanjenjem težine (14,15). Potencijalni mehanizmi leptinske rezistencije uključuju interferiranje s prijenosom leptinskog signala odnosno prolaskom leptina kroz krvno-moždanu barijeru (13). Moguće interferiranje može se odvijati i na razini viših živčanih putova pa primjerice leptinski aktivirane putove u hipotalamusu mogu modulari hedonistički putovi (11). Utjecaj okolišnih čimbenika poput dijeta s visokim postotkom masti također dolazi u obzir i temelj je za pretpostavku kao jedan od mogućih razloga pandemiji debljine (16).

Uz upravljanje homeostazom energije - među središnjim učincima leptina također je utjecaj na neuroendokrine funkcije. Dugo je poznata supresija hipotalamohipofiznogonadalne osi u gladovanju, a i *ob/ob* miševi bez leptina imali su hipogonadizam. U međuvremenu je dokazana uloga leptina u sazrijevanju i aktivaciji reproduktivne osi (2). Porast leptina prethodi pubertetskom porastu gonadotropina te estradiola, odnosno testosterona. Premda nije izravan okidač za početak puberteta, leptin se smatra permisivnim čimbenikom ili signalom spremnosti: razina leptina ukazuje na zadovoljavajuću težinu i energetske zalihe koje omogućuju fertilitet (17). Zanimljivo je i da leptin u sklopu svoga djelovanja na hipotalamus ima i izravni inhibitoryni utjecaj na koštano pregradnju, pa su tako *ob/ob* miševi unatoč hipogonadizmu imali visoku koštano gustoću (2). Osim središnjih učinaka leptina posebno se ističe međudjelovanje leptina i upalnog sustava. Leptin se ponajprije smatra proupalnim čimbenikom, ali istodobno štiti od infekcija (5, 18). U eksperimentalnim uvjetima leptin potiče aktivnost fagocita, sintezu dušičnog oksida i proupalnih citokina u makrofazima i monocitima. Leptin potiče aktivaciju

T limfocita i mijenja uzorak T stanične proizvodnje citokina usmjerujući ih u diferencijaciju prema Th1 odgovoru (19). To djelovanje tumači se kao prilagodba s ciljem jačanja imunoloških sposobnosti, a u suprotnosti je s imunosupresivnim učinkom gladovanja (20). Čini se da leptin ima važnu ulogu i u autoimunim bolestima, pa su tako znakovite povišene koncentracije u reumatoidnom artritisu (19, 21). Proupalnim utjecajem sudjeluje i u gubitku fiziološke ravnoteže zglobne hrskavice, što doprinosi sklonosti razvoju osteoartritisa u debelih osoba, posebice žena (5).

Uz svoju temeljnu ulogu u razvoju debljine, leptin je povezan i s njezinim posljedicama. Na različite je načine upleten u razvoj ateroskleroze. U eksperimentalnim uvjetima inducira oksidacijski stres i cijeli niz proaterogenih događaja u endotelnoj stijenci (22). U kliničkim studijama leptin je povezan s debljinom intime-medije, kao ranim pokazateljem ateroskleroze (23). Povećane koncentracije leptina povezane su na više od 6000 ispitanika s infarktom miokarda i inzultom neovisno o tradicionalnim rizičnim čimbenicima i o debljini (24). Za razliku od drugih adipocitokina, leptin nema izravnu ulogu u inzulinskoj rezistenciji. Smatra se da donekle postoji međudjelovanje inzulina i leptina na razini transkripcijskih mehanizama (25) odnosno povećanje lučenja leptina pod utjecajem inzulinom induciranih promjena u metabolizmu adipocita (3). Iako ogromna očekivanja od široke terapijske primjene leptina u debljini nisu ispunjena, prepoznavanje temeljne uloge leptinske osjetljivosti i relativnog nedostatka leptina zacrtala su važne smjernice za liječenje debljine. U tom se kontekstu naziru i prvi uspješniji terapijski rezultati zajedničkom primjenom leptina i lijekova koji pojačavaju osjetljivost na leptin poput primjerice amilina (26, 27).

ADIPONEKTIN

Adiponektin je otkriven 1995. i u sjenu leptina prvih godina nije izazivao veliku pozornost znanstvenika, međutim danas ga smatraju najintragantnijim među adipocitokinima (2). Najobilniji je genski proizvod masnog tkiva, a prisutan je u koncentraciji od oko 0,01% ukupnih plazmatskih proteina (2). Gen koji kodira adiponektin nalazi se na kromosomu 3q27, a molekula se sastoji od 244 aminokiseline (5). Adiponektin se u adipocitima pretvara u multimerne oblike koji se izlučuju u plazmu i sastavljeni su od jedne ili više osnovnih jedinica, trimera, pa čine adiponektin niske, srednje i visoke molekularne mase (LMW, MMW i HMW adiponektin) (28). Većina metaboličkih akcija adiponektina posredovana

je adenozin monofosfat (AMP) kinazom koja doводи do aktivacije transkripcijskih čimbenika peroksimnih proliferatorsko-aktiviranih receptora α i γ (PPAR α i PPAR γ) (29). U eksperimentima je adiponektin prepoznat u prvom redu kao protein koji povećava inzulinsku osjetljivost (30). Primjenom adiponektina *in vivo* u glodavaca snizila se razina glukoze smanjivanjem njene hepatalne proizvodnje zbog inhibicije enzima uključenih u glukoneogenezu (31). Osim toga, adiponektin sprječava inhibični učinak TNF α na inzulinom potaknuti ulazak glukoze u masne stanice *in vitro* (32). Pokazano je da aktivacija AMP kinaze adiponektinom pojačava tirozinsku fosforilaciju inzulinskoga receptorskog supstrata (IRS), a time i prijenos inzulinskoga signala (33). Zanimljivo je da miševi s prirođenim nedostatkom adiponektina uz normalnu prehranu ne pokazuju patološki fenotip pa se postavljalo pitanje kolika je i kakva je uopće biološka uloga proteina bez kojeg se životinje uredno razvijaju i žive. Ipak, uz pojačanu prehranu mastima i ugljikohidratima u tih miševa dolaze do izražaja patološke odrednice u smislu razvoja jake inzulinske rezistencije pa se mogu smatrati životinjskim modelom za šećernu bolest uzrokovanu prekomjernim hranjenjem (34). Protuupalno djelovanje adiponektina prvi je puta pokazano na makrofazima. U *in vitro* studijama adiponektin smanjuje ekspresiju TNF α potaknutu lipopolisaharidima (35). S druge strane, u kulturi adipocita lučenje adiponektina je inhibirano proinformativnim citokinima kao što je IL-6 i TNF α (36). U središtu interakcije i pretpostavljenog antagonizma adiponektina i proupalnih citokina poput TNF α i IL-6 njegova je inhibicija transkripcijskog nuklearnog čimbenika κ B (NF κ B) koji inače potiče izražaj citokina i adhezijskih molekula te usmjeruje upalna događanja u aterosklerozi (37). Antiupalno djelovanje adiponektina prepoznato je upravo i kao antiaterogeno. U eksperimentima je u prisutnosti adiponektina izražaj vaskularnih adhezijskih molekula na endotelnim stanicama bio značajno smanjen (38). Adiponektin u makrofazima snižava izražaj "receptora čistača" tipa A i inhibira stvaranje pjenušavih stanica (39), u endotelnim stanicama izravno potiče stvaranje dušičnog oksida kao vazodilatatora (40), inhibira proliferaciju i migraciju glatkih mišićnih stanica (41), a inhibicijom matriks metaloproteinaza (MMP) može imati ulogu u sprječavanju ruptur plaka (42).

Jedinstvenost adiponektina je njegova obrnuta korelacija s ITM pa razina adiponektina u serumu pada za više od 50% u debelih. Iako adiponektin luče isključivo masne stanice, visoku razinu leptina prati niska razina adiponektina (43). Razina adiponektina povećava se gubitkom težine postignute dijetom, a također nakon barijatrijskih zahvata (44).

Pad njegove koncentracije u debljini objašnjava se porastom ekspresije TNF α u nakupljanju visceralne masti, jer je TNF α snažan inhibitor aktivnosti promotora adiponektina (45). Naime, negativna korelacija adiponektina s ITM povezana je s raspodjelom masnog tkiva i jača je u odnosu na visceralno nego potkožno masno tkivo. Primjerice, prema mjerenjima kompjutoriziranom tomografijom upravo je količina visceralnoga masnog tkiva obrnuto proporcionalna razini adiponektina (46). To odgovara podacima da je ekspresija adiponektinske mRNA i proteina značajno viša u potkožnom tkivu nego u visceralnom masnom tkivu (47). Lipodistrofija, kao zanimljiv model gubitka potkožnoga i visceralne redistribucije masnog tkiva s posljedičnom jakom inzulinskom rezistencijom, primjer je poremećaja s niskim razinama adiponektina (48). Obrnuto, u bolesnika s nakupljanjem potkožne masti, multiplom simetričnom lipomatozom, razine adiponektina su bile više (49). Osim jake negativne korelacije s debljinom, adiponektin je još niži u šećernoj bolesti, neovisno o ITM (50). Niske razine adiponektina predviđaju budući razvoj oštećene tolerancije glukoze i tipa 2 šećerne bolesti (51). Visoki adiponektin je jači zaštitni čimbenik nego manji opseg struka ili niže razine glukoze i inzulina, a ta zaštitna uloga prepoznata je u raznolikim populacijama, od Pima Indijanaca do Japanaca (30). Niske razine adiponektina pronađene su i u bolesnika s hipertenzijom. Višestruka regresijska analiza prikazala je sniženi adiponektin kao neovisni rizični čimbenik za hipertenziju u studiji 758 hipertenzivnih i normotenzivnih ljudi (52). Adiponektin pozitivno korelira s HDL-kolesterolom, a negativno s trigliceridima, apolipoproteinom B-100 i malim gustim česticama LDL-kolesterola, a ta veza pokazala se neovisna o ITM i inzulinskoj osjetljivosti (53). Mnogobrojni su radovi pokušavali dokazati da je adiponektin ključna molekula ne samo u debljini već i u pretpostavljenome metaboličkom sindromu. Primjerice, u studiji na gotovo 700 japanskih odraslih osoba, broj sastavnica metaboličkog sindroma rastao je uz pad razine adiponektina (30, 54). Među pronađenim tzv. „pogrešnim“ (engl. *missense*) mutacijama adiponektina, mutaciju 1164T prati jaka hipoadiponektinemija. Svi su takvi bolesnici imali oštećenu toleranciju glukoze ili šećernu bolest, a velika većina i hipertenziju te hiperlipidemiju. Ti rezultati upućivali su da je genetička hipoadiponektinemija vjerojatno dio genetičke podloge metaboličkog sindroma (55). Upravo razmatrajući rizične čimbenike metaboličkog sindroma otkrivena je moguća prednost HMW adiponektina, jer je osjetljivost tog parametra kao njegova prediktora dosegla 80% (56). Adiponektin je koristan biljeg već i ranih aterosklerotskih promjena. Debljina intime-medije karotidnih arterija obrnuto je povezana s adiponektinom

(57), a HMW adiponektin je bio neovisni prediktor endotelne disfunkcije procijenjene protokom posredovanom vazodilatacijom (engl. *Flow-Mediated Dilatation* - FMD) (58). U tom je kontekstu prepoznata važna veza niže razine adiponektina i kardiovaskularnih bolesti. U bolesnika s ishemičkom bolešću srca pronađene su niže razine adiponektina. Primjerice, presječna studija je dokazala da je rizik kardiovaskularnih bolesti bio dva puta viši u najnižem kvartilu razine adiponektina u odnosu na najviši nakon usklađivanja za ostale metaboličke rizične čimbenike (59), a prospektivna studija pokazala je da muškarci s visokim adiponektinom imaju niži rizik infarkta miokarda (60).

Mnogobrojna istraživanja potvrđuju izravno kliničko značenje adiponektina u bolestima povezanim s debljinom i aterogeneom. Adiponektin se prema tome nudi kao dijagnostički i prognostički biljeg, ali i kao potencijalni terapijski izazov. Izravna primjena adiponektina uspješno je provedena samo u glodavaca (61), ali postoje znatne farmakološke mogućnosti poticanja lučenja adiponektina. Učinci glitazona, agonista PPAR- γ , očituju se izravnim djelovanjem na porast razine adiponektina, ali i neizravno snižavanjem razina upalnih citokina (28). Fibrati također preko PPAR- α povisuju razinu adiponektina, a određeni učinak imaju i blokatori angiotenzinskih receptora, inhibitori konvertaze angiotenzina te omega-3 masne kiseline (62, 63).

REZISTIN

Nakon otkrića rezistina pretpostavljeno je da taj polipeptid iz masnog tkiva posreduje inzulinsku rezistenciju, ali ubrzo je ustanovljeno da je tako samo u glodavaca (64). U ljudi je njegova uloga različita, a donekle i kontroverzna. To proizlazi već iz same činjenice da ga u glodavaca luče adipociti, a u ljudi makrofazi u masnom tkivu i periferni monociti (65). Pronađeno je, ipak, da vrijednosti koreliraju s proaterogenim upalnim biljezima, metaboličkim sindromom, kardiovaskularnim rizikom i lošom prognozom u koronarnoj bolesti. U pokusima se rezistin očitovao kao mogući kritični medijator inzulinske rezistencije u sepsi i drugim upalnim uvjetima. Ključna se čini veza rezistina s upalom što je i razumljivo, jer ga luče mononuklearne upalne stanice (66).

VISFATIN

Visfatin je također proizvod masnih, ali i mnogobrojnih drugih stanica. To je zapravo naziv izvanstaničnog oblika multifunkcionalnog pro-

teina NAMPT (nikotinamid fosforibozilska transferaza) koji djeluje kao hormon i citokin (29). Iako su neke studije tvrdile da je razina visfatina u serumu povezana s ITM te drugim antropometrijskim i metaboličkim obilježjima, te rezultate druga istraživanja nisu uspjela potvrditi. Preostalo je još mnoštvo nepoznanica o visfatinu, ali mnogobrojni su podaci o važnosti NAMPT-a kao unutarstaničnog enzima koji katalizira biosintezu nikotinamid adenin dinukleotida (NAD). Zanimljivo je izdvojiti važnu ulogu NAD u glukozom potaknutom lučenju inzulina i to aktivacijom sirtuina-1. S obzirom na slabljenje biosinteze NAD u starijoj dobi, čini se da je to ujedno i poveznica starenja i iscrpljivanja funkcije β -stanica (26).

RETINOL VEZUJUĆI PROTEIN 4

Retinol vezujući protein 4 (engl. *Retinol Binding Protein 4* - RBP4) otkriven je kao još jedan proizvod masnih stanica, ali sintetizira se i u jetri. U miševa s nedostatkom GLUT4 prijenosnika glukoze izražaj RBP4 bio je povišen, a uz primjenu glitazona je normaliziran. Prema nekim studijama pronađene su povišene cirkulirajuće razine RBP4 u debelih osoba s inzulinskom rezistencijom (67). RBP4 je također korelirao s trigliceridima, sistoličkim krvnim tlakom, ITM i drugim sastavnicama metaboličkog sindroma (68). Međutim, vrijednost RBP4 kao biljega inzulinske rezistencije osporilo je longitudinalno trogodišnje praćenje debelih osoba koje su razvile inzulinsku rezistenciju, a nisu pronađene promjene u RBP4, pa su pretpostavke o ulozi RBP4 još upitne (69).

INTERLEUKIN-6

IL-6 se priključuje skupini adipocitokina jer je procijenjeno da masno tkivo proizvodi oko 30% ukupnoga cirkulirajućeg IL-6. Visceralno masno tkivo proizvodi dva do tri puta više IL-6 od potkožnoga (70). IL-6 u masnom tkivu luče i adipociti i makrofazi vjerojatno u jednakom omjeru (71). Povišene razine IL-6 odgovorne su za povećanje proteina akutne faze poput CRP u debelih osoba. Cirkulirajući IL-6 korelira s postotkom tjelesne masti i inzulinskom rezistencijom, a neovisan je prediktor razvitka tipa 2 šećerne bolesti. Smanjenje tjelesne težine utječe na pad IL-6 i u masnom tkivu i u serumu (72, 73). Povišenje IL-6 potiče inzulinsku rezistenciju kroz cijeli niz mehanizama poput interferiranja s prijenosom inzulinskog signala, poticanja glukoneogeneze u jetri, povećanja cirkulirajućih slobodnih masnih

kiselina, a djelomice i sniženjem razine adiponektina. Premda je krajnji poticaj za lučenje IL-6 u debljini još nepoznat, zna se da je TNF α snažan aktivator transkripcije gena za IL-6 u adipocitima (73, 74).

ČIMBENIK NEKROZE TUMORA α

Godinama je TNF α kao multifunkcionalni citokin bio smatran čimbenikom koji inducira kaheksiju, a i ime mu vuče podrijetlo iz te pretpostavke. Paradoksalno, međutim: godine 1993. u debelih miševa sa šećernom bolesti pokazano je lučenje TNF α u cirkulaciju s podrijetlom iz masnog tkiva (75). To je bio ujedno i prvi dokaz endokrine funkcije masnog tkiva. Novija istraživanja pokazala su da su upravo makrofazi u masnom tkivu glavni izvor tog TNF α (71, 76). Cirkulirajuće razine TNF α u debelih osoba nisu povišene kao u kataboličkim bolestima. Pojačana je ponajprije ekspresija TNF α u masnom tkivu u debljini kao odraz njegova parakrinog i autokrinog djelovanja. Ipak, novijim, osjetljivijim metodama pokazano je da i razine TNF α u cirkulaciji koreliraju s ITM te imaju sustavne, endokrine učinke (77). Od početnih se eksperimentalnih radova TNF α nametnuo kao prvi citokin koji uzrokuje inzulinsku rezistenciju u debljini. Miš s genetičkim nedostatkom TNF α zaštićen je od razvoja inzulinske rezistencije potaknute debljinom (78). Mnogobrojni su patogenetski mehanizmi koji razjašnjavaju podrijetlo inzulinske rezistencije u tom kontekstu. TNF α se primjerice suprotstavlja transkripcijskim faktorima u masnom tkivu koji utječu na inzulinsku osjetljivost kao što je PPAR- γ i pojačajni vezni protein (CCAAT) (79). Značajan je utjecaj TNF α i na prijenos inzulinskog signala jer inhibira inzulinom potaknutu tirozinsku fosforilaciju proteina inzulinskog receptora te IRS-a (77). Takvo djelovanje TNF α u masnom tkivu izaziva ponajprije lokalnu inzulinsku rezistenciju, a ostali indirektni učinci - kao što je inhibicija lipogeneze i poticanje lipolize u adipocitima te povećano otpuštanje slobodnih masnih kiselina - nepovoljno djeluju i na sustavnu inzulinsku osjetljivost (80). Na sličan način TNF α parakrinom supresijom sekrecije adiponektina zbog inhibicije PPAR γ mijenja i endokrini utjecaj masnog tkiva na inzulinsku osjetljivost pa su cirkulirajuće razine adiponektina u obrnutoj korelaciji s razinama TNF α (77, 81).

TNF α je široko rasprostranjen citokin s mnogim ulogama u upali, aterosklerozi, ali i u ovoj svojoj ograničenoj, pretežno autokrinom i parakrinom adipocitokinskoj ulozi ima ključni doprinos u razvoju metaboličkih komplikacija debljine. Današnje mogućnosti liječenja anti-TNF α protutijelima još

uvijek nisu pokazale dosljedan učinak (80,82), ali neki rezultati njihove primjene u bolesnika s reumatoidnim artritisom, ipak, upućuju da mogu barem djelomice smanjiti kardiovaskularni rizik (83).

INHIBITOR AKTIVATORA PLAZMINOGENA-1

Inhibitor aktivatora plazminogena-1 (engl. *Plasminogen Activator Inhibitor-1* - PAI-1) sintetizira se poglavito u vaskularnim tkivima, jetri, ali i u masnom tkivu. PAI-1 mRNA ustanovljena je i u visceralnom i u supkutanom masnom tkivu, ali bolje korelira s visceralnom debljinom. Među čimbenicima koji potiču porast PAI-1 u debljini mogu se izdvojiti TNF α i trombospondin (26). PAI-1 je glavni inhibitor endogenog fibrinolitičkog sustava pa njegove povećane koncentracije potiču tromboemboličke komplikacije. Razine PAI-1 u cirkulaciji povišene su u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, a pad PAI-1 korelira s gubitkom težine, padom serumskih triglicerida i poboljšanjem inzulinske osjetljivosti (82, 84).

MONOCITNI KEMOPRIVLAČNI ČIMBENIK-1

MCP-1, odnosno CCL2, pripada skupini kemokina, a luče ga endotelne stanice, masno tkivo te stanice glatkih i poprečnoprugastih mišića. Prepoznat je po središnjoj ulozi u prikupljanju monocita na mjestu aterosklerotske lezije, a sudjeluje i u prikupljanju makrofaga u masnom tkivu te tako doprinosi razvoju kronične upale u debljini (85). Ekspresija MCP-1 viša je u visceralnom masnom tkivu i povezana je s količinom makrofaga u masnom tkivu (86). Sposobnost MCP-1 za induciranje inzulinske rezistencije pokazana je u eksperimentima *in vitro*, ali i na životinjskim modelima (87, 88). Potvrda kako nije riječ samo o parakrinom učinku u masnom tkivu već i jasnom endokrinom djelovanju, dobivena je iz rezultata o jakom razvoju inzulinske rezistencije u skeletnim mišićima pod utjecajem MCP-1 (89). Klinički podaci u značajnoj mjeri potvrđuju ulogu MCP-1 u inzulinskoj rezistenciji. MCP-1 dostiže više koncentracije u serumu debelih i dijabetičkih bolesnika, a vježbanje, smanjenje težine i liječenje glitazonima, snižavaju inzulinsku rezistenciju i MCP-1 (8,90,91). Pacijenti koji gube težinu nakon barijatrijskih operacija također pokazuju niže razine MCP-1 u serumu (92). Rezultati studija, ipak, nisu u potpunosti jednoznačni. U istraživanju na više od 700 osoba serumske razine MCP-1 nisu ko-

relirale s tipom 2 šećerne bolesti, a doprinosi mase masnog tkiva tim vrijednostima pokazao se slabim (93). MCP-1 nedvojbeno ima iznimnu ulogu u razvoju ateroskleroze i komplikacija debljine, ali s obzirom na znatno preklapanje u međusobnoj interakciji različitih kemokina i njihovih receptora, zasigurno nije i jedini (94). Klinička primjena tih spoznaja, međutim, morat će pričekati još precizniju raščlambu jer se čini zasada da se lokalna patogenetska uloga MCP-1 ne odražava u potpunosti na povišenje sustavne razine MCP-1 (93).

ZAKLJUČAK

Otkriće adipocitokina donijelo je prekretnicu u promišljanju metaboličkih poremećaja. Masno tkivo dobiva aktivnu metaboličku ulogu, a adipocitokini se ističu kao njezini ključni posrednici. Spoznaje o promjenama u spektru lučenja adipocitokina u debljini potaknule su pretpostavku o razvoju disfunkcionalnoga masnog tkiva. Suvremena istraživanja upućuju da je riječ o glavnom poticatelju kronične upale i inzulinske rezistencije te temeljnoj poveznici debljine i ateroskleroze (26). U okruženju pandemije debljine daljnje će razotkrivanje uloge disfunkcionalnoga masnog tkiva omogućiti uspješnije prepoznavanje osoba s povišenim kardiovaskularnim rizikom te pružiti nove smjernice u liječenju metaboličke neravnoteže.

L I T E R A T U R A

1. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-19.
2. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 525-46.
3. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 327-32.
4. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006; 444: 847-53.
5. Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 716-24.
6. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
7. Friedman JM. Modern science versus the stigma of obesity. *Nat Med* 2004; 10: 563-9.

8. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J i sur. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002; 51: 1005-15.
9. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM i sur. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002; 110: 1093-1103.
10. Hofbauer KG. Molecular pathways to obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 Suppl 2: 18-27.
11. Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron* 2002; 36: 199-211.
12. Woods SC, Benoit SC, Clegg DJ, Seeley RJ. Clinical endocrinology and metabolism. Regulation of energy homeostasis by peripheral signals. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 497-515.
13. Enriori PJ, Evans AE, Sinnayah P, Cowley MA. Leptin resistance and obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14 Suppl 5: 254-8.
14. DelParigi A, Chen K, Salbe AD i sur. Successful dieters have increased neural activity in cortical areas involved in the control of behavior. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 440-8.
15. Bray GA, Champagne CM. Beyond energy balance: there is more to obesity than kilocalories. *J Am Diet Assoc* 2005; 105(5 Suppl 1): 17-23.
16. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000; 404: 632-34.
17. Chan JL, Mantzoros CS. Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa. *Lancet* 2005; 366: 74-85.
18. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-83.
19. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 371-9.
20. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897-901.
21. Otero M, Lago R, Gomez R i sur. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1198-1201.
22. Beltowski J, Wojcicka G, Jamroz A. Leptin decreases plasma paraoxonase 1 (PON1) activity and induces oxidative stress: the possible novel mechanism for proatherogenic effect of chronic hyperleptinemia. *Atherosclerosis* 2003; 170: 21-9.
23. Ciccone M, Vettor R, Pannacciulli N i sur. Plasma leptin is independently associated with the intima-media thickness of the common carotid artery. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 805-10.
24. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F i sur. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. *Am J Cardiol* 2007; 100: 234-39.
25. Szanto I, Kahn CR. Selective interaction between leptin and insulin signaling pathways in a hepatic cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 2355-60.
26. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 314: 1-16.
27. Bluher S, Mantzoros CS. Leptin in humans: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 991-7.
28. Giannessi D, Maltinti M, Del Ry S. Adiponectin circulating levels: a new emerging biomarker of cardiovascular risk. *Pharmacol Res* 2007; 56: 459-67.
29. Kiess W, Petzold S, Topfer M i sur. Adipocytes and adipose tissue. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 135-53.
30. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005; 257:167-75.
31. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001; 108: 1875-81.
32. Wu X, Motoshima H, Mahadev K, Stalker TJ, Scialia R, Goldstein BJ. Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes. *Diabetes* 2003; 52: 1355-63.
33. Wang C, Mao X, Wang L i sur. Adiponectin sensitizes insulin signaling by reducing p70 S6 kinase-mediated serine phosphorylation of IRS-1. *J Biol Chem* 2007; 282: 7991-6.
34. Maeda N, Shimomura I, Kishida K i sur. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002; 8: 731-7.
35. Yokota T, Oritani K, Takahashi I i sur. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96: 1723-32.
36. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M i sur. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301: 1045-50.
37. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316: 924-9.

38. Ouchi N, Kihara S, Arita Y i sur. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-6.
39. Ouchi N, Kihara S, Arita Y i sur. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103: 1057-63.
40. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 45021-6.
41. Arita Y, Kihara S, Ouchi N i sur. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002; 105: 2893-8.
42. Kumada M, Kihara S, Ouchi N i sur. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004; 109: 2046-9.
43. Arita Y, Kihara S, Ouchi N i sur. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83.
44. Kopp HP, Krzyzanowska K, Mohlig M, Spranger J, Pfeiffer AF, Schernthaner G. Effects of marked weight loss on plasma levels of adiponectin, markers of chronic subclinical inflammation and insulin resistance in morbidly obese women. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 766-71.
45. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T i sur. PPAR-gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094-9.
46. Kwon K, Jung SH, Choi C, Park SH. Reciprocal association between visceral obesity and adiponectin: in healthy premenopausal women. *Int J Cardiol* 2005; 101: 385-90.
47. Lihn AS, Bruun JM, He G, Pedersen SB, Jensen PF, Richelsen B. Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 219: 9-15.
48. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000; 108: 143-52.
49. Harsch IA, Bergmann T, Koebnick C i sur. Adiponectin, resistin and subclinical inflammation--the metabolic burden in Launois Bensaude Syndrome, a rare form of obesity. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 1: 65-76.
50. Hotta K, Funahashi T, Arita Y i sur. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-9.
51. Snijder MB, Heine RJ, Seidell JC i sur. Associations of adiponectin levels with incident impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in older men and women: the hoorn study. *Diabetes Care* 2006; 29: 2498-2503.
52. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K i sur. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 1318-23.
53. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2764-9.
54. Ryo M, Nakamura T, Kihara S i sur. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68: 975-81.
55. Ohashi K, Ouchi N, Kihara S i sur. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1195-1200.
56. Hara K, Matsushita Y, Horikoshi M i sur. A proposal for the cutoff point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population. *Diabetes Care* 2006; 29: 1123-4.
57. Lo J, Dolan SE, Kanter JR i sur. Effects of obesity, body composition, and adiponectin on carotid intima-media thickness in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1677-82.
58. Torigoe M, Matsui H, Ogawa Y i sur. Impact of the high-molecular-weight form of adiponectin on endothelial function in healthy young men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 276-81.
59. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S i sur. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85-9.
60. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291: 1730-7.
61. Satoh H, Nguyen MT, Trujillo M i sur. Adenovirus-mediated adiponectin expression augments skeletal muscle insulin sensitivity in male Wistar rats. *Diabetes* 2005; 54: 1304-13.
62. Swarbrick MM, Havel PJ. Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans. *Metab Syndr Relat Disord* 2008; 6: 87-102.
63. Itoh M, Suganami T, Satoh N i sur. Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1918-25.
64. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S i sur. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
65. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ i sur. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 472-6.
66. Lehrke M, Lazar MA. Inflamed about obesity. *Nat Med* 2004; 10: 126-7.
67. Yang Q, Graham TE, Mody N i sur. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436:356-62.

68. Graham TE, Yang Q, Bluher M i sur. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 2006; 354:2552-63.
69. Lewis JG, Shand BI, Frampton CM, Elder PA, Scott RS. Plasma retinol-binding protein is not a marker of insulin resistance in overweight subjects: A three year longitudinal study. *Clinical Biochemistry* 2008; 41: 1034-8.
70. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 847-50.
71. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273-82.
72. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327-34.
73. Zou C, Shao J. Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance. *J Nutr Biochem* 2008; 19: 277-86.
74. Krook A. IL-6 and metabolism-new evidence and new questions. *Diabetologia* 2008; 51: 1097-9.
75. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.
76. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm* 2006; 74: 443-77.
77. Cawthorn WP, Sethi JK. TNF- α and adipocyte biology. *FEBS Lett* 2008; 582: 117-31.
78. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997; 389: 610-14.
79. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell* 2001; 104: 517-29.
80. Ryden M, Arner P. Tumour necrosis factor- α in human adipose tissue -- from signalling mechanisms to clinical implications. *J Intern Med* 2007; 262: 431-8.
81. Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression. *Diabetes* 2003; 52: 1779-85.
82. Klein J, Perwitz N, Kraus D, Fasshauer M. Adipose tissue as source and target for novel therapies. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 26-32.
83. Avouac J, Allanore Y. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: effects of anti-TNF drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 1121-8.
84. Matsuzawa Y. White adipose tissue and cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 637-47.
85. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11 Suppl 1): 64-73.
86. Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2282-9.
87. Kanda H, Tateya S, Tamori Y i sur. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest* 2006; 116: 1494-1505.
88. Sell H, Eckel J. Monocyte chemotactic protein-1 and its role in insulin resistance. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 258-62.
89. Kamei N, Tobe K, Suzuki R i sur. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J Biol Chem* 2006; 281: 26602-14.
90. Christiansen T, Richelsen B, Bruun JM. Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 146-50.
91. Mohanty P, Aljada A, Ghanim H i sur. Evidence for a potent antiinflammatory effect of rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2728-35.
92. Scherthaner GH, Kopp HP, Kriwanek S i sur. Effect of massive weight loss induced by bariatric surgery on serum levels of interleukin-18 and monocyte-chemoattractant-protein-1 in morbid obesity. *Obes Surg* 2006; 16: 709-15.
93. Herder C, Muller-Scholze S, Rating P i sur. Systemic monocyte chemoattractant protein-1 concentrations are independent of type 2 diabetes or parameters of obesity: results from the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Survey S4 (KORA S4). *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 311-17.
94. Inouye KE, Shi H, Howard JK i sur. Absence of CC chemokine ligand 2 does not limit obesity-associated infiltration of macrophages into adipose tissue. *Diabetes* 2007; 56: 2242-50.

S U M M A R Y

ADIPOCYTOKINES AS MEDIATORS OF METABOLIC ROLE OF ADIPOSE TISSUE

V. PANDŽIĆ JAKŠIĆ

Department of Endocrinology, Dubrava University Hospital, Zagreb, Croatia

The discovery of adipocytokines, products of adipose tissue, has been a turning point in the understanding of metabolic disorders. Historically considered as a passive depot of energy, adipose tissue has become an important active participant and adipocytokines crucial mediators of its metabolic role. Among a number of adipose tissue products, leptin and adiponectin are exclusively secreted by adipocytes. Leptin regulates energy homeostasis and interferes with several neuroendocrine and immune functions. Adiponectin is an intriguing adipocytokine with its serum level inversely correlated with fatness. It has been related to enhanced insulin sensitivity, anti-inflammatory and anti-atherogenic actions. Recent investigations have also emphasized the important role of resistin, visfatin, retinol binding protein 4, and of a whole list of cytokines like interleukin-6, tumor necrosis factor α , plasminogen activator inhibitor-1, or a chemokine, monocyte chemoattractant protein-1. The fact that secretory balance of adipose tissue in obesity is shifted towards the proinflammatory spectrum has supported the hypothesis on the development of dysfunctional adipose tissue in these circumstances. It contributes to the state of chronic inflammation and insulin resistance, and it seems to be a fundamental link between obesity and atherosclerosis.

Key words: adipocytokines, obesity, adiponectin, leptin, resistin, visfatin, retinol, binding protein 4, interleukin-6, tumor necrosis factor α , plasminogen activator inhibitor-1, monocyte chemoattractant protein-1

PALIJATIVNA MEDICINA – SPOJ STRUČNE HUMANE SKRBI ZA TERMINALNO OBOLJELE I MEDICINSKE ETIKE

MORANA BRKLJAČIĆ ŽAGROVIĆ

*Katedra za društvene i humanističke znanosti u medicini,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska*

Palijativna medicina nova je grana medicine koja se brine za optimalnu kvalitetu života do smrti i u prvom je redu područje liječničkog interesa. O palijativnoj se skrbi govori kad se misli na aktivnosti interdisciplinarnog palijativnog tima. Riječ je o specifičnoj skrbi za bolesnike, pacijente u terminalnoj fazi života. Palijativna skrb pristup je kojim se bolesnicima, suočenima sa smrtonosnom bolešću i njihovim obiteljima poboljšava kvaliteta života. Započinje kada su iscrpljene klasične metode liječenja ili kada su znaci širenja maligne bolesti dostigli takav stupanj da ih bolesnik teško podnosi. Obuhvaća tri područja: smirivanje simptoma, psihosocijalnu podršku štićenicima i njihovim negovateljima, te etičke probleme vezane za kraj života. Upravo je etika palijativne skrbi od posebnog interesa iz razloga što u središte interesa stavlja aspekte skrbi usmjerene na pacijenta i kritičko donošenje odluka. Odluke u palijativnoj medicini zahtijevaju moralno-pravno-medicinske prosudbe. Istodobno je nužno održavati ravnotežu između kliničkih aspekata njege i autonomnosti pacijenta u smislu njegove želje, uvjerenja i u konačnosti odluke o vlastitom medicinskom tretmanu. Etički aspekti donošenja odluke ne mogu se odvojiti od kliničkih okolnosti pojedinog slučaja isto kao što se u medicinskom donošenju odluka ne može zanemariti četiri etička principa: dobročinstvo, neškodljivost, autonomnost i pravednost.

Ključne riječi: palijativna medicina, palijativna skrb, terminalna faza bolesti, medicinska etika, etički principi

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Morana Brkljačić Žagrović, dr. med.
Katedra za društvene i humanističke znanosti u medicini
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
Braće Branchetta 20
51 000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: morana.brkljacic@medri.hr
GSM: 091 547 85 13

Sukladno *Kodeksu medicinske etike i deontologije* Hrvatske liječničke komore (1) jedno od najvažnijih obilježja medicinskog poziva pomoć je i briga (skrb) za pacijenta, poglavito onog teško bolesnog i umirućeg. Dakako, doprinos i olakšavajuće okolnosti takvog oblika pomoći napredak je kako medicinskih tako i farmaceutskih znanstvenih dostignuća. Do sredine prošloga stoljeća navedene su znanosti bile relativno ograničene u suzbijanju boli i kontroli simptoma. Napredak u ljekovitoj terapiji pedesetih godina 20. stoljeća, u kombinaciji s većim razumijevanjem psihosocijalnih i duhovnih potreba umirućih bolesnika, utrla su put razvitku palijativne medicine.

Pristupajući problematici palijativne medicine koja u posljednjih nekoliko godina u Hrvatskoj počinje dobivati na pozornosti koju je tijekom prošlih

stoljeća nepravedno izgubila, logično je uputiti na neke od niza definicija palijativne medicine, palijativne skrbi i hospicija nastalih u proteklih dvadeset godina.

Godine 1990. pojavom sve veće javne i profesionalne zabrinutosti zbog kontinuiranog manjka kvalitetne kontrole boli, posebno za terminalne pacijente koji boluju od karcinoma, u problematiku palijativne medicine uključila se i Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) (2). Iste godine SZO objavljuje izvješće «*Cancer Pain Relief and Palliative Care*» (Olakšanje boli uzrokovane rakom i palijativna skrb) kojim se predlaže sljedeća definicija palijativne skrbi: Palijativna skrb je pristup kojim se bolesnicima, suočenima sa smrtonosnom bolešću i njihovim obiteljima poboljšava kvaliteta života. Ona započinje kada su iscrpljene klasične metode

liječenja ili kada su znaci širenja maligne bolesti dostigli takav stupanj da ih bolesnik teško podnosi. Obuhvaća tri područja: smirivanje simptoma, psihosocijalnu podršku štićenicima i njihovim njegovateljima te etičke probleme vezane za kraj života (3). Tijekom dvanaestogodišnjeg iskustva 2002. godine SZO nadopunjuje definiciju upućujući na interdisciplinarnost palijativne skrbi u svom djelovanju, pa definicija glasi: Palijativna skrb je pristup, kojim se bolesnicima, suočenima sa smrtonosnom bolešću, i njihovim obiteljima nastoji postići najveća moguća kvaliteta života. Čini to sprječavanjem i olakšavanjem simptoma sredstvima ranog otkrivanja, procjene i liječenja boli, te olakšavanjem ostalih psihičkih, psihosocijalnih i duhovnih problema (4).

Česta je upotreba i izraza palijativna medicina, iako je to širi pojam od palijativne skrbi iz razloga što je riječ o medicinskom liječenju simptoma, psihosocijalnoj podršci bolesnicima i njihovim njegovateljima te rješavanju etičkih problema vezanih uz kraj života. Povijesna definicija hospicija odnosila bi se na konačište uz hodočasničke putove, namijenjeno putnicima, gdje su bolesni, siromašni i umorni od putovanja pronalazili smještaj i primali skrb kao i sinonim za "gostoljubivost". Danas definicija glasi (3): Hospicij je moderna zdravstvena ustanova s nizom sistema pružanja pomoći ljudima na kraju života, a njihovim obiteljima – njegovateljima, čak i nakon smrti, u žalovanju. Skrb koja se provodi u hospicijima naziva se hospicijska skrb.

Udruga za posljednje odluke u palijativnoj skrbi (*Last Acts Task Force on Palliative Care*, 1997), utemeljena preko zaklade Robert Wood Johnson Foundation, definira palijativnu skrb kao - potpuno upravljanje tjelesnim, psihološkim, društvenim, duhovnim i egzistencijalnim potrebama pacijenata. Posebno je prilagođena skrbi onih osoba koje boluju od neizlječivih i uznapredovalih bolesti. Palijativna skrb potvrđuje život i gleda na smrt kao na prirodni proces dubokog osobnog iskustva pojedinca i njegove obitelji.

Međunarodno udruženje za hospicij i palijativnu skrb (*International Association for Hospice and Palliative Care* -IAHPC) dalo je 2004. godine sljedeću definiciju: Hospicij i palijativna skrb predstavljaju aktivnu skrb o pacijentu s progresivnom i neizlječivom bolesti. Ovisno o državi iz koje pacijent dolazi uloga hospicija i skrbi varira u načinu skrbi i djelovanju za terminalno oboljele.

Američka akademija za hospicij i palijativnu medicinu (*American Academy of Hospice and Palliative Medicine* - AAHMP) definirala je hospicij i palijativnu skrb kao dio medicine u kojem je fokus

bolestan pacijent kojem treba pomoći u savladavanju psihičkih i emocionalnih problema uzrokovanih patnjom. Palijativna medicina tretira bol kao vodeći simptom u palijativnoj medicini, uzrokovanu ozbiljnim oboljenjima poput karcinoma, srčanih bolesti, plućnih bolesti, bubrežnih bolesti, Alz-heimerove bolesti, AIDS-a, amiotrofične lateralne skleroze (ALS) i multiple skleroze. Cilj palijativne skrbi/medicine odnosi se na: smanjenje patnje, osiguranje kvalitete preostalog života te pomoć pacijentu i njegovoj obitelji tijekom procesa umiranja te nakon smrti pacijenta, njegovoj obitelji i skrbiateljima, u žalovanju.

Potreba za palijativnom medicinom odnosno sustavnim organiziranjem palijativne skrbi te izgradnjom hospicija svakodnevno raste. Razlog tome je sve duži životni vijek stanovništva, poglavito razvijenih zemalja, a znanstveno-medicinsko-tehnološka dostignuća sve su veća i što je bitnije - uspješnija. Današnja visoko razvijena tehnologija i dosezi farmaceutskih industrija neupitno produžuju proces starenja odnosno odgađaju smrt. Tehnologija (medicinska aparatura, CT, MRI, palijativna radioterapija i „dizajnirani lijekovi“) nužno prati materijalni svijet i omogućava tek djelomičan „uvid“ u osobu, ali pruža tek skroman odgovor te iste osobe na njene fizičke, psihosocijalne i duhovne potrebe (5).

Dame Cicely Saunders, začetnica modernog hospicijskog pokreta koja je radeći s umirućim pacijentima nastojala ukazati, utvrditi i odgovoriti na jedinstvene i individualne potrebe umirućih i njihovih obitelji dok se bore s progresivnim gubitkom, naglašavala je kako je upravo odnos prema umirućoj osobi pokazatelj naše zrelosti kao društva. Navodi: „Gdje god je moguće dužni smo prevenirati bolest. Ako se bolest razvije, moramo je nastojati iskorijeniti ili barem odgoditi njezinu progresiju. Paralelno s tim naporima, svim bolesnicima moramo pružiti optimalnu razinu kontrole boli i drugih simptoma uz psihološku, emocionalnu i duhovnu potporu“ (6).

Promjena iz orijentacije liječenja (kurative) na orijentaciju pružanja skrbi i ugodnosti (palijative), koliko je ona moguća, za terminalno oboljelog pacijenta odmah podrazumijeva ublažavanje bolnih simptoma. Budući da je u trenutku pacijentove bolesti ublažavanje simptoma prioritet u odnosu na uzrok tih simptoma, opravdano je manje razloga za provođenje dijagnostičkih istraživanja i tradicionalnih intervencija koje mogu uzrokovati dodatnu bol, a da su u konačnici beskorisna. Takav pristup stavlja u žarište rješavanje problema boli kao vodećeg u nizu simptoma terminalno oboljelog pacijenta. Upravo usklađeni programi palijativne i suportivne

skrbi koji nudi palijativna/hospicijska skrb reagira na potrebe umirućih pacijenata pribavljajući alternativu agresivnoj, kurativno usmjerenoj skrbi koja se provodi u bolnicama (7).

Plan skrbi usmjeren je isključivo na kvalitetu preostalog života olakšanjem bolnih simptoma i podrškom u žalovanju. Hospicijska skrb ne pravda niti sudjeluje u bilo kojem postupku kojemu je cilj ubrzati (eutanazija) ili produljiti (distanazija) smrt pacijenta. Upravo suprotno, svi aspekti skrbi usmjereni su na stvaranje ugođe, štovanje života i optimizaciju pacijentove kontrole i autonomije. Pacijent i njegova obitelj trebaju biti uključeni u donošenje odluka vezanih uz tretman i skrb o pacijentu na način da im se osigura dovoljno informacija o bolesti, tretmanu, pristupu i mogućnostima kako bi se mogla realizirati informirana suglasnost (engl. *informed consent*), poglavito ako je riječ o znanstvenim istraživanjima (8).

Preporuku Vijeća Europe Rec (2003) Povjerenstva ministara Vijeća Europe državama članicama o organizaciji palijativne skrbi podupiru ovi principi (9):

1. Palijativna skrb je vitalan, integralan dio zdravstvenih službi. Odredbe za njezin razvoj i funkcionalnu integraciju treba uključiti u nacionalne zdravstvene strategije.
2. Svaka osoba koja treba palijativnu skrb mora do nje doći bez nepotrebnog odgađanja, na prikladnom mjestu, u skladu s osobnim potrebama i sklonostima.
3. Palijativna skrb ima zadatak postići i održati najbolju moguću kvalitetu života bolesnika
4. Palijativna skrb usmjerena je na fizičke, psihološke i duhovne sadržaje vezane uz uznapredovalu bolest. Stoga traži koordiniran doprinos vrlo vještog i primjereno opskrbljenog interdisciplinarnog i multiprofesionalnog tima.
5. Ako to bolesnik želi, akutno nastali problemi mogu se uzeti u postupak, ali ako ne želi mogu ostati izvan postupka uz nastavak adekvatne palijativne skrbi.
6. Pristup palijativnoj skrbi treba se zasnivati na potrebama i ne treba biti pod utjecajem tipa bolesti, zemljopisnog smještaja, društveno-gospodarskog statusa ili sličnih čimbenika.
7. Obrazovni programi o palijativnoj skrbi trebaju se uključiti u školovanje svih zdravstvenih profesionalaca kojih se to tiče.
8. Treba poduzeti istraživanja koja bi poboljšala

kvalitetu skrbi. Sve zahvate palijativne skrbi treba što je više moguće potkrijepiti odgovarajućim podacima istraživanja.

9. Palijativna skrb treba dobiti primjeren i pravedan stupanj financiranja.
10. Kao i u svim područjima medicinske skrbi zdravstveni djelatnici uključeni u palijativnu skrb moraju u potpunosti poštovati prava bolesnika, biti u skladu s profesionalnim obvezama i standardima i u tom kontekstu raditi u interesu bolesnika.

ORGANIZACIJSKI OBLICI PALIJATIVNO/HOSPICIJSKE SKRBI

Organizacijski oblici palijativne odnosno hospicijske skrbi razvili su se sukladno potrebama terminalno oboljelih bolesnika odnosno pacijenata (10). Način na koji se pruža skrb upravo u onom obliku kakav bolesnik zahtijeva razvio je sljedeće organizacijske oblike skrbi:

Kućna palijativna skrb koju realiziraju interdisciplinarni palijativni timovi u suradnji s timovima primarne zdravstvene zaštite, najčešći je organizacijski oblik palijativne skrbi. Međutim, ona puno puta nije moguća ili zato jer bolesnik nema u kući osobe koja bi ga mogla njegovati, ili je postojeća osoba premorena ili je pak simptomatologija preteška (11). U tom se slučaju bolesnik mora smjestiti u *hospicij*, gdje ostaje ili prolazno do oporavka, ili ako je u terminalnoj fazi, do smrti.

Dnevni hospicijski boravci služe resocijalizaciji kronično bolesnih i izoliranih uz mogućnost medicinskih kontrola, dobivanja usluga različitog tipa ili realizacije voljenih aktivnosti, uz istodobno oslobađanje njegovatelja od obveza spram bolesnika za jedan dan.

Ambulante/savjetovališta za palijativnu skrb posebno *bol*, primaju ambulantne bolesnike i usko surađuju s dnevnim boravkom i specijalističkim bolnicama.

Službe žalovanja su ambulantne jedinice koje surađuju s prethodno spomenutim, dajući psihosocijalnu podršku obiteljima/njegovateljima još za života štićenika, a posebno nakon njegove smrti, prema potrebi i duže vrijeme (12).

Već gotovo dvadesetak godina u Sjedinjenim Američkim Državama i zapadnoj Europi djeluju interdisciplinarni *hospicijski timovi potpore* u većim bolnicama pa i manji *palijativni odsjeci*, posebno uz

onkološke jedinice (13). Posljednjih nekoliko godina u SAD-u postoji veliki broj programa palijativne skrbi u bolnicama. Sukladno podacima godišnjeg istraživanja iz 2008. godine koje je provela *American Hospital Association* (AHA), u 1.299 bolnica (31%) provode se programi palijativne skrbi, dok su se u posljednje dvije godine 632 bolnice odlučile za provedbu palijativnog programa, čija organizacija interdisciplinarnu podršku palijativne skrbi varira od cjelokupne i potpune do malih konzultacijskih programa za terminalno oboljele pacijente (14).

Organizacijski modeli palijativne skrbi podrazumijevaju (8):

- timove konzilijarnih usluga (obično u bolnici, privatnoj praksi, staračkim domovima i kućnom okruženju), koji se sastoje od liječnika, medicinske sestre i/ili socijalnih radnika, psihologa, duhovnika, dobrovoljaca,
- predanu bolničku jedinicu (akutna i rehabilitacijska bolnica, starački dom) ili u kombinaciji sa samostalnim hospicijem,
- kombinaciju tima za konzilijarne usluge i bolničku jedinicu (bolnica i starački dom),
- kombinaciju hospicijskog programa i programa palijativne skrbi (bolnica, starački dom i određene samostalne hospicijske ustanove),
- bolničku ili privatnu ambulantnu praksu palijativne skrbi ili klinika,
- hospicijsku palijativnu skrb u vlastitom domu,
- hospicijsku konzilijarnu službu u ambulantnim ustanovama.

POPULACIJA BOLESNIKA KOJIMA JE NAMIJENJENA PALIJATIVNA / HOSPICIJSKA SKRB

Riječ je o širokoj populaciji pacijenata različite životne dobi, dijagnoza i prognoza očekivanog životnog vijeka u koju se ubrajaju (9):

- Djeca i punoljetne osobe koje pate od prirodnih bolesti ili stanja koja dovode do ovisnosti o terapijama koje ih održavaju na životu i/ili dugoročne skrbi njihovih skrbnika s ciljem pružanja skrbi za obavljanje svakodnevnih aktivnosti
- Osobe bilo koje dobi koje pate od akutnih, ozbiljnih i za život opasnih bolesti (poput teških ozljeda, leukemije ili moždanog udara) kada je

izliječenje, ako do njega dođe, vrlo dugotrajan i zahtjevan put ispunjen značajnim teškoćama.

- Osobe koje pate od progresivnih kroničnih stanja (maligniteta, kroničnih zatajenja bubrega, bolesti jetre, moždanog udara koji je uzrokovao značajno funkcionalno oštećenje, uznapredovale srčane ili plućne bolesti, krhkosti, neurodegenerativne bolesti i demencije)
- Osobe koje pate od kroničnih i za život ograničavajućih povreda zbog nesreća ili drugih oblika teških ozljeda
- Ozbiljno i terminalno oboljeli pacijenti (poput osoba koje pate od demencije u posljednjoj fazi terminalnog stadija karcinoma, ili teškog invaliditeta zbog zadobivene moždane kapi), koji se vjerojatno neće oporaviti niti stabilizirati te za koje je intenzivna palijativna skrb vodeći fokus i cilj skrbi za vrijeme koje im preostaje.

Imajući za cilj razumijevanje procesa hospitaliziranog umiranja i doprinos u promicanju humanije skrbi, te usavršavanje komunikacije između zdravstvenih djelatnika i bolesnika, razjašnjavanje i koordinaciju preferencije stručnog osoblja, pacijenata, obitelji i /ili skrbnika, i kontrolu boli realiziran je projekt SUPPORT (*The Study to Understand Progresses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments*) koji je uključio 9.000 odraslih ispitanika, koji su hospitalizirani s dijagnozom ozbiljnih kroničnih bolesti. Ispitivanje je rezultiralo zaključcima o nezadovoljstvu ispitanika o tretmanu i tretiranju njihove boli, organizaciji tretmana i nepoštivanju njihovih želja u odluci o tretiranju (15).

Prve ključne pojmove hospicijskih programa definirala je i formulirala Cicely Saunders, utemeljiteljica Hospicija St. Christopher (*St. Christopher's Hospice*) u Engleskoj. Dame Cicely Saunders proučavala je i zaključila da je za opsežnu i kvalitetnu skrb neizostavno uključivanje, savjetovanje i timski rad s ciljem davanja podrške kako pacijentu tako i obitelji. Zaključila je to iz spoznaje da su duhovne i emocionalne boli na rastanku od života puno snažnije od onih tjelesnih.

Nacionalna hospicijska organizacija (*National Hospice Organization*) (NHO), utemeljena 1978., imala je glavnu ulogu u širenju najvažnijih pojmova palijativne medicine provođenjem aktivnosti edukacije i hospicijskim menadžmentom (16). Ti su pojmovi sljedeći (17):

- Opsežna skrb uz kontinuitet pri prijelazu pacijenta iz jedne okoline u drugu

- Pacijent i obitelj kao jedinica skrbi
- Liječnički nadzor
- Interdisciplinarni timski pristup
- Danonoćna dostupnost
- Korištenje dobrovoljaca

ETIČKI ASPEKTI PALIJATIVNE SKRBI/MEDICINE

Medicinska znanost udružena s napretkom tehnologije u mnogome je doprinjela usavršavanju održavanja ljudskog zdravlja, a time neizbježno i produljenju ljudskog života. No, istodobno, tim je činom razvila nove probleme vezane uz problematiku smrti i umiranja. Ne samo da izbjegavamo smrt, već ne dopuštamo ostalima da izaberu smrt na dostojanstven način. Uz tako rastuću primjenu raznih medicinsko-tehnoloških pomagala s ciljem produženja života, medicina je nužno morala razviti, i razvila je, skup novih načela nužnih u rješavanju složenih etičkih problema.

Palijativna medicina dio je medicine neposredno vezan uz pojavu smrti i umiranja; stoga su brojna etička pitanja i dileme vezane uz kraj života pacijenta nešto čime se interdisciplinarni tim palijativne/hospicijske skrbi svakodnevno susreće.

Odnos prema pacijentu, poglavito umirućem, kao i odgovore ili barem smjernice u rješavanju etičke problematike, daju medicinska etika odnosno klinička bioetika. Postoji dinamika odnosa između liječnika palijativne skrbi i interdisciplinarnog tima; zatim dinamika odnosa s pacijentom i pacijentovom obitelji, a oba traže posebne vještine koje ne moraju biti strogo kliničke.

Logička načela za kliničko donošenje odluka uključuju podjednako medicinske i etičke kriterije. Etika kritičke prosudbe u donošenju odluka često se ne može odvojiti od kliničkih okolnosti koje okružuju određeni slučaj jednako kao što se medicinsko donošenje odluka ne može sagledavati neovisno o svojim etičkim implikacijama (18).

U skladu s Hipokratovom tradicionalnom medicinskom mišlju, palijativna se medicina bazira na dobročinstvu. Njezin je cilj učiniti što je moguće bolje za pacijenta, no istodobno, potrebno je naglasiti da u moderno doba, kada je klinička bioetika na sceni, nije važno samo činiti dobro djelo, već treba imati i dozvolu za to djelo, što je naglašeno pojmom autonomije pacijenta u donošenju odluka. Autonomija pacijenta jedan je od najvažnijih etičkih

načela u palijativnoj medicini, a bazira se na pacijentovoj odluci o tretmanu nakon informiranosti o njemu, dakle na informiranoj suglasnosti (engl. *informed consent*). Informiranost bolesnika jedan je od osnovnih stavova u palijativnoj medicini, a u SAD i uvjet za primitak u hospicij. Liječnik je dužan prilagoditi informaciju bolesnikovoj naobrazbi i mogućnosti shvaćanja, te je mora dati ne suviše kasno, kako bi bolesnik mogao na vrijeme završiti svoje poslove i zadovoljiti obveze (19).

Etičke vrijednosti kako u palijativnoj medicini tako i u njezinoj skrbi ostvarene su na temelju četiri osnovna etička principa (načela) (20).

Dobročinstvo i neškodljivost: principi su koji zahtijevaju od osobe koja skrbi za pacijenta obvezu maksimalne dobrobiti i minimalne štete za pacijenta. Možda se, naizgled, čini vrlo jednostavnim zadatkom ispunjenje navedenih načela, međutim, ono što je za jednog pacijenta vrhunac dobrobiti i neškodljivosti, za drugog pacijenta ne treba biti, ili se pak tom pacijentu ne čini ostvareno maksimalno dobročinstvo i minimum škodljivosti za njega. Golema raznolikost kultura, religija, vjerovanja i načina života ukazuju na potrebu onoga koji skrbi za pacijenta da se ne ustručava pitati pacijenta što je za njega najbolje, te na koji način da se to najbolje učini (21). Upravo tim načinom komunikacije osiguravamo, kao skrbnici, maksimum činjenja dobrog tj. nečinjenja škodljivog.

Autonomnost: princip baziran na samosvjesnosti i samoodređenju pacijenta te njegovo pravo na odluku. Koncept čestitosti (integracije) i informirane suglasnosti ključ su svih rasprava o autonomiji pacijenta. Također, moramo kao skrbnici, članovi interdisciplinarnog tima (bilo liječnici, medicinske sestre ili pak neko drugo zdravstveno osoblje) biti spremni i na «informiranu nesuglasnost - odbijanje» kao jedna od mogućnosti pacijentovog odabira i time dokazati svoju etičku zrelost u poštivanju pacijentove autonomnosti odlučivanja (22, 23).

Pravednost: to je princip koji je glavni izlaz u rješavanju svih diskusija čija je srž problema u različitosti. Različitost (nejednakost), osobito mišljenja i stavova, najčešći je problem nevjerovanja pacijenta u odluke, kako medicinskog profesionalca, tako i interdisciplinarnog tima (24).

Treba spomenuti *istinoljubivost i povjerenje* kao izvedene etičke principe čija je uloga upravo u palijativnoj skrbi temelj izgradnje kvalitetnog odnosa između pacijenta i članova interdisciplinarnog tima, a svoje uporište nalazi u govorenju istine, čuvanju tajne i ispunjenju obećanja.

Etika palijativne medicine koja se odnosi na pažnju i usmjerenost prema terminalnim pacijentima određena je u pet načela: načelo istinitosti, načelo terapijske razmjernosti, načelo dvostrukog učinka, načelo prevencije, načelo nenapuštanja i tretman boli.

Načelo istinitosti (25) bazira se na istinitosti kao temelju povjerenja u interpersonalnim odnosima. Reći istinu pacijentu i njegovoj obitelji predstavlja pogodnost za oboje (načelo dobročinstva) jer omogućuje aktivno sudjelovanje pacijenta u procesu donošenja odluka (autonomija). U medicinskoj praksi česte su situacije kada reći istinu nije jednostavna liječnička zadaća, npr. priopćiti lošu vijest kao što je dijagnoza progresivnih i neizlječivih bolesti ili pak prognozu o skoroj i neizbježnoj smrti. Nerijetko se u takvim okolnostima javlja lažno paternalistički stav koji pacijentu prikriva istinu. Tim se činom ulazi u začaran krug nazvan "zavjera šutnje" koja, osim što pacijentu nameće nove oblike patnje, može biti uzrok teške nepravde.

Istodobno, u procesu prenošenja istine, neovisno o njezinoj težini, treba biti oprezan u tome što, kako, kada, koliko i koga treba informirati. Taj čin zahtijeva stručnu promišljenost te psihologiju pomoći pacijentu u bržem shvaćanju i prihvaćanju svoje situacije. Neistina i ispraznost česti su protivnici kvalitetnog odnosa liječnik-pacijent odnosno skrbitelj-pacijent, koji izolira pacijente iza zida riječi ili šutnje te ih sprječava u prihvaćanju terapijske pogodnosti u podjeli strahova, tjeskoba i drugih obuzetosti (26). Nemoguće je provoditi palijativnu medicinu/skrb bez prethodne obveze otvorenosti i poštenja za istinitost činjenica.

Načelo terapijske razmjernosti (27) zasniva se na moralnoj obvezi da se pravedno provedu sve terapijske mjere koje su u odnosu razmjernosti između primjenjivih sredstava i predvidivog rezultata. Postoje elementi o kojima se nužno vodi računa: korisnost ili uzaludnost mjere; alternative čina; rizici i pogodnosti terapije kao i njezina cijena.

Liječnici imaju dvostruku odgovornost: sačuvati život i ublažiti patnju. Bez sumnje ublažavanje patnje na kraju života dobiva svakodnevno sve veću pozornost. Dio je medicinske vještine i odluka o održavanju života kada je ono suštinski uzaludno. Liječnik nije dužan održavati život «pod svaku cijenu». Prioriteti pažnje mijenjaju se kada pacijent očito umire i ne postoji obveza primjene tretmana koji umjesto života jednostavno produžuju život.

Načelo dvostrukog učinka

Kod terminalnih bolesnika često su prisutni jaka bol, otežano disanje, tjeskoba, uznemirenost te mentalna dezorijentiranost. U svrhu kontrole navedenih simptoma potrebna je uporaba raznih farmakoloških sredstava. Uporaba morfija, između ostalog, može uzrokovati respiratornu depresiju, dok neki drugi preparati pak smanjuju stupanj budnosti ili čak lišavaju pacijenta svijesti. Strahuje se da negativni učinci tih medicinskih intervencija mogu implicirati jedan oblik eutanazije. Pred tom se je strepnjom važno podsjetiti na tradicionalno etičko načelo dvostrukog učinka. Ono označava uvjete koje treba poštivati da bi izvršenje nekog čina s dvostrukim učinkom - jedan dobar drugi loš - bilo opravdano (28).

Načelo prevencije

Predviđanje mogućih komplikacija i/ili simptoma koji se s najvećom učestalošću javljaju u razvoju određenog kliničkog stanja, dio je medicinske odgovornosti. Implementiranje mjera potrebnih radi preveniranja takvih komplikacija i shodno tome savjetovanje obitelji o najboljim postupcima koje treba slijediti omogućuje izbjegavanje nepotrebnih patnji pacijenta, a time i njegove obitelji (29).

Načelo nenapuštanja i tretman boli

Načelo nenapuštanja odnosi se na etičku/moralnu obvezu liječnika da ne napusti pacijenta u slučaju njegove (pacijentove) odluke odbijanja terapije ordinirane od njegovog liječnika, čak i kada bi liječnik smatrao da je odbijanje neprikladno. Nalazeći se uz svog pacijenta i uspostavljajući jedan oblik empatičke komunikacije, liječnik će možda postići da pacijent ponovo razmisli o određenim odlukama vezanima uz svoje zdravlje i terapiju (30).

Jedno od najkontraverznijih etičkih pitanja u odnosu na hospicijsku skrb usmjereno je na razlikovanje aktivne eutanazije i dopuštenja da dođe do smrti radi samog tijeka bolesti bez intervencija. U kontekstu hospicijske skrbi, dobro obaviješteni pacijent ili osoba koja donosi odluke u njegovom najboljem interesu, može odbiti tretman i prihvatiti plan skrbi koja je više usmjerena na utjehu, nego na produljenje života (31).

Iskustveno je utvrđeno da su tzv. zahtjevi za smrću, ako se pojave, zapravo prosvjed protiv neodgovarajuće njege i vapaj za većom pažnjom i brižnijom njegovom, boljom kvalitetom života tijekom bolesti i umiranja (32). Saunders naglašava da je zahtjev za eutanazijom u hospiciju ili uz zaštitu hospicijskih timova izuzetan i obično mu prethode

teška iskustva ili psihijatrijska problematika. Klaschik (33) ukazuje na iskustvo po kojem se želja za eutanazijom izražava u ranoj ili srednjoj fazi bolesti. Umirući bolesnici gotovo nikada ne govore o samoubojstvu ili aktivnoj eutanaziji. Eutanazija i od liječnika asistirano samoubojstvo je važan problem za obradu u krugu psihijatrijskih profesionalaca.

Pri donošenju odluka glede postupaka pri kraju života, polazeći od autonomije pacijenta, ukazuje se na mogućnost zloupotrebe pristanka osobito ako se radi o fiktivnom pristanku na osnovi punomoći (engl. "proxy consent") (34).

Točka u kojoj se etika integrira u kliničku praksu možda se i neće uvijek dostići, ali nužno je isplativ cilj kojem današnja medicinska etika treba težiti.

PALIJATIVNA SKRB U HRVATSKOJ

U Hrvatskoj je 2003. godine u Zakon o zdravstvenoj zaštiti, zahvaljujući prof. dr. sc. Anici Jušić, tadašnjoj predsjednici Hrvatskog društva za hospicij/palijativnu skrb te utemeljiteljici hospicijskog pokreta u Hrvatskoj, ušao pojam palijativne skrbi (čl.16, čl.25, čl.69 i čl.71) (35). Kao zdravstvena ustanova na primarnoj razini zdravstvene djelatnosti predviđa se Ustanova za palijativnu skrb, koja se u st. 5. čl.81 opisuje kao „zdravstvena ustanova koja ima palijativni interdisciplinarni tim kućnih posjeta (liječnik, medicinska sestra, fizikalni terapeut, socijalni radnik s posebnom izobrazbom za pristup umirućem), ambulantu za bol i palijativnu skrb te dnevni boravak“. Međutim, u Republici Hrvatskoj niti do danas, 2010. godine, nije osnovana ni jedna ustanova za palijativnu skrb, iako postoje centri za palijativnu skrb u Zagrebu i Rijeci s timovima palijativne skrbi.

Inicijativa za organizaciju palijativne skrbi na teritoriju Republike Hrvatske temelji se i na demografskim podacima koji govore o sve većem udjelu osoba starije životne dobi u općoj populaciji stanovništva Republike Hrvatske (16,7% starijih od 65 godina, što prema parametrima Ujedinjenih Naroda daje Hrvatima epitet «starog naroda»), te sve većem udjelu njezinih samačkih domaćinstava, kao i na podacima koji pokazuju porast oboljelih i umrlih od malignih bolesti te drugih kroničnih bolesti (284,8/100.000) (36).

Uz demografsku opravdanost potrebe, organizaciju palijativne skrbi i izgradnju hospicija potvrđuje i istraživanje pod nazivom „Potreba građana i zdravstvenih djelatnika za organiziranim sustavom pa-

lijativne skrbi te izgradnjom hospicija u Republici Hrvatskoj“ provedenog u sedam njezinih gradova (Dubrovnik, Gospić, Osijek, Rijeka, Split, Šibenik i Zagreb). Iz tog je istraživanja potrebno izdvojiti sljedeće rezultate: u zajedničkom prikazu stavova građana nezdravstvenog profila i zdravstvenih djelatnika suglasno i apsolutno suglasno za organizaciju palijativne skrbi izjasnilo se 90,6% ispitanika, dok se u istom zajedničkom prikazu stavova za izgradnju hospicija suglasilo i apsolutno suglasilo 88% ispitanika. Građani nezdravstvenog profila Republike Hrvatske u ispitanim gradovima izrazili su nezadovoljstvo današnjom skrbi za terminalno oboljele u njihovom gradu (ne obraća se nikakva pažnja 13,4 %, obraća se vrlo malo pažnje 43,3%), dok isti imaju stav da bolnice u njihovim gradovima uopće ne skrbe (16,3%), odnosno vrlo malo skrbe o terminalno oboljelima (35,6%) (37).

ZAKLJUČAK

Neupitno je da se radi o zanemarenom problemu javnog zdravstva u Hrvatskoj. Treba organizirati jedinstvenu kliničku strategiju za sve županije Republike Hrvatske. Navedeno zahtjeva: po jedan županijski savjetodavni tim za palijativnu skrb; definiranje putova integrirane njege (skrbi) za pacijente različitih vrsta bolesti i razina ozbiljnosti; ostvarenje kvalitetne, stručne komunikacije između primarne zdravstvene zaštite (obiteljskog liječnika) i kliničkog liječnika s interdisciplinarnim timom palijativne skrbi, podržano jedinstvenim sustavom evidencije pacijenata kojima je takva skrb potrebna. Ponajprije, treba organizirati educirane interdisciplinarne timove palijativne skrbi koji se sastoje od liječnika, medicinske sestre, terapeuta, socijalnog radnika, psihologa, duhovnika, kliničkog bioetičara te dobrovoljaca. Treba osigurati raspolaganje lijekovima za potrebe terapije boli (opioidi), izgraditi hospicije, te donijeti zakone koji štite kako liječnika tako i pacijenta i njegovu obitelj, odnosno onog tko za pacijenta skrbi (engl. *caregivers*). Također, treba naglasiti da je palijativna medicina jedini odgovor na distanziju (38).

Zdravstveni se sustav svake zemlje, pa tako i Hrvatske, trudi brinuti i unaprijediti zdravlje svojih građana. Međutim, ne smije se zanemariti činjenica o visokom postotku pacijenata koji se javljaju liječniku, bolnici ili zdravstvenim središtima u odmakloj fazi bolesti, kada su pokušaji uspješnog potpunog izlječenja minimalni. Skrb o simptomima (a ne o bolesti – što je osnovni cilj skrbi kurativne medicine) i tretman u toj situaciji, jedini je realan i relevantan pristup, ali vrlo često nije usvojen

prvenstveno zbog nerazvijenosti i dosadašnje marginalizacije palijativne medicine. Stoga je i njezino akademsko priznanje u obliku raspisivanja (sub)specijalizacije iz palijativne medicine neminovno.

U programu Vlade Republike Hrvatske za razdoblje od 2008. do 2011. godine (poglavlje 17.- zdravstvo, bolničko liječenje) stoji stavak: „Palijativnu skrb i hospicij uključiti u zdravstveni sustav (mreža uz referalni centar). Rok: prosinac 2008“. Navedeno, nažalost, nije ostvareno.

Posljednje tri godine Hrvatsko društvo za palijativnu medicinu Hrvatskog liječničkog zbora ulaže silan napor kako bi se realiziralo nekoliko osnovnih zadataka pri implementaciji palijativne medicine u zdravstveni sustav Republike Hrvatske. To su prvenstveno izrada standarda i normativa za djelatnike u palijativnoj skrbi/medicini, izrada preliminarnih nacrti sukladno europskim standardima, prilagodba nacrti i standarda HZZO-u, raspisivanje subspecijalizacije iz palijativne medicine za zdravstvene djelatnike, otvorenje Ustanove/a za palijativnu skrb, a u bolnicama formiranje palijativnih odsjeka.

Realizacijom navedenog Republika Hrvatska osigurala bi svojim građanima pravo na palijativnu skrb kao osnovno ljudsko pravo na zdravstvenu zaštitu. Pravo koje naglašava još Kanadska deklaracija iz 1992. i 2000., Cape Town deklaracija iz 2003., Preporuke ministara Vijeća Europe iz 2003., Europska škola onkologije iz 2004., Barcelonska deklaracija o palijativnoj skrbi iz 2005., Korejska deklaracija iz 2005., Venecijanska deklaracija te izjava pape Benedikta XVI, iz 2007. godine (39).

L I T E R A T U R A

1. World Health Organisation 2010; [1 stranica]. Dostupno na URL: <http://www.who.com> Datum pristupa informaciji: 22.ožujka 2010.
2. Jušić A. Palijativna skrb: poruke teškog bolesnika. Zagreb: Hrvatska udruga prijatelja hospicija, 2003, 2-7.
3. World Health Organisation 2010; [1 stranica]. Dostupno na URL: <http://www.euro.who.int/document/E829333.pdf> Datum pristupa informaciji: 22.ožujka 2010.
4. Hrvatski liječnički zbor. Kodeks medicinske etike i deontologije. Liječničke novine 2002; 2:11.
5. Seely JF, Mount BM. Palliative medicine and modern technology. CMAJ 1999; 161: 1120-1.
6. Clark D. Total pain, disciplinary power and the

body in the work of Cicely Saunders, 1958-1967. Soc Sci Med 1999; 49: 727-36.

7. Kuehn BM. Hospitals Embrace Palliative Care. JAMA 2007; 298: 1263-5.

8. Casarett D, Knebel A, Helmers K. Ethical Challenges of Palliative Care Research. J Pain Symptom Manage 2003; 25: 3-5.

9. Preporuka Rec (2003) 24 Povjerenstva ministara Vijeća Europe državama članicama o organizaciji palijativne skrbi. Zagreb: Hrvatsko društvo za hospicij/palijativnu skrb, HLZ, 2004

10. Edmonds P. Organization of palliative care services. Medicine 2004; 32: 2-3.

11. Jušić A. Palijativna medicina/skrb i bioetika umiranja. Bioetički svesci 2003; 45.

12. Bozeman M. Bereavement. U: Kinzbrunner BM, Weinreb NJ, Policzer JS, ur. 20 Common Problems in End-of-Life Care. United States of America: The McGraw-Hill Companies, Inc, 2002, 283-9.

13. Zalot GN. Planning a regional palliative care services network. J Palliat Care 1989; 5: 42-6.

14. Grant M, Elk R, Ferrel B, Morrison S, Gunten CFC. Current status of palliative care - clinical implementation, education, and research. Cancer J Clin 2009; 59:327-35.

15. Pessini L. Tretman i skrb o kritičnim bolesnicima na kraju života: projekt SUPPORT U: Pessini L, ur. Distanásia: Até quando prolongar a vida? São Paulo: Editora do Centro Universitário São Camilo, Edições Loyola, 2001, 75-80.

16. National Hospice and Palliative Care Organisation (NHPCO). Diversity Toolkit. An Ethical Framework for Opening Doors and Building Bridges. St.Louis: NHPCO, 2005.

17. Mahoney J. Interdisciplinary care planning and Documentation. U: Hospice Operations: Resources for Managing a Hospice Program of Care. National Hospice and Palliative Care Organisation, 2005.

18. Worthington R. Ethics and Palliative Care. A case-based manual. Oxford: Radcliffe Publishing, 2006, 37-46.

19. Brkljačić M. Bioetički, zakonodavni i organizacijski preduvjeti primjene suvremenih trendova u hospicijskom pokretu u zdravstvenom sustavu Republike Hrvatske (disertacija). Rijeka: Medicinski fakultet, 2009, 13.

20. Bozeman M. Ethical Issues. U: Kinzbrunner BM, Weinreb NJ, Policzer JS, ur. 20 Common Problems in End-of-Life Care. Ethical Issues and Controversies Near the End of Life. United States of America: The McGraw-Hill Companies, Inc, 2002, 299-301.

21. Pellegrino E. Emerging Ethical Issues in Palliative Care. JAMA 1998; 279: 1521-2.

22. Pessini L. Etička načela palijativne medicine (in Portugese). U: Pessini L, ur. Distanásia: Até quando prolongar a vida? São Paulo: Editora do Centro Universitário São Camilo, Edições Loyola, 2001, 193.

23. Singer P. About Ethics. U: Practical Ethics. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1999, 1-12.
24. Callahan D. Justice, Biomedical Progress and Palliative Care. International Association for Hospice and Palliative Care 2000; [1 stranica]. Dostupno na URL adresi: <http://www.hospicecare.com/Ethics/Callahan.html>. Datum pristupa adresi 22. ožujka 2010.
25. Browne N. Truth telling in palliative care. EJON 1998; 2: 218-24.
26. Fallowfield LJ, Jenkins VA, Beveridge HA. Truth may hurt but deceit hurts more: communication in palliative care. Palliat Med 2002;16: 297-303.
27. Pessini L. Etička načela palijativne medicine (na portugalskom). U: Pessini L, ur. Distanásia: Até quando prolongar a vida? São Paulo: Editora do Centro Universitário São Camilo, Edições Loyola, 2001, 193.
28. Lelkens J. Pain control in terminally ill patient. U: Correa JDV, Sgreccia E, ur. The dignity of the dying person : proceeding of the Fifth Assembly of the Pontifical Academy for Life. Vaticano: Libreria Editrice Vaticana, 2000, 242 – 251.
29. Pessini L. Načelo prevencije. U: Pessini L, ur. Distanásia: Até quando prolongar a vida? São Paulo: Editora do Centro Universitário São Camilo, Edições Loyola, 2001, 194.
30. Pessini L. Načelo ne napuštanja i tretman boli. U: Pessini L. Distanásia: Até quando prolongar a vida? São Paulo: Editora do Centro Universitário São Camilo, Edições Loyola, 2001, 195.
31. Frković A. Bioetika u kliničkoj praksi. Zagreb: Pergamena, 2006, 205.
32. Jušić A. Osnovne etičke rasprave u hospicijskoj/palijativnoj skrbi 2/2. Dostupno na URL adresi [http://www.plivamed.net/?section=home&cat=t&id=20974&show=1\(14\)](http://www.plivamed.net/?section=home&cat=t&id=20974&show=1(14)) Datum pristupa adresi 22.ožujka 2010.
33. Husebo S, Klaschik E. Palliativmedizin. Praktische Einfuehrung in Schmerztherapie, Ethik und Kommunikation. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1998.
34. Klinkenberg JH, Smit JH, Deeg DJH, Willems DL, Onwuteaka-Philipsen, van der Wal G. Proxy reporting in after-death interviews: the use of proxy respondents in retrospective assessments of chronic disease and symptom burden in the terminal phase of life. Palliat Med 2003; 17: 191-201.
35. Narodne novine. Zakon o zdravstvenoj zaštiti RH broj 121/03.
36. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: registar za rak [1 stranica]. Dostupno na URL adresi <http://www.hzjz.hr/rak/novo.htm> Datum pristupa adresi 20.ožujka 2010.
37. Brkljačić M, Mavrinac M, Sorta-Bilajac I i sur. Increasing older population dictates the need to organise palliative care and establish hospices. Coll Antropol 2009; 33: 473- 80.
38. Frković A, Bošković Z. Palijativna skrb kao odgovor na distanziju. Acta Med Croatica 2007; 61:133-9.
39. Brkljačić M. Bioetički, zakonodavni i organizacijski preduvjeti primjene suvremenih trendova u hospicijskom pokretu u zdravstvenom sustavu Republike Hrvatske (disertacija). Rijeka: Medicinski fakultet, 2009, 216.

S U M M A R Y

PALLIATIVE MEDICINE – LINKAGE OF EXPERT HUMAN CARE FOR THE TERMINALLY ILL AND MEDICAL ETHICS

M. BRKLJAČIĆ ŽAGROVIĆ

Department of Social Sciences and Medical Humanities, School of Medicine, University of Rijeka, Rijeka, Croatia

Palliative medicine is a new branch of medicine dealing with optimal quality of life and death, and is primarily a medical area of interest. Palliative care is a care provided by interdisciplinary palliative team. Let us remember that palliative care is a specific form of medical care for patients in the terminal phase of life. It is an approach to improve the quality of life of patients faced with fatal diseases, and of their families. Palliative care starts when classic methods of treatment have been exhausted, or when the symptoms of a malignant disease reach a level that the patient can hardly endure. It encompasses three areas: alleviating the symptoms, giving psycho-sociological support to patients and their caregivers, and dealing with ethical problems concerning the end of life. Particularly important is the ethics of palliative care, because it is focused on the aspects of care aimed at the patient and critical decision-making. The decisions made in palliative medicine require moral, legal and medical judgments. At the same time, one must strike a balance between clinical aspects of care and the patient's autonomy regarding his wishes, beliefs, and finally decisions about his own medical treatment. Ethical aspects of decision-making cannot be separated from clinical circumstances in the individual case, in the same way as medical decision-making cannot neglect the four (bio)ethical principles: beneficence, non-maleficence, autonomy of the person, and justice.

Key words: palliative medicine, palliative care, terminal phase of disease, medical ethics, ethical principles

PROMJENE AKTIVNOSTI SUSTAVA SIMPATIKUS-SRŽ NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE I SUSTAVA HIPOTALAMUS-HIPOFIZA-NADBUBREŽNA ŽLIJEZDA U LJUDI IZLOŽENIH PSIHOGENIM STRESORIMA I UTJECAJ NA IMUNOREAKTIVNOST

NATAŠA ŠIMIĆ

Odjel za psihologiju, Sveučilište u Zadru, Zadar, Hrvatska

Prikazano je funkcioniranje dvaju sustava u različitim stresnim situacijama. Aktivacija sustava simpatikus-srž nadbubrežne žlijezde praćena je izlučivanjem katekolamina, dok povećana aktivnost sustava hipotalamus-adenohipofiza-kora nadbubrežne žlijezde dovodi do povećanog izlučivanja kortikosteroida, osobito kortizola. Uloga sustava simpatikus-srž nadbubrežne žlijezde izučavala se i u imunosnim promjenama induciranim laboratorijskim stresorima. U realnim, kao i laboratorijskim uvjetima istraživani su i učinci različitih stresora na razinu kortizola, koji je konačni produkt aktivnosti sustava hipotalamus-adenohipofiza-kora nadbubrežne žlijezde. Dodatne (negativne) učinke na funkcioniranje navedenih sustava mogu imati i neke varijable, kao što su povećana konzumacija alkohola, pušenje, te poremećaj spavanja. Nadalje, u radu se raspravlja o nedostacima u metodologijskom smislu i odabiru ispitanika u dosadašnjim istraživanjima. Citiranjem rezultata dosadašnjih istraživanja raspravlja se i o imunosupresivnim učincima kortizola, te o medijacijskim i moderatorskim varijablama u odnosu stresa i imunoreaktivnosti.

Ključne riječi: stres, kortizol, katekolamini, psihoneuroimunologija

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Nataša Šimić
Sveučilište u Zadru
Odjel za psihologiju
Krešimirova obala 2
23000 Zadar, Hrvatska
Tel. 023 200 568
E-pošta: nsimic@unizd.hr

REAKCIJE NA STRES

Različite fiziološke, afektivne, verbalne i bihevioralne reakcije upućuju na stupanj doživljenog stresa. U ispitivanjima stresa, kao fiziološki indikatori njegove veličine, mjere se promjene u funkcioniranju vegetativnog sustava, koje se odražavaju u srčanoj frekvenciji, krvnom tlaku, elektrodermalnim reakcijama, tjelesnoj temperaturi, frekvenciji i amplitudi disanja, te u aktivnosti endokrinog sustava, osobito nadbubrežnih žlijezda.

Izučavanje fizioloških reakcija na stres posljednjih je godina obogaćeno naglim metodologijskim napretkom u smislu preciznijih mjerenja različitih biokemijskih promjena u organizmu. Znan broj istraživača daje prednost navedenim reakcijama na stres zbog nepouzdanosti i/ili slabije valjanosti introspektivnih izvještaja, koji su pod utjecajem socijalnih ograničenja i obrambenih mehanizama ličnosti.

Centralna uloga u reakcijama organizma na stres pripisuje se hipotalamusu, koji djeluje na rad endokrinog sustava preko hipofize, te neuralnim vezama preko simpatikusa. Istraživanja potaknuta Selyeovim pristupom, polaze od pretpostavke da su sustavi simpatikus-srž nadbubrežne žlijezde, te hipotalamus-adenohipofiza-kora nadbubrežne žlijezde uključeni u reakcije na stres.

Promjene aktivnosti sustav simpatikus-srž nadbubrežne žlijezde u ljudi izloženih psihogenim stresorima

Aktivacija sustava simpatikus-srž nadbubrežne žlijezde praćena je izlučivanjem katekolamina u krv. Adrenalin i noradrenalin imaju na pojedine organe gotovo jednake učinke kao i izravno podraživanje simpatikusa. Praktički sav adrenalin izlučuje srž (*medulla*) nadbubrežne žlijezde, dok se noradrenalin izlučuje i kao neurotransmiter na završecima simpatičkih vlakana. Budući da kate-

kolamini djeluju na ciljna tkiva već nakon nekoliko sekundi, njihovo povećano izlučivanje karakterizira prvi val stresne reakcije. Njihovo djelovanje je usmjereno prema organima i tkivima kojima upravlja vegetativni živčani sustav (srce, probavni sustav, krvne žile), pa tako noradrenalin uzrokuje kontrakciju gotovo svih krvnih žila u tijelu, povećanje srčane aktivnosti, te inhibira rad probavnog sustava. Adrenalin pak, ima ponešto izraženije učinke, tj. izaziva kontrakciju krvnih žila, povećanje arterijskog tlaka i srčanog minutnog volumena, te lučenje glukoze iz jetre u krv (1).

Koncentracije tih hormona se određuje u serumu i u 24-satnim uzorcima urina. U krvi se zadržavaju nekoliko minuta, dok se najveći dio metabolizira u produkte koji se izlučuju urinom (2). Iako prikupljanje uzorka urina može istraživačima činiti znatne poteškoće, brojna istraživanja u kojima je stres induciran u laboratorijskim uvjetima uključivala su mjerenja tih hormona. Tako, na primjer, u uvjetima očekivanja elektro-šoka izlučivanje adrenalina bilo je gotovo tri puta veće nego u situaciji relaksacije, tj. čitanja revije neutralnog sadržaja (3). Mjerenja katekolamina za vrijeme mentalne aktivnosti, koja je uključivala rješavanje psihologijskih testova uz izloženost vanjskim distraktorima pokazala su značajan porast samo u izlučivanju adrenalina. Katekolamini su mjereni i pri tjelesnoj aktivnosti, koja je uključivala rad na bicikl-ergometru. Kod manjih opterećenja koja su subjektivno procjenjivana kao lakša, nije došlo do značajnijeg porasta u izlučivanju katekolamina, dok je pri većim opterećenjima došlo do porasta u izlučivanju obih hormona (3). Slične rezultate dobili su još neki autori (4). Njihovo istraživanje uključivalo je i mjerenja urinarnih katekolamina u laboratorijskim i prirodnim uvjetima, u kojima je varirana veličina tjelesnog i mentalnog opterećenja. Dobiveni rezultati pokazali su povećano izlučivanje noradrenalina za vrijeme obavljanja aktivnosti koje su bile povezane s većim tjelesnim naporom, dok je povećano izlučivanje adrenalina bilo evidentno u situacijama koje su uključivale mentalno angažiranje (na primjer, rad na računalu). Budući da većina poslova u realnim radnim uvjetima uključuje i mentalnu i tjelesnu komponentu, autori preporučuju mjerenja oba katekolamina. U radnim situacijama, skupina zaposlenika koji obavljaju repetitivan posao u usporedbi sa skupinom zaposlenom u procesu monitoringa također je imala veće koncentracije urinarnog adrenalina (5). Povećano izlučivanje katekolamina u krvi bilo je evidentno i nakon 15-minutnog izvođenja zadatka mentalne aritmetike, te nakon javnog nastupa. Razine tih hormona bile su najveće neposredno nakon izvođenja zadataka, dok ponovno izlaganje navede-

nim stresorima u laboratorijskim uvjetima nije dovelo do habituacije tog sustava (6). Pokušaji pak, povezivanja povećanog izlučivanja tih hormona sa specifičnim emocionalnim stanjima, adrenalina sa anksioznošću, a noradrenalina sa srdžbom, nisu potvrđeni (3). Tako na primjer, negativna i hostilna ponašanja u toku bračnog konflikta dovela su do povećanog izlučivanja obih katekolamina (2).

Učinci akutnog stresa na imunoreaktivnost

U okviru psihoneuroimunologije (PNI) izučavala se uloga sustava simpatikus-srž nadbubrežne žlijezde u imunskim promjenama induciranim stresom. Taj bi sustav mogao inducirati imunski promjene u stresnim situacijama, budući da vegetativna vlakna inerviraju organe imunološkog sustava, dok limfociti posjeduju beta adrenergične receptore (7,8). U skladu s navedenim, polazilo se od pretpostavke da primjenom laboratorijskih zadataka koji induciraju stres kod ispitanika, dolazi do aktivacije tog sustava, te do kratkoročnih imunskih promjena. U većini provedenih istraživanja (9-12) korišteni su zadaci mentalne aritmetike (odbrojavanje unatrag od zadanog četveroznamenkastog broja), koji su inducirali kratkotrajnu imunsku aktivaciju, tj. povećanje NK aktivnosti (11,12) i T limfocita (10), kao i katekolamina, srčane frekvencije i krvnog tlaka (10). U nekim ispitivanjima (9) stres je bio induciran izvođenjem zadatka mentalne aritmetike i Stroopovog testa. Ispitanici su na osnovi srčane frekvencije, krvnog tlaka i razine izlučenih katekolamina bili podijeljeni u skupinu s visokim i skupinu s niskim reakcijama na stresor. U skupini s visokom aktivacijom simpatičkog sustava, nađene su i veće imunski promjene nakon izlaganja stresorima. U ispitivanju odnosa kardiovaskularnih i imunskih parametara (13) također je uočeno značajno povećanje broja NK stanica, srčane frekvencije i krvnog tlaka pri obavljanju laboratorijskog zadatka, koji se sastojao u rješavanju zadatka, za koji ispitanici nisu znali da ga je nemoguće riješiti. Nađene su također pozitivne povezanosti između promjena ispitivanih varijabli, iz čega slijedi da bi katekolamini mogli imati posredničku ulogu u navedenim promjenama (12,13).

U laboratorijskim se uvjetima ispitivanja kontrolabilnost također pokazala značajnom varijablom u imunskim promjenama induciranim akutnim stresom. Uspoređujući reakcije na zadatke mentalne aritmetike u kontrolabilnoj i nekontrolabilnoj situaciji, nađene su visoke i značajne povezanosti između srčane frekvencije i krvnog tlaka s jedne te aktivnosti NK stanica s druge strane, samo u situaciji izvođenja zadataka u nekontrolabilnim uvjetima

(14). Aktivni stresor koji se sastojao od rješavanja zadataka mentalne aritmetike također je inducirao veće imunosne promjene nego pasivni stresor, koji je uključivao uranjanje ruke u hladnu vodu (engl. *cold pressor task*) (15).

Prikazani rezultati upućuju da promjene u broju i/ili funkciji imunskih stanica nastaju već pet minuta nakon djelovanja akutnog stresora, te da se većina imunosnih parametara vraća na normalnu razinu tijekom jednog sata nakon završetka izlaganja stresoru. Promjene u imunosnom sustavu dobivene nakon izlaganja navedenim stresorima jednake su opisanima nakon injektiranja adrenalina (16). Neka istraživanja uključivala su manipulaciju adrenergičnim blokatorima, koji sprječavaju vezanje hormona stvorenih simpatičkom aktivnošću s imunološkim stanicama. Ako su imunosne promjene posredovane simpatičkim sustavom, ta farmakološka sredstva trebala bi eliminirati reakciju imunosnog sustava. Rezultati jednog takvog istraživanja (17) pokazali su da je zadavanje adrenergičnog blokatora labetalola spriječilo stresom izazvane promjene koje su uključivale porast broja NK stanica i njihove aktivnosti, te smanjenje proliferacije limfocita u odgovoru na mitogen. Akutni stresori pobuđuju adaptacijske reakcije imunosnog sustava, ali nemaju štetne posljedice na zdravlje. Kronični bi pak stresori mogli biti ozbiljna prijetnja psihičkom ili fizičkom zdravlju pojedinca.

Promjene aktivnosti sustava hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda u ljudi izloženih psihogenim stresorima

Sredinom dvadesetog stoljeća opisana je uloga portalnog krvotoka hipofize i pojava neurosekrecije, te je u područje neuroznanosti uveden pojam neurosekrecijski hormon. Neurosekrecijski neuroni hipotalamusa sintetiziraju hormone ili faktore oslobađanja koji inhibiraju lučenje hormona adenohipofize (statini), te one koji potiču njihovo izlučivanje (liberini) (18). Ti hormoni preko infundibuluma dolaze do adenohipofize, čiju aktivnost reguliraju. Aktivacija sustava hipotalamus-adenohipofiza-kora nadbubrežne žlijezde dovodi do povećanog izlučivanja faktora, tj. hormona koji oslobađa kortikotropin (CRH) u predjelu paraventricularnih jezgara hipotalamusa, koji stimulira adenohipofizu na povećano lučenje adenokortikotropnog hormona (ACTH). Taj hormon pak stimulira koru nadbubrežne žlijezde na povećanu produkciju kortikosteroida (mineralokortikoida i glukokortikoida).

Mineralokortikoidi djeluju na elektrolite u izvanstaničnoj tekućini, posebno na natrij i kalij, dok

glukokortikoidi povećavaju koncentraciju glukoze u krvi. Osim toga, djeluju i na metabolizam masti i bjelancevina uzrokujući mobilizaciju aminokiselina i masti, čineći ih tako dostupnima za oslobađanje energije i iskorištavanje za sintezu drugih tvari potrebnih različitim tkivima u organizmu (1). Glukokortikoidi također inhibiraju dugoročni anabolizam, uključujući procese rasta, zarastanja tkiva i funkcije vezane za razmnožavanje (18). Pretpostavljalo se da glukokortikoidi djeluju kao glavni obrambeni mehanizam organizma, te da su nositelji fiziološkog djelovanja koje je potrebno za preživljavanje. Danas se smatra da je najvažnija uloga glukokortikoida uspostavljanje homeostaze nakon poremećaja (19). Iako je njihovo akutno oslobađanje korisno organizmu, pretjerano ili produljeno oslobađanje može dovesti do atrofije hipokampusa, te deficita pamćenja (20).

Najvažniji glukokortikosteroid u majmuna i čovjeka je kortizol (hidrokortizon), koji se još zove i hormon stresa. Mnogobrojna istraživanja uključivala su mjerenja tog glukokortikoida u plazmi ili serumu kao konačnog produkta aktivnosti sustava hipotalamus-adenohipofiza-kora nadbubrežne žlijezde. Kortizol, kao i drugi hormoni iz skupine steroida mogu se mjeriti i u slini (21). Korelacije između njegove razine u dvije tjelesne tekućine iznose od 0,54 do 0,97 (22). Neki autori (23) kao prednosti analiza uzoraka sline navode mogućnosti uzimanja više uzoraka u kraćim vremenskim intervalima. Ispitanici mogu i sami uzimati uzorke u različitim realnim stresnim situacijama, dok je sam postupak uzimanja za njih manje nelagodan od uzimanja uzoraka krvi.

Sekrecija kortizola povećava se nekoliko minuta nakon početka stresa, što je drugi val stresne reakcije. Istraživanja su pokazala da salivarni kortizol dostiže maksimalnu razinu 30-45 minuta nakon injektiranja CRH-a, dok su njegove maksimalne razine u plazmi opažene 5-60 minuta nakon injektiranja 0,01-5 mg/kg CRH-a (22). Jednaki su rezultati opaženi primjenom ACTH stimulacije, koja dovodi do povećane sekrecije tog hormona u slini 60-90 minuta nakon injektiranja (22). Oralna primjena 1 mg sintetskog glukokortikoida, deksametazona, također izaziva supresiju salivarnog kortizola u 24-satnom razdoblju (22).

Akutni laboratorijski stresori ne uključuju izraženu emocionalnu komponentu te su metodološki idealni i za istraživanja aktivnosti sustava hipotalamus-adenohipofiza-kora nadbubrežne žlijezde. Dosađajna istraživanja uključivala su ispitivanje učinaka akutnih stresora, čije je trajanje iznosilo 15-ak minuta. Indukcija stresa je izvođena tako da se od

ispitanika zahtijevao javni nastup ili je pak zadavan zadatak mentalne aritmetike. Tridesetak minuta nakon primjene navedenih stresora opažene su maksimalne razine kortizola u plazmi, kao i u slini (6,24). Nakon tog razdoblja dolazi do smanjenja njegove razine na onu koja je prethodila izvođenju zadatka. Ponovno izlaganje navedenim stresorima dovelo je pak do habituacije tog sustava, koja se manifestirala smanjenjem razine kortizola u obje tjelesne tekućine (6). Neka istraživanja (22) uključivala su komparaciju razina salivarnog kortizola nakon izvođenja zadatka mentalne aritmetike u ispitanika različitog spola. Dobiveni rezultati ukazali su na njegovu veću sekreciju u muškaraca. U realnim uvjetima istraživani su i učinci različitih stresora na funkcioniranje sustava hipotalamus-adenohipofiza-kora nadbubrežne žlijezde. Tako je, na primjer, nađeno povećano izlučivanje kortizola u studenata u ispitnom razdoblju (25), kao i u kontrolora leta nakon radne smjene (26). Nadalje, ispitanici koji su izvještavali o doživljavanju većeg broja dnevnih stresora imali su i veću razinu salivarnog kortizola (27). Doživljavanje visokih razina stresa na poslu povezano je i s povišenim jutarnjim razinama tog hormona (28).

Neka istraživanja uključivala su i praćenja cirkadijnog ritma tog hormona. Njegove razine u krvi ili slini najveće su u jutarnjim satima, te niže u kasnim poslijepodnevnim i večernjim satima, dok razdoblje ručka karakterizira mali porast sekrecije (23,29). U jutarnjem razdoblju, u prvih 30 minuta budnosti, razine se povećavaju 70-150% i ostaju povišene najmanje 60 minuta (30). Zdravi ispitanici u usporedbi sa skupinama s kroničnim bolestima (psihijatrijske, kardiovaskularne i autoimune bolesti) imaju niže razine salivarnog kortizola prvih 30 minuta nakon buđenja (30). Iako učinci količine i kvalitete spavanja u toj studiji nisu ispitivani, vrijeme buđenja je utjecalo na njegovo izlučivanje. Ispitanici koji se bude ranije (u prosjeku u 6,49 sati) imaju i više jutarnje razine kortizola u usporedbi s onima koji se bude kasnije (u prosjeku u 9,43 sata) (30). Rezultati još nekih ispitivanja pokazali su da ispitanici koji se ranije bude luče i više kortizola u prvih 45 minuta nakon buđenja (31). Nadalje, komparacije dnevnih razina salivarnog kortizola u skupina traumatiziranih s dijagnosticiranim postraumatskim stresnim poremećajem (PTSP) ili bez njega, te u zdravih koji nisu imali traumatska iskustva, nisu pokazale razlike u razinama tog hormona neposredno nakon buđenja. Međutim, u traumatiziranih pak skupina maksimalne jutarnje razine kortizola opažene su 15-60 minuta kasnije, te su bile najniže kod onih s PTSP-om (32). Budući da traumatska i izrazito stresna stanja karakterizira povišeni prag aktivnosti sustava hipotalamus-adenohipofiza-kora

nadbubrežne žlijezde, niže jutarnje razine kortizola kod PTSP-a mogle bi se interpretirati kao pokušaji kompenzacije, tj. "čuvanje" ili zaštita organizma od prekomjerne dnevne količine kortizola. Da smjenski rad može izazvati poremećaj njegovog cirkadijanog ritma pokazali su rezultati nekih istraživanja (33). Naime, u medicinskih sestara povećana sekrecija kortizola bila je evidentna u noćnom radnom razdoblju.

Neka ispitivanja su uključivala mjerenja kortizola, nakon primjene malih doza sintetskih glukokortikoida. U ne-stresnim stanjima, za očekivati je da će deksametazon u malim dozama suprimirati jutarnje razine kortizola. Izostanak pak supresije u visokom stresu moglo bi se atribuirati prekomjernoj aktivnosti sustava hipotalamus-adenohipofiza-kora nadbubrežne žlijezde, tj. prevelikim izlučivanjem CRH-a. Neki autori (npr., cit. 34) mjerili su jutarnje razine salivarnog kortizola u nastavnika oba spola nakon oralne primjene 0,5 mg deksametazona. U skladu s navedenim, ispitanici koji doživljavaju više razine stresa na poslu, imali su i više razine tog hormona u komparaciji sa skupinom koja je izjavljivala da doživljava niže razine stresa na poslu.

Učinci kroničnog stresa na imunoreaktivnost: sustav hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda kao potencijalni medijator

U okviru psihoneuroimunologije (PNI) ispitivalo se dovodi li kod kroničnog stresa povećana aktivnost sustava hipotalamus-adenohipofiza-kora nadbubrežne žlijezde do imunosupresije. Taj bi sustav mogao modulirati imunosne funkcije budući da imunološke stanice posjeduju glukokortikoidne receptore. Istraživači izvještavaju o većem supresivnom utjecaju kortizola na celularni (T limfociti) nego na humoralni (B limfociti) imunitet (35), te o njegovom reduciranju broja limfocita, slabljenju njihovih reakcija na mitogene, te o supresijskim učincima na aktivnost NK stanica (36). Neka istraživanja imala su za cilj provjeriti posreduje li kod stresnih životnih događaja, kao što su gubitak bračnog partnera i njegovanje bolesnih osoba, kortizol u imunosnim promjenama. Tako, na primjer, nakon gubitka bračnog partnera, smanjenje broja limfocita bilo je značajno povezano s povećanjem razine kortizola (37,38). Navedeni su autori ispitivali i odnos između NK aktivnosti i razine kortizola u plazmi triju skupina žena (39). Jednu su činile žene koje su očekivale smrt svojih muževa oboljelih od karcinoma i hospitaliziranih u vrijeme ispitivanja. Druga skupina bile su žene čiji su muževi umrli od karcinoma, dok su kontrolnu skupinu činile udane žene, čiji su muževi bili zdravi. Udovice su imale

značajno nižu NK aktivnost i povećanu razinu kortizola u usporedbi s kontrolnom skupinom, dok je skupina žena koje su očekivale smrt svojih muževa također imala nižu NK aktivnost, ali se razina kortizola nije značajno razlikovala od razine kontrolne skupine. Rezultati postojećih ispitivanja također su pokazali da je njegovanje člana obitelji s Alzheimerovom demencijom kronični stresor čiji su učinci slabljenje različitih aspekata imunosnog sustava kod njegovatelja u usporedbi s kontrolnom skupinom jednakih sociodemografskih karakteristika, koja nije bila izložena djelovanju toga stresora (40). S druge, pak, strane nisu nađene razlike u krvnom tlaku, razinama kortizola i katekolamina između takvih dviju skupina (41). Međutim, u usporedbi s kontrolnom skupinom, stariji njegovatelji su imali, pored nižeg imunosnog staničnog funkcioniranja i viši salivarni kortizol, koji je bio povezan s anksioznošću i depresivnošću njegovatelja (42).

Iako su imunosupresivni učinci očitiji u slučaju korištenja sintetskih glukokortikoida (43), dosadašnja ispitivanja ne potvrđuju hipotezu o imunosupresijskim učincima kortizola kod kroničnog stresa. Naime, većina dosadašnjih istraživanja su korelacijska, tj. o imunosupresivnim učincima zaključivalo se na osnovi korelacija između razine kortizola u krvi ili slini i ispitivane imunosne varijable. Tek su u nekoliko ispitivanja nađene negativne povezanosti između razine toga hormona i imunosnih parametara (37,44). U dosadašnjim ispitivanjima učinaka kroničnog stresa na imunosni sustav uglavnom su nađene imunosne promjene, dok se razina kortizola nije značajno mijenjala (41,45-48). U nekim su ispitivanjima dobivene značajne promjene kortizola i imuniteta u stresnoj situaciji, ali one nisu bile povezane (26,42). Dosadašnja ispitivanja provedena su na prigodnim uzorcima odraslih osoba, te su uključivala mjerenja jednog ili pak nekoliko imunosnih parametara u perifernoj krvi koja sadrži oko 2% od ukupnih limfocita u organizmu (19).

Međutim, imunosni sustav po svojoj građi je kompleksan, dok su mehanizmi kojima se ostvaruje njegova komunikacija sa središnjim i endokrinim sustavom dvosmjerni. Tako, na primjer, kod nekih imunosnih promjena, kao što je proliferacija limfocita, središnji živčani sustav ima veću ulogu u imunosnim promjenama induciranim stresom, nego sustav hipotalamus-adenohipofiza-kora nadbubrežne žlijezde (49). Citokini koje luče aktivirane imunološke stanice također utječu na aktivaciju toga sustava, odnosno na lučenje glukokortikoida (50). Ne treba zaboraviti da se u stresnim situacijama povećava izlučivanje i drugih hormona od kojih neki utječu i na imunosne procese (51). Očito je da postoji više mehanizama kojima stres može

djelovati na imunosne funkcije. Jedan od njih je svakako i sustav hipotalamus-adenohipofiza-kora nadbubrežne žlijezde. Budući da se PNI istraživanja sve više šire, nova će istraživanja sigurno dati još mnogo novih informacija o povezanosti živčanog, endokrinog i imunosnog sustava, te pružiti jasniju sliku kojim sve mehanizmima stres utječe na funkcioniranje imunosnog sustava. Uz sve već navedeno, svakako treba kazati da je rezultate različitih ispitivanja teško uspoređivati i zbog ispitivanja učinaka različitih stresora, među kojima postoje razlike ne samo u njihovoj prirodi, već i u intenzitetu i trajanju stresora. U metaanalizi Segestrone i Millera koja je uključivala 293 istraživanja na gotovo dvadeset tisuća ispitanika, podatci su analizirani s obzirom na tip i trajanje stresa i njegov utjecaj na tip imunoreakcije (19). Rezultati su pokazali da oblik promjene imunoreaktivnosti ovisi o svojstvima stresora. Akutni laboratorijski stresori pojačavali su neke parametre urođene imunosti koja je bitna za obranu organizma u situacijama „borbe ili bijega“, dok su kratkotrajni prirodni stresori (npr. studentski ispiti) inhibirali specifičnu staničnu imunost, a humoralna je imunost ostala očuvana. Kronični pak stresori povezani su s općom supresijom i celularne i humoralne imunosti (19). Takva istraživanja trebala bi uključivati ispitivanja uloge subjektivnog iskustva, biheviornalnih faktora, te psiholoških mehanizama obrane koji također mogu modulirati imunosno funkcioniranje u uvjetima stresa.

Medijacijske i moderatorske varijable u odnosu stresa i imunoreaktivnosti

Veliki raspon individualnih razlika u reakcijama na stres ukazuje da su fiziološki mehanizmi pod utjecajem različitih moderirajućih varijabli. Tako na primjer, životna dob određuje intenzitet promjena imunoreaktivnosti. Starije osobe imaju reaktivniji sustav hipotalamus-adenohipofiza-nadbubrežne žlijezde, što može imati za posljedicu i narušenije imunosno funkcioniranje u usporedbi s mlađom skupinom (52). Negativne emocije izazvane kroničnim stresom također dovode do povećanog izlučivanja kortizola, te neizravno utječu na imunosno funkcioniranje. Impresivan je broj istraživanja o učincima depresije na imunosne parametre. Tako depresivni imaju povećanu razinu glukokortikoida u krvi (53-55), 50% smanjenje aktivnosti NK stanica (56,57), te povećanu produkciju citokina (58). Meta analiza Herberta i Cohena u koju je bilo uključeno više od 40 istraživanja pokazuje da u usporedbi s kontrolnom skupinom, klinički depresivne osobe imaju značajno snižene brojne imunosne parametre (49, 59).

Nekoliko karakteristika ličnosti također ima posebno važnu ulogu u istraživanjima odnosa stresa i različitih zdravstvenih ishoda (ekstraverzija, neuroticizam, anksioznost, optimizam/pesimizam i hostilnost, i sl.). Crte ličnosti poput hostilnosti, neuroticizma, anksioznosti i pesimizma stabilne su predispozicije prema određenim tipovima emocionalnog reagiranja, tj. određuju prag za pojavu određenih emocionalnih stanja (60). Dok je ekstraverzija povezana s pozitivnim afektom, neuroticizam je u uskoj vezi s negativnim afektima (60). Malo je istraživanja koja su uključivala ispitivanje učinaka osobina ličnosti na endokrinološke i imunostne parametre u različitim stresnim situacijama. Neka postojeća istraživanja pokazala su povezanost između niže ekstraverzije s većom simpatičkom aktivnošću, koja se manifestirala u višim razinama krvnog tlaka, povećanim izlučivanjem katekolamina, te većom aktivnošću NK stanica (61). Međutim, ta je varijabla objašnjavala svega 2% varijance promjena NK stanične aktivnosti, dok nije predviđala promjene u broju različitih vrsta limfocita. Dobiveni rezultati također su pokazali povezanost neuroticizma s povećanim izlučivanjem kortizola (61). Jedan od mehanizama putem kojeg ova crta ličnosti može nepovoljno utjecati na sustav hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde i/ili imunostne funkcije je preko nezdravih oblika ponašanja kao što su pušenje, nedostatak tjelesne aktivnosti, loše prehrabene navike, i sl. (62). Budući da je ta crta ličnosti povezana s češćim i intenzivnijim doživljavanjem negativnih emocionalnih stanja, negativni afekti mogu biti medijator između neuroticizma i posredovanih endokrinoloških i imunostnih promjena. Većina istraživanja usmjerena na ispitivanje uloge ličnosti u različitim reakcijama na stres se temelji na osobini zvanoj negativna afektivnost. Ta tendencija doživljavanja negativnih emocionalnih stanja pokriva širok raspon averzivnih emocionalnih stanja. Međutim, korelacijska istraživanja su potvrdila povezanost te dimenzije s neuroticizmom (60) i povećanim izlučivanjem salivarnog kortizola (63). S druge pak strane crta pozitivnog afekta povezana je s nižim razinama kortizola u žena (63), te s učinkovitijim imunostnim funkcioniranjem (64).

Iako crte ličnosti putem različitih mehanizama mogu utjecati na endokrinološke i imunostne funkcije, u dosadašnjim istraživanjima objašnjavale su svega 1-7% varijance promjena endokrinoloških i imunostnih parametara u stresnim situacijama (61). Kao ublaživač reakcija na stres optimizam je također povezan s boljim zdravstvenim ishodima, te s učinkovitijim imunostnim funkcioniranjem (65). Neka od malobrojnih istraživanja su uključivala ispitivanje razlika u imunostnim reakcijama na akutni (studentski ispiti) i kronični stres (njegovanje bolesne osobe) kod optimista i pesimista (66). Kod pesimista

akutni stres je povezan s lošijim imunostnim statusom. Međutim, navedeno nije bilo evidentno kod optimista. Kada je riječ o kroničnom stresoru njegovateljstva, samo je kod optimista nađeno lošije imunostno funkcioniranje (66).

U uskoj vezi s crtama ličnosti su i načini suočavanja sa stresom, koji su jedna od najčešće istraživanih tema suvremene psihologije. Suočavanje sa stresom je središnja komponenta Lazarusovog modela stresa koji razlikuje dva temeljna oblika suočavanja, suočavanje usmjereno na problem i suočavanje usmjereno na emocije (67). Dok je funkcija suočavanja usmjereno na problem promjena stresne situacije, suočavanje usmjereno na emocije ima za cilj smanjenje emocionalne napetosti. Suočavanje usmjereno na problem determinirano je različitim situacijskim čimbenicima, a suočavanje usmjereno prema emocijama je pod utjecajem osobina ličnosti (59). Iako se neposredne posljedice različitih načina suočavanja u stresnim situacijama na imunostne funkcije mogu relativno lako ispitati, malobrojna istraživanja su uključivala ispitivanja njihovog utjecaja na indikatore stresa (katekolamini, kortizol) i imunostne parametre. Istraživanja pokazuju da je potiskivanje emocionalnog izražavanja negativnih emocija povezano s višim titrom protutijela u serumu u pojedinaca s latentnom infekcijom Epstein-Barrovim virusom (EBV). To ukazuje na smanjenu sposobnost imunostnog sustava da kontrolira EBV u pojedinaca koji pokazuju visoku razinu potiskivanja negativnih emocija (68), što može dovesti do lošijih zdravstvenih ishoda.

Sve više autora naglašava važnost socijalne podrške kao još jednog načina suočavanja sa stresom, koji može imati značajne učinke na funkcioniranje različitih sustava povezanih sa stresom. Međutim, takvih istraživanja nema puno, a postojeća nalaze značajne povezanosti socijalne podrške i socijalne izolacije s izlučivanjem katekolamina i kortizola. Nedostatak socijalne podrške, tj. osamljenost kod studenata, psihijatrijskih bolesnika i pacijenata zaraženih HIV-om, kao i razvedenih žena je povezana s lošijim imunostnim funkcioniranjem (59). S druge pak strane, u zaposlenih su osoba nađeni pozitivni učinci socijalne podrške na imunostni status (69). Jedno od rjeđih ispitivanja koje se odnosilo na socijalno ponašanje za vrijeme igre pokazalo je povećano izlučivanje kortizola u predškolske djece za vrijeme socijalne izoliranosti (70). Veći broj nalaza, kao i rezultata meta analiza pokazuju da je emocionalna podrška najvažniji aspekt socijalne podrške u predikciji imunostne funkcije (59). Međutim, kada je riječ o prediktivnoj važnosti specifičnih dimenzija socijalne podrške u endokrinom i/ili imunostnom funkcioniranju potrebna su dodatna istraživanja.

Metodološke poteškoće u ispitivanjima promjena aktivnosti sustava simpatikus-srž nadbubrežne žlijezde, hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i imunoreaktivnosti u ljudi izloženih psihogenim stresorima

Dodatne (negativne) učinke na funkcioniranje sustava koji se dovode u vezu sa stresom mogu imati i neke varijable, kao što su povećana konzumacija alkohola, pušenje, te poremećaj spavanja. Te varijable mogu dodatno pogoršati funkcioniranje navedenih sustava, a njihove učinke treba kontrolirati, osobito kada se radi o kroničnom stresu. Budući da osobe u stresnim situacijama pribjegavaju povećanom konzumiranju opojnih supstancija, pušenju, te promjenama navika spavanja i hranjenja, istraživači su suočeni s potrebom provjeravanja (putem samoiskaza ispitanika, upitnicima, biokemijskim analizama) jesu li ispitanici konzumirali različita nepovoljna sredstva. Konzumacija alkohola je u nekim ispitivanjima (71) promatrana kao stimulator sustava hipotalamus-adenohipofizakora nadbubrežne žlijezde, a dobiveni rezultati nisu pokazali značajne učinke na razinu kortizola u krvi. Neka pak istraživanja (72) izvještavaju o povećanoj sekreciji kortizola u težih alkoholičara, dok su u nekim drugim ispitivanjima (10,41), ispitanici koji uzimaju više od 10 alkoholnih pića tjedno izostavljeni iz uzorka.

Pušenje također može uzrokovati negativne učinke, pa su zbog toga u nekim ispitivanjima (9) bili eliminirani ispitanici koji puše, naročito kada se radilo o mjerenjima katekolamina u laboratorijskim ispitivanjima učinaka akutnih stresora. Budući da je nikotin poznat kao aktivator sustava hipotalamus-adenohipofizakora nadbubrežnih žlijezda, u nekim pak drugim ispitivanjima (10,41,48) iz uzorka su isključeni ispitanici koji su izjavljivali da puše kutiju ili više cigareta dnevno. Pušenje više od 10 cigareta dnevno povezano je s povišenim razinama salivarnog kortizola (71). Više istraživanja koja citiraju neki autori (73) također su pokazala da visoke koncentracije nikotina induciraju povećanje kako kortizola, tako i katekolamina u plazmi. Akutni učinci nikotina opaženi su i u pušača koji dnevno puše više od 20 cigareta. Naime, dvije popušene cigarete povećavale su sekreciju salivarnog kortizola, dok jedna popušena cigareta nije izazvala takve učinke (73). Za razliku od nepušača, pušači također imaju veće razine tog hormona u pauzama za vrijeme predavanja (73). Da nikotin može stimulirati sustav čiji je konačan produkt taj hormon pokazali su i rezultati istraživanja na nepušačima (74). Naime, intravenske injekcije nikotina u malim dozama, 0,125-0,5 mg, su i u njih dovele do povećanja kortizola u plazmi. Nema dostupnih podataka o komparacijama cirkadiarnog ritma kortizola kod pušača i

nepušača, dok deprivacija spavanja također dovodi do povećanog izlučivanja katekolamina i kortizola (51), kao i poremećaja imunskih funkcija (75,76).

Iako isključivanje ispitanika iz uzorka za sobom povlači nemogućnost generaliziranja dobivenih rezultata, u ispitivanjima učinaka stresa na endokrine i imunosne promjene, neminovno je iz uzorka isključiti ispitanike s kroničnim bolestima, kao i one koji su nedavno operirani. Ako se endokrinološki parametri analiziraju iz uzoraka krvi, treba isključiti i ispitanice koje uzimaju oralne kontraceptive, zbog njihovih učinaka na endokrine funkcije. Stoga s ciljem izbjegavanja metodoloških pogrešaka u takvim ispitivanjima u uzorak treba uzimati ispitanice koje su u istim fazama menstrualnog ciklusa u vrijeme ispitivanja, po mogućnosti u folikularnoj fazi, kada su razine spolnih hormona u organizmu niske. U istraživanju (77) koje je imalo za cilj ispitati kako kratkotrajno povećanje razine estradiola utječe na aktivnost sustava hipotalamus-adenohipofizakora nadbubrežne žlijezde za vrijeme izvođenja laboratorijskih stresora (zadatak mentalne aritmetike, javni govor), zdravi ispitanici muškog spola su primili 0,1 mg estradiola, a 24-48 sati kasnije izlagani su stresorima. Skupina koja je dobila estradiol, u komparaciji s onom koja je dobila placebo, imala je značajno veće razine salivarnog kortizola 10-45 min. nakon izvođenja zadataka.

Na osnovi svega navedenog, može se kazati da će istraživanja u kojima su kontrolirani učinci navedenih varijabli doprinijeli boljem razumijevanju mehanizama kojima stres inducira promjene u funkcioniranju sustava hipotalamus-adenohipofizakora nadbubrežne žlijezde, te u imunosnom sustavu.

ZAKLJUČAK

Pored svega navedenog može se zaključiti da u ovom području nedostaju longitudinalna ispitivanja, u kojima bi se ponovljeno mjerile endokrine (katekolamini i/ili glukokortikoidi) i imunosne reakcije na stres u stresnim situacijama, pogotovo kada se radi o kroničnom stresu. Nedostaju također istraživanja sa složenijim i eksplikativnijim modelima, koja respektiraju djelovanja različitih medijskih varijabli na endokrine i imunosne funkcije, osobito u slučaju kroničnog stresa. Stresna reakcija je složena, te je krajnji završni put dinamičkih djelovanja i interakcija mnogobrojnih varijabli, uključujući biološke, psihološke i socijalne. Stoga bi buduća istraživanja trebala uključiti ispitivanja učinaka osobina ličnosti i drugih varijabli poput

načina suočavanja sa stresom, socijalne podrške, prethodnih iskustava, percepcije same stresne situacije i procjena stupnja ugroženosti, čiju važnost u procesu stresa naglašavaju različiti interakcijski modeli stresa.

L I T E R A T U R A

1. Guyton AC. Fiziologija čovjeka i mehanizmi bolesti. Zagreb: Medicinska naklada, 1995.
2. Kiecolt-Glaser JK, Bane C, Glaser R, Malarkey WB. Love, Marriage, and Divorce: Newlyweds' Stress Hormones Foreshadow Relationship Changes. *J Consult Clin Psychol* 2003; 71: 176-88.
3. Vizek-Vidović V. Stres u radu. Zagreb: Radna zajednica RKSSOH, 1990.
4. Fibiger W, Singer G. Biochemical assessment and differentiation of mental and physical effort. *Work Stress* 1989; 3: 237-47.
5. Hansen AM, Kaergaard A, Andersen JH, Netterstrom B. Associations between repetitive work and endocrinological indicators of stress. *Work Stress* 2003; 17: 264-76.
6. Schommer NC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Dissociation between Reactivity of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis and the Sympathetic-Adrenal-Medullary System to Repeated Psychosocial Stress. *Psychosom Med* 2003; 65: 450-60.
7. Dunn AJ. Psychoneuroimmunology: introduction and general perspectives. U: Leonard B, Miller K, ur. *Stress, the immune system and psychiatry*, 1 izd. New York: John Wiley and Sons Ltd, 1995, 1-16.
8. Caccioppo JT, Kiecolt-Glaser JK, Malarkey WB i sur. Autonomic and Glucocorticoid Associations with the Steady-State Expression of Latent Epstein-Barr Virus. *Horm Behav* 2002; 42: 32-41.
9. Manuck SB, Cohen S, Rabin BS, Muldoon MF, Bachen EA. Individual Differences in Cellular Immune Response to Stress. *Psychol Sci* 1991; 2: 111-15.
10. Sgoutas-Emch SA, Cacioppo JT, Uchino BN i sur. The effects of an acute psychological stressor on cardiovascular, endocrine, and cellular immune response: a prospective study of individuals high and low in heart rate reactivity. *Psychophysiology* 1994; 31: 264-71.
11. Delahanty DL, Douglall AL, Hawken L i sur. Time course of natural killer cell activity and lymphocyte proliferation in response to two acute stressors in health men. *Health Psychol* 1996; 15: 48-55.
12. Kimura K, Isowa T, Ohira H, Murashima S. Temporal variation of acute stress responses in sympathetic nervous and immune systems. *Biol Psychol* 2005; 70: 131-39.
13. Benschop RJ, Rodriguez-Feuerhahn M, Schedlowski M. Catecholamine-induced leukocytosis: early observation, current research and future directions. *Brain Behav Immun* 1996; 10: 77-91.
14. Isowa T, Hideki O, Seikou M. Immune, endocrine and cardiovascular responses to controllable and uncontrollable acute stress. *Biol Psychol* 2006; 71:202-13.
15. Isowa T, Hideki O, Seikou M. Reactivity of immune, endocrine and cardiovascular parameters to active and passive acute stress. *Biol Psychol* 2004; 65: 101-20.
16. Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Psychoneuroimmunology: Psychological Influences on Immune Function and Health. *J Consult Clin Psychol* 2002; 70: 537-47.
17. Bachen EA, Manuck SB, Cohen S i sur. Adrenergic blockade ameliorates cellular immune responses to mental stress in humans. *Psychosom Med* 1995; 57: 366-72.
18. Judaš M, Kostović I. Temelji neuroznanosti. Dostupno na URL adresi <http://hiim.hr/nastava/online/udzbenik>. Datum pristupa informaciji 20. srpnja 2007.
19. Boranić M, ur. *Psihoneuroimunologija povezanost imunostava sa živčanim i endokrinim sustavom*. Zagreb: Školska knjiga, 2008.
20. Lindauer RJ, Olf M, Van Meijel, Carlier I, Berthold G. Cortisol, learning, memory, and attention in relation to smaller hippocampal volume in police officer with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 171-7.
21. Nater UM, Rohleder N, Gaab J i sur. Human salivary alpha-amylase reactivity in a psychosocial stress paradigm. *Int J Psychophysiol* 2005; 55: 333-42.
22. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary Cortisol in Psychoneuroendocrine Research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19: 313-33.
23. Kirschbaum C, Hellhammer, DH. Salivary Cortisol in Psychobiological Research: An Overview. *Neuropsychobiology* 1989; 22: 150-69.
24. Yaxin F, Yiyuan T, Qilin L i sur. Dynamic changes in salivary cortisol and secretory immunoglobulin A response to acute stress. *Stress Health* 2009; 25: 189-94.
25. Evans P, Clow A, Hucklebridge F. Stress and the Immune System. *Psychologist* 1997; 7: 303-7.
26. Zeier H, Brauchli P, Joller-Jemelka HI. Effects of work demands on immunoglobulin A and cortisol in air traffic controllers. *Biol Psychol* 1996; 42: 413-23.
27. Smyth J, Ockenfels MC, Kirschbaum C, Hellhammer DH, Stone AA. Stressors and mood measures on a momentary bases are associated with salivary cortisol secretion. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 353-70.
28. Schmidt-Reinwald A, Pruessner JC, Hellhammer DH i sur. The cortisol response to awakening in relation to different challenge tests and a 12-hour cortisol rhythm. *Life Sci* 1999; 64: 1653-60.

29. Vedhara K, Miles J, Bennett P i sur. An investigation into the relationship between salivary cortisol, stress, anxiety and depression. *Biol Psychol* 2003; 62: 89-96.
30. Kudielka BM, Kirschbaum C. Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 35-47.
31. Federenko I, Wust S, Hellhammer DH, Dechoux R, Kumsta R, Kirschbaum C. Free cortisol awakening responses are influenced by awakening time. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 174-84.
32. Wessa M, Rohleder N, Kirschbaum C, Flor H. Altered cortisol awakening response in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 209-15.
33. Henning J, Kieferdorf P, Moritz C, Huwe S, Netter P. Changes in cortisol secretion during shiftwork: implications for tolerance to shiftwork? *Ergonomics* 1998; 41: 610-21.
34. Pruessner JC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Burnout, Perceived Stress, and Cortisol Responses to Awakening. *Psychosom Med* 1999; 61: 197-204.
35. Weisse CS, Galliven EA, Sternberg WF, Sullivan ER. Does Cortisol Mediate Stress-Induced Immune Changes in Humans? *Psychol Bull* 1998; 111: 475-89.
36. O' Leary, A. Stress, Emotion, and Human Immune Function. *Psychol Bull* 1990; 108: 363-82.
37. Irwin M, Daniels M, Smith TL, Bloom E, Weiner H. Impaired natural killer activity during bereavement. *Brain Behav Immun* 1987; 1: 98-104.
38. Irwin M, Daniels M, Bloom E, Smith TL, Weiner H. Life events, depressive symptoms, and immune function. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 437-41.
39. Irwin M, Daniels M, Risch SC, Bloom E, Herbert W. Plasma cortisol and natural killer cell activity during bereavement. *Biol Psychiatry* 1988; 24: 173-78.
40. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Gravenstein S, Malarkey WB, Sheridan J. Chronic Stress Alter the Immune Response to Influenza Virus Vaccine in Older Adults. *Med Sci* 1996; 93: 3043-7.
41. Malarkey WB, Wu H, Cacioppo JT i sur. Chronic Stress Down-Regulates Growth Hormone Gene Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Older Adults. *Endocrine* 1996; 5: 33-9.
42. Bauer ME, Vedhara K, Perks P, Wilcock GK, Lightman SL, Shanks N. Chronic stress in caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. *J Neuroimmunol* 2000; 103: 84-92.
43. Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous and the immune system. *Lancet* 1995; 345: 99-103.
44. Kiecolt-Glaser JK, Newton T, Cacioppo JT, MacCallum RC, Glaser R, Malarkey, WB. Marital Conflict and Endocrine Function: Are Men Really More Physiologically Affected Than Women? *J Consul Clin Psychol* 1996; 64: 324-32.
45. Glaser R, Rice J, Sheridan J i sur. Stress-Related Immune Suppression: Health Implication. *Brain Behav Immun* 1987; 1: 7-20.
46. Glaser R, Pearl DK, Kiecolt-Glaser JK, Malarkey WB. Plasma Cortisol Levels and Reactivation of Latent Epstein-Barr Virus in Response to Examination Stress. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19: 765-72.
47. Irwin M, Hauger R, Patterson TL i sur. Alzheimer caregiver stress: basal natural killer cell activity, pituitary-adrenal cortical function, and sympathetic tone. *Ann Behav Med* 1997; 19: 83-90.
48. Šimić N. Efekti stresa na imunološki sustav (magistarski rad). Zagreb: Filozofski fakultet; 1999, 68-9.
49. Herbert TB, Cohen S. Stress and Immunity in Humans: A Meta-Analytic Review. *Psychosom Med* 1993; 55: 364-79.
50. Ader R, Cohen N. Psychoneuroimmunology: Conditioning and Stress. *Annu Rev Psychol* 1993; 44: 53-85.
51. Jemmott JB, Locke SE. Psychosocial Factors, Immunologic Mediation, and Human Susceptibility to Infectious Diseases: How Much Do We Know? *Psychol Bull* 1984; 95:78-108.
52. Collaziol D, Luz C, Dornelles F, Cruz IM, Bauer ME. Psychoneuroendocrine correlates of lymphocyte subsets during healthy ageing. *Mech Ageing Dev* 2004; 125: 219-27.
53. Bauer ME, Gauer GJ, Luz C, Silveira RO, Nardi NB, Muhlen CA. Evaluation of Immune Parameters in Depressed Patients. *Life Sci* 1995; 57: 665-74.
54. Altindag O, Altindag A, Asoglu M, Gunes M, Soran N, Devenci Z. Relation of cortisol levels and bone mineral density among premenopausal women with major depression. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 416-20.
55. Malarkey WB, Mills PJ. Endocrinology: the active partner in PNI research. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 161-8.
56. Irwin M. Psychoneuroimmunology of depression: clinical implications. *Brain Behav Immun* 2002; 16: 11-6.
57. Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 374-83.
58. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Depression and immune function. Central pathways to morbidity and mortality. *J Psychosom Res* 2002; 53: 873-876.
59. Hudek-Knežević J, Kardum I. Stres i tjelesno zdravlje. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2005.
60. Dankić K. Negativna afektivnost i tjelesni simptomi. *Psihologijske teme* 2005; 2: 95-107.
61. Miller GE, Cohen S, Rabin BS, Skoner DP, Doyle WJ. Personality and tonic cardiovascular, neuroendocrine and immune parameters. *Brain Behav Immun* 1999; 13: 109-23.

62. Friedman HS. The multiple linkages of personality and disease. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 668-75.
63. Polk DE, Cohen S, Doyle WJ, Skoner DP, Kirschbaum C. State and trait affect as predictors of salivary cortisol in healthy adults. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 261-72.
64. Marsland AL, Cohen S, Rabin BS, Manuck SB. Trait positive affect and antibody response to hepatitis B vaccination. *Brain Behav Immun* 2006; 20: 261-9.
65. Segerstrom SC, Castaneda JO, Spencer TE. Optimism effects on cellular immunity: testing the affective and persistence models. *Per Ind Dif* 2003; 35: 1615-24.
66. Cohen F, Kearney KA. Differential immune system changes with acute and persistent stress for optimists vs pessimists. *Brain Behav Immun* 1999; 13: 155-74.
67. Lazarus RS, Folkman S. *Stres, procjena i suočavanje*. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2004.
68. Esterling BA, Antoni MH, Kumar M, Schneiderman N. Defensiveness, Trait Anxiety, and Epstein-Barr Viral Capsid Antigen Antibody Titers in Healthy College Students. *Health Psychol* 1993; 12: 132-9.
69. Miyazaki T, Ishikawa T, Nakata A i sur. Association between perceived social support and Th1 dominance. *Biol Psychol* 2005; 70:30-7.
70. Sanchez-Martin JR, Cardas J, Ahedo L, Fano E, Echebarria A, Azpiros A. Social behaviour, cortisol and sIgA levels in preschool children. *J Psychosom Res* 2001; 50: 221-7.
71. Canals J, Colomina MT, Doming JL, Domeneck E. Influence of Smoking and Drinking Habits on Salivary Cortisol Levels. *Perspect Individ Dif* 1997; 23: 593-9.
72. Lovallo WR. Cortisol secretion patterns in addiction and addiction risk. *Int J Psychophysiol* 2006; 59:195-202.
73. Rohleder N, Kirschbaum C. The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in habitual smokers. *Int J Psychophysiol* 2006; 59: 236-43.
74. Newhouse PA, Sunderland T, Narang PK i sur. Neuroendocrine, physiological, and behavioral responses following intravenous nicotine in nonsmoking healthy volunteers and in patients with Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology* 1990; 15: 471-84.
75. Opp MR. Sleep and psychoneuroimmunology. *Neurol Clin* 2006; 24:493-506.
76. Irwin MR. Human psychoneuroimmunology 20 years of discovery. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 129-39.
77. Kirschbaum C, Schommer N, Federenko I. i sur. Short-term Estradiol Treatment Enhances Pituitary-Adrenal Axis and Sympathetic Responses to Psychosocial Stress in Healthy Young Men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3639-43.

S U M M A R Y

CHANGES IN THE ACTIVITY OF SYMPATHETIC-ADRENAL MEDULLARY SYSTEM AND HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL SYSTEM IN HUMANS EXPOSED TO PSYCHOGENIC STRESSORS AND THEIR EFFECTS ON IMMUNOREACTIVITY

N. ŠIMIĆ

Department of Psychology, University of Zadar, Zadar, Croatia

This paper gives an account of the functioning of the two systems in different stress induced situations. The activation of the sympathetic-adrenal medullary system is accompanied by the release of catecholamines, while the increased activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system results in the increased release of corticosteroids, especially cortisol. The role of the sympathetic-adrenal medullary system was investigated in immunologic changes induced by laboratory stressors. In the real, as in laboratory conditions, the effects of different stressors on the level of cortisol were studied, as it is the final product of the hypothalamic-pituitary-adrenal system activity. Additional (negative) effects on the functioning of these systems could induce some variables, as an increased consumption of alcohol, smoking, and sleeping disorder. Furthermore, the methodological shortcomings and the selection of subjects in previous studies are discussed. Previous results are also discussed, such as the immunosuppressive effects of cortisol, as well as the mediator and moderator variables in relation to stress and immunoreactivity.

Key words: stress, cortisol, catecholamines, psychoneuroimmunology

LAPAROSKOPSKA DIJAGNOZA I DEZINKARCERACIJA INGVINALNE RICHTEROVE HERNIJE - PRIKAZ BOLESNIKA

ŽELJKO BUŠIĆ, ZVONIMIR LOVRIĆ, MARCEL ŽIDAK, VLATKA ČAVKA¹, MARIJAN KOLOVRAT,
MISLAV ČAVKA² i DOMAGOJ LEMAC

Klinika za kirurgiju, Klinička bolnica Dubrava,¹Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" i

²Klinika za radiologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska

U slučajevima Richterove preponske hernije, dijagnostika je otežana naročito kod pretelih bolesnika. Laparoskopija i dezinkarceracija mogu biti kombinirane s mini- laparotomijom u cilju resekcije crijeva i otvorenom hernioplastikom ili konvertirane u klasičnu laparotomiju s otvorenom hernioplastikom. Prikazujemo slučaj uklještenene Richter-ove preponske hernije koju smo dijagnosticirali i zbrinuli kombinacijom laparoskopije, mini- laparotomije zbog resekcije tankog crijeva i otvorene hernioplastike.

Ključne riječi: laparoskopija, Richterova preponska hernija, hernioplastika

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Zvonimir Lovrić, dr. med.
Klinička bolnica Dubrava
Klinika za kirurgiju
Av. Gojka Šuška 6
HR-10040 Zagreb, Hrvatska
Tel: 01 2903581
E-pošta: zlovric@kbd.hr

UVOD

Kod hernioplastike preponske kile još uvijek postoje dvojbe u izboru najboljeg postupka. U slučajevima uklještenja dijela stijenke tankoga crijeva (Richterova kila) poglavito u pretelih bolesnika javljaju se dodatne poteškoće i dijagnostičke dvojbe i u izboru operacijskog postupka (1-3).

Opisujemo slučaj i tehniku laparoskopije i dezinkarceracije Richterove preponske kile, resekciju segmenta tankog crijeva kroz mini-laparotomiju od 4 cm udruženu s otvorenom hernioplastikom po Lichtensteinu.

PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnik (55-godišnji preteli muškarac) bolovao je od lijevostrane preponske kile duže vrijeme, te se liječio i kontrolirao zbog arterijske hipertenzije. Na dan prijma u bolnicu osjetio je bol u lijevoj preponi i našao izbočinu veličine kokošjeg jajeta koju je sam reponirao kao i više puta ranije, kako sam navodi. Bol se smanjila, ali nije prestala kao ranije. Ostala je

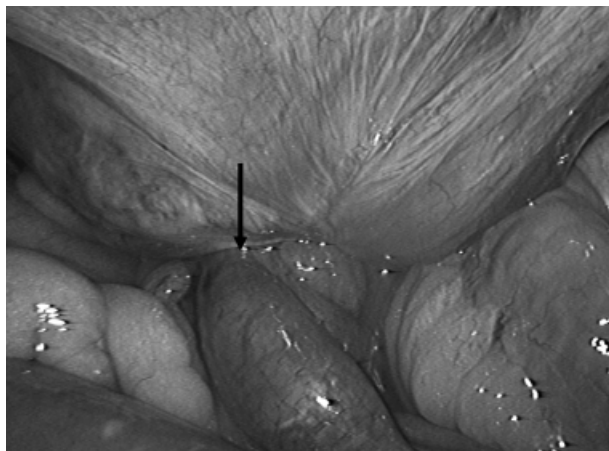
stalna i podmukla bol u lijevom donjem kvadrantu trbuha. Više je puta povraćao. Stolica je bila uredna. Palpatorni nalaz lijeve prepone bio je uredan. Na duboku palpaciju javljao je dosta jaku bol u lijevom donjem kvadrantu trbuha bez znakova peritonealnog podražaja. Peristaltika je bila uredna kao i digitorektalni nalaz. Nativni je rentgenogram pokazao nekoliko areo-hidričnih razina tankoga crijeva. Osim umjerene leukocitoze (L=11,0) laboratorijski su nalazi bili u granicama normale.

MSCT je pokazao distendiranu vijugu tankog crijeva promjera oko 6 cm. Dijagnosticiran je akutni abdomen i indicirana hitna laparoskopija i eksploracija.

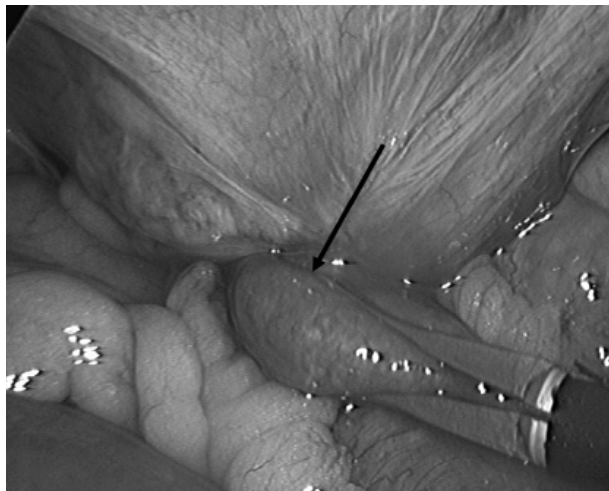
Operacijski zahvat je učinjen u općoj endotrahealnoj anesteziji. Bolesnik je ležao na operacijskom stolu u standardnom položaju na leđima s ispruženim nogama.

Operater i instrumentarka su se nalazili s bolesnikove desne strane, asistent je bio s lijeve bolesnikove strane, a monitor se nalazio s lijeve bolesnikove strane kod nogu.

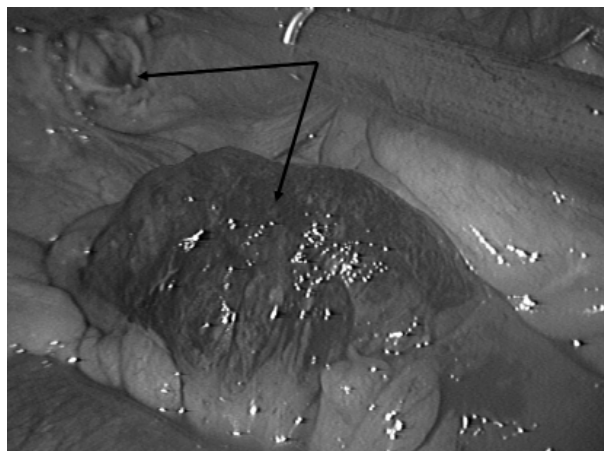
Učinjena je supraumbilikalna incizija od 1 cm i postavljena Veressova igla kroz koju je upuhan CO₂ do 13 mm Hg. Laparoskop je uveden kroz 10 mm troakar i prikazana je distendirana vijuga tankoga crijeva. Drugi troakar od 12 mm postavljen je na srednjoj udaljenosti pupak – simfiza, a treći 5 mm u mamilarnoj liniji desno od pupka. Nađena je inkarcerirana vijuga tankog crijeva ingvinalno lijevo prema Richterovu tipu sa zahvaćenim većim dijelom cirkumferencije crijeva (sl. 1). Učinjena je dezinkarceracija (sl. 2). Veći dio cirkumferencije uklještenoga crijeva pokazivao je znakove ishemije s nekrotičnim promjenama (sl. 3). Kroz 4-cm mini-laparotomiju učinjenu na mjestu 12-milimetarskog troakara crijevo je izvučeno, učinjena je segmentalna resekcija i T-T anastomoza poliglaktinom 910 produžnim šavom (Vicryl 3-0, Ethicon, Somerville, New Jersey, USA). Intraabdominalni dren smo postavili kroz mjesto 5 mm troakara. Kroz lijevostranu 4 cm dugačku ingvinalnu inciziju učinili smo hernioplastiku prema Lichtensteinu.



Sl. 1. Richterova lijevostrana preponske kila



Sl. 2. Dezinkarceracija Richterove lijevostrane preponske kile



Sl. 3. Nekrotično promijenjeni dio stijenke tankog crijeva

Parenteralna prehrana trajala je jedan dan kao i nazogastrična sukcija, a tijek je bio uredan. Dren smo odstranili nakon 24 sata. Provedena je jednokratna antibiotska profilaksa cefazolin 1g (Kefzol, Eli Lilly, Indianapolis, Indiana, USA) i.v., i tromboprolifaksa enoksaparinom (Clexae 40, Sanofi-Aventis, Paris, France) tijekom dva tjedna. Bolesnika smo otpustili iz bolnice peti poslijeoperacijski dan. Nakon jednogodišnjeg praćenja bolesnik je bez tegoba i recidiva kile.

RASPRAVA

Prije same operacije nismo niti pretpostavili da bi se moglo raditi o uklještenoj Richterovoj preponskoj kili. Klinička slika, nativni radiogram trbuha i MSCT trbuha su govorili da se radi o akutnom abdomenu te je bila indicirana otvorena ili laparoskopska eksploracija trbuha. Odlučili smo se za laparoskopsku eksploraciju, jer je ona znatno manja trauma za bolesnika. Laparoskopskom eksploracijom trbuha ustanovili smo da se radi o uklještenoj Richterovoj lijevostranoj preponskoj kili te smo učinili laparoskopsku dezinkarceraciju i vidjeli da se radi o nekrotičnom arealu stijenke tankog crijeva u anti-mezenteričnom dijelu koja je zahvaćala veći dio cirkumferencije i koji je zahtijevao resekciju tog segmenta tankog crijeva. Na mjestu 12 mm-tarskog troakara učinjena je mini-laparotomija u dužini od 4 cm kroz koju je izvučen bolesni segment tankog crijeva te učinjena resekcija u dužini 10 cm i termino-terminalna anastomoza produžnim Vicryl 3-0 šavom. Transabdominalnu laparoskopsku hernioplastiku nismo učinili zbog peritonealne kontaminacije zbog nekroze uklještenog crijevnog stijenke.

ZAKLJUČAK

Richterova hernija je stanje djelomične opstrukcije crijeva bez izraženih upozoravajućih znakova, pa je postavljanje dijagnoze otežano (1). Laparoskopskom eksploracijom može se postaviti dijagnoza te učiniti laparoskopjska dezinkarceracija. Postupak je moguće nastaviti mini-laparotomijom u cilju resekcije devitaliziranoga dijela crijeva i na kraju treba učiniti otvorenu hernioplastiku. Moguće je učiniti i konverziju u klasičnu laparotomiju i otvorenu hernioplastiku (2,3). U sličnim slučajevima, koji će biti vrlo rijetki, preporučamo kombinaciju laparoskopjske i otvorene tehnike.

LITERATURA

1. Steinke W, Zellweger R. Richter's hernia and Sir Frederick Treves: an original clinical experience, review and historical overview. *Ann Surg* 2000; 232: 710-18.
2. Lam C-M, Wai AC-K, Yuen AW-C. Inguinal hernia repair in Hospital Authority hospitals: The role of laparoscopic hernioplasty. *Surg Practice* 2005; 9: 18-24.
3. Cocks JR. Laparoscopic inguinal hernioplasty: comparison between transperitoneal and extraperitoneal techniques. *Australian New Zealand J Surg* 1998; 68: 506-9.

SUMMARY

LAPAROSCOPIC DIAGNOSIS AND DESINCARCERATION OF INGUINAL RICHTER HERNIA: A CASE REPORT

Ž. BUŠIĆ, Z. LOVRIĆ, M. ŽIDAK, V. ČAVKA¹,
M. KOLOVRAT, M. ČAVKA² and D. LEMAC

Department of Surgery, Dubrava University Hospital, ¹Sestre milosrdnice University Hospital and
²Department of Radiology, Dubrava University Hospital, Zagreb, Croatia

In the cases of incarcerated Richter hernia the diagnosis is difficult especially for obese patients. Laparoscopic diagnostics and desincarceration, can be combined with mini laparotomy in lieu of bowel resection and open hernioplasty, or conversion to classic laparotomy and open hernioplasty. Here is presented a case of incarcerated Richter inguinal hernia managed through the combination of laparoscopy, mini laparotomy for segmental bowel resection and open hernioplasty.

Key words: laparoscopy, Richter inguinal hernia, hernioplasty

USPOREDBA PREVALENCIJE BILJEGA HEPATITISA B, C I HIV-A MEĐU INTRAVENSKIM OVISNICIMA LIJEČENIMA AMBULANTNO I U TERAPIJSKOJ ZAJEDNICI NA PODRUČJU BRODSKO-POSAVSKE ŽUPANIJE

ANA KOLOVRAT, IRENA JURISIĆ, ZORANA MARIĆ i ANTE CVITKOVIĆ

Služba za javno zdravstvo, zaštitu mentalnog zdravlja, prevenciju i izvanbolničko liječenje ovisnosti, Zavod za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije, Slavonski Brod, Hrvatska

Ovisnici o drogama su po prirodi svoje bolesti izloženi riziku obolijevanja od krvlju prenosivih bolesti. Cilj rada je odrediti prevalenciju tih bolesti s obzirom na korištenje zajedničkog pribora pacijenata koji se liječe ambulantno i u terapijskoj zajednici te usporediti dobivene rezultate. Prevalencija HBsAg pozitivnih pacijenata u obje skupine je manja od prevalencije među ovisnicima u Hrvatskoj (1,16% i 3,28% : 13,2%), dok je prevalencija hepatitisa C ambulantno liječenih manja, a ovisnika u terapijskoj zajednici značajno veća od prevalencije HCV u ovisničkoj populaciji u Hrvatskoj (41,86 i 60,66% : 44,6%). Statistički značajna razlika s obzirom na dijeljenje pribora postoji na razini $p < 0,05$ u prvoj i $p < 0,01$ u drugoj skupini u pacijenata koji su preboljeli hepatitis B. Međusobno uspoređujući skupine uočili smo razliku jedino među cijepljenim pacijentima. Kod anti-HCV pozitivnih značajna razlika ($p < 0,01$) postoji u obje skupine, a u terapijskoj zajednici ima značajnije više pozitivnih osoba nego u ambulantno liječenih ($p < 0,05$). Prevalencija koinfekcije HBV/HCV je slična u obje skupine pacijenata, značajna razlika ($p < 0,05$) je primijećena samo u antiHBc/anti-HCV pozitivnih. HIV pozitivnih pacijenata nije bilo. Uočili smo nisku prevalenciju HBsAg/anti HCV u obje skupine (1,16% i 2,46%), kao i smanjenje prevalencije hepatitisa B i C u mlađoj populaciji intravenskih ovisnika.

Ključne riječi: HCV, HBV, HIV, intravenski ovisnici, zajednički pribor

Adresa za dopisivanje: Ana Kolovrat, dr. med.
Zavod za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije
Augusta Cesarca 71
35 000 Slavonski Brod, Hrvatska
E-pošta: anakolovrat@gmail.com

UVOD

Virus humane imunodeficijencije (HIV), hepatitis B virus (HBV), i hepatitis C virus (HCV) su veliki javno zdravstveni problem. Još uvijek veliki broj zaraženih nije niti svjestan infekcije (1-3). Zbog zajedničkih putova prijenosa, HIV-HCV koinfekcije i HIV-HBV koinfekcije i / ili obje su česte. Koinfekcije HBV i HCV s HIV povezane su sa smanjenim preživljavanjem, povećanim rizikom progresije u ozbiljne bolesti jetre te povećanom hepatotoksičnosti antiretrovirusnih lijekova (1,4). Jedna trećina svjetske populacije zaražena je HBV virusom, a više od 350 milijuna ima kroničnu infekciju (5). Prevalencija kroničnog nositeljstva virusa hepatitisa B nije ravnomjerna, već je značajno različita u pojedinim geografskim područjima. U Europi incidencija i prevalencija rastu od zapada prema istoku i od sjevera

prema jugu. U tom području (niske incidencije i prevalencije) infekcija je najčešća u adolescentnoj i mlađoj odrasloj dobi, te među visoko rizičnim skupinama. U zemljama sa srednjom ili visokom prevalencijom HbsAg najčešći put prijenosa je s majke na dijete i horizontalni put (obiteljski kontakti). U zemljama s niskom prevalencijom najčešći put prijenosa je parenteralni prijenos virusa i spolni kontakt s akutno ili češće kronično inficiranom osobom. Razlike u prevalenciji infekcije hepatitisom B značajne su i između pojedinih skupina unutar određene populacije. U visoko rizične skupine ubrajaju se novorođenčad HBsAg pozitivnih majki, intravenski korisnici droga, promiskuitetne heteroseksualne osobe, muški homoseksualci, osobe u spolnom ili bliskom obiteljskom kontaktu s potencijalno infektivnom krvlju ili tjelesnim tekućinama, zdravstveni radnici te bolesnici koji tijekom liječenja

često primaju transfuzije krvi ili krvnih preparata (5-7). Hrvatska spada u zemlje s prevalencijom kroničnih nositelja HBsAg nižim od 2% (6).

Promatrajući HCV infekciju, procjenjuje se da 170 milijuna ljudi ima kroničnu infekciju, a svake godine ima 3 do 4 milijuna novoinficiranih osoba (5). Prevalencija infekcije hepatitisom C u svijetu regionalno se razlikuje i kreće se od 0,01 do 0,1% u Velikoj Britaniji i Skandinaviji do 17-26% u Egiptu, gdje je najveća (6,8). Osobito je visoka u dijelovima Afrike i jugoistočne Azije. Prevalencija hepatitisa C značajno varira u pojedinim rizičnim skupinama. Najviša stopa anti-HCV protutijela (60-90%) nalazi se u osoba s obilnom ili ponovljenom direktnom perkutanom izloženošću poput intravenskih ovisnika, oboljelih od hemofilije ili onih koji su primili multiple transfuzije krvi (6). Među intravenskim narkomanima je visoka prevalencija protutijela (anti-HCV) koja doseže i do 90%. Primjena istih šprica pri uporabi droga, kao i aparata za ušmrkavanje glavni su razlozi takvoj proširenosti HCV infekcije u toj populaciji. Uživatelji droga imaju višu prevalenciju HCV, HBV i HIV infekcije, čak i ako drogu koriste ušmrkavajući. Pojava HCV infekcije slijedi vrlo brzo nakon početka intravenskog drogiranja (8-11).

HIV-bolest zahvaća različite populacije u različitim dijelovima svijeta ovisno o socijalnim i ekonomskim razlozima koji uvjetuju dominantan put prijenosa. U Sjevernoj Americi, Europi i Australiji, dakle u razvijenijim zemljama svijeta, zaraza HIV-om najčešća je među homoseksualcima, intravenskim korisnicima droga i njihovim spolnim partnerima, hemofiličarima i primateljima krvi. U Africi dominira heteroseksualni put prijenosa kao i u većini zemalja jugoistočne Azije. Tijekom 2001. godine najveći se porast broja novozaraženih HIV-om u svijetu bilježi u zemljama istočne Europe poglavito zbog naglog širenja epidemije među korisnicima droga u Estoniji, Rusiji i Ukrajini (8,12,13). Hrvatska spada među zemlje s malim brojem registriranih osoba zaraženih HIV-om. Među zaraženima najviše je osoba s heteroseksualnim rizičnim čimbenikom (40%), zatim s homoseksualnim i biseksualnim ponašanjem (40%), 10% je intravenskih korisnika droga i oko 3% hemofiličara. Točan broj osoba zaraženih HIV-om u nas nije poznat, no procjenjuje se na oko 500-700 (8).

CILJ RADA

Cilj rada je utvrditi prevalenciju biljega krvlju prenosivih zaraznih bolesti (hepatitis B i C, HIV) među ovisnicima o psihoaktivnim drogama koji su

liječeni ili se liječe u izvanbolničkim uvjetima te u terapijskoj zajednici na području Brodsko-posavske županije s obzirom na to jesu li koristili zajednički pribor i dužinu ovisničkog staža te usporediti dobivene rezultate kako bismo ustanovili postoje li statistički značajne razlike u prevalenciji biljega unutar i između tih dviju populacija ovisnika.

METODE RADA I ISPITANICI

Istraživanje je provedeno kao klasična studija presjeka (*cross sectional study*) na dvije skupine pacijenata. Za dobivanje podataka korišteni su Pompidouovi obrasci koji se upotrebljavaju za registraciju osoba liječenih zbog zlouporabe psihoaktivnih droga i nalazi biljega na promatrane bolesti.

Analizirane su sljedeće kategorije: dob, spol, nalazi biljega na hepatitis B i C te HIV, dužina ovisničkog staža, intravensko uzimanje droga te korištenje zajedničkog pribora kao glavni faktor rizika i kalendarska godina prvog intravenskog uzimanja droge za one pacijente koji su se izjasnili da su drogu uzimali intravenski. Analizirani su pacijenti koji su imali ispunjene Pompidouove obrasce i nalaze biljega, a ovisnici su o opijatima. Na pitanja u Pompidouovim obrascima pacijenti odgovaraju osobno. Dužina ovisničkog staža je izračunata na osnovu podatka o prvom uzimanju opijata na bilo koji način, a posebno je istaknuta kalendarska godina prvog intravenskog uzimanja opijata. Zajedničkim priborom se smatraju sva pomagala kojima se ovisnici koriste (ampule, vaticice, novčanice i cjevčice za ušmrkavanje a ne samo šprice i igle). U starijim Pompidouovim obrascima pitanje se odnosilo samo na razmjenjivanje igala. Od krvnih biljega analizirani su HBsAg, anti-Hbs, anti-Hbc, anti-HCV, anti HIV. Prvo su analizirani pojedinačno biljezi za hepatitis B i C, bez obzira na koinfekciju, a nakon toga smo izdvojili i obradili podatke za one pacijente koji su bili u kontaktu s oba virusa.

Podatci za prvu skupinu pacijenata dobiveni su u Službi za javno zdravstvo, zaštitu mentalnog zdravlja, prevenciju i izvanbolničko liječenje ovisnosti Zavoda za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije. U studiju je uključeno 86 korisnika Službe. Testiranja su provedena u razdoblju od 2001. do 2009. godine.

Podatci za drugu skupinu pacijenata dobiveni su iz Službe za epidemiologiju Zavoda za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije koja skrbi o korisnicima terapijske zajednice. U studiju su uključena 122 pacijenta, odnosno korisnika terapij-

ske zajednice. Testiranja su provedena od 1999. do 2006. godine. Zbog nedostatka podataka nije bilo moguće istraživanje provesti u istom razdoblju. Uspoređeni su dobiveni rezultati unutar skupina, te između prve i druge skupine pacijenata i statistički obrađeni (χ^2 -test).

REZULTATI

PRVA SKUPINA PACIJENATA

U Službi za javno zdravstvo, zaštitu mentalnog zdravlja, prevenciju i izvanbolničko liječenje ovisnosti Zavoda za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije 86 pacijenata imalo je ispunjene Pompidouove obrasce i nalaze biljega, od toga 71 muškarac i 15 žena prosječne životne dobi $32,28 \pm 9,54$ (18-56) godina. Prosječan ovisnički staž pacijenata iznosi $11,88 \pm 8,52$ (2-37) godina.

Na sl. 1 prikazana je dobna struktura pacijenata koji su uključeni u studiju, a liječe se u ambulantno. Najveći postotak (26,74%) pacijenata je u dobnoj skupini od 19 do 24 godina, a najmanje u dobnoj skupini od 0 do 18 godina (2,23%).

Od 86 ovisnika uključenih u istraživanje, 55 (63,95%) ih je prema vlastitim navodima razmjenjivalo pribor, od toga 44 (61,97%) muškarca i 11 (73,33%) žena. Prosječna dob ovisnika koji su

razmjenjivali pribor je $34,6 \pm 9,22$ (18-56) godina. Prosječan ovisnički staž osoba koje su koristile zajednički pribor je $14,4 \pm 8,52$ (3-37) godina. Sve osobe koje su razmjenjivale zajednički pribor, opijate su uzimale intravenski. Prema vlastitim navodima 31 osoba nije koristila zajednički pribor (36,05%), od toga 27 (33,33%) muškaraca i 4 (26,67%) žene. Prosječna dob je $28,5 \pm 8,22$ (18-56) godina. Prosječni ovisnički staž je $7,13 \pm 5,9$ (1-27) godina. Od osoba koje nisu koristile zajednički pribor, 15 osoba se izjasnilo da nije uzimalo opijate intravenski, što čini 17,44% od ukupnog broja. To su uglavnom pacijenti koji su opijate uzimali ušmrkavajući, prosječne dobi $29,13 \pm 9,33$ (21-56) godina. Ovisnički staž tih pacijenata relativno je kratak i iznosi $6,52 \pm 4,15$ (3-15) godina. Odvojeno smo analizirali biljege na hepatitis B i C, te HIV.

U tablici 1. prikazali smo broj i postotak korisnika s obzirom na biljege hepatitisa B ovisno o uporabi zajedničkog pribora, prosječnu dob, prosječnu duljinu ovisničkog staža te kalendarsku godinu prvog intravenskog uzimanja droge. Jedna osoba s dokazanom preboljelom bolešću, odnosno imunitetom, prema vlastitim nalazima, nije uzimala drogu intravenski, niti je koristila zajednički pribor. Također se samo jedna osoba izjasnila kako je uzimala drogu intravenski ali nije razmjenjivala pribor. Među osobama koje su samo anti-HBc pozitivne, svi su uzimali drogu intravenski, a samo se jedna osoba izjasnila kako nije koristila zajednički pribor.

Tablica 1.

Rezultati testiranja na biljege hepatitisa B pacijenata liječenih u Službi za javno zdravstvo, zaštitu mentalnog zdravlja, prevenciju i izvanbolničko liječenje ovisnosti Zavoda za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije

	Koristili zajednički pribor				Nisu koristili zajednički pribor				Prosječna životna dob	Prosječan ovisnički staž	Kalendarska godina prvog i.v. uzimanja	Ukupno pacijenata	
	i.v.		nisu i.v.		i.v.		nisu i.v.						
	N	%	N	%	N	%	N	%					
HBsAg	1	1,16	0	0	0	0	0	0	43	19	1990.	1	
	1 (1,16%)				0								
Anti-HBs	6	6,98	0	0	5	5,51	3	3,49	$23,5 \pm 7,24$ (18-42)	$5,86 \pm 5,39$ (1-21)	2003 ± 6 (1988.-2008.)	14	
	6 (6,98%)				8 (9,3%)								
Anti-HBs+ AntiHBc	12	13,94	0	0	1	1,16	1	1,16	$42,93 \pm 7,42$ (28-40)	$20,79 \pm 7,19$ (5-30)	1987 ± 5 (1980.-1997.)	14	
	12 (13,94%)				2 (2,32%)								
Anti HBc	6	6,68	0	0	1	1,16	0	0	$42,17 \pm 3,52$ (37-47)	$23,5 \pm 6,45$ (15-32)	1991 ± 8 (1972.-2006.)	7	
	6 (6,98%)				1 (1,16%)								
Negativni	30	34,89	0	0	9	10,47	11	12,79	$29,88 \pm 6,48$ (26-56)	$8,86 \pm 5,17$ (2-37)	2000 ± 5 (1972.-2007.)	50	
	30 (34,89%)				20 (23,36%)								
Ukupno	55 (63,95%)				31 (36,14%)								86 100,09%

χ^2 - test: statistički značajna razlika ($p < 0,05$) postoji kod prokuženih osoba ovisno o tome jesu li koristile zajednički pribor

Statistički postoji značajna razlika ($p < 0,05$) kod prokuženih osoba ovisno o tome jesu li koristile zajednički pribor.

U tablici 2. prikazali smo rezultate testiranja korisnika na biljega hepatitisa C s obzirom na korištenje

zajedničkog pribora, kao i druge promatrane varijable. Anti HCV-pozitivitet ima 36 osoba, što je gotovo polovica ispitanika. To su uglavnom dugogodišnji ovisnici, dužeg prosječnog ovisničkog staža od negativnih pacijenata.

Tablica 2.

Rezultati testiranja na biljega hepatitisa C osoba liječenih u Službi za javno zdravstvo, zaštitu mentalnog zdravlja, prevenciju i izvanbolničko liječenje ovisnosti Zavoda za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije

	Koristili zajednički pribor				Nisu koristili zajednički pribor				Prosječna životna dob	Prosječan ovisnički staž	Kalendarska godina prvog i.v. uzimanja	Ukupno pacijenata	
	i.v.		nisu i.v.		i.v.		nisu i.v.						
	N	%	N	%	N	%	N	%					
Anti HCV	33	38,37	3	3,49	0	0	0	0	39,75±7,5 (26-56)	18,86±7,95 (4-37)	1991±8 (1972.-2006.)	36	
	36 (41,86%)				0								
Negativni	22	25,55	0	0	13	18,6	15	17,44	26,9±6,88 (18-56)	6,8±4,58 (2-18)	2003±4 (1992.-2008.)	50	
	22 (25,58%)				28 (32,56%)								
Ukupno	58 (67,44%)				28 (32,56%)								86 (100%)

χ^2 - test: statistički značajna razlika ($p < 0,01$) postoji kod pozitivnih osoba ovisno o tome jesu li koristile zajednički pribor

Tablica 3.

Koinfekcija hepatitisa B i C osoba liječenih u Službi za javno zdravstvo, zaštitu mentalnog zdravlja prevenciju i izvanbolničko liječenje ovisnosti Zavoda za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije

	N	%	Prosječna životna dob	Prosječan ovisnički staž	Kalendarska godina prvog i.v. uzimanja
HBsAg/anti HCV	1	1,16	43	19	1990.
Anti HBs+ antiHBc/ anti HCV	14	16,18	42,93±7,42 (33-53)	20,79±7,19 (12-30)	1987.±5 (1980.-1997.)
Anti HBc/anti HCV	6	6,97	42,17±3,76 (37-47)	23,5±7,06 (15-30)	1987±7 (1977.-1994.)
Ukupno	21	24,42			

Očekivano, statistički postoji značajna razlika ($p < 0,01$) između osoba koje su koristile zajednički pribor i onih koji nisu.

U tablici 3. prikazani su pacijenti koji imaju koinfekciju virusom B i C hepatitisa. Takvih je u analiziranoj skupini 21 (24,42%).

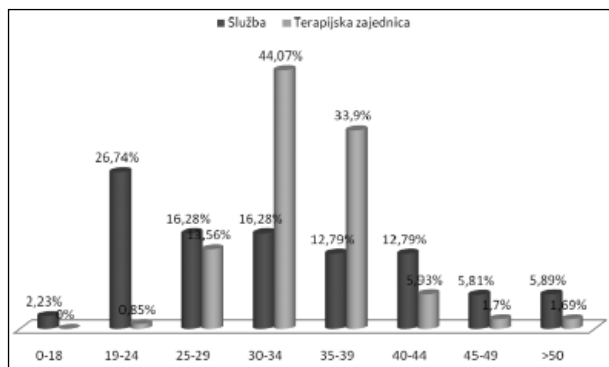
U analiziranom uzorku na HIV testirana su 63 (73,26%) pacijenta, dok za 23 osoba nemamo podataka. Svi testirani su negativni na anti-HIV.

DRUGA SKUPINA PACIJENATA

U terapijskoj zajednici 122 korisnika su imala ispunjene Pompidouove obrasce i podatke o biljezima na hepatitis. Sve osobe su muškog spola životne dobi 33,56±4,44 (24-46) godina. Za 4 (3,28%) korisnika nismo imali podatak o dobi. Iz Pompidouovih obrazca smo dobili podatke o intravenskom uzimanju droga i korištenju zajedničkog pribora. Korištenje zajedničkog pribora navodi 105 (86,07%) korisnika. Prosječna životna dob tih korisnika je 33,34±4,13 (24-43) godina, a prosječna duljina ovisničkog staža 14,75±4,22 (7-30) godina. Svi korisnici koji su koristili zajednički pribor drogu su uzimali intravenski. Prema vlastitim navodima 17 (13,93%) nije koristilo zajednički pribor. Prosječna životna dob tih korisnika je 35,21±6,24 (25-46) godina, a prosječni ovisnički staž 13,21±4,59 (7-23) godina. Od korisnika koji nisu koristili zajednički pribor 9 ih nije uopće drogu uzimalo intravenski, što čini 7,38% od ukupnog broja. Prosječna životna dob tih korisnika je 32,38±6,01 (25-43) godina, a prosječan ovisnički staž 12,5±2,81 (8-16) godina.

U terapijskoj zajednici nalaze se korisnici iz cijele Hrvatske i susjednih zemalja. Najveći broj korisnika je iz Dalmacije (41,8%), zatim središnje Hrvatske (23%), Istre i primorja (18,9%), Slavonije (11,5%) i (4,1%) iz susjednih zemalja.

Sl. 1. prikazuje dobnu strukturu korisnika terapijske zajednice u usporedbi s dobnom strukturom ovisnika liječenih u izvanbolničkim uvjetima. U terapijskoj zajednici najveći postotak korisnika



Sl. 1. Raspodjela intravenskih ovisnika uključenih u studiju koji se liječe u izvanbolničkim uvjetima, u Službi za javno zdravstvo, zaštiti mentalnog zdravlja, prevenciju i izvanbolničko liječenje ovisnosti te u terapijskoj zajednici na području Brodsko-posavske županije, po dobi.

nalazi se u dobnim skupinama od 30 do 34 i 35 do 39 godina (zajedno čine 77,79%).

U tablici 4. prikazali smo broj i postotak korisnika s obzirom na biljege hepatitisa B ovisno o uporabi zajedničkog pribora. Statistički postoji značajna razlika (na razini $p < 0,01$) samo kod osoba koje imaju prirodno stečeni imunitet, s obzirom na to jesu li koristili zajednički pribor ili ne.

U tablici 5. prikazali smo broj i postotak korisnika s obzirom na biljege hepatitisa C ovisno o uporabi zajedničkog pribora. Statistički postoji značajna razlika na razini $p < 0,01$ između osoba koje su koristile zajednički pribor i onih koji nisu.

Tablica 4.
Rezultati testiranja na biljege hepatitisa B u terapijskoj zajednici

	Koristili zajednički pribor				Nisu koristili zajednički pribor				Prosječna životna dob	Prosječan ovisnički staž	Kalendarska godina prvog i.v. uzimanja	Ukupno pacijenata
	i.v.		nisu i.v.		i.v.		nisu i.v.					
	N	%	N	%	N	%	N	%				
HBsAg	3	2,46	0	0	0	0	1	0,82	33,67±8,08 (25-41)	17,67±6,50 (11-24)	1992±7 (1985.-1998.)	4
	3 (2,46%)				1 (0,82%)							
Anti-HBs	0	0	0	0	0	0	0	0	36,25±4,55 (30-43)	17,96±4,43 (11-30)	1992±5 (1979.-1998.)	22
	0				0							
Anti-HBs+ AntiHBc	21	17,21	0	0	1	0	0	0	31±1,41 (30-32)	17±1,41 (16-18)	1992±1 (1991.-1993.)	2
	21 (17,21%)				1 (0,82%)							
Anti Hbc	2	1,64	0	0	0	0	0	0	32,98±4,23 (24-46)	13,72±3,87 (6-24)	1996±3 (1987.-2003.)	94
	2 (1,64%)				0							
Negativni	79	64,75	0	0	7	5,74	8	6,56	105 (86,07%)	17 (13,93%)		122 100,00%
	79 (64,75%)				15 (12,3%)							
Ukupno	105 (86,07%)				17 (13,93%)							

χ^2 - test: statistički značajna razlika ($p < 0,01$) postoji kod prokuženih osoba ovisno o tome jesu li koristile zajednički pribor

Tablica 5.
Rezultati testiranja na biljege hepatitisa C osoba liječenih u terapijskoj zajednici

	Koristili zajednički pribor				Nisu koristili zajednički pribor				Prosječna životna dob	Prosječan ovisnički staž	Kalendarska godina prvog i.v. uzimanja	Ukupno pacijenata
	i.v.		nisu i.v.		i.v.		nisu i.v.					
	N	%	N	%	N	%	N	%				
Anti HCV	71	58,2	0	0	2	1,64	1	0,82	34,47±4,11 (25-46)	15,99±4,2 (6-30)	1993±4 (1979.-2003.)	74
	71 (58,2%)				3 (2,46%)							
Negativni	34	27,87	0	0	6	4,92	8	6,56	32,09±4,60 (26-46)	12,25±3,32 (7-21)	1997±3 (1990.-2002.)	48
	34 (27,87%)				14 (11,48%)							
Ukupno	105 (86,07%)				17 (13,93%)							

χ^2 - test: statistički značajna razlika ($p < 0,01$) postoji kod pozitivnih osoba ovisno o tome jesu li koristile zajednički pribor

Tablica 6.

Koinfekcija hepatitisa B i C osoba liječenih u terapijskoj zajednici

	N	%	Prosječna životna dob	Prosječan ovisnički staž	Kalendarska godina prvog i.v. uzimanja
HBsAg/anti HCV	3	2,46	33,67±8,08 (25-41)	17,67±6,51 (11-24)	1992±7 (1985.-1998.)
Anti HBs+ antiHBc/ anti HCV	22	18,03	37,16±7,4 (32-46)	18,21±4,57 (11-30)	1992.±5 (1979.-1998.)
AntiHBc/ anti HCV	2	9,3	31±1,41 (30-32)	17±1,41 (16-18)	1992±1 (1991.-1993.)
Ukupno	27	22,13			

U tablici 6. prikazani su pacijenti s koinfekcijom virusa hepatitisa B i C. Takvih pacijenata je 27 (22,13%).

U analiziranom uzorku na HIV je testirano 40 (32,79%) osoba, dok za 82 (67,21%) osoba nemamo podataka o testiranju na HIV. Svi testirani su negativni na anti-HIV.

RASPRAVA

Analizirajući naše pacijente, osobe koje su imale pozitivan HBsAg smatramo kroničnim nositeljima virusa, jer nije bilo nikakvih dokaza akutne bolesti. Osobe koje su imale samo pozitivan anti-HBs smatramo cijepljenima, odnosno osobama s pasivnim imunitetom. Osobe s pozitivnim anti-HBs+anti-HBc bez pozitivnog HBsAg smatramo prokuženim, odnosno osobama koje su na prirodan način stekle imunitet, odnosno preboljele bolest. Osobe koje su imale pozitivan samo anti-HBc odvojili smo u posebnu skupinu, jer ne možemo sa sigurnošću reći radi li se o osobi koja je preboljela bolest i stekla imunitet ili se radi o akutno zaraženoj osobi s još uvijek nemjerljivom koncentracijom HBsAg. S obzirom na specifičnost analizirane populacije nismo mogli dobiti rezultate daljnje obrade (određivanje broja kopija HBV).

Dijagnoza HCV infekcije provodi se pomoću virusnih antitijela, anti-HCV. Pozitivan anti-HCV test predstavlja izloženost HCV. Za detekciju HCV RNK upotrebljava se PCR, ali izaziva teškoće u tumačenju kao i u izvođenju (14).

Dijagnoza infekcije HIV-om temelji se na serološkim testovima kojima se dokazuju protutijela prema

HIV-u. Protutijela se obično pojavljuju 4 do 12 tjedana nakon kontakta s virusom (8).

Ovisnici o psihoaktivnim drogama su po prirodi svoje bolesti izloženi riziku za obolijevanje od bolesti koje se prenose krvlju. Prijenos putem zaraženih igala i šprica davno je prepoznat kao problem. Prema podatcima dobivenim testiranjem opijatskih ovisnika, u Hrvatskoj ih je najviše zaraženo virusom hepatitisa C. U 2008. godini taj udio je iznosio 44,6%. Na hepatitis B je bilo pozitivno nešto manje osoba, i taj udio je iznosio 13,2%. Kod nas, od 1991. godine postoji veća učestalost HBV- infekcije zbog velikog broja izbjeglica iz susjedne Bosne i Hercegovine među kojima je postotak kroničnih nositelja HBV-a dvostruko do trostruko veći nego u našoj populaciji, ali i zbog porasta narkomanije te gušćeg smještaja i pada standarda ljudi (8). Incidencija HIV pozitivnih osoba u Hrvatskoj se godinama ne mijenja. U ovisnika je HIV vrlo rijedak i iznosi 0,05% (15). U Sloveniji su intravenski ovisnici uglavnom pošteđeni HIV infekcije (4), kao i u nas. To možemo zahvaliti geografskom smještaju u području niske prevalencije HIV infekcije. U Iranu je HIV infekcija među intravenskim ovisnicima poprimila epidemijske razmjere (16). U Ukrajini i Estoniji se brzo širi među mladim intravenskim ovisnicima o drogama. U Ukrajini se prevalencija među ovisnicima kreće od 9% do 66%. HIV- infekcija se među ovisnicima u Estoniji pojavila 2000. godine, da bi do 2005. godine incidencija bila 467/1 000 000 stanovnika, što je najveći omjer u istočnoj Europi, gotovo dvostruko veća od incidencije u Rusiji koja je na drugom mjestu (12,13). Takvo stanje se tumači političkim, ekonomskim, i socijalnim promjenama koje su nastupile od raspada bivšeg Sovjetskog saveza (10).

Istraživanja provedena u San Franciscu od 2004. do 2006. godine pokazala su da su mladi intravenski ovisnici koji puno putuju osobito izloženi visokom riziku obolijevanja i prenošenja krvno prenosivih bolesti zbog povećanog broja injektiranja droga i povećanog seksualnog rizika, u kombinaciji s povećanom konzumacijom alkohola (17).

U Službi za javno zdravstvo, zaštitu mentalnog zdravlja, prevenciju i izvanbolničko liječenje ovisnosti ambulantno se liječi značajno više osoba muškog spola. Rad u službama za prevenciju i izvanbolničko liječenje ovisnika organiziran je pri županijskim zavodima za javno zdravstvo. Na taj je način ostvarena mreža koja dobro pokriva područje cijele Hrvatske (18). Izvanbolničko liječenje ovisnosti stoga je obično prva vrsta tretmana ovisnika tako da je za očekivati da se pacijenti javljaju u Službu relativno mladi, nakon nekoliko godina uzimanja opojnih droga. S obzirom da je proces liječenja ovis-

nika o opijatima dugotrajan proces i za veliki broj ovisnika doživotan, ne čudi što imamo veći broj „starijih“ pacijenata s dužim ovisničkim stažem. Terapijska je zajednica, za razliku od centara, obično zadnji oblik liječenja. Pacijenti se javljaju u terapijske zajednice, obično, nakon što su isprobali sve druge oblike liječenja. Vidljivo je da se pacijenti u terapijske zajednice javljaju u kasnijoj životnoj dobi, ali da je i maksimalna životna dob manja od one u Službi. Dobna struktura se također razlikuje te je usmjerena prema mlađoj životnoj dobi u Službi, a u terapijskoj zajednici prema srednjoj životnoj dobi. Uspoređujući duljinu ovisničkog staža, vidljivo je da je ona kod pacijenata u terapijskoj zajednici duža za oko 3 godine.

Hepatitis B

U Službi za javno zdravstvo, zaštitu mentalnog zdravlja, prevenciju i izvanbolničko liječenje ovisnosti statistički značajna razlika, s obzirom na korištenje zajedničkog pribora, postoji među pacijentima koji su bili u kontaktu s virusom hepatitisa B. Osobe koje su imale pozitivne biljege anti-HBs+anti-HBc imaju statistički značajnu razliku na razini $p < 0,05$. Pacijenti koji se nalaze u toj skupini srednje su životne dobi, s dugim ovisničkim stažem (prosječno 20 godina). Pacijenti s negativnim biljezima su značajno mlađi i značajno kraćeg ovisničkog staža (u prosjeku oko 12 godina). Kalendarska godina prvog intravenskog uzimanja droga je za 13 godina manja. Takve rezultate možemo tumačiti podizanjem svijesti o zaraznim bolestima, cijepljenjem učenika protiv hepatitisa B, boljom informiranošću ovisnika i provođenja politike smanjivanja oštećenja (*harm reduction*). *Harm reduction* prihvaćen je u svijetu unazad tridesetak godina. Početke takvih programa nalazimo u Velikoj Britaniji, Nizozemskoj, Švicarskoj da bi danas takvi programi postojali gotovo u svim zemljama svijeta. U Hrvatskoj je prvi projekt *harm reduction* počeo radom 1996. u Splitu. Razmjena i dostupnost igala i pribora za injiciranje je najpoznatiji i najčešći primjer programa *harm reduction* (19-21). Za ostale biljege ne postoji statistički značajna razlika između ovisnika koji su koristili zajednički pribor i onih koji to nisu u prvoj skupini pacijenata. Važno je naglasiti da u toj skupini ima 14 cijepljenih pacijenata. To su uglavnom mlađe osobe koje su cijepljene u školi. U Republici Hrvatskoj se od 1999. godine, prema Programu obaveznih cijepljenja, protiv hepatitisa B cijepje djeca u 6. razredu osnovne škole, a od početka 2007. i sva novorođenčad (22). Osobe starije životne dobi koje nisu cijepljene u školi uglavnom su već bile liječene prije dolaska u našu Službu gdje su testirani na biljege hepatitisa B i C te je kod pacijenata s negativnim biljezima provedeno cijepljenje.

U drugoj skupini pacijenata, korisnika terapijske zajednice, statistički značajna razlika između onih koji su koristili i onih koji nisu uzimali zajednički pribor, na razini $p < 0,01$, postoji samo u osoba koje su preboljele bolest odnosno stekle imunitet. Za ostale biljege nema statistički značajne razlike između tih dviju skupina pacijenata. Uspoređujući pacijente s pozitivnim i negativnim biljezima razlika u prosječnoj životnoj dobi i duljini ovisničkog staža kreće se unutar nekoliko godina (raspon 3-4 godine) i nije izrazita kao u prvoj skupini. Uspoređujući pacijente u prvoj i drugoj skupini (tablica 7) vidljivo je da statistički značajna razlika postoji samo u cijepjenih osoba ($p < 0,01$). Većina tih pacijenata je u dobi od 18 do 22 godine pa smatramo da su redovno cijepljeni u školi prema kalendaru cijepljenja.

Tablica 7.

Usporedba biljega na hepatitis B, hepatitis C i HIV pacijenata koji se liječe ambulantno i onih koji se liječe u terapijskoj zajednici

	Izvanbolničko liječenje	Terapijska zajednica	χ^2 - test
HBsAg	1,16%	3,28%	
Anti-HBs+anti HBc	16,28%	17,21%	
Anti-HBc	8,14%	1,64%	$p < 0,05$ $p < 0,01$
Anti-HBs	15,98%	0	
Anti-HCV	41,86%	60,66%	$p < 0,05$
HBsAg/HCV	1,16%	2,46%	
Anti-HBs+anti-HBc /HCV	16,28%	18,03%	
Anti-HBc/HCV	6,97%	1,64%	$p < 0,05$

Hepatitis C

Visoka prevalencija hepatitisa virusa C (HCV) dokumentirana je među intravenskim ovisnicima širom svijeta (23,24). Analizirajući biljege na hepatitis C među pacijentima koji se liječe ambulantno postoji statistički značajna razlika na razini $p < 0,01$ između onih koji jesu i onih koji nisu koristili zajednički pribor. U Službi 3 osobe imaju pozitivan anti-HCV među onima koji nisu koristili zajednički pribor, ali su sva 3 pacijenta koristila drogu intravenski. Prosječna životna dob i ovisnički staž pozitivnih pacijenata su za 13 godina veći od onih koji imaju negativan nalaz. Prosječna kalendarska godina prvog intravenskog uzimanja droge u pozitivnih je pacijenata za 12 godina veća, što je također značajna razlika. U skupini negativnih pacijenata oko jedna ih je trećina koristila zajednički pribor. Osnivanjem centara za izvanbolničko liječenje ovisnosti i zamjenom i mogućnošću kupovine sterilnih igala i šprica smanjila se i učestalost obolijevanja od hepatitisa C.

U terapijskoj zajednici još je i veći postotak pacijenata koji imaju pozitivan anti-HCV. Također postoji statistički značajna razlika na razini $p < 0,01$ između pacijenata koji su koristili i onih koji nisu koristili zajednički pribor. Dobna razlika, duljina ovisničkog staža i kalendarska godina prvog intravenskog uzimanja ne razlikuju se značajno i variraju unutar 3-4 godine.

Uspoređujući podatke u prvoj i drugoj skupini (tablica 7) postoji statistički značajna razlika na razini $p < 0,05$. Takav je rezultat očekivan, jer se u terapijskim zajednicama liječe stariji pacijenti s dužim ovisničkim stažem i težim tijekom bolesti. Razmjena zajedničkog pribora kao glavni rizik za obolijevanje od HCV, kao i druge dvije promatrane bolesti je puno učestalija kod pacijenata u terapijskoj zajednici.

U Zadarskoj županiji situacija je slična kao i u našoj županiji. HCV pozitivna skupina pacijenata ranije počinje uzimati heroin intravenski, značajno je duže razdoblje intravenskog uzimanja, i mnogo češće koriste zajednički pribor, od onih u negativnoj skupini pacijenata (25).

Prevalencija hepatitisa C u osoba koje ne uzimaju drogu intravenski kreće se od 2,3% do 35,3%. Te osobe drogu uzimaju užmrkavanjem, pušenjem ili na neki drugi način (26). Ovisnici o drogama imaju povećanu prevalenciju HCV, HBV, i HIV infekcije, čak ako drogu samo užmrkavaju (9). U Službi nismo imali niti jednu osobu pozitivnu na HCV a da drogu nije uzimala intravenski. U terapijskoj zajednici je 1 (0,82%) takav pacijent što je, dakle, ispod prosjeka.

Koinfekcija hepatitisa B i hepatitisa C

Nakon što smo posebno analizirali biljege na hepatitis B i C željeli smo vidjeti kolika je učestalost obje infekcije istodobno u populaciji intravenskih ovisnika u Brodsko-posavskoj županiji te vidjeti ima li razlike između pacijenata liječenih izvanbolnički i onih u terapijskim zajednicama.

Statistički značajna razlika na razini $p < 0,05$ postoji samo u skupini anti-HBc/anti-HCV. Radi se o pacijentima s dugim ovisničkim stažem koji su drogu prvi puta intravenski koristili početkom 90-ih godina. U promatranoj je populaciji najčešća kombinacija preboljeli hepatitis B i HCV. HBsAg/HCV koinfekciju utvrdili smo u 1,16% pacijenata u prvoj, a u 2,46% u drugoj skupini. U Indiji (Manipur) takva se koinfekcija nalazi u 4,8%

pacijenata (27), što je dvostruko više nego kod nas. U svijetu se koinfekcija HCV/HIV najčešće nalazi u intravenskih ovisnika. Srećom, u nas je incidencija HIV-a niska, a u promatranoj populaciji nismo imali ni jednog takvog pacijenta.

ZAKLJUČAK

Krvno prenosive bolesti su veliki javnozdravstveni problem u ovisničkoj populaciji, kako u svijetu tako i u nas. Osobito je veliki problem hepatitis C koji je u ovisničkoj populaciji zastupljeniji od drugih bolesti. U mlađoj populaciji ovisnika primjećujemo smanjenje prevalencije biljega na hepatitis B i C. Tome pridonose organizirano liječenje putem mreže centara za izvanbolničko liječenje ovisnosti, provođenje raznih programa za prevenciju i suzbijanje zloupotrebe droga, organizirana testiranja i cijepljenja korisnika, te edukacija pacijenata o zaraznim bolestima. S obzirom na dobivene rezultate studije, gotovo dvostruko veću prevalenciju HBsAg u terapijskoj zajednici, smatramo da bi bilo dobro korisnike terapijske zajednice cijepiti prije ulaska u nju, zbog veće mogućnosti zaraze.

L I T E R A T U R A

1. Mohammadi M., Talei G., Sheikhan A i sur. Survey of both hepatitis B virus (HBsAg) and hepatitis C virus (HCV-Ab) coinfection among HIV positive patients. *Virology J* (časopis na internetu) 2009; Dostupno na URL adresi: <http://www.virologyj.com/content/6/1/202>. Datum pristupa informaciji 20. prosinac 2009.
2. Mulić R, Uglešić L, Klišmanić Z i sur. Epidemiološke karakteristike hepatitisa B u Splitsko-dalmatinskoj županiji. *Lijec Vjesn* 2006; 128: 65-71.
3. Wiessing L, Guarita B., Giraudon I., Brumer-Korvenkontio H., Salminen M., Cowan MS. European monitoring of notifications of hepatitis C virus infection in the general population and among injecting drug users (IDUs)- the need to improve quality and comparability. *Euro Surveill* (časopis na internetu) 2008; Dostupno na URL adresi: <http://www.eurosurveillance.org/WievArticle.aspx?ArzicleId=18884>. Datum pristupa informaciji 20. prosinac 2009.
4. Seme K, Luner MM, Tomazić J i sur. Low prevalence of hepatitis B and C infections among HIV-infected individuals in Slovenia: a nation wide study, 1986-2008. *Acta Dermatovenerol APA* 2009; 18: 153-6.

5. Merja Rantala, van de Larr MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. *Euro Surveill* 2008; 13: 194-201.
6. Vucelić B, Hrštić I, Begovac J i sur. Virusni hepatitis: Hrvatske konsenzus konferencija. *Acta Med Croatica* 2005; 59: 359-75.
7. Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada ljevak, 2003, 926-30.
8. Jimenez AP, Mohamed MK, Eldin NS i sur. Injection drug use is a risk factor for HCV infection in urban Egypt. *PLoS One* (časopis na internetu) 2009; dostupno na URL adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2745657/?tool=pubmed>. Datum pristupa informaciji 10. prosinac 2009.
9. Santana Rodriguez OE, Malé Gil ML, Hernández Santana JF, Limiñana Cañal JM, Martín Sánchez AM. Prevalence of serologic markers of HBV, HDV, HCV and HIV in non-injection drug users compared to injection drug users in Gran Canaria, Spain. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 555-61.
10. Lobstein R, Mahagna R, Maor Y i sur. Hepatitis C, B and human immunodeficiency virus infections in illicit drug users in Israel: prevalence and risk factors. *Isr Med Assoc J* 2008; 10: 775-8.
11. Clatts MC, Colón-López V., Giang LM, Goldsamt LA. Prevalence and incidence of HCV infection among Vietnam heroin users with recent onset of injection. *J Urban Health* (časopis na internetu) 2009. Dostupno na URL adresi: [Http://www.springerlink.com/content/611xp18361378hn/](http://www.springerlink.com/content/611xp18361378hn/). Datum pristupa informaciji 10. siječanj 2010.
12. Hepatitis B/C and HIV Prevalence in Injecting Drug Users in Ukraine. Dostupno na URL adresi: www.euro.who.int/document/SHA/hepatitis_b-c.pdf. Datum pristupa informaciji 22. prosinac 2009.
13. Uusküla A, Kals M, Rajaleid K i sur. High-prevalence and high-estimated incidence of HIV infection among new injecting users in Estonia: need for large scale prevention program. *J Public Health (Oxf)* 2008; 30: 119-25.
14. Khin Pyone Kyi, Myo Aye, Khin May Oo i sur. Prevalence of hepatitis C in healthy population and patients with liver ailments in Myanmar. *Regional Health Forum* (časopis na internetu) 2002. Dostupno na URL adresi: http://www.searo.who.int/en/Section1243/Section1310/Section1344/Section1355_5303.htm. Datum pristupa informaciji 25. prosinac 2009.
15. Anonimo. Izvješće o osobama liječenim zbog zloporabe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj u 2008. godini, Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, 2009.
16. Vazarian M, Nassirimanesh B, Zamani S, Ono-Kihara M, Ravari SM, Gouya MM. Needle and syringe sharing practices of injecting drugs users participating in outreach HIV prevention program in Teheran, Iran: a cross-sectional study. *Harm Reduct J* (časopis na internetu) 2005. Dostupno na URL adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2806876/?tool=pubmed>. Datum pristupa informaciji 21. prosinac 2009.
17. Hahn JA, Page-Shafer K, Ford J, Paciorek A, Lum PJ. Traveling young injection drug users at high risk for acquisition and transmission of viral infections. *Drug Alcohol Depend* 2008; 93: 43-50.
18. Anonimo. Hrvatski zdravstveni statistički ljetopis za 2008. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2009.
19. Harm reduction. Dostupno na URL adresi: <http://www.droge.hr/harm.html> Datum pristupanja informaciji 14. prosinac 2009.
20. Harm reduction pristup. Dostupno na URL adresi: www.spica-info.hr/conect.php?a-id89. Datum pristupa informaciji 18. siječnja 2010.
21. Harm reduction: politika smanjenja štete. Dostupno na URL adresi: www.moravek.net/ovisnosti/200401/harm_reduction.html. Datum pristupa informaciji 25. prosinac 2009.
22. Cijepljenje protiv hepatitisa B. Dostupno na URL adresi: http://www.cybermed.hr/index.php/pbl/portal_za_pacijente/centri_za_educaciju/cjepiva/cijepljenje_protiv_hepatitisa_b. Datum pristupa informaciji 25. prosinac 2009.
23. Morsica G, Ancarani F, Bagaglio S i sur. Occult hepatitis B virus infection in a cohort of HIV-positive patients: correlation with hepatitis C virus coinfection, virological and immunological features. *Infection* 2009; 37: 445-9.
24. Falster K, Kaldor JM, Maher L i sur. Hepatitis C virus acquisition among injecting drug users: a cohort analysis of national repeated cross-sectional survey of needle and syringe program attendees in Australia, 1995-2004. *J Urban Health* 2009; 86: 106-18.
25. Medić A, Dzelalija B, Sonicki Z, Zekanović D. Characteristics of hepatitis C infection in injecting drug users iz Zadar County, Croatia. *Coll Antropol* 2008; 32: 697-702.
26. Scheinman R, Hagan H, Lelutiu-Weinberger C i sur. Non-injection drug users and hepatitis C virus: a systematic review. *Drug Alcohol Depend* 2007; 89: 1-12.
27. Deri KhS, Singh NB, Singh HL, Singh YM. Coinfection by human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus in injecting drug users. *J Indian Med Assoc* 2009; 107: 144, 146-7.

S U M M A R Y

PREVALENCE OF HEPATITIS B, HEPATITIS C AND HIV AMONG INJECTING DRUG USERS TREATED OUTPATIENTLY AND IN THERAPEUTIC COMMUNITY IN BROD-POSAVINA COUNTY, CROATIA

A. KOLOVRAT, I. JURISIĆ, Z. MARIĆ and A. CVITKOVIĆ

Institute of Public Health, Brod-Posavina County, Slavonski Brod, Croatia

Blood transmitted diseases (hepatitis B, hepatitis C, HIV) are major public health problems. Drug users, especially injecting drug users (IDU), are by nature of their illness, a risk population for these diseases. The aim of the study was to determine the prevalence of blood transmitted diseases among IDU in the Brod-Posavina County due to shared use of needle/syringe in outpatients and those treated in a therapeutic community, and to compare the results obtained. First, we analyzed data separately for hepatitis B and C, and then we selected patients with coinfection. The prevalence of HBsAg positive patients in both groups was significantly lower than the prevalence among drug addicts in Croatia (1.16% and 3.28% vs. 13.2%). Significant correlation was found in outpatients with anti-HBs+anti-HBc antibody ($p<0.05$) between those who shared needles/syringes and those who did not. Significant correlation was also found among patients treated at therapeutic community ($p<0.01$). Comparing the patients treated as outpatients and in therapeutic community, significant correlation was only found between vaccinated patients. HCV positive outpatients had lower and drug addicts in therapeutic communities significantly higher prevalence as compared with the prevalence of HCV among addicts in Croatia (41.86% and 60.66% vs. 44.6%). A significant correlation between those who shared needles/syringes and those who did not was found in both outpatients and patients treated in therapeutic community ($P<0.01$). Comparison of HCV positive patients treated as outpatients and those in therapeutic community also yielded significant correlation ($p<0.05$). The prevalence of HBV/HCV coinfection was similar in both groups of patients. Significant correlation ($P<0.05$) was only found in the group of patients with anti HBC/anti HCV antibodies. There was no HIV-positive patient in any group. We also found a low prevalence of HBsAg/anti-HCV in both groups of patients (1.16% and 2.46%). Upon establishing a network of centers for the treatment of addicts, constant work on prevention and education, systematic testing and vaccination, and implementation of harm reduction programs, we noticed a trend of reducing the number of people with HBV and HCV in the younger population of addicts.

Key words: Brod-Posavina County, injection drug users, HCV, HBV, HIV

CENTRALNA APNEJA U SPAVANJU (SINDROM ONDININE KLETVE) KOD INFARKTA PRODUŽENE MOŽDINE

MILJENKA PLANJAR-PRVAN, PAVAO KRMPOTIĆ¹, ILIJA JERGOVIĆ i IVAN BIELEN

*Klinika za neurologiju, Klinička bolnica „Sveti Duh“ i ¹Klinički odjel za psihofiziologiju,
Psihijatrijska bolnica „Vrapče“, Zagreb, Hrvatska*

Sindromom Ondinine kletve [*Ondine's Curse*] označava se prvenstveno kongenitalni centralni hipoventilacijski sindrom, međutim navedeni termin može se upotrijebiti i kod stečenih slučajeva, a označava centralnu apneju u spavanju koja se javlja kao manifestacija ili kao komplikacija žarišnih lezija u području dorzolateralnog dijela produžene moždine. Javlja se rijetko, ali može dovesti i do fatalnog ishoda bolesti. Cilj ovoga rada bio je na temelju prikaza vlastite bolesnice izložiti kliničku sliku te odgovarajuće dijagnostičke i terapijske postupke. Prikazujemo bolesnicu koja je imala simptomatologiju vaskularne lezije područja dorzolateralnog dijela medule oblongate, što je verificirano magnetskom rezonancijom. Dvanaestog dana hospitalizacije u ranim jutarnjim satima došlo je do naglog razvoja kome koja je bila izraz teške respiratorne insuficijencije s dominantnom hiperkapnijom. U početku je bila nužna intubacija i mehanička ventilacija, dok je u kasnijem tijeku bolesti disanje bilo potpomognuto neinvazivnim metodama BiPAP (*Bilevel Positive Airway Pressure*) i CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*). Cjelonočno poligrafsko snimanje potvrdilo je dijagnozu sindroma centralnih apneja u spavanju. Tijek bolesti naše pacijentice bio je povoljan s vrlo sporim ali konstantnim poboljšanjem respiratorne funkcije. Prema podacima iz literature tijekom bolesti nije uvijek povoljan. Opisani su slučajevi gdje je bilo ocijenjeno da ventilacijska potpora više nije potrebna, ali nakon dužeg razdoblja normalnog disanja dolazilo je do nagle hipoventilacije i smrtnog ishoda u spavanju. Liječenje centralne hipoventilacije sastoji se od ventilacijske potpore, no opisuju se i pokušaji medikamentnog liječenja kojemu je zajedničko podizanje alertnosti i reaktivnosti automatskog centra za disanje. Važno je istaknuti da se bolesnicima u kojih postoji mogućnost razvoja centralne apneje ne bi trebao primjenjivati kisik bez plinske analize arterijske krvi jer se time odgađa prava dijagnoza, te zato što primjena kisika u bolesnika koji već imaju hiperkapniju zbog hipoventilacije može dodatno potencirati hiporeaktivnost centra za disanje, odnosno dovesti do respiratornog aresta.

Ključne riječi: sindrom Ondinine kletve, centralna apneja u spavanju, infarkt produžene moždine

Adresa za dopisivanje: Miljenka Planjar-Prvan, dr.med.
Klinika za neurologiju
Klinička bolnica „Sveti Duh“
Ul. Sveti Duh 64
10000 Zagreb, Hrvatska
E-mail: miljenka.planjar@gmail.com

UVOD

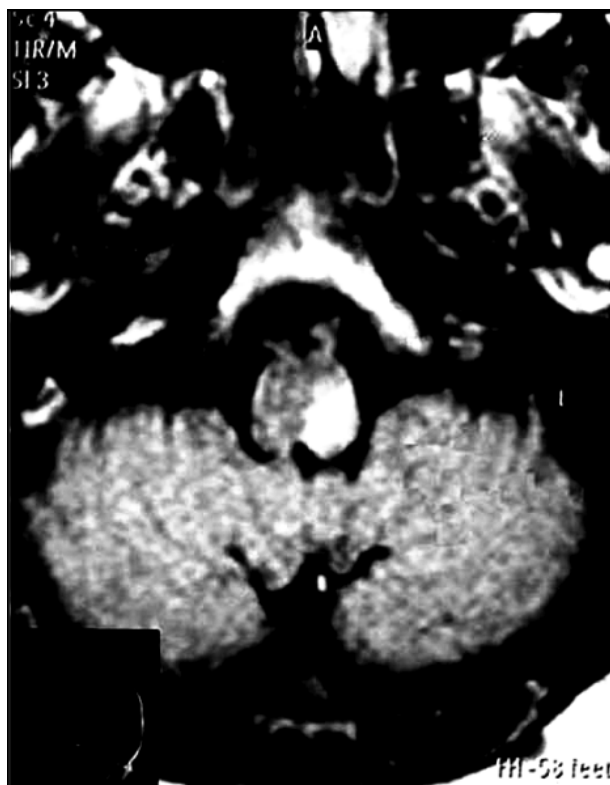
Centralna apneja u spavanju (sindrom Ondinine kletve) može se javiti kao manifestacija ili kao komplikacija kod žarišnih lezija u području gornjeg dorzolateralnog dijela produžene moždine. Javlja se rijetko, ali može dovesti do fatalnog ishoda bolesti. Budući da se radi o rijetkom i potencijalno fatalnom sindromu čija su klinička slika kao i terapijske mogućnosti slabije poznati, cilj ovoga rada jest na temelju prikaza slučaja vlastite bolesnice izložiti kliničku sliku te odgovarajuće dijagnostičke i terapijske postupke.

PRIKAZ BOLESNICE

Sedamdesetogodišnja bolesnica je premještena u Kliniku za neurologiju s ORL odjela gdje je bila hospitalizirana zbog naglo nastalih smetnji gutanja i promuklosti. Prema anamnestičkim podacima liječena je zbog šećerne bolesti i hipertenzije, a unatrag godine dana bio joj je učinjen kirurški zahvat ugradnje totalne endoproteze na desnome kuku, nakon čega je i dalje teško hodala. Posljednju godinu, nakon operacije kuka, uzimala je varfarin, a duži niz godina trandolapril i hipoglikemik metformin klorid.

U vrijeme primitka bolesnica je bila pri svijesti; imala je disfagiju, dizartriju i disfoniju. Lijevo je imala nepotpuni Hornerov sindrom u obliku uže zjenice i ptoze gornje vjeđe. Motoričkog deficita na ekstremitetima nije bilo. Miotatski refleksi bili su simetrični, patološke reflekse se nije moglo izazvati. Javljala je hipoesteziju za grubi dodir, bol i temperaturu na desnim udovima. Pokus prst-nos izvodila je uz naznačenu dizimetriju lijevim udovima. U ORL statusu nađena je paraliza lijeve glasiljke i zastoj sline u hipofarinksu. Kardiopulmonalno bila je kompenzirana i bez osobitosti u somatskom statusu.

MSCT mozga nije pokazala patomorfološke promjene, dok je MR mozga verificirala u području lijevog gornjeg dorzolateralnog dijela medule oblongate ishemijsku vaskularnu leziju veličine 10 x 7 x 5 mm, što je prikazano na sl. 1.



Sl. 1. MR: ishemijska lezija u dorzolateralnom dijelu produžene moždine lijevo

Učinjena neurosonološka obrada ukazala je na reducirani protok kroz lijevu vertebralnu arteriju. Ekstrakranijska pretraga vertebralnih arterija obojenim doplerom pokazala je reducirani protok kroz lijevu vertebralnu arteriju (lijevo PSV 27 cm/s, EDV 10 cm/s, desno PSV 35, EDV 11 cm/s). Transkranijски dopler pokazao je reduciranu hemodinamiku kroz vertebrobazilarni sliv, s izrazitom redukcijom protoka kroz lijevu vertebralnu arteriju (SBSK AV lijevo 13 cm/s, SBSK AV desno 23 cm/s, SBSK AB 24 cm/s).

Angiografska obrada nije bila učinjena. Za vrijeme hospitalizacije uočena je povremena somnolencija, koja je bila učestalija u jutarnjim satima. Disanje je bilo mirno i površno, a saturacija kisikom iznosila je 90%-92%. Dvanaestog dana hospitalizacije, rano ujutro dolazi do relativno naglog razvoja kome; saturacija kisikom pala je na 80%, plinska analiza u arterijskoj krvi pokazala je ekscesivnu hiperkapniju i manju hipoksiju (pCO₂: 21.75 kPa, pO₂: 8.96 kPa). I u toj fazi bolesti disanje je bilo površno i usporeno. Bolesnica je hitno intubirana i uspostavljena je mehanička ventilacija, nakon čega tijekom nekoliko sati postupno dolazi do oporavka svijesti. Intenzivno monitoriranje i ventilacijska potpora nastavljene su tri dana kada je ekstubirana. Zbog moguće početne bronhopneumonije primijenjena je antibiotska terapija. U kasnijem tijeku bolesti nalazi arterijskog acidobaznog statusa pokazivali su manju hiperkapniju i hipoksemiju te kompenziranu respiratornu acidozu. Uz suradnju Centra za poremećaje spavanja Psihijatrijske bolnice Vrapče učinjeno je cjelonoćno kompjuterizirano poligrafско snimanje u trajanju od 546 minuta. Tijekom noći registrirane su 374 apneje: 372 centralne i 2 opstruktivne; srednja saturacija periferne krvi kisikom iznosila je 77%, a najniža do 58%; zabilježene su 92 epizode hrkanja. Nalaz je verificirao sindrom centralnih apneja u spavanju koja je bila posljedica ishemijske lezije područja gornjeg dorzolateralnog dijela medule oblongate. Neurološki poremećaj koji je bio prisutan u vrijeme primitka u bolnicu postupno se smanjivao: akt gutanja bio je zadovoljavajući, dizartrija i disfonija su bile manjeg intenziteta kao i znaci Hornerovog sindroma. Nisu registrirane promjene intenziteta i kvalitete hipoestezije, dok se dizimetrija praktički povukla. Kontrolna MR mozga pokazuje regresiju ranije opisane ishemijske lezije u području medule oblongate. Tada je učinjena i MR angiografija koja nije pokazala bitnijih promjena na vertebralnim arterijama, bazilarnoj arteriji i posteriornim cerebralnim arterijama.

Sljedećih 9 dana hospitalizacije liječena je na Odjelu za pulmologiju gdje je primijenjen neinvazivni respiratorni suport metodama CPAP i BiPAP. Opće stanje bolesnice bilo je dobro, hemodinamski je bila stabilna, afebrilna i bez značajnijih subjektivnih tegoba, dok su vrijednosti respiratornih plinova bile na razini globalne respiratorne insuficijencije sa zadovoljavajućim vrijednostima O₂ i blagom retencijom CO₂. Bolesnica je bila otpuštena uz preporuku da se osigura trajna ventilacijska potpora u kućnim uvjetima (aparat CPAP), što nije realizirano.

Nakon mjesec i pol dana hospitalizirana je u Centru za poremećaje spavanja Psihijatrijske bolnice Vrapče u trajanju od dva dana radi kontrolnog poligrafskog testiranja i procjene stanja apneja u spavanju. Kom-

pjuterizirana cjelonoćna poligrafija registrirala je tijekom noći svega 50 apneja i to 35 opstruktivnih i 15 centralnih. Srednja saturacija periferne krvi kisikom tijekom noći bila je 88% s kraćim padovima 3 puta tijekom noći do 60%. Stanje bolesnice je tada procijenjeno kao respiratorno kompenzirano s blažim oblikom miješanog sindroma apneja u spavanju, što je ukazivalo na značajan oporavak u odnosu na prethodno poligrafsko snimanje. U tablici 1. usporedno su navedeni najvažniji rezultati prvog i drugog poligrafskog snimanja.

Tablica 1.

Sažetak nalaza kompjuterizirane cjelonoćne poligrafije

	27 dana nakon moždanog udara	92 dana nakon moždanog udara
Broj centralnih apneja	372	15
Broj opstruktivnih apneja	2	35
Ukupan broj apneja	374	50
Srednja saturacija kisikom	77 %	88%

RASPRAVA

Terminom Ondinina kletva [*Ondine's Curse*] označava se prvenstveno kongenitalni centralni hipoventilacijski sindrom, ali se navedeni termin može upotrijebiti i kod stečenih slučajeva. Do centralne apneje u spavanju, tj. sindroma Ondinine kletve najčešće dolazi kod infarkta ali i drugih lezija u području lateralnog dijela medule oblongate (1-3). Prema literaturi, u većini opisanih slučajeva sindroma Ondinine kletve u podlozi je lateralni medularni sindrom, koji je izraz lezije donjeg moždanog debla i lateralnog dijela medule oblongate. Najčešće se radi o okluziji ili subokluziji vertebralne arterije (1). Kliničke manifestacije centralne hipoventilacije u spavanju u literaturi se najčešće nazivaju sindromom Ondinine kletve (2, 4, 5). Prema germanskoj mitologiji Ondina je bila vodena nimfa koja je bacila kletvu na svog nevjernog izabranika, a kletva se sastojala u tome da se više nikada neće probuditi, ako zaspe (2). Slične tome su i kliničke manifestacije sindroma Ondinine kletve; dok je bolesnik u budnom stanju nema simptoma značajnije hipoventilacije. Hipoventilacija, koja može progredirati do respiratornog aresta, pojavljuje se u snu kada izostaje voljna kontrola disanja.

Kontrola disanja načelno ima dvije komponente. Dok je voljna kontrola disanja regulirana kortiko-bulbarnim putevima, automatska ili nevoljna kontrola disanja ovisna je o centrima za disanje koji se nalaze u produženoj moždini (6, 7). Postoje dva centra:

dorzalni respiratorni centar u ventrolateralnom dijelu nukleusa traktusa solitarijusa te ventralni respiratorni centar koji uključuje nukleus ambiguus, dorzalnu jezgru nervusa vagusa i medularnu retikularnu formaciju koja se proteže od donjeg dijela moždanog stabla do gornjeg dijela leđne moždine. Automatska respiracija regulirana je prvenstveno koncentracijom ugljičnog dioksida i kisika u krvi. U prvom planu je regulacija ugljičnim dioksidom, ali kada ugljični dioksid dostigne kritičnu razinu, aktivnost respiratornog centra stimulirana je još samo koncentracijom kisika u krvi odnosno hipoksijom. Važno je napomenuti da vrlo visoke vrijednosti ugljičnog dioksida dovode do toga da respiratorni centar više ne odgovara niti na signifikantnu hipoksiju (1).

Nastup centralne apneje u spavanju (sindrom Ondinine kletve) ne može se na temelju kliničkih kriterija predvidjeti, ali važno je istaknuti da se kod pacijenata radi o patoanatomskoj leziji u području navedenih struktura produžene moždine. Na temelju literaturnih podataka, iz nedovoljno poznatih razloga, ni vrlo precizna lokalizacija nema odgovarajuću prediktivnu vrijednost (8-10). Klinička slika hipoventilacije može se javiti postupno, ali ponekad i perakutno što može dovesti do fatalnog završetka (1,3,11). U naše smo bolesnice retrogradnom analizom zaključili da su postojali stanovit premonitorni simptomi, koji su se sastojali od dnevne sompolencije, osobito nakon buđenja. U toj fazi bolesti pacijentica je bila monitorirana uz saturaciju kisikom koja je iznosila 90%-92%. Kako je u opisu slučaja navedeno, do razvoja kome s ekstremnom hiperkapnijom došlo je naglo u spavanju oko 5 sati ujutro, a što je karakteristično za perakutni razvoj apneičkog sindroma u spavanju.

Tijek bolesti naše pacijentice bio je povoljan, s vrlo sporim ali konstantnim poboljšanjem respiratorne funkcije. U početku je bila potrebna kontinuirana potpora ventilacije pomoću respiratora, dok je kasnije disanje bilo potpomognuto neinvazivnim metodama (CPAP i BiPAP), u skladu s postojećim smjernicama (12,13). Kako je već istaknuto, prema podatcima iz literature tijekom bolesti nije uvijek povoljan. Opisani su slučajevi u kojima je bilo ocijenjeno da ventilacijska potpora više nije potrebna, ali nakon višednevnog pa i višetjednog razdoblja normalnog disanja došlo je do nagle hipoventilacije i smrtnog ishoda u spavanju (2).

Liječenje centralne hipoventilacije sastoji se od ventilacijske potpore, no opisuju se i pokušaji medikamentnog liječenja kojemu je zajedničko podizanje živahnosti i reaktivnosti automatskog centra za disanje (14-17). S nedovoljno dokumentiranim uspjehom u liječenju su primjenjivani kofein, tiroksin,

trazodon, klomipramin, fluoksetin, acetazolamid (18). U rezistentnim slučajevima koji zahtijevaju trajnu terapiju korišten je i elektrostimulator dijafragme (19, 20).

Budući da se pokazalo da nije moguće pouzdano predvidjeti hoće li se u pacijenata s lezijom medule oblongate razviti apneički sindrom u spavanju, od osobite je važnosti prevencija. Takve pacijente potrebno je klinički pratiti u smislu rane detekcije hipoventilacije (21). Centralna hipoventilacija u pravilu nije praćena simptomima zaduhe, a u početku nema promjena stanja svijesti. Važno je uočiti somnolenciju koju nije moguće objasniti drugim uzrocima, a koja je uzrokovana retencijom ugljičnog dioksida. Osim u krajnje teškim slučajevima ne dolazi do teže hipoksije. U slučajevima kada se sumnja da bi se moglo raditi o centralnoj hipoventilaciji nužno je učiniti analizu plinova u arterijskoj krvi. Izrazito povišeni ugljični dioksid s respiratornom acidozom i bez sniženja koncentracije kisika u tim slučajevima upućuje da se radi o sindromu Ondinine kletve.

Od velike je kliničke važnosti da se bolesnicima u kojih postoji mogućnost razvoja centralne apneje ne primjenjuje terapija kisikom bez prethodne plinske analize arterijske krvi, jer primjena kisika u tih bolesnika odgađa postavljanje prave dijagnoze i može doprinijeti dodatnoj retenciji ugljičnog dioksida što u krajnjem slučaju dovodi do nereaktivnosti centra za disanje, odnosno do respiratornog aresta.

ZAKLJUČAK

Na mogući razvoj centralne apneje u spavanju ili sindroma Ondinine kletve potrebno je misliti kod svih bolesnika s lezijom produžene moždine. Tu rijetku, ali potencijalno fatalnu komplikaciju bolesti, potrebno je prevenirati odgovarajućim kliničkim praćenjem. Rezultati simptomatskog liječenja još su uvijek nepredvidivi i ovisni o nedovoljno poznatim patofiziološkim faktorima.

LITERATURA

1. Terao S, Miura N, Osano Y, Noda A, Sobue G. Rapidly progressive fatal respiratory failure (Ondine's curse) in the lateral medullary syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004; 13: 41-4.
2. Schestatsky P, Fernandes LN. Acquired Ondine's curse: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62(2B): 523-7.
3. Minami M, Ono S, Nawa T, Miki K, Mizutani T. A case report of central respiratory failure due to hemimedullary syndrome. *Rinsho Shinkeigaku* 2000; 40: 746-9.

4. Ho HT, Thajeb P, Lin CC. Ondine's curse in a patient with unilateral medullary and bilateral cerebellar infarctions. *J Chin Med Assoc* 2005; 68: 531-4.
5. Pedroso JL, Baiense RF, Scalzaretto AP, Neto PB. Ondine's curse after brainstem infarction. *Neurol India* 2009; 57: 206-7.
6. Vingerhoets F, Bogousslavsky J. Respiratory dysfunction. U: Bogousslavsky J, Caplan LR, ur. *Stroke syndromes* (2nd ed.), Cambridge, MA: Cambridge University Press, 2001, 353-62.
7. Vingerhoets F, Bogousslavsky J. Respiratory dysfunction in stroke. *Clin Chest Med* 1994; 15: 729-37.
8. Bassetti C, Aldrich MS, Quint D. Sleep-disordered breathing in patients with acute supra- and infratentorial strokes. A prospective study of 39 patients. *Stroke* 1997; 28: 1765-72.
9. Bassetti C, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 2006; 37: 967-72.
10. Bassetti C, Aldrich M, Chervin R, Quint D. Sleep apnea in the acute phase of TIA and stroke. *Neurology* 1996; 47: 1167-73.
11. Matschke J, Laas R. Sudden death due to central alveolar hypoventilation syndrome (Ondine's curse) in a 39-year-old woman with heterotopia of the inferior olive. *Am J Forensic Med Pathol* 2007; 28: 141-4.
12. Kopec SE, Irwin RS. Mechanical Ventilation: Invasive end noninvasive. U: Irwin RS, Rippe JS, ur. *Manual of Intensive Care Medicine* (5. izdanje). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2010, 332-37.
13. Hunyadi-Antičević S, Bošan-Kilibarda I, Čolak Ž i sur. Smjernice iz kardiopulmonalne reanimacije Europskog vijeća za reanimatologiju 2005. *Lijec Vjesn.* 2006;128: 3-12.
14. Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology* 2009; 73: 1313-22.
15. Boutin I, Saint-Raymond C, Borel JC, Tamisier R, Lévy P, Pépin JL. Management of central sleep apnea. *Rev Pneumol Clin* 2009; 6: 261-72.
16. Hanly PJ. Mechanisms and management of central sleep apnea. *Lung* 1992; 170: 1-17.
17. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest* 2007; 131: 595-607.
18. Sanner B, Schäfer T. Central sleep apnea syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 722-6.
19. Stankiewicz JA, Pazevic JP. Acquired Ondine's curse. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 101: 611-3.
20. Khong P, Lazzaro A, Mobbs R. Phrenic nerve stimulation: the Australian experience. *J Clin Neurosci* 2010; 17: 205-8.
21. Portela PC, Fumadó JC, García HQ, Borrego FR. Sleep-disordered breathing and acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27 Suppl 1: 104-10.

S U M M A R Y

CENTRAL SLEEP APNEA (ONDINE'S CURSE SYNDROME) IN MEDULLARY INFARCTION

M. PLANJAR-PRVAN, P. KRMPOTIĆ¹, I. JERGOVIĆ and I. BIELEN

University Department of Neurology, Sveti Duh University Hospital and

¹Department of Clinical Psychophysiology, Vrapče Psychiatric Hospital, Zagreb, Croatia

Ondine's curse syndrome primarily refers to cases with congenital central alveolar hypoventilation, but the term can also be used for acquired cases and implies central sleep apnea that occurs as a manifestation or complication of focal lesion in the area of the dorsolateral segment of medulla oblongata. It occurs rarely, but can lead to fatal outcome. Based on our own case report, the aim of this article is to review its clinical symptoms, and appropriate diagnostic and therapeutic procedures. We present a patient who had symptoms of vascular lesion of the dorsolateral segment of the medulla, which was verified by magnetic resonance imaging. On day 12 of his hospital stay, in the early morning, rapid development of coma was observed, which was an expression of serious respiratory failure with dominant hypercapnia. In the beginning, urgent intubation and mechanical ventilation were necessary, while in the later course of the disease breathing was assisted by noninvasive methods of Bilevel Positive Airway Pressure (BiPAP) and Continuous Positive Airway Pressure (CPAP). Throughout the night, polygraph recording confirmed the diagnosis of the central sleep apnea syndrome. The course of the disease was favorable, with a very slow but constant improvement of respiratory function. According to literature data, the disease course is not always favorable. There are published cases where it was concluded that ventilatory support was no longer needed but after a long period of normal breathing hypoventilation and death occurred suddenly during sleep. The treatment of central hypoventilation consists of ventilatory support, but there were also attempts of medicamentous treatment with the common aim of raising alertness and reactivity of the automatic breathing center. It is important to emphasize that patients with the risk of central sleep apnea should not be supplied with oxygen without arterial blood gas monitoring because of the possibility of delaying the right diagnosis. The use of oxygen in patients who already have hypercapnia due to hypoventilation could further intensify hyporeactivity of the breathing center and lead to respiratory arrest.

Key words: Ondine's curse syndrome, central sleep apnea, medullary infarction

PROF. DR. SC. LJUBO BARIĆ

(19. SVIBNJA 1920. - 12. LISTOPADA 2010.)



Duboko nas je ražalostila vijest da je 12. listopada 2010. god. umro prof. dr. Ljubo Barić. Umro je veliki čovjek, izvanredan liječnik, sjajan znanstvenik i intelektualac, erudit, iskusan učitelj, humanist i nadasve dobar čovjek.

Prof. dr. Ljubo Barić rođen je 19. svibnja 1920. god. u Kninu. Gimnaziju je polazio u Šibeniku i Zagrebu, a Medicinski fakultet u Zagrebu. Liječnički staž obavio je u Zagrebu i Slavanskom Brodu. Specijalizaciju iz interne medicine obavio je u ondašnjoj KB „Dr. Mladen Stojanović“, sada Kliničkoj bolnici „Sestre milosrdnice“, a specijalistički ispit položio 1956. god. u Zagrebu. Postao je asistent na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta na kojem je i doktorirao 1968. god. disertacijom s naslovom „Kliničko značenje krivulja boje i ušne oksimetrije u ispitivanju hemodinamike srca“. Bio je to pionirski rad i značajan doprinos primjeni neinvazivnih metoda u kardiologiji, boljem poznavanju funkcionalnog stanja srca, postojanju, smjeru i veličini šantova, minutnom volumenu, kirurškim rezultatima i nizu drugih hemodinamskih podataka. Habilitacijskim radom 1971. god. „Idiopatska hipertrofična subaortna stenoza“, što je jedan od prvih radova o opstruktivnoj kardiomiopatiji, dao

je također značajan doprinos poznavanju hemodinamike jednog novog entiteta u kardiologiji koji je pobudio veliki interes u svijetu i kod nas tek posljednjih godina. Iste godine prelazi s Medicinskog na Stomatološki fakultet, gdje vodi Katedru za internu medicinu.

Usavršavao se u brojnim svjetski poznatim centrima u Zürichu, Düsseldorfu, Aschaffenburgu, Hamburgu i Padovi. Razvojem subspecijalističkih područja, u sve obimnijoj internoj medicini, osniva se kardiološki odjel davne 1960. god. iz kojega je nastao Zavod za kardiovaskularne bolesti Interne klinike kojemu je prof. Barić vrlo uspješan predstojnik od osnivanja sve do umirovljenja 1987. god., nakon skoro 40 godina aktivnog liječničkog rada. U tom je razdoblju objavio preko 130 znanstvenih i stručnih radova u domaćim i stranim časopisima, tri izdanja izvrsno prihvaćene monografije „Elektrokardiografija u praksi“, knjigu „Elektroterapija u kardiologiji“ nakon održanog simpozija 1978. god. Bio je to, također, pionirski rad posvećen elektroterapiji i elektrostimulaciji, transvenskoj i epikardijalnoj, novim izazovima i novim mogućnostima u kardiologiji. Dobro su poznati njegovi rani radovi o racionalnom liječenju digitalisom čime je uvelike izmijenjeno i unaprijeđeno liječenje srčane dekompenzacije. Uredio je više poglavlja u knjigama i zbornicima posvećenih kardiovaskularnim bolestima. Više godina je organizirao prve sveobuhvatne tečajeve iz kardiopulmonalne reanimacije.

Prof. Barić je nesebično prenosio svoje ogromno znanje i iskustvo, te je kao vrstan učitelj, predavač, ekspert i profesor odgojio generacije kardiologa širom Hrvatske i ondašnje Jugoslavije i svugdje je bio primljen s dubokim poštovanjem, priznanjem i zahvalnošću. Bio je voditelj zapaženih znanstvenih projekata, mentor u brojnim magisterijima i doktoratima, vrstan organizator i neumorni promicatelj moderne kardiologije širom domovine. Iako je njegova mladenačka ljubav bila neinvazivna kardiologija, prvenstveno elektrokardiografija, fonomehanokardiografija, vektokardiografija, testovi opterećenja, krivulja boje i dr. trajno je

poticao i razvijao nove sadržaje suvremene kardiologije kao što su funkcionalna dijagnostika s intrakardijalnim i intrapulmonalnim hemodinamičkim mjerenjima u mirovanju i opterećenju, elektrostimulacija i invazivna kardiologija, te im omogućio razvoj do svjetskih razina. Značajan pomak, sadržajan poticaj i prekretnicu u modernom liječenju koronarnih bolesnika, napose u liječenju bolesnika s akutnim infarktom miokarda, značilo je osnivanje prve Koronarne jedinice u Hrvatskoj 1970. godine u Zavodu za kardiovaskularne bolesti Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“. Bilo je to samo dvije godine nakon osnivanja prve koronarne jedinice u svijetu. Ta je Koronarna jedinica brzo postala i rasadište novih ideja i stavova u liječenju koronarnih bolesnika i edukaciji stručnjaka širom Hrvatske i ondašnje Jugoslavije. Bio je to i poticaj za osnivanje koronarnih jedinica u mnogim drugim kliničkim i bolničkim ustanovama i regionalnim centrima. Prof. Barić je tijesno surađivao s drugim strukama, napose s kardiokirurgima, o čemu svjedoče brojni rezultati moderne kardiologije i kardiokirurgije u našoj sredini pa i naši današnji dometi. To se prvenstveno odnosi na prve korake u elektrostimulaciji srca u Hrvatskoj, na kardiokirurške zahvate u ondašnjoj KB „Sestre milosrdnice“. Jednom riječju, bio je jedan od osnivača i kamena temeljaca suvremene hrvatske kardiologije.

Prof. Barić bio je vrlo aktivan i u Akademiji medicinskih znanosti Hrvatske čiji je suosnivač od 1961. god. i obnositelj brojnih istaknutih dužnosti (član osnivačkog odbora, voditelj Kolegija internističkih znanosti, član Senata). Bio je ljubitelj i odličan poznavalac književnosti, filozofije, povijesti, umjetnosti i napose glazbe. Godinama je bio istaknuti član muškog zbora Zagrebački liječnici pjevači te je svojim zvonkim basom nastupao na mnogim koncertima u zemlji i inozemstvu.

Za svoj plodan i uspješan rad na mnogim područjima dobio je brojna priznanja, diplome i odlikovanja među kojima i Nagradu grada Zagreba za životno djelo, te diplomu počasnog člana Hrvatskoga kardiološkoga društva i Hrvatskoga liječničkog zbora.

Prof. dr. Ljubo Barić bio je izuzetna ličnost. Širinom znanja, kritičnošću i dubinom promišljanja, temeljitim pristupom svakom problemu, iskričavom duhovitošću, rijetkom skromnošću osvajao je simpatije i pobudio duboko poštovanje svih s kojima se susretao, s kojima je radio i surađivao, a uz to i iskrenom humanošću i dobrotom i svih koje je liječio. Tim svojim osobinama i zaslugama zadužio je sve nas, sredinu u kojoj je tako uspješno i dugovječno djelovao, ovaj grad i ovu zemlju koju je toliko volio. Zbog svega što je učinio trajno ćemo ga se sjećati s dubokom i iskrenom zahvalnošću.

ŠIME MIHATOV

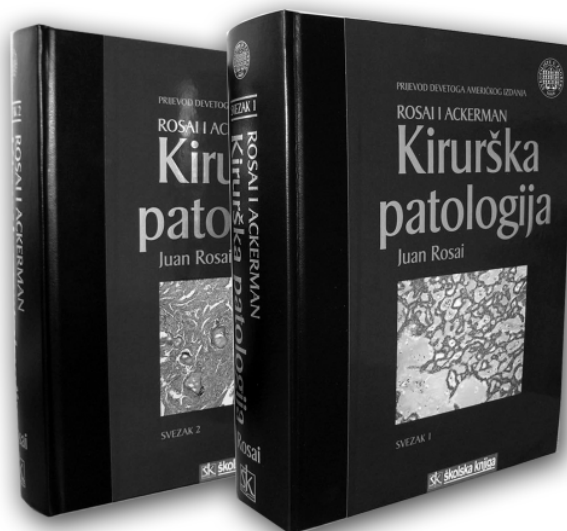
ROSAI J, ACKERMAN LV. KIRURŠKA PATOLOGIJA

PRIJEVOD DEVETOG AMERIČKOG IZDANJA.
Zagreb: Školska knjiga, 2010.

U proljeće ove godine na policama naših knjižara osvanula su dva monumentalna sveska 9. američkog izdanja Rosai-Ackermanove "Kirurške patologije" na hrvatskom jeziku, izdavačkog poduzeća "Školska knjiga", Zagreb. Knjiga je sveučilišni udžbenik za poslijediplomsku nastavu na medicinskim i stomatološkim fakultetima.

To je temeljni i desetljećima najbolji svjetski udžbenik kirurške patologije namijenjen specijalizantima i specijalistima patološke anatomije, sudskim medicinarima, citolozima, kao i svim kliničkim specijalističkim i subspecijalističkim strukama koje trebaju koristiti znanja i spoznaje iz područja dijagnostičke patologije. Ovo kapitalno djelo pojavilo se na hrvatskom publicističkom tržištu zahvaljujući dalekovidnosti i upornosti urednika i stručnog redaktora prijevoda prof. dr. sc. Mladena Belicze i izdavača «Školska knjiga», koji su uznastojali da se ovo međunarodno prestižno medicinsko djelo objavi na hrvatskom jeziku. Naime, radi se o djelu koje nije udžbenik u kojem se samo podučava o suvremenim patoanatomskim znanjima, već ima izrazitu primjenjivost u svakodnevnom kliničkom radu omogućavajući i kliničarima i patolozima ne samo lakše razumijevanje nalaza patologa već i etiologije bolesti, a time i pristup liječenju, predviđanju i prepoznavanju jatrogenih oštećenja.

Prof. Belicza je okupio trideset prevoditelja iz domovine i inozemstva, koji su razumijevanjem preveli, a četvero lektora uredili u duhu hrvatskog jezika ovo opsežno djelo i time dali ogroman doprinos hrvatskoj medicinskoj nomenklaturi. Udžbenik ima dva sveska, broji preko 3.200 stranica uključujući i vrlo detaljno kazalo.



Pregledno i studiozno obuhvaćeni su svi organski sustavi u 31 poglavlju uz nekoliko izuzetno korisnih dodataka poput deklaracije ADASP-a o standardizaciji postupaka u dijagnostičkoj kliničkoj patologiji, kontrole i osiguranja kvalitete u kirurškoj patologiji, određivanja stadija i stupnja malignih tumora, standardizacija izvještaja patologa za važnije tumore, te smjernice za postupke s najvažnijim kirurškim uzorcima tkiva i organa. Ovi dodaci jasno ukazuju na razvoj patologije kao etablirane kliničke struke kao i o potrebi sistematizacije i algoritamskih pristupa problemima u struci, kako bi se što manje štetilo pacijentu.

Radi se o izuzetnom djelu koje zaslužuje da se nađe u rukama svakog liječnika. Koristeći ga u svakodnevnom radu, naučit će puno ne samo o patologiji, već i o svojoj temeljnoj specijalističkoj djelatnosti. Danas, kao nikada ranije, zbog medikolegalnog okruženja i bolesnika i liječnika, učenje i poznavanje suvremene kliničke patologije postalo je nezaobilazno. To je još jedan od razloga za korištenje ovog izuzetnog udžbenika. I na kraju, završimo izrekom kojom počinje predgovor ovom izdanju: «Nije znanje znati, već je znanje, znanje znati dati!»

INGRID MARTON

21. MEĐUNARODNI SIMPOZIJ KOMPARATIVNE PATOLOGIJJE „LJUDEVIT JURAK“

Pod pokroviteljstvom Europskog udruženja patologa i Akademije medicinskih znanosti Hrvatske u Zagrebu je 4. i 5. lipnja 2010. godine održan 21. Međunarodni simpozij komparativne patologije „Ljudevit Jurak“.

Glavna tema Simpozija bila je endokrina patologija. Nakon otvaranja Simpozija dodijeljena je nagrada prof. dr. Svenu Seiwerthu iz Zagreba za doprinos razvoju hrvatske patologije. Nagradu je uručio akademik Željko Reiner, predsjednik Akademije medicinskih znanosti Hrvatske.

Pozvana predavanja održali su prof. Kurt Schmid iz Essena u Njemačkoj o karcinomu štitne žlijezde, prof. Zoran Gatalica iz Omaha u SAD o nasljednim endokrinim tumorima, prof. Vanja Zjačić-Rotkvić iz Kliničke bolnice „Sestre milosrdnice“ o liječenju neuroendokrinih tumora gastrointestinalnog trakta, prof. Suzana Tkalčić iz Pomone u SAD o endokrinim bolestima domaćih životinja, prof. Günther Klöppel o neuroendokrinim tumorima te prof. Nives Pećina-Šlaus o genskim promjenama u feokromocitomu.

Autori iz Rumunjske, Mađarske, Kosova, SAD i Hrvatske su u obliku postera predstavili rezultate svojih istraživanja o dijagnostici, protokolima te patohistološkim i imunohistokemijskim nalazima u različitim bolestima, poglavito endokrinih žlijezda, kao i prikaze zanimljive slučajeve.

Tijekom simpozija održan je i Godišnji sastanak Hrvatskog udruženja patologa i sudskih medicinara.

U organizaciji Hrvatskog udruženja laboratorijske medicine (HULM), laboratorijski inženjeri i laboranti održali su predavanja o laboratorijskim tehnikama u patologiji i u drugim medicinskim strukama.

Tijekom simpozija održan je seminar uz prikaz dijapozitiva o kirurškoj i endokrinnoj patologiji koji su vodili prof. Mikuz iz Innsbrucka u Austriji i prof. Gatalica.

Nagrada za najbolji poster dodijeljena je dr. Marcellu Szaszu iz Mađarske za rad iz komparativne patologije tumora klauđin-negativnih tumora dojke.

Tema sljedećeg simpozija koji će se održati 3. lipnja 2011. godine u Zagrebu bit će patologija kože. Svi podaci o ovom i prošlim simpozijima, odnosno o sljedećem simpoziju mogu se naći na stranici <http://www.mef.hr/Jurak/symposium.htm>.

Kongresni radovi i sažeci radova bit će objavljeni u Acta Clinica Croatica i mogu se naći na web stranici (<http://www.acta-clinica.kbsm.hr>).

ZLATKO MARUŠIĆ

ERRATA CORRIGE

U suplementu br. 1, vol 64/2010 ACTA MEDICA CROATICA na II. omotnoj stranici došlo je zbog ubrzanog dovršavanja tiskanja časopisa uzrokovanog najvećim dijelom nepridržavanjem roka predaje rukopisa, do sljedećih pogrešaka pri tehničkom uređivanju, koje ovim putem ispravljamo:

Greškom su navedeni Gosti urednici- Guest Editors: ADRIANA VINCE, RAJKO OSTOJIC

Predsjednik Uredničkog savjeta: STOJAN KNEŽEVIĆ

umjesto

Predsjednica Uredničkog savjeta - Chief Council: JASNA LIPOZENČIĆ

Urednički savjet- Editorial Council: ispušteno je ime članice Savjeta - Anica Jušić (Zagreb)

Molimo čitatelje ACTA MEDICA CROATICA da uvažavaju ove ispravke!

GLAVNA UREDNICA

UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodnike, izvorne radove, preglede, klinička zapažanja, osvrte, primjere iz kontinuirane medicinske edukacije, sažetke radova s kongresa i simpozija, pisma uredništvu, prikaze knjiga i drugo. Objavljuje i tematske brojeve časopisa uz gosta-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 omogućuje 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 redoslijedu kojim se pojavljuje u tekstu i ime prvog autora rada. Opis slika (legenda) tiska se također na posebnom listu papira prema svom rednom broju. Fotografije se primaju crno-bijele na sjajnom papiru. Crteži se mogu izraditi tušem na bijelom papiru ili otisnuti na računalnom laserskom ili tintanom štampaču grafičkim tehnikama visoke rezolucije.

Popis literature

Piše se na posebnom papiru s rednim brojevima prema redoslijedu kojim se citat pojavljuje u tekstu. Literatura se citira prema dogovoru postignutom u Vancouveru, a za naslove časopisa treba rabiti kraticu navedenu u Index medicus.

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-ROM-u]. 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.

Article in the journal (if there are six or less authors, they should all be mentioned; if there are seven or more authors, the first three should be mentioned and the «*et al.*» should be added.

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

Supplement

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

Books and monographs

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

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

Chapter (of a book)

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

Disertation or MA Thesis

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

Citation of literature published in electronic format
Web, Electronic journal, Book on CD-ROM, Journal on CD-ROM, Softver (program)

Examples done in Notes for Contributors in Croatian (preceding page).

Manuscripts should be sent to the Address of the Editorial Board. Upon the receipt, the manuscript is forwarded by Editorial Board for anonymous review (two reviewers). If changes or amendments of the manuscript are proposed by the reviewer(s), a copy of the reviewer's report is sent to the author for final correction of the text. Galley proofs are sent to the author for correction.

The Editorial Board is not obliged to publish the manuscripts in order of their receipt and acceptance.

Manuscripts are not returned to the authors.

acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia
Acta Med Croatica • Vol. 64 No. 4 • pp235-310 Zagreb, October 2010

Table of Contents

- Leading Article**
- 237 **Does Lp-PLA₂ determination help predict atherosclerosis and cardiocerebrovascular disease?**
J. Sertić, B. Skorić, J. Lovrić, T. Božina, Ž. Reiner
- Original Article**
- 247 **Quality-of-life of adolescents with acne vulgaris**
N. Kurtalić, N. Hadžigrahić, H. Tahirović, N. Sijerčić
- Reviews**
- 253 **Adipocytokines as mediators of metabolic role of adipose tissue**
V. Pandžić Jakšić
- 263 **Palliative medicine – linkage of expert human care for the terminally ill and medical ethics**
M. Brkljačić Žagrović
- 273 **Changes in the activity of sympathetic-adrenal medullary system and hypothalamic-pituitary-adrenal system in humans exposed to psychogenic stressors and their effects on immunoreactivity**
N. Šimić
- Clinical Observations**
- 283 **Laparoscopic diagnosis and desincarceration of inguinal Richter hernia: a case report**
Ž. Bušić, Z. Lovrić, M. Židak, V. Čavka, M. Kolovrat, M. Čavka, D. Lemac
- 287 **Prevalence of hepatitis B, hepatitis C and HIV among injecting drug users treated outpatiently and in therapeutic community in Brod-Posavina County, Croatia**
A. Kolovrat, I. Jurišić, Z. Marić, A. Cvitković
- 297 **Central sleep apnea (Ondine's curse syndrome) in medullary infarction**
M. Planjar-Prvan, P. Krmpotić, I. Jergović, I. Bielen
- 303 **Obituary Professor Ljubo Barić, Ph.D.**
Š. Mihatov
- 305 **Book Review**
- 307 **News**
- 309 **Notes for Contributors**

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med Croatica • Vol. 64 Br. 4 • Str. 235-310 Zagreb, listopad 2010.

Sadržaj

- Uvodnik**
- 237 **Može li određivanje Lp-PLA₂ pomoći u predviđanju ateroskleroze i kardiocerebrovaskularnih bolesti?**
J. Sertić, B. Skorić, J. Lovrić, T. Božina, Ž. Reiner
- Izvorni rad**
- 247 **Kvaliteta života adolescenata s akne vulgaris**
N. Kurtalić, N. Hadžigrahić, H. Tahirović, N. Sijerčić
- Pregledi**
- 253 **Adipocitokini kao posrednici metaboličke uloge masnog tkiva**
V. Pandžić Jakšić
- 263 **Palijativna medicina – spoj stručne humane skrbi za terminalno oboljele i medicinske etike**
M. Brkljačić Žagrović
- 273 **Promjene aktivnosti sustava simpatikus-srž nadbubrežne žlijezde i sustava hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda u ljudi izloženih psihogenim stresorima i utjecaj na imunoreaktivnost**
N. Šimić
- Klinička zapažanja**
- 283 **Laparoskopska dijagnoza i dezinkarceracija ingvinalne Richterove hernije – prikaz bolesnika**
Ž. Bušić, Z. Lovrić, M. Židak, V. Čavka, M. Kolovrat, M. Čavka, D. Lemac
- 287 **Usporedba prevalencije biljega hepatitisa B, C i HIV-a među intravenskim ovisnicima liječenima ambulantno i u terapijskoj zajednici na području Brodsko-posavske županije**
A. Kolovrat, I. Jurišić, Z. Marić, A. Cvitković
- 297 **Centralna apneja u spavanju (sindrom Ondinine kletve) kod infarkta produžene moždine**
M. Planjar-Prvan, P. Krmpotić, I. Jergović, I. Bielen
- 303 **In memoriam prof. dr. sc. Ljubo Barić**
Š. Mihatov
- 305 **Prikaz knjige**
- 307 **Vijest**
- 309 **Upute autorima**