




Acta

Medica

Croatia



Vol. 65 2011.  
Broj 1  
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 65 (1)  
1-72 (2011)  
ISSN 1330-0164

# ACTA MEDICA CROATICA

GLASILO AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE  
Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia,  
Praška 2/III  
10000 Zagreb  
Croatia

*Urednica – Editor-in-Chief*  
**NASTJA KUČIŠEC-TEPEŠ**

*Tajnik – Editorial Assistant*  
**ILIJA KUZMAN**

*Tehnička urednica – Editor*  
**DUNJA BERITIĆ-STAHULJAK**

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

*Predsjednica Uredničkog savjeta – Chief Council*  
**JASNA LIPOZENČIĆ**

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

*Adresa Uredništva – Address of the Editorial Board*  
**ACTA MEDICA CROATICA**  
**Akademija medicinskih znanosti Hrvatske**  
**Praška 2/III**  
**10000 Zagreb, Hrvatska**  
**Tel/fax: +385 1 46 40 586; E-mail: amzh@zg.t-com.hr**

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

The Journal is published five4 times a year. Orders can be placed directly to our Editorial Office. The annual subscription in the country for institutions 500.00 kn, for individuals 150.00 kn to be paid to the account No. 2360000-1101481831; abroad: the equivalent of US \$150.- to be paid to our foreign currency bank account „Privredna banka Zagreb, d.d.“ No. 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**

Acta Med Croatica • Vol. 65 Br. 1 • Str. 1-72 Zagreb, ožujak 2011.

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*



## EPIDEMIOLOŠKI ASPEKTI TUBERKULOZE - STARE BOLESTI U DJECE 21. STOLJEĆA DANAS

ANAMARIJA JURČEV-SAVIČEVIĆ, ROSANDA MULIĆ,  
ZORANA KLIŠMANIĆ i VERA KATALINIĆ-JANKOVIĆ

*Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Split, Hrvatska*

Tuberkuloza u djece je po svojim epidemiološkim i kliničkim osobitostima posebna bolest. Kako najveći dio djece ima mikroskopski negativne iskašljaje, smatralo se da oboljela djeca malo doprinose prijenosu bolesti. Stoga se tuberkulozi u djece pridavalo manje javnozdravstveno značenje te je uglavnom bila zanemarena u nacionalnim programima borbe protiv tuberkuloze. Kako tuberkuloza u djece obično nastane nakon brze progresije svježije infekcije, reflektira prijenos uzročnika i cirkulirajućih sojeva u populaciji pa je dobar indikator učinkovitosti nacionalnih programa. Neliječena je latentna infekcija među djecom izvor širenja bolesti u sljedećim generacijama. Prognoza rano otkrivene i pravilno liječene tuberkuloze je odlična pa se razvoj novih dijagnostičkih metoda i lijekova za tuberkulozu dječje dobi nameće kao nužnost. Pitanje učinkovitijeg cjepiva, koje bi se moglo koristiti i za zaštitu djece inficirane HIV-om, ostaje potrebom za kvalitetniju prevenciju na globalnoj razini. Što bolje implementiranje nove Stop TB Strategije, u čijoj se osnovi nalazi i strategija *Directly Observed Treatment Short-Course* (DOTS) značajno doprinosi smanjivanju globalne pojavnosti tuberkuloze u odraslih, a time štiti i djecu od infekcije i bolesti. Takve mjere trebaju biti praćene i poboljšavanjem općih uvjeta (prehrane, socioekonomskih uvjeta i nadzora nad čimbenicima okoliša) za bolji utjecaj na smanjivanje morbiditeta i mortaliteta od tuberkuloze u dječjoj dobi.

**Ključne riječi:** tuberkuloza, djeca, tuberkuloza dječje dobi, epidemiologija, Hrvatska

**Adresa za dopisivanje:** Anamarija Jurčev-Savičević, dr. med.  
Nastavni zavod za javno zdravstvo  
Splitsko-dalmatinske županije  
Vukovarska 46  
21000 Split, Hrvatska

### UVOD

Bez obzira na kontinuirane i intenzivne mjere borbe protiv tuberkuloze, to je odavno poznata bolest koja je i danas značajan javnozdravstveni problem. Porazni podaci o globalnoj pojavnosti tuberkuloze pokazatelj su da smo još uvijek daleko od njene eliminacije. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) procjenjuje da je u 2008. godini od tuberkuloze oboljelo 9,4, a umrlo 1,8 milijuna ljudi. Trećina svjetske populacije (2 milijarde ljudi) koja je zaražena bacilom tuberkuloze čini ogroman rezervoar tuberkuloze u godinama i desetljećima koji slijede. Koinfekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) i različiti oblici rezistencije na antituberkulotike, zahtijevaju dodatne, još intenzivnije napore u borbi protiv tuberkuloze (1). Kada je SZO 1993. godine tuberkulozu proglasila globalnom javnozdravstvenom prijetnjom, promovirala je strategiju DOTS (*Directly Observed Treatment Short-Course*) kao na-

čin borbe protiv tuberkuloze. Ona se zasnivala na pronalaženju, liječenju i prijavljivanju najzaraznijih oblika bolesti, tj. plućnih tuberkuloza s mikroskopski pozitivnim iskašljajima koji su najzaslužniji za širenje i održavanje bolesti u populaciji (2).

Tuberkuloza u djece je po svojim epidemiološkim i kliničkim osobitostima posebna bolest. Nekoliko važnih epidemioloških aspekata dječje tuberkuloze predmetom je ovog rada. Tuberkuloza u djece dugo je vremena bila relativno zanemarena u nacionalnim programima borbe protiv tuberkuloze (NTP) (3), jer najveći dio djece oboljele od tuberkuloze ima mikroskopski negativne iskašljaje (4). To je imalo za posljedicu i nedovoljne spoznaje o globalnoj proširenosti tuberkuloze među djecom (2,3,5). Osim relativno manjeg javnozdravstvenog značenja koje joj se pridavalo, mišljenja da djeca malo doprinose transmisiji bolesti i rjeđe razvijaju ozbiljne oblike bolesti, razlog teškoća u procjeni stvarne prošire-

nosti tuberkuloze među djecom nalazi se u činjenici da se u djece dijagnoza postavlja teže nego u odraslih, uz češću pojavu izvanplućnih oblika bolesti (6,7). Smatra se da 15-20% od ukupnog broja novooboljelih od tuberkuloze nastane u dobi ispod 15 godina (7). Gotovo 75% djece oboljele od tuberkuloze u svijetu nalazi se u 22 zemlje s visokom incidencijom tuberkuloze (tzv. *high-burden countries*) (8). Od ukupno zabilježenih novooboljelih bolesnika, 25-40% su mlađi od 15 godina, a stope incidencije u toj dobnoj skupini kreću se u rasponu od 60-600/100 000 stanovnika godišnje (3,9). U Europi su posebno kritične zemlje istočne Europe nakon eksplozije tuberkuloze koja je pratila raspad bivšeg Sovjetskog Saveza (3). U zemljama niske incidencije, tuberkuloza među djecom se bilježi u 4-7% od ukupno novooboljelih slučajeva, a stope se kreću u rasponu od <1-15/100.000 stanovnika. Međutim, te stope mogu biti i puno veće (više od 50/100.000) ako se izdvojeno promatraju rizične skupine poput imigranata ili socijalno ugroženih dijelova populacije (2,3). Ne postoje ni pouzdani podatci o mortalitetu djece zbog tuberkuloze. Međutim, kako je pneumonija među najvažnijim globalnim uzrocima smrtnosti djece, a tuberkuloza važan uzrok pneumonije u mnogim zemljama, pretpostavlja se da zauzima značajno mjesto među uzrocima mortaliteta djece (3). Neke procjene govore da je tuberkuloza među 10 najvažnijih uzroka smrti u djece i da je odgovorna za 130.000 smrti godišnje (1).

Stop TB Strategija je nova strategija SZO-a za borbu protiv tuberkuloze na globalnoj razini, u čijoj se osnovi i dalje nalazi DOTS, ali je, između ostaloga, dječjoj tuberkulozi pridano posebno značenje unutar druge komponente strategije, osmišljene da odgovori na probleme visokorizičnih populacija poput dječje (10,11). Tako se tuberkulozu u dječjoj dobi, dugo skrivenu u sjeni tuberkuloze među odraslima, iznijelo na vidjelo i ukazalo na potrebu adekvatnog uključivanja u sustave nadzora nad tuberkulozom.

## DIJAGNOSTIKA TUBERKULOZE U DJECE: PROBLEM KOJI JOŠ UVIJEK NIJE RIJEŠEN

Dijagnostika tuberkuloze u djece je drugačija nego u odraslih, iako imunokompromitirane osobe imaju sličan rizik obolijevanja i profil bolesti. Rijetko se nalaze klasični simptomi tuberkuloze koje obično nalazimo u odraslih. Simptomi su obično slabo izraženi, podmukli i neprimjetni te nema samoprepoznavanja bolesti (12). U zemljama niske incidencije u postavljanju dijagnoze u djece bitan je anamnestički podatak o odraslom bolesniku u dje-

tetovoj blizini te se takva djeca najčešće i otkriju u sklopu obrade kontakata odrasle osobe (13).

Zlatni standard u dijagnozi tuberkuloze je otkrivanje *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) u kulturi. Tuberkuloza dječje dobi smatra se paucibacilarnom te je stoga bakteriološka izolacija uzročnika iz kliničkih uzoraka iznimno teška, tim više što je dijete mlađe (14). Djeca rijetko imaju mikroskopski pozitivne iskašljaje (manje od 10-15% djece) što je često jedina metoda raspoloživa u zemljama visoke incidencije. Želučani lavati su alternativa u male djece jer djeca stvaraju male količine sputuma koje ne iskašljavaju nego gutaju. Prosječno su pozitivni tek u 30-40% oboljele djece (14). Vodeći radiološki nalaz djece je hilarna limfadenopatija, ali su prisutne i parenhimatozne promjene (13,15,16). Kaverne su rijetko prisutne, najčešće među starijom djecom i adolescentima (13). Međutim, dio oboljele djece ima urednu rtg sliku pluća (4). Dijagnostički testovi zasnovani na imunološkoj memoriji, neovisno radi li se o kožnom (PPD) testu ili testovima otpuštanja interferona-gamma (IGRA), ne mogu služiti u dijagnozi bolesti jer su dokaz kontakta s *M. tuberculosis*, a ne bolesti. Kako IGRA testovi ne detektiraju kontakt s cjepnim, *Mycobacterium bovis* BCG-sojem mikobakterija, zbog veće specifičnosti i slične osjetljivosti imaju određene prednosti pred kožnim testom u dijagnostici latentne tuberkulozne infekcije (LTBI), premda je zabilježen veliki postotak neodređenih rezultata pa uporaba IGRA-i u djece i interpretacija nalaza zahtijeva oprez (17-20).

Za različite druge dijagnostičke metode (*MB redox*, *Solid culture colorimetric systems*, *Phage-based test*, *MODS test*, *LAM urine test* ili različiti testovi amplifikacije nukleinskih kiselina) nema dovoljno podataka za uporabu u djece, nisu testirani na djeci ili nisu pogodni za uporabu u djece (4,21). Stoga se potraga za pravim testom koji sigurno može odvojiti infekciju od aktivne bolesti nužno mora nastaviti, posebno za dijagnostiku u male djece i imunokompromitiranih odraslih.

## DOB KAO VAŽAN RIZIČNI ČIMBENIK OBOLIJEVANJA I KLINIČKE SLIKE

Dob u kontekstu obolijevanja od tuberkuloze povezana je sa sazrijevanjem celularnog imuniteta. Smatra se da se to događa tek s dvije godine života (22). Djeca obolijevaju najčešće vrlo brzo nakon inficiranja. Dob ispod dvije godine je prvo visokorizično razdoblje, jer prosječno 30-40% zaražene djece obolijeva ubrzo nakon infekcije. Česta je progresija primarnog kompleksa i diseminacija bolesti u smislu

meningitisa i milijarne tuberkuloze u kojih je smrtnost posebno izražena (23,24). Nakon te dobi rizik postepeno pada do najnižeg od 2% u tzv. sigurnim školskim godinama, od 5. do 10. godine života (2). Adolescencija je sljedeće visokorizično razdoblje u kojem obolijeva prosječno 10-20% inficiranih adolescenata, a oblik bolesti se pomiče prema adultnom tipu, s apikalnim plućnim infiltracijama i kaverna (7,24). Ako se ti rizici usporede s prosječnim rizikom u odrasloj dobi od 5% do 10%, vidljivo je da su najmlađi posebno ugroženi od tuberkuloze samo zbog svoje dobi i nedovoljne zrelosti imunološkog sustava, prvenstveno staničnog imuniteta (24). Plućna parenhimna bolest i intratorakalna adenopatija bilježe se u 60-80% slučajeva tuberkuloze u djece. U odnosu na odrasle, kod djece je česta pojava izvanplućnih oblika bolesti što dijagnostiku čini opsežnijom i kompleksnijom. Među njima dominira limfadenopatija (67%), zatim bolest centralnog nervnog sustava (13%), pleuralni (6%), milijarni (5%) i koštano-skeletni oblik bolesti (4%) (4).

S obzirom na velike rizike obolijevanja nakon izloženosti nameće se kao nužnost kemoprofilaksa djece izoniazidom, ako do takve izloženosti i/ili infekcije dođe.

### ODRASLI „KAŠLJAČ“ U OKOLINI DJETETA KAO NAJČEŠĆI IZVOR DJETETOVE INFEKCIJE

Rizik infekcije svake osobe, tako i djeteta primarno je uvjetovan egzogenim čimbenicima. Vjerojatnost kontakta s oboljelim od tuberkuloze, bliskost i trajanje tog kontakta, stupanj infektivnosti oboljelog i karakteristike okoliša odlučujući su čimbenici prijenosa tuberkuloze (25). U zemljama visoke incidencije djeca odrastaju u okolnostima visoke izloženosti bacilu tuberkuloze, a tuberkuloza se među njima otkriva uglavnom pasivno, s pojavom simptoma koji vode do dijagnoze. U takvim je okruženjima dječja tuberkuloza često povezana sa siromaštvom, malnutricijom te napućenim uvjetima življenja, a često i rada djece, s posljedično većom smrtnošću i slabijim uspjehom liječenja (4). Suprotno je u zemljama niske incidencije, gdje se djeca uglavnom otkrivaju aktivnim pristupom, tijekom traženja kontakata indeksnog slučaja (2). U takvim okolnostima djeca obično imaju manje proširene oblike bolesti i često su bez simptoma, pravilno se liječe i imaju dobre ishode liječenja (4). Stoga je s obzirom na mogućnost zaražavanja i visoki rizik obolijevanja nakon zaražavanja, tijekom epidemiološke obrade bolesnika od tuberkuloze, važno tražiti i pod nadzor staviti svu djecu u kontaktu. Takav pri-

stup je uvršten u standarde nadzora nad tuberkulozom u okviru nove Stop TB Strategije (11,26). Ako je dijete indeksni slučaj, intenzivno se traži odrasli zarazni bolesnik u njegovoj okolini. Djeca se obično zaraze od ukućana, pogotovo ako se radi o mlađoj djeci (27). Starija se djeca mogu zaraziti i od nekog kontakta izvan kuće kao što su učitelji, školski kolege ili prijatelji (15,27). Sama djeca su rijetko zarazna za svoju okolinu, jer nisu sposobna producirati dovoljno infektivnog aerosola kašljanjem (13,15), osim veće djece koja, kako je spomenuto, mogu razviti adultne oblike bolesti (24,28).

### HIV/TB-SMRTONOSNI KOKTEL: KURATIVNI I PREVENTIVNI PROBLEM

Značajan utjecaj na globalnu epidemiologiju tuberkuloze ima HIV-koinfekcija. Osobe inficirane HIV-om i *M. tuberculosis* imaju iznimno veliki rizik od razvoja manifestne bolesti (relativni rizik 50-110) (29). U 2008. godini zabilježeno je 1,4 milijuna oboljelih i 500 000 umrlih od tuberkuloze među HIV-positivnim osobama (1). Epicentar HIV/TB epidemije nalazi se u sub-saharskoj Africi gdje živi 78% oboljelih (30). Istraživanja pokazuju da se prevalencija HIV infekcije među djecom s tuberkulozom kreće od manje od 5% u industrijaliziranim zemljama do 50% u visoko endemskim područjima Afrike (3). HIV-koinfekcija ionako zahtjevnu dijagnozu tuberkuloze u djece čini još težom zbog nespecifičnih kliničkih i radioloških znakova (31,32). HIV-positivna djeca često imaju različite druge bolesti pluća poput pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii*, limfocitnog intersticijskog pneumonitisa te drugih virusnih i bakterijskih pneumonija što se može pogrešno protumačiti kao tuberkuloza, premda takva djeca mogu imati više uzroka plućne bolesti istodobno (9). Iako liječenje HIV/TB-koinficirane djece smanjuje morbiditet i mortalitet, optimalno vrijeme uvođenja visokoaktivne antiretrovirusne terapije (HAART) još treba definirati, posebno zbog interakcija lijekova (33). Rifampicin, inducirajući citokrom p450 enzime, smanjuje serumske razine gotovo svih inhibitora proteaza. Naročiti problem u doziranju efavirenza je dob ispod 3 godine što dovodi do odgađanja antiretrovirusnog liječenja do završene antituberkulozne terapije (ATL) ili liječenja višim dozama nevirapina. Osim toga, kombinacija HAARTA i ATL-a nosi sa sobom mogućnost ozbiljnih nuspojava (4). Zaštita djece oboljele od AIDS-a ili HIV-inficirane djece cijepljenjem *Bacille Calmette-Guerin* (BCG) cjepivom je poseban problem jer nema dokaza da je u takve djece cjepivo učinkovito, a može nastati BCG-om inducirana diseminirana bolest.

Stoga je cijepljenje takve djece kontraindicirano, čak i u visoko endemskim zemljama, a prevencija bolesti takve djece poseban problem (8,30,34). Dodatan problem u zemljama u kojima su obje bolesti raširene, a to su obično zemlje u razvoju, niskog socio-ekonomskog statusa, jest činjenica da mnoga djeca odrastaju bez roditelja umrlih bilo zbog AIDS-a ili TB-a. Stoga nadzor nad liječenjem oboljele djece nije u skrbi roditelja nego je prepušten bližoj ili daljoj rodbini, ili vrlo često domovima za nezbrinutu djecu ili različitim humanitarnim organizacijama (35).

### BCG CJEPIVO: ŠIROKA UPORABA, UČINKOVITOST NEDOVOLJNA

BCG je najviše rabljeno cjepivo u svijetu s preko 4 milijarde cijepljenih osoba od 1921. godine. Uvršteno je u kalendare cijepljenja gotovo svih zemalja u svijetu osim Nizozemske i Sjedinjenih Američkih Država (36). Rijetke nuspojave i niska cijena su među njegovim kvalitetama, a glavni je nedostatak nedovoljna učinkovitost. Poznato je da cijepljenje novorođenčadi ne sprječava ni primarnu infekciju niti reaktivaciju bolesti. Stoga je utjecaj cijepljenja na obolijevanje u odrasloj dobi zanemariv (37).

Učinkovitost cjepiva ispitivana je u mnogim kliničkim istraživanjima. Njihovi rezultati, moguće zbog razlika u dizajnu i kvaliteti praćenja cijepljenih osoba, varirali su od 0% do 80% u sprječavanju plućnog oblika tuberkuloze (36). Jedna često citirana meta-analiza je procijenila prosječnu učinkovitost cjepiva od 50% (38). Međutim, najveća vrijednost cjepiva je u preveniranju ozbiljnih, proširenih oblika tuberkuloze poput milijarne tuberkuloze i tuberkuloznog meningitisa. Više je manjih istraživanja ukazalo na prosječnu učinkovitost cjepiva od 64% u nastanku tuberkuloznog meningitisa i 78% u nastanku milijarne tuberkuloze među najmlađim dobnim skupinama (38). To su razlozi zbog kojih SZO i dalje preporučuje cijepljenje novorođenčadi, a prestanak cijepljenja predlaže kada se epidemiološka situacija u određenoj zemlji do te mjere poboljša da stopa oboljelih s mikroskopski pozitivnim iskašljajima iznosi manje od 5/100 000 stanovnika ili stopa djece mlađe od 5 godina oboljele od tuberkuloznog meningitisa iznosi manje od 1 na 10 milijuna djece u prethodnih 5 godina ili godišnji rizik od infekcije bude 0,1% ili manji (8,39). U zemljama visoke incidencije BCG-cijepljenje je vrlo učinkovita intervencija protiv ozbiljnih oblika tuberkuloze u dječjoj dobi (39). Zemlje niske incidencije tuberkuloze uglavnom modificiraju svoje preporuke za cijepljenje na djecu iz rizičnih skupina (npr., imigranti) (40,41). Stoga

ne čudi da je među ključnim komponentama nove strategije STOP TB intenzivno istraživanje novog cjepiva protiv tuberkuloze (10,11), koje bi trebalo biti učinkovito i sigurno i u velikom dijelu svjetske populacije koji je već cijepljen BCG-cjepivom, kao i u osoba inficiranih HIV-om. Razvoju novih cjepiva pristupa se s više polaznih stajališta. Istraživanja se uglavnom zasnivaju na poboljšavanju sadašnjeg cjepiva na način da se BCG-sojevi genetski modificiraju kako bi ispoljili imunodominantne gene (rBCG30, rBCG $\Delta$ ureC:Hly+) ili na slabljenju sojeva *M. tuberculosis* opet genetski manipuliranih kako bi bili bez gena koji su zaslužni za virulenciju (MTB-VAC01, *M. tuberculosis*  $\Delta$ RD1 $\Delta$ pan CD). Takva bi cjepiva se u načelu koristilo u primovakcinaciji (37,42). Drugi je pristup usmjeren na razvoj novih cjepiva koji bi pojačali imunološki odgovor nakon primovakcinacije BCG-om (MVA85A, AERAS-402, AdAg85A, M72, Hyvac-1, Hyvac-4 i druga) (30,37). Također se radi na razvoju cjepiva koja bi ubrzavala ili poboljšavala učinak antituberkuloznih lijekova kao što je mrtvo cjepivo napravljeno od *Mycobacterium vaccae*, saprofita iz okoliša ili cjepivo od mikobakterijskih fragmenata (RUTI). Trenutno je 11 cjepiva završilo ispitivanja u laboratoriju i ušlo u različite faze kliničkih pokusa (37). Kombinacija bolje dijagnostike, novih lijekova i novog cjepiva nesumnjivo bi značajno utjecala na nadzor nad tuberkulozom. Pronalazak učinkovitog cjepiva koje bi spriječilo infekciju živim bacilom ili progresiju infekcije u bolest vjerojatno bi imao najveći utjecaj na eliminaciju bolesti (30,42).

### TUBERKULOZA U DJEČJOJ DOBI - INDIKATOR USPJEŠNOSTI NACIONALNIH PROGRAMA BORBE PROTIV TUBERKULOZE

Smatra se da je tuberkuloza u dječjoj dobi prvenstveno rezultat svježije infekcije, a ne reaktivacije bolesti. Većina takvih slučajeva nastane nakon brze progresije svježije infekcije pa stoga reflektira prijenos uzročnika i cirkulirajućih sojeva u populaciji te je dobar indikator učinkovitosti nacionalnih programa borbe protiv tuberkuloze (2,8,9). Incidencija dječje tuberkuloze raste zajedno s incidencijom bolesti u odraslih kada sustav nadzora loše funkcionira, stoga je za smanjivanje pojavnosti bolesti u djece nužno provoditi mjere suzbijanja i sprječavanja tuberkuloze među odraslima. Razina prijenosa bolesti ovisi o broju izvora zaraze koji šire bolest unutar populacije. Intenzivne mjere ranog otkrivanja i brzog i pravilnog liječenja tuberkuloze u odraslih su najuspješnija intervencija u nadzoru nad tuberku-



lozom te se neminovno odražavaju i na pojavnost bolesti u dječjoj populaciji (28).

Neliječena latentna infekcija među djecom je osim toga izvor širenja bolesti u sljedećim generacijama. Ako se kao cilj postavi eliminacija tuberkuloze, nužno je djelovati na smanjenje mogućnosti reaktivacije infekcije stečene u djetinjstvu. To je važan dio strategija u zemljama niske incidencije i onim zemljama koje tome streme (43). U takvim se zemljama najveća prevalencija LTBI-a nalazi u najstarijim generacijama koje su rođene u vrijeme visokog rizika od infekcije i uz to imale dugotrajnu kumulativnu vjerojatnost zaražavanja. Nasuprot njima, najmlađe generacije imaju nizak rizik od infekcije te se s vremenom svaka generacija zamjenjuje novom u kojoj je taj rizik još manji, pod pretpostavkom da se radi o kontinuiranom padu incidencije u populaciji. Kako bi se takav razvoj situacije održao, potrebno je smanjiti rizik infekcije novih generacija ranim otkrivanjem i brzim liječenjem bolesnika sa zaraznim oblikom tuberkuloze. U okolnostima u kojima se ipak inficiraju, potrebno je spriječiti razvoj bolesti. Stoga u zemljama niske incidencije, kao dio strategije eliminacije tuberkuloze, važno mjesto zauzima kemoprofilaksa svih zaraženih osoba, a posebno djece (43,44). Osnovni preduvjet za kemoprofilaksu kako djece, tako i odraslih, jest isključenje aktivne bolesti. Poboljšanje socioekonomskih uvjeta života i rada, kvalitetna prehrana, promjena rizičnog životnog stila (pušenje, alkoholizam, narkomanija) je obično izvan nacionalnih programa nadzora nad tuberkulozom, ali se u okviru sustavno provedenih ostalih javnozdravstvenih programa može očekivati njihov utjecaj na smanjivanje incidencije tuberkuloze u djece (28).

## TUBERKULOZA U DJECE U HRVATSKOJ

Kvalitetni epidemiološki podatci predstavljaju jedan od najboljih načina praćenja bolesti tijekom vremena (9). U Hrvatskoj je prijavljivanje tuberkuloze obvezno po Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti. Stoga se i obolijevanje djece kontinuirano prati u informacijskom sustavu Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo putem Registra tuberkuloze, zahvaljujući čemu imamo precizne podatke o kretanju tuberkuloze među djecom (45). Hrvatska je zemlja srednje incidencije tuberkuloze (stopa od 23/100.000 u 2008. godini) s višegodišnjim silaznim trendom u svim dobnim skupinama, posebno najstarijim. I u dječjoj dobi se zamjećuje pad incidencije, sporiji nego u starijih dobnih skupina, što je tipično za populacije s malim brojem oboljelih (45). U desetogodišnjem razdoblju, od 1999. do 2008.

godine, prijavljeno je 535 djece oboljele od tuberkuloze u dobi od rođenja do 14 godina, odnosno oko 4% od ukupno prijavljenih slučajeva tuberkuloze. Prosječne stope incidencije tuberkuloze djece od 0 do 4, 5-9 i 10-14 godina iznosile su 3,88, 6,04 i 9,32/100.000 stanovnika. Ukupna prosječna desetogodišnja incidencija tuberkuloze u dobi 0-14 godina iznosila je 6,41/100.000 stanovnika. Tuberkulozni meningitis se u dječjoj dobi posebno prati kao pokazatelj uspješnosti obveznog cijepljenja BCG-om. U dvadesetogodišnjem razdoblju, od 1989. do 2008. godine, zabilježeni su sasvim rijetki slučajevi tog teškog oblika tuberkuloze u djece. U tom razdoblju (1989.-2008.) je oboljelo svega desetoro djece, šestoro u dobnoj skupini 0-4 godina, te po dvoje u dobnim skupinama 5-9 i 10-14 godina (45,46). U Hrvatskoj se cijepljenje novorođene djece nalazi u kalendaru obvezne imunizacije. Cijepljenje novorođenčadi BCG cjepivom u rodilištima uspješno se odvija, s visokim cjepnim obuhvatom djece koji je u zadnjih 10 godina iznosio od 95,8% do 99,1%, prosječno 97,7%. Taj je cjepni obuhvat iznad zakonskog minimuma koji iznosi 95% (47). Od 2005. godine obvezno cijepljenje BCG cjepivom je doživjelo značajne promjene. Od tada je ukinuto docijepljivanje nereaktora u drugoj godini života te u drugom razredu osnovne škole. S daljim padom incidencije tuberkuloze planira se ukinuti jedino preostalo docijepljivanje nereaktora, ono u sedmom razredu osnovne škole. Cijepljenje novorođenčadi će se i dalje nastaviti u skladu s preporukama SZO.

## TUBERKULOZA U DJECE: KAKO DALJE?

Prognoza tuberkuloze koja je rano otkrivena i pravilno liječena odlična je pa se razvoj novih dijagnostičkih metoda i lijekova za dječju tuberkulozu nameće kao nužnost u borbi protiv dječje tuberkuloze. Pitanje učinkovitijeg cjepiva, koje bi se moglo koristiti i za zaštitu djece inficirane HIV-om te djece već cijepljene BCG cjepivom, ostaje potrebom za kvalitetniju prevenciju na globalnoj razini. Što bolje implementiranje nove Strategije Stop TB, u čijoj se osnovi nalazi i DOTS, značajno doprinosi smanjivanju globalne pojavnosti tuberkuloze u odraslih, a time štiti i djecu od infekcije i obolijevanja. Takve mjere moraju biti praćene i poboljšavanjem općih uvjeta (prehrane, socioekonomskih uvjeta i nadzora nad čimbenicima okoliša) za bolji utjecaj na morbiditet i mortalitet od tuberkuloze u dječjoj dobi. U sustavu nadzora nad tuberkulozom u Hrvatskoj, koji se oslanja na navedenu strategiju, tuberkulozi djece se obraća posebna pozornost uzimajući u obzir posebne epidemiološke i kliničke osobitosti tuberkuloze u djece.

## LITERATURA

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. (WHO/HTM/TB/2009.426). Geneva: World Health Organization, 2009.
2. Donald PR, Maher D, Qazi S. A research agenda to promote the management of childhood tuberculosis within national tuberculosis programmes. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 370-80.
3. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 498-510.
4. Swaminathan S, Rekha B. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges. *Clin Infect Dis* 2010; 50 Suppl 3: 184-94.
5. Teo SS, Alfaham M, Evans MR i sur. An evaluation of the completeness of reporting of childhood tuberculosis. *Eur Respir J* 2009; 34: 176-9.
6. Marais BJ, Schaaf HS. Childhood tuberculosis: an emerging and previously neglected problem. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24: 27-49.
7. Marais BJ, Gupta A, Starke JR, El Sony A. Tuberculosis in women and children. *Lancet* 2010; 375: 2057-9.
8. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. (WHO/HTM/TB/2006.371) Geneva: World Health Organization, 2006.
9. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 636-47.
10. Raviglione MC, Uplekar MW. WHO's new stop TB strategy. *Lancet* 2006; 367: 952-5.
11. World Health Organization. Implementing the WHO Stop TB Strategy. A handbook for national tuberculosis programmes. (WHO/HTM/TB/2008.401) Geneva: World Health Organization, 2008.
12. Zoričić-Letoja I. Osobitosti dječje i adolescentne tuberkuloze. U: Simpozij: Zajedno protiv dječje tuberkuloze. Zbornik radova. Zagreb: Dječja bolnica Srebrnjak i Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2010.
13. Rigouts L. Clinical practice: diagnosis of childhood tuberculosis. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1285-90.
14. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1078-90.
15. Morcillo N. Tuberculosis in children. U: Palomino JC, Leao SC, Ritacco V, ur. Tuberculosis 2007. From basic science to patient care. Dostupno na: [www.tuberculosis-textbook.com](http://www.tuberculosis-textbook.com) Datum pristupa informaciji 08. rujna 2010.
16. Milković D, Richter D, Zoričić-Letoja I, Raos M, Koncul I. Chest radiography findings in primary pulmonary tuberculosis in children. *Coll Antropol* 2005; 29: 271-6.
17. Bergamini BM, Losi M, Vaienti F i sur. Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2009; 123: 419-24.
18. Lighter J, Rigaud M, Eduardo R, Peng CH, Pollack H. Latent tuberculosis diagnosis in children by using the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test. *Pediatrics* 2009; 123: 30-7.
19. Bruzzese E, Bocchino M, Assante LR i sur. Gamma interferon release assays for diagnosis of tuberculosis infection in immune-compromised children in a country in which the prevalence of tuberculosis is low. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 2355-7.
20. Mack U, Migliori GB, Sester M i sur. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009; 33: 956-73.
21. Lighter J, Rigaud M. Diagnosis childhood tuberculosis: traditional and innovative modalities. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2009; 39: 61-88.
22. Donald PR, Marais BJ, Barry CE 3rd. Age and the epidemiology and pathogenesis of tuberculosis. *Lancet* 2010; 375: 1852-4.
23. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1078-90.
24. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS i sur. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 392-402.
25. Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. Paris: IUATLD, 1999.
26. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC), 2nd ed. The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.
27. Aberle N, Ferić-Miklenić M, Kljajić-Bukvić B, Publicić J, Boranić M. Sources of infection in childhood tuberculosis in a region of east Croatia. *Coll Antropol* 2005; 29: 475-9.
28. Marais BJ, Obihara CC, Warren RM, Schaaf HS, Gie RP, Donald PR. The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1305-13.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *MMWR* 2000;49 (No. RR-6).

30. Hanekom WA, Lawn SD, Dheda K, Whitelaw A. Tuberculosis research update. *Trop Med Int Health* 2010; 15: 981-9.
31. Zar HJ, Connell TG, Nicol M. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: new advances. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 277-88.
32. Jeena PM. The interaction of HIV and tuberculosis in childhood. *S Afr Med J* 2007; 97(10 Pt 2): 989-91.
33. Bong CN, Chen SC, Jong YJ i sur. Outcomes of HIV-infected children with tuberculosis who are started on antiretroviral therapy in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 34-8.
34. Hesseling AC, Cotton MF, Fordham von Reyn C, Graham SM, Gie RP, Hussey GD. Consensus statement on the revised World Health Organization recommendations for BCG vaccination in HIV-infected infants. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 1376-9.
35. Donald PR. Childhood tuberculosis: the hidden epidemic. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 627-9.
36. Connelly Smith K, Orme IM, Starke JR. Tuberculosis vaccine. U: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, ur. *Vaccine*. 5. izd. Amsterdam: Elsevier, 2008.
37. Kaufmann SH, Hussey G, Lambert PH. New vaccines for tuberculosis. *Lancet* 2010; 375: 2110-9.
38. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS i sur. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271: 698-702.
39. World Health Organization Position Paper. BCG vaccine. *Wkly Epidemiol Rec* 2004; 79: 27-38.
40. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006; 367: 1173-80.
41. Altes HK, Dijkstra F, Lugnèr A, Cobelens F, Wallinga J. Targeted BCG vaccination against severe tuberculosis in low-prevalence settings: epidemiologic and economic assessment. *Epidemiology* 2009; 20: 562-8.
42. Martín C. The dream of a vaccine against tuberculosis; new vaccines improving or replacing BCG? *Eur Respir J* 2005; 26: 162-7.
43. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL i sur. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. *Eur Respir J* 2002; 19: 765-75.
44. Magdorf K, Detjen AK. Proposed management of childhood tuberculosis in low-incidence countries. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 927-38.
45. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2008. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2009.
46. Jurčev-Savičević A. Epidemiologija tuberkuloze u djece. U: Simpozij: Zajedno protiv dječje tuberkuloze. Zbornik radova. Zagreb: Dječja bolnica Srebrnjak i Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2010.
47. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske. Provedbeni program obveznog cijepljenja u Hrvatskoj u 2008. godini. Zagreb: Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, 2007.

## S U M M A R Y

### CHILDHOOD TUBERCULOSIS: AN ANCIENT DISEASE IN THE YOUNGEST GENERATION IN THE 21<sup>ST</sup> CENTURY FROM EPIDEMIOLOGICAL POINT OF VIEW

A. JURČEV-SAVIČEVIĆ, R. MULIĆ, Z. KLIŠMANIĆ and V. KATALINIĆ-JANKOVIĆ

*Teaching Institute of Public Health of Split-Dalmatia County, Split, Croatia*

Childhood tuberculosis (TB) has distinct epidemiological and clinical features. TB burden in children worldwide and in Croatia, the risk of infection and disease, as well as disease characteristics, sources of infection in children, diagnostic difficulties, impact of HIV on pediatric tuberculosis, limits of BCG- vaccine and program implications are discussed in this paper. Children younger than 15 years account for 15%-20% of global TB burden, which is often associated with severe TB-related morbidity and mortality. Childhood TB is rarely sputum-smear positive on microscopy. That is probably the reason for the lower priority traditionally given to children by TB control programs compared to that of adult disease. Young children are at a high risk of rapid progression from infection to disease, reflecting recent transmission rather than secondary reactivation. Therefore, the pediatric burden potentially provides a useful measure of current transmission within a community and it is a good indicator of the efficacy of TB control achieved in a particular community. Strict contact tracing and use of preventive chemotherapy is important to reduce TB-related suffering of children. Untreated latent TB infection in children provides the seed of the epidemic for the next generation. Evidence

of an adult TB index case is a clue for diagnosis of childhood TB in low-endemic countries. Prognosis of early detected and properly treated TB is excellent. Consequently, new diagnostic methods and treatment options are an imperative. Among HIV-coinfected children, the optimal timing for highly active antiretroviral therapy initiation and drug combinations that have minimal interactions with anti-TB drugs need to be further explored. The most effective vaccine, suitable even for HIV-infected children, remains the need for successful prevention at the global level. The Stop TB Strategy, which builds on the previous Directly Observed Treatment Short-Course Strategy (DOTS) developed by the World Health Organization, has a critical role in reducing the worldwide burden of the disease and thus in protecting children from infection and disease. The management of children with TB should be in line with the Stop TB Strategy, taking into consideration the particular epidemiology and clinical presentation of TB in children. In addition to reducing the burden of adult TB, attention to childhood nutrition and improvement of socioeconomic conditions of communities is likely to have an impact on TB transmission to children.

*Key words:* tuberculosis, children, childhood tuberculosis, epidemiology, Croatia

## ZNAČENJE LABORATORIJSKIH PODATAKA U NADZORU NAD TUBERKULOZOM U MEĐIMURSKOJ ŽUPANIJU

MARINA PAYERL-PAL, VERA KATALINIĆ-JANKOVIĆ,<sup>1</sup> MIHAELA OBROVAC,<sup>1</sup>  
VESNA VRŠIĆ KRIŠTOFIĆ, BISERKA POJE JELENIĆ i MARIJANA ZADRAVEC

Zavod za javno zdravstvo Međimurske županije, Čakovec i <sup>1</sup>Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvatska

Mikrobiološka dijagnostika tuberkuloze temeljna je točka svakog nacionalnog programa za kontrolu tuberkuloze. U Međimurskoj županiji je godišnja incidencija na razini prosjeka Hrvatske, osim u 2009. godini kada je u Međimurskoj županiji iznosila 23/100.000 naspram 19/100.000 u Hrvatskoj. Cilj ovoga rada bio je analizirati laboratorijske rezultate (po dobi, spolu, osjetljivosti, genotipu) u kontroli tuberkuloze u Međimurskoj županiji. Na Odjelu za dijagnostiku tuberkuloze Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo – na nacionalnoj razini provodi se prospektivna studija genotipizacije izolata *Mycobacterium tuberculosis*. Kao molekularna metoda za genotipizaciju članova *M. tuberculosis* kompleksa koristi se metoda MIRU-VNTR (engl. *Mycobacterial Interspersed Repetitive Units*, MIRU; *Variable Number of Tandem Repeats*, VNTR). U razdoblju od 2007. do 2009. godine tipizirano je ukupno 59 sojeva bolesnika iz Međimurske županije, od kojih je 27 (45,8%) jedinstvenog genotipa, a 32 (54,2%) je raspodijeljeno u ukupno 22 klastera (2 ili više sojeva identičnog genotipa) s brojem pripadajućih sojeva od 2 do 22. Od ukupno 22, dva klastera čine sojevi izolirani isključivo u Međimurskoj županiji. Osim što su ti sojevi karakteristični za Županiju, bolesnici u kojih su izolirani najvjerojatnije pripadaju istim putevima prijenosa. Ostalih 25 sojeva u klasterima je raspodijeljeno u ukupno 20 klastera, pri čemu su ostali sojevi izolirani u bolesnika koji dolaze iz drugih županija. Relativno visoki postotak sojeva jedinstvenog genotipa ukazuje da je stupanj nedavnog prijenosa bolesti relativno nizak. Rezultati molekularne epidemiologije ukazuju na učinkovitost protuepidemijskih mjera otkrivanjem neočekivanih puteva prijenosa, identificiranjem sojeva koji su prisutni u određenoj zajednici i imaju veću mogućnost izazivanja bolesti.

**Ključne riječi:** tuberkuloza, molekularna epidemiologija, Međimurska županija

**Adresa za dopisivanje:** Marina Payerl-Pal, dr. med.  
Zavod za javno zdravstvo Međimurske županije  
Ivana Gorana Kovačića 1e  
40000 Čakovec, Hrvatska  
Tel: 040 311 790; faks: 040 310 338  
E-pošta: marina.payerl-pal@zzjz-ck.hr

### UVOD

Tuberkuloza je danas još uvijek vodeći uzročnik morbiditeta i mortaliteta od zaraznih bolesti u svijetu. Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), u 2008. godini u svijetu je 9,4 milijuna ljudi oboljelo, a gotovo 1,4 milijuna umrlo od tuberkuloze, najsmrtonosnije izlječive bakterijske bolesti. Procjenjuje se da je trećina svjetskog stanovništva ili 2 milijarde ljudi zaraženo s *Mycobacterium (M.) tuberculosis* što predstavlja mogući izvor novih infekcija (1). Mikrobiološki laboratoriji i njihova uloga u dijagnostici tuberkuloze temeljni su dio svakog nacionalnog programa za kontrolu tuberkuloze. Uz konvencionalnu dijagnostiku, prijenos i nadzor nad širenjem *M. tuberculosis* u populaciji revolucionirala

je genotipizacija izoliranih sojeva. Primjena molekularne epidemiologije u kombinaciji sa standardnom deskriptivnom epidemiologijom u kontroli tuberkuloze put je prema njoj eliminaciji.

### *Molekularna epidemiologija u kontroli tuberkuloze*

Molekularna epidemiologija je moćno oruđe za praćenje zaraznih bolesti (2). Definira se kao znanost koja omogućava razumijevanje prijenosa, patogeneze i etiologiju bolesti u ljudskoj populaciji. Na osnovi te definicije, korištenje molekularne epidemiologije u proučavanju zaraznih bolesti omogućuje procjenu veze čimbenika rizika s prijenosom bolesti, otkrivanje i potvrdu mikroepidemija unutar institucija, otkrivanje sojeva od javnozdravstvenog

značenja; u slučaju tuberkuloze, razlikovanje između reaktivacije bolesti i reinfekcije, razumijevanje virulencije i mehanizma rezistencije različitih sojeva, unaprjeđivanje saznanja o dinamici prijenosa i širenju zaraznih bolesti te razvoj strategija za liječenje i prevenciju bolesti (3,4). Većina istraživača pritom definira klastere (dva ili više sojeva identičnih genotipa) kao epidemiološki povezane karike lanca nedavnog prijenosa bolesti, a izolate jedinstvenog genotipa kao slučajeve reaktivacije prethodno preboljele bolesti (5). Među brojnim molekularnim metodama za genotipizaciju članova *M. tuberculosis* kompleksa ističe se metoda MIRU-VNTR (engl. *Mycobacterial Interspersed Repetitive Units*, MIRU; *Variable Number of Tandem Repeats*, VNTR) koja je zbog jednostavnosti izvođenja i reproducibilnosti izuzetno prikladna za globalno epidemiološko praćenje tuberkuloze (6-8). Tipizacija određivanjem broja tandemskih ponavljanja zasniva se na analizi genetskih elemenata koji sadrže ponovljene slijedove čiji broj kopija varira među različitim sojevima. MIRU su tandemski ponovljeni slijedovi nukleotida smješteni u intergenskim regijama unutar genoma *M. tuberculosis*. Ciljni dijelovi slijeda nukleotida umnože se lančanom reakcijom polimerazom, a veličina produkata odredi se usporedbom s DNK - biljezima molekularne mase. Od 2006. godine preporučena metoda za genotipizaciju sojeva *M. tuberculosis* je metoda MIRU-VNTR koja uključuje određivanje veličine ukupno 24 lokusa, pri čemu 15 lokusa čini diskriminatorski set (lokusi 580, 960, 1644, 2996, 3192, 802, 424, 577, 1955, 2163b, 2165, 2401, 3690, 4052 i 4156), a dodatni set čini još 9 lokusa (lokusi 154, 2059, 2531, 2687, 3007, 4348, 2347, 2461 i 3171) (8). Rezultat genotipizacije je 15-člani, ili uz dodatne lokuse 24-člani, numerički kod koji je prikladan za inter- i intralaboratorijsko uspoređivanje kliničkih izolata *M. tuberculosis*.

Od lipnja 2005. godine na Odjelu za dijagnostiku tuberkuloze Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) u Zagrebu provodi se prospektivna studija genotipizacije sojeva *M. tuberculosis* kompleksa izoliranih u svih novooboljelih bolesnika u Hrvatskoj. Isprva se za genotipizaciju koristio set od 12 MIRU lokusa, a 2006. god. predstavljeni su diskriminatorski setovi od 15 i 24 (set od 15 uz dodatnih 9 lokusa) MIRU lokusa, pri čemu je set od 15 MIRU lokusa dovoljan za epidemiološko praćenje, dok se čitavi set koristi za filogenetske analize (8). Unosom rezultata genotipizacije u mrežnu bazu podataka MIRU-VNTR plus moguće je usporediti dobivene podatke s referentnim sojevima u bazi (9).

Korištenjem seta od 12 lokusa u razdoblju od lipnja 2005. do siječnja 2007. genotipizirano je ukupno 1600 sojeva *M. tuberculosis*. Od siječnja 2007. god. za tipizaciju se koristi set od 15 lokusa te je na taj način do srpnja 2010. tipizirano dodatnih 2700 sojeva. Kako je set od 15 lokusa znatno diskriminatorsniji od seta od 12 lokusa, za ovo su istraživanje uzeti samo rezultati dobiveni tim setom.

#### Rezistencija na antituberkulotske lijekove

Prvu liniju antituberkulotskih lijekova (ATL) čine izoniazid (INH), rifampicin (RIF), streptomycin (STR), etambutol (EMB) i pirazinamid (PZA). Smatra se da bolesnik ima rezistentnu tuberkulozu ako je izolirani soj rezistentan na jedan od tih lijekova. Epidemiološki se rezistentna tuberkuloza dijeli u tri tipa: primarna - rezistentna tuberkuloza u bolesnika koji nije nikad prethodno uzimao ATL, stečena - rezistentna tuberkuloza u bolesnika koji je na početku bolesti imao osjetljive bacile, a tijekom terapije se razvila rezistencija te inicijalna - rezistentna tuberkuloza u bolesnika kod kojeg se ne može sa sigurnošću utvrditi je li prethodno uzimao ATL ili ne (10). Rezistencija na ATL u sojeva *M. tuberculosis* nastaje zbog spontanijih mutacija u specifičnim regijama gena za koje je poznato da uzrokuju rezistenciju. Oko 96% sojeva rezistentnih na RIF imaju mutaciju u genu *rpoB*, a rezistencija na INH povezana je s brojnim mutacijama koje pogađaju jedan ili više gena od kojih su najznačajniji *katG* i *inhA*. U Hrvatskoj je za rezistenciju na INH bilo moguće odrediti genetsku osnovu za 76% ispitivanih sojeva na ispitivanom uzorku od 103 soja rezistentna na INH - u 58,3% slučajeva rezistencija je nastala kao posljedica mutacije u genu *katG*, a u 15,5% u genu *inhA* (11).

Hrvatska se ubraja u zemlje sa srednjom incidencijom tuberkuloze (stopa od 22,9 bolesnika na 100.000 stanovnika u 2008. godini). Trend pada incidencije tuberkuloze u proteklih desetak godina u Hrvatskoj prati i trend u Međimurskoj županiji koja prema popisu iz 2001. godine broji 118.426 stanovnika. U 2008. godini incidencija tuberkuloze u Hrvatskoj iznosila je 23,9/100.000, a u 2009. godini po prvi puta je bila ispod 20/100.000. Međutim, u Međimurskoj županiji je silazni trend u promatranom razdoblju bio sporiji pa je zabilježena incidencija od 21,9/100.000 još uvijek bila iznad prosjeka Hrvatske.

Cilj ovoga rada bio je analizirati laboratorijske rezultate u Međimurskoj županiji. Prikazani su poda-

ci o incidenciji tuberkuloze, dobi i spolu oboljelih te sijelu bolesti, kao i rezistenciji na antituberkulotske lijekove (ATL). Poseban naglasak stavljen je na rezultate genotipizacije sojeva *M. tuberculosis* izoliranih u Mikrobiološkom laboratoriju u Čakovcu u bolesnika iz Međimurske županije u razdoblju od 2007. godine do 2009. godine.

## ISPITANICI, MATERIJAL I METODE

U ovom su radu korišteni podaci iz arhive Mikrobiološkog laboratorija Zavoda za javno zdravstvo (ZZJZ) Međimurske županije te Odjela za dijagnostiku tuberkuloze HZJZ.

### Ispitanici

U razdoblju od 2007. do 2009. godine obrađeno je 59 sojeva *M. tuberculosis* koji su izolirani u bolesnika iz Međimurske županije, pri čemu je za svakog bolesnika u obradu uzet samo jedan izolat. Prosječna dob bolesnika bila je 66 godina, pri čemu je najstariji bolesnik u vrijeme izolacije soja imao 93 godine, a najmlađi 28 godina; 40 sojeva je izolirano od osoba muškog spola s medijanom godina 51 te od 19 žena s medijanom godina 76.

### Izolacija i karakterizacija *M. tuberculosis*

U dijagnostici tuberkuloze u Mikrobiološkom laboratoriju ZZJZ Međimurske županije koriste se standardni postupci obrade uzoraka na tuberkulozu: bojenje po Ziehl-Neelsenu te kultivacija uzorka na krutoj hranjivoj podlozi Loewenstein-Jensen. Kod metode po Ziehl-Neelsenu, uzročnik je obojen karbol-fuksinom. Kontrast se dobije dodatnim bojenjem metilen-plavim ili nekom drugom bojom. Acidorezistentne mikobakterije biti će ružičasto obojene na plavoj pozadini. U posljednjih osam godina uvedena je tekuća podloga u dijagnostiku (engl. *Mycobacterium Growth Indicator Tube*, MGIT). Svaki primoizolat acidorezistentnih mikobakterija šalje se na Odjel za dijagnostiku tuberkuloze HZJZ-a na postupak identifikacije, određivanje osjetljivosti na ATL te molekularnu tipizaciju metodom MIRU-VNTR.

### Ispitivanje osjetljivosti *M. tuberculosis* na ATL

Ispitivanje osjetljivosti na ATL moguće je provesti fenotipskim metodama na krutim ili tekućim podlogama te molekularnim metodama.

### Fenotipska metoda

Na Odjelu za dijagnostiku tuberkuloze HZJZ-a za

ispitivanje osjetljivosti *M. tuberculosis* na ATL koristi se konvencionalna metoda proporcije po Cannettiju na hranjivoj podlozi Loewenstein-Jensen. Svi pozitivni izolati testiraju se na INH, RIF, STR, EMB i PZA.

### Molekularne metode

DNK *M. tuberculosis* izolirana je korištenjem komercijalnog kita, Qiaamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen) po protokolu za Gram-pozitivne bakterije, prema uputama proizvođača. Molekularne metode ispitivanja osjetljivosti na RIF i INH uključuju određivanje specifičnih mutacija u genu *rpoB* odgovornih za rezistenciju na RIF, a u genima *katG* i *inhA* za rezistenciju na INH. Za određivanje mutacija koriste se komercijalni test GenoType MTB-DR+ (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Njemačka) prema uputama proizvođača i *in house* metoda višestruke lančane reakcije polimerazom uz korištenje specifičnih početnica (12).

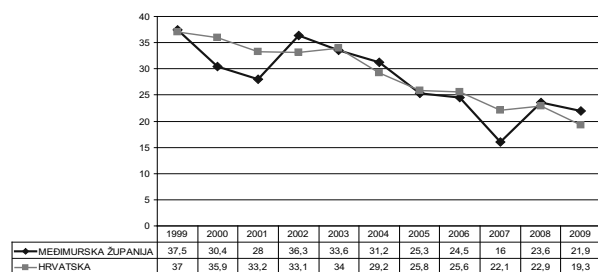
### Genotipizacija *M. tuberculosis* metodom MIRU-VNTR

Postupak izolacije DNK istovjetan je postupku koji se koristi za molekularno određivanje osjetljivosti na ATL. Genotipizacija sojeva *M. tuberculosis* provodi se metodom MIRU-VNTR (engl. *Mycobacterial Interspersed Repetitive Units*, MIRU; *Variable Number of Tandem Repeats*, VNTR). Koriste se specifične početnice da bi se lančanom reakcijom polimerazom umnožili dijelova genoma koji sadrže jedinice promjenjivog broja ponavljanja. Produkti umnožavanja i DNK-biljezi nanose se na gel agaroze i razdvoje se prema veličini elektroforezom na gelu agaroze. Broj ponavljanja ciljnih jedinica odredi se uvidom u tablice alela nakon usporedbe s DNK-biljezima (6,7).

## REZULTATI

### Tuberkuloza u Međimurskoj županiji

U incidenciji tuberkuloze u Međimurskoj županiji od 1999. do 2009. godine može se uočiti silazni trend. S obzirom na sporiju dinamiku pada u odnosu na Hrvatsku, zabilježena incidencija od 21,9/100.000 još uvijek je iznad prosjeka Hrvatske (sl. 1.). Tijekom promatranog razdoblja u Međimurskoj županiji tuberkuloza je bakteriološki potvrđena u 78-93% bolesnika, dok je u isto vrijeme prosjek bakteriološki potvrđene tuberkuloze za Hrvatsku iznosio približno 75%.



Sl. 1. Incidencija tuberkuloze u Međimurskoj županiji i Hrvatskoj od 1999. do 2009. godine

### Raspodjela bolesnika prema dobi, spolu i sijelu bolesti

Obolijevanje od tuberkuloze najčešće je u radno-aktivnoj skupini bolesnika u dobnom rasponu od 41 do 50 godina te u rasponu od 51 do 60 godina. U 2004. godini, iznimno u odnosu na ostale godine, bilježi se najveći broj oboljelih u dobnoj skupini od 31 do 40 godina. Tuberkuloza je rijetka u dječjoj dobi i u mladih do 20 godina, a u posljednjih pet godina *M. tuberculosis* nije izoliran iz kliničkih uzoraka te populacije. U dobi iznad 60 godina tuberkuloza je prisutna, a češće se otkrije tijekom dijagnostičke obrade zbog sumnje na neku drugu bolest ili povredu.

Tuberkuloza je značajno češće bolest muškog spola. U promatranom razdoblju udio oboljelih muškaraca kreće se od 61% do 83%. U posljednje dvije godine muškarci čine dvije trećine oboljelih.

Izvanplućna tuberkuloza je rijetko sjelo bolesti. U promatranom razdoblju u deset bolesnika dokazana je urogenitalna tuberkuloza. U jednakog je broja bolesnika dokazana limfoglandularna tuberkuloza, dok je osteoartikularna tuberkuloza dijagnosticirana u petero bolesnika. Najrjeđa je pleuralna tuberkuloza sa svega troje oboljelih.

U tablici 1 izneseni su podaci o broju bolesnika i profilu rezistencije sojeva rezistentnih na ATL iz Međimurske županije u razdoblju od 1999. do 2009. godine identificiranih metodom proporcije po Canettiju. U promatranom razdoblju identificirano je 20 sojeva *M. tuberculosis* rezistentnih na ATL, čime udio rezistentne tuberkuloze iznosi 6,6%. Najčešće je utvrđena rezistencija na STR (7 sojeva) te kombinaciju STR i INH (10 sojeva), dok je u jednog soja utvrđena rezistencija na STR, INH i RIF.

Tablica 1.

Sojevi rezistentni na antituberkulotike utvrđeni konvencionalnom metodom proporcije po Canettiju izolirani u Međimurskoj županiji od 1999. do 2009. godine

	1999.	2000.	2001.	2002.	2003.	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.
STR	1	1	1	1	1					1	1
INH					1						1
STR+INH	3	1	2			1		1	2		
STR+INH+RIF			1								
Ukupno	4	2	4	1	2	1	0	1	2	1	2

INH: izoniazid; RIF: rifampicin; STR: streptomycin

### Rezultati genotipizacije

Od 2007. do 2009. godine tipizirano je 59 sojeva izoliranih u bolesnika iz Međimurske županije. Ukupno 27 (45,8%) sojeva jedinstvenog je genotipa u nacionalnoj bazi podataka. Prosječna dob tih bolesnika je 66 godina, pri čemu je najstariji bolesnik u vrijeme izolacije analiziranog soja imao 93 godine, a najmlađi 28 godina. Ostalih 32 (54,2%) soja raspodijeljena su u ukupno 22 klastera s brojem pripadajućih sojeva od 2 do 22. Nije bilo zabilježenog prijenosa rezistentnih sojeva unutar Međimurske županije. Od ukupno 22, dva klastera - jedan sa 2 člana, a drugi

sa 5 članova čine sojevi izolirani isključivo u Međimurskoj županiji (tablica 3). Ostalih 25 sojeva u klasterima je raspodijeljeno u ukupno 20 klastera od kojih je jedan ili više sojeva izoliran u bolesnika iz Međimurske županije, a ostali sojevi iz neke druge ili drugih županija.

### Klasteri karakteristični za Međimursku županiju

Kako su klasteri u kojima su isključivo sojevi bolesnika iz Međimurske županije time i karakteristični za tu županiju, u ovom će radu biti detaljnije analizirani samo ti klasteri. Usporedbom tih sojeva s re-



Tablica 2.

Genotipovi sojeva u klasteru 1 i klasteru 2 dobiveni metodom MIRU-VNTR

Lokus	MIRU-VNTR lokusi														
	580	960	1644	2996	3192	802	424	577	1955	2163b	2165	2401	3690	4052	4156
Klaster 1	2	5	3	5	3	5	2	3	3	4	3	4	3	7	3
Klaster 2	2	3	2	5	3	2	2	2	2	2	2	2	3	5	2

Tablica 3.

Karakteristike bolesnika čiji su sojevi u klasterima 1 i 2

Bolesnik	Datum izolacije <i>M.tuberculosis</i>	Spol	Lokacija	Pušenje	Alkoholizam	Posebna karakteristika
Klaster 1						
Bolesnik 1	8.mj./2005. 2.mj./2006.*	M	Mjesto A	DA	DA	psihijatrijski bolesnik
Bolesnik 2	2.mj./2007.	M	Mjesto B	DA	?	romska zajednica
Bolesnik 3	12.mj./2003. 11.mj./2007.*	M	Mjesto B	DA	DA	romska zajednica
Bolesnik 4	11.mj./2000. 7.mj./2009.*	Ž	Mjesto B	DA	?	romska zajednica
Bolesnik 5	nema podataka	Ž	Mjesto C	NE	NE	zdravstveni radnik
Klaster 2						
Bolesnik 1	10.mj./2006.	M	Mjesto D	DA	DA	
Bolesnik 2	1.mj./1996. 4.mj./1999. 12.mj./2006.*	M	Mjesto E	DA	DA	maligna bolest

\* Za bolesnike koji imaju višestruke izolate *M. tuberculosis* za genotipizaciju je odabran samo 1 izolat

ferentnim sojevima u Međunarodnoj bazi podataka MIRU-VNTR<sup>plus</sup> nisu pronađeni sojevi koji bi bili identični promatranim sojevima.

*Klaster sa 5 članova.* U klasteru s pet bolesnika, tri su bolesnika pripadnici iste zajednice, iz istog su mjesta, ali nisu obiteljski povezani. Nema očite poveznice između tih triju bolesnika i ostala dva bolesnika čiji su sojevi dio tog klastera. Prijenos bolesti na jednu od tih osoba (bolesnik pod br. 5) moguće je objasniti kontaktom na radnom mjestu zbog mogućeg višestrukog kontakta s ostalim pripadnicima klastera (tablica 3). U ovom slučaju dodatna vrijednost rezultata genotipizacije je očita. Bez podatka o istom genotipu, kod te se osobe taj kontakt nije mogao pretpostaviti što je direktni doprinos laboratorijskih podataka i molekularne epidemiologije kontroli bolesti. Svih pet izoliranih sojeva *M. tuberculosis* osjetljivi su na prvu liniju ATL i nisu razvili otpornost tijekom liječenja.

*Klaster sa 2 člana.* U klasteru s dva člana zabilježeno samo u Međimurskoj županiji prema dostupnim podacima nije bilo moguće utvrditi povezni-

cu i objasniti nedavni prijenos bolesti (tablica 3). To upućuje na potrebu dodatnog istraživanja mogućnosti prijenosa. I ovdje su izolirani sojevi *M. tuberculosis* bili osjetljivi na prvu liniju ATL i nisu razvili otpornost tijekom liječenja.

## RASPRAVA I ZAKLJUČCI

U Mikrobiološkom se laboratoriju ZJZ Međimurske županije godišnje pregleda do 2000 uzoraka na tuberkulozu te uz vrlo visok postotak bakteriološki potvrđene tuberkuloze (78-93%) zadovoljava potrebe za tom vrstom dijagnostike u svojoj županiji. U Međimurskoj županiji u razdoblju od 1999. do 2009. godine među oboljelima od tuberkuloze prevladava dobna skupina radno aktivnog stanovništva uz očekivanu veću zastupljenost bolesnika muškog spola. Rezultati ispitivanja osjetljivosti sojeva *M. tuberculosis* su povoljni, udio rezistentne (6,6%), kao i multirezistentne tuberkuloze (0,3%) je nizak. Ukupan broj bolesnika s rezistentnom tuberkulozom je nizak, a u promatranom razdoblju zabilježen je

samo jedan bolesnik s multirezistentnom tuberkulozom (rezistencija na INH i RIF s rezistencijom ili bez rezistencije na druge ATL) (tablica 1).

Genotipizacija sojeva *M. tuberculosis* pružila je novi pogled u širenje tuberkuloze u populaciji. Studije koje uključuju klasičnu i molekularnu epidemiologiju potvrdile su očekivane, ali isto tako otkrile i neočekivane puteve prijenosa bolesti. To je ukazalo na postojeće slabosti današnjih mjera primijenjenih u kontroli tuberkuloze. Osnovna postavka molekularne epidemiologije je pretpostavka da su dvije osobe čiji izolati imaju isti genotip bile povezane direktno ili indirektno u lancu prijenosa bolesti. Sojevi s identičnim genotipom otkriveni unutar dvije godine ubrajaju se u klaster. Pokazalo se da je samo od 5% do 10% klastera identificirano u istraživanjima obuhvatom kontakata (13,14).

Populacijske studije su pokazale da se *M. tuberculosis* ne širi brzo, a prijenos preko geografskih barijera je otežan. Učinkovite protutuberkulozne mjere treba stoga ciljano usmjeriti na određena ograničena područja. Ipak, postoje neki sojevi *M. tuberculosis* koji su se vremenom proširili na veća geografska područja. To se posebno odnosi na sojeve iz obitelji Beijing, obitelji koja je prvotno identificirana na području istočne Azije, a danas je rasprostranjena i na području Ruske federacije te Baltičkih republika. Tako je 2007. godine po prvi puta u Hrvatskoj izoliran soj iz te obitelji, upravo u Međimurskoj županiji. Soj je identificiran kao pripadnik Beijing obitelji na osnovi usporedbe s referentnim sojevima u međunarodnoj bazi podataka MIRU-VNTR<sub>plus</sub> (9). U odgovoru na pitanje predstavlja li slučaj u klasteru nedavni prijenos tuberkuloze, dodatnom analizom klastera pokazalo se da je u 86% klastera dokazana epidemiološka veza koja upućuje da se dogodio nedavni prijenos bolesti. Isto tako kod nekih članova klastera nije bilo moguće utvrditi da se nedavni prijenos bolesti stvarno i dogodio, kao što je slučaj i s klasterom 2 iz Međimurske županije (15). U zemljama s niskom incidencijom tuberkuloze broj sekundarnih slučajeva bolesti može se kontrolirati i otkriti ranijim obuhvatom i obradom kontakata (14). Smatra se da je postojanje klastera znak upozorenja za dodatno epidemiološko istraživanje, jer se može pretpostaviti da bolesnici čiji su sojevi u klasteru predstavljaju karike u lancu prijenosa (16). U Međimurskoj županiji u razdoblju od 2007. do 2009. godine udio sojeva u klasterima je 54,2%, što je povoljnije od rezultata za cijelu Hrvatsku u istom razdoblju (66,1%). Sojevi jedinstvenog genotipa (45,8% u Međimurskoj županiji) vjerojatno predstavljaju endogenu reaktivaciju već postojeće infekcije pa su takvi sojevi češće izolirani u starijih osoba, dok se u mlađih osoba to ne može zaključiti

sa sigurnošću. Širenje sojeva i izvan granica županija potvrđuje i postojanje 20 klastera u kojima su, osim bolesnika iz Međimurske županije, sojevi bolesnika iz drugih županija. Tako najveći takav klaster ima ukupno 22 člana, od kojih su dva bolesnika iz Međimurske županije, a ostali iz različitih županija kontinentalne Hrvatske.

Učinkovitost protuepidemijskih mjera može se procjenjivati na osnovi udjela sojeva u klasterima; cilj je programa za borbu protiv tuberkuloze smanjivanje udjela tih sojeva. Naime, ako na određenom području prevladavaju sojevi jedinstvenog genotipa, to je znak da je udio nedavnog prijenosa bolesti, a time i sojeva u klasterima smanjen te su protuepidemijske mjere učinkovite.

Iz laboratorijskih podataka i rezultata genotipizacije vidljivo je da Međimurska županija ima povoljnu situaciju s obzirom na udio bolesnika s rezistentnom tuberkulozom. Ipak, incidencija tuberkuloze od 21,9/100.000 koja je iznad prosjeka za Hrvatsku, kao i udio sojeva u klasterima (54,2%) u usporedbi sa zemljama zapadne Europe još uvijek su relativno visoki. Učinkovitost svih karika u kontroli tuberkuloze tek će pridonijeti smanjenju njene pojavnosti te eradikaciji u budućnosti.

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

1. WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO global report. 2010; [71 stranica]. Dostupno na URL adresi: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf). Datum pristupa informaciji 01. rujna 2010.
2. Savine E, Warren RM, van der Spuy GD i sur. Stability of variable-number tandem repeats of mycobacterial interspersed repetitive units from 12 loci in serial isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microb 2002; 40: 4561-6.
3. van Rie A, Warren R, Richardson M i sur. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. N Engl J Med 1999; 341: 1174-9.
4. Tazi L, Kreiswirth B, Carrière C, Tibayrenc M. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* and its relevance to the surveillance and control of TB: an e-debate. Infect Genet Evol 2002; 2: 153-8.
5. Murray M, Nardell E. Molecular epidemiology of tuberculosis: achievements and challenges to current knowledge. Bull WHO 2002; 80: 477-82.
6. Supply P, Lesjean S, Mazars E, Vincent V, Gicquel B, Locht C. Variable human minisatellite-like regions in the *Mycobacterium tuberculosis* genome. Mol Microbiol 2000; 36: 762-71.

7. Mazars E, Lesjean S, Banuls A-L i sur. High-resolution minisatellite-based typing as a portable approach to global analysis of *Mycobacterium tuberculosis* molecular epidemiology. PNAS 2001; 98: 1901-6.
8. Supply P, Allix C, Lesjean S i sur. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit – variable number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microb 2006; 44: 4498-510.
9. Allix-Béguec C, Harmsen D, Weniger T, Supply P, Niemann, S. Evaluation and user-strategy of MIRU-VN-TRplus, a multifunctional database for online analysis of genotyping data and phylogenetic identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. J Clin Microbiol 2008, 46:2692-9.
10. Long R. Drug-resistant tuberculosis. Can Med Assoc J 2000; 163: 425-8.
11. Obrovac M, Katalinić-Janković V, Grce M. Određivanje otpornosti *Mycobacterium tuberculosis* na izoniazid multipleks PCR metodom. Medicina 2007; 43: 47-54.
12. Herrera-León L, Molina T, Saíz P, Sáez-Nieto JA, Jiménez MS. New multiplex PCR for rapid detection of isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 144-7.
13. Mc Nabb SJN, Kammerer JS, Hickey AC i sur. Added epidemiologic value to tuberculosis prevention and control of the investigation of clustered genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* isolates. Am J Epidemiol 2004; 160: 589-97.
14. Sintchenko V, Gilbert GL. Utility of genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* in the contact investigation: A decision analysis. Tuberculosis 2007; 87: 176-84.
15. van Deutekom H, Hoijing SP, de Haas PEW i sur. Clustered tuberculosis cases: do they represent recent transmission and can they be detected earlier? Am J Crit Care Med 2004; 169: 806-10.
16. Daley CL. Tuberculosis contact investigations. Please don't fail me now. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 779-81.

## S U M M A R Y

### SIGNIFICANCE OF LABORATORY STATISTICS IN TUBERCULOSIS CONTROL IN MEĐIMURJE COUNTY

M. PAYERL-PAL, V. KATALINIĆ-JANKOVIĆ<sup>1</sup>, M. OBROVAC<sup>1</sup>, V. VRŠIĆ-KRIŠTOFIĆ,  
B. POJE-JELENIĆ and M. ZADAVEC

*Institute of Public Health, Međimurje County, Čakovec and <sup>1</sup>Croatian National Institute of Public Health, Zagreb, Croatia*

Microbiological diagnosis of tuberculosis is the axis of any national tuberculosis control program. Tuberculosis notification rate in Međimurje County has been equivalent to the national average, except in 2009 when it (23/100,000) surpassed the national rate of 19.3/100,000.

*The aim* of this study was to analyze laboratory results (age, sex, site of the disease, drug susceptibility test results, and genotyping results) in tuberculosis control in Međimurje County.

*Material, Methods and Results:* A prospective study of genotyping all newly isolated *Mycobacterium tuberculosis* strains is currently conducted at the Croatian National Institute of Public Health, Tuberculosis Diagnostic Department. The genotyping method used is determining variable number of tandem repeats of mycobacterial repetitive interspersed unit. Between 2007 and 2009, a total of 59 strains from patients coming from Međimurje County were genotyped, 27 (45.8%) of which had a unique genotype in the national database, while 32 (54.2%) were grouped in 22 clusters with 2 to 22 pertaining strains. Two of 22 clusters, one with two and one with five members each, were made up from strains isolated solely in Međimurje County. These strains are not only characteristic of the County, but the patients they originated from had most likely been exposed to the same route of transmission. The remaining 25 strains were grouped in 20 clusters. The patients they came from were from different parts of Croatia, while the number of Međimurje natives in these clusters varied between 1 and 3. A relatively high percentage of strains of unique genotype pointed to a relatively low degree of recent transmission. The results of molecular epidemiology analysis as part of monitoring the routes of tuberculosis transmission, showed the efficiency of counter epidemic measures by detection of unexpected routes of transmission and by identification of strains present in a given community, which more often than others cause disease.

**Key words:** tuberculosis, molecular epidemiology, Međimurje County



# KOMPARATIVNA STUDIJA PRAĆENJA KONGENITALNIH KOLORNIH POREMEĆAJA VIDA NESELEKTIRANE MUŠKE POPULACIJE KONTINENTALNE I MEDITERANSKE HRVATSKE

VELJKO ROGOŠIĆ, LOVRO BOJIĆ, KSENIJA KARAMAN, LUCIJA VANJAKA ROGOŠIĆ<sup>1</sup>,  
MARINA TITLIĆ<sup>2</sup>, IVNA PLEŠTINA-BORJAN, ANDRO SMERDELJ<sup>3</sup>, DARKO DUPLANČIĆ<sup>4</sup> i  
ZVJEZDANA ALPEZA-DUNATO<sup>5</sup>

*Klinika za očne bolesti, Klinički bolnički centar Split, <sup>1</sup>Privatna dermatovenerološka ordinacija dr. Vanjaka Rogošić, Split, <sup>2</sup>Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Split, <sup>3</sup>Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, <sup>4</sup>Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Split i <sup>5</sup>Klinika za oftalmologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska*

Cilj našeg desetogodišnjeg istraživanja, provedenog od kraja 1998. do kraja 2008. godine, bio je ispitati zastupljenost kongenitalnih diskromatopsija neselektirane i zdrave muške populacije u dobi od 15 do 45 godina na području dviju hrvatskih regija. Prva regija je kontinentalni dio Hrvatske (KH), a druga mediteranski dio Hrvatske (MH). Rezultati tih dviju regija su uspoređivani, te su doneseni odgovarajući zaključci. Rezultati, tj. zaključci se prvenstveno odnose na zastupljenosti kolornih poremećaja vida, te na njihove razlike prema glavnim kolornim skupinama (dikromati i anomalni trikromati) i podskupinama (protanopi, deuteranopi, protanomali, deuteranomali i dr.). Takav tip istraživanja tijekom dugog razdoblja i na tako velikom uzorku ispitanika nije dosada rađen ni na širem području jugoistočne Europe. Kolorni vid ispitivan je, poslije kompletnog oftalmološkog pregleda, svakom muškom kandidatu koji se javio na pregled zbog pohađanja škole za vozače amatere. Kolorni vid se ispitivalo pseudoizokromatskim tablicama Ishihara, anomaloskopom Nagel II i Panel D-15 testom u ordinacijama medicine rada i klinikama za očne bolesti dviju regija. Broj ispitanika u KH iznosio je 12.974, a u MH 9.974. Rezultati su potvrdili ranije predviđenu hipotezu ili kliničko zapažanje da u južnim dijelovima, tj. u MH ima manje kolornih poremećaja (8,50%), nasuprot sjevernom dijelu, tj. u KH (8,90%). Zaključujemo i da je u MH nađen veći broj dikromata (anopa) - 2,40% za razliku od KH gdje je nađen veći broj anomalnih trikromata (anomala) - 6,93%. Važnost dobivenih rezultata je u doprinosu boljem uvidu u stanje kolornih poremećaja i eventualnim razlikama na uskom području Hrvatske, između sjevera i juga.

**Ključne riječi:** diskromatopsije, kolorni vid, daltonizam, ispitivanje, zastupljenost

**Adresa za dopisivanje:** Prim. dr. sc. Veljko Rogošić, dr. med.  
Klinika za očne bolesti  
Klinički bolnički centar Split  
Spinčićeva 1  
21000 Split, Hrvatska  
Tel: 021/556-402; telefaks: 021/556-407;  
Mob: 091/521-82-80 osobni  
E-pošta: veljko.rogosic@st.t-com.hr

## UVOD

Prvo ozbiljno ispitivanje prirodnih (kongenitalnih) kolornih poremećaja vida na našem području učinjeno je davne 1976. godine (1). U tom se radu dobilo odgovor globalne učestalosti prirodnih kolornih poremećaja i to selekcionirane populacije. Zatim je bilo i drugih oftalmologa koji su iznosili svoja klinička zapažanja iz područja kolornog vida, ali taj broj u odnosu na druga ispitivanja u oftalmologiji nikada nije bio dostatan, rađen kontinuirano, organizirano i dijagnostički sveobuhvatno (2-6).

Poremećaji kolornog vida općenito se nazivaju diskromatopsije. To znači da osoba nema razvijen kolorni vid i ne raspoznaje boje unutar sunčeva spektra. U tom velikom području kongenitalnih diskromatopsija dominiraju tri glavne skupine kolornih poremećaja: dikromazija, anomalna trikromazija i akromatopsija ili monokromazija.

Akromatopsija ili monokromazija je najteža prirodna kolorna anomalija kada pogođene osobe posjeduju akromatski, bezbojni vidni odgovor. Takve osobe vide svijet oko sebe u nijansama sivog. Po-

stoje tipična i atipična akromatopsija. Kod tipične akromatopsije postoji prividno potpuna ili gotovo potpuna odsutnost funkcije čunjića, dok kod atipične postoji prividni ispad u višim nervnim centrima ili u putovima samog vidnog sistema. Vrlo su rijetke i obično su udružene s drugim očnim bolestima (6).

Dikromazija ili anopija je kolorni poremećaj kod koje osoba može razlikovati samo dvije boje, tj. svi podražaji za boje mogu se izjednačavati odgovarajućom mješavinom od samo dvaju primarnih podražaja. Kod protanopije je ugašen osjet za crvenu boju tipa Dalton, kod deuteranopije za zelenu boju tipa Nagel, a kod tritanopije je ugašen osjet za plavu i žutu boju, dok je za crvenu i zelenu boju osjet sačuvan. Osobe s takvim kolornim poremećajem nazivaju se dikromati, a imaju slijepoću za jednu od tri glavne boje spektra (crvena, zelena i plava). Dikromati su od mladosti svjesni svoje mane, jer čine uočljive greške u procjeni boja u odnosu na anomalne trikromate koji većinom i ne znaju da imaju poremećeni kolorni vid sve dok se ne podvrgnu kolornom ispitivanju. U svakodnevnom su životu svi dikromati nesposobni za zanimanja u kojima je potrebno dobro poznavanje boja: željeznički, cestovni, zračni i pomorski promet te za zanimanja u pojedinim granama industrije (6).

Anomalna trikromazija je najčešći poremećaj raspoznavanja boja, gdje je oslabljena percepcija za jednu od osnovnih boja spektra, dok je osjet za ostale boje spektra sačuvan. Kod protanomala je oslabljen osjet za crvenu, a kod deuteranomala osjet za zelenu boju. Vrlo rijetka je tritanomalija gdje je oslabljen osjet za plavu i dijelom za žutu boju, dok je osjet za crvenu i zelenu sačuvan. Anomalni trikromati s više ili manje poteškoća mogu razlikovati osnovne boje, što odgovarajući dikromati ne mogu (6).

Već se iz ovog kratkog osvrtu vidi koliko se zaista malo oftalmologa u nas, a tako je i u svijetu, profesionalno i svakodnevno bavi tim važnim i uskim područjem oftalmologije. Ispitivanje kolornog vida ima veliki znanstveno-didaktički dio s praktičnom, kliničkom primjenom i to ne samo u oftalmologiji i medicini uopće nego i u drugim nemedicinskim strukama, npr. u pedagogiji, defektologiji, umjetnosti, tehnologiji, prometu, vojsci, te drugim sličnim službama i profesijama.

Ovaj rad, dakle, zasijeca u moderno područje oftalmologije i trebao bi biti djelomičan doprinos popunjavanju praznina koja postoje kod nas, na ovom našem području, kvalitetnije educirati i zainteresirati mlađi oftalmološki kadar za dijagnostiku i praćenje kolornih poremećaja.

Ujedno ova naša hipoteza bazirana na razlici kolornih poremećaja između sjevera i juga, užeg geografskog područja (mediteranski i kontinentalni dio Hrvatske) u istog naroda, nikada ranije nije znanstveno dokazana i obrađena u cijelosti.

## ISPITANICI I METODE

Kliničko i epidemiološko, prospektivno istraživanje učinjeno je u ordinacijama medicine rada, Doma zdravlja Hrvatske željeznice, zdravstvene ispostave Split i Zagreb i na klinikama za očne bolesti Kliničkog bolničkog centra Split i Zagreb u razdoblju od 10 godina, od kraja 1998. do kraja 2008. godine. U kontinentalnoj Hrvatskoj (KH) ispitana su sveukupno 12.104 zdrava muška ispitanika, a u mediteranskoj Hrvatskoj (MH) 9.974 u dobi od 15 do 45 godina, koji su pohađali školu za vozače amatere.

Poslije kompletnog oftalmološkog pregleda koji je obuhvatio pregled vida na Snellenovom optotipu na udaljenosti od 5 m, biomikroskopiju prednjeg segmenta oka (Haag Streit 900), mjerenje intraokularnoga tlaka Goldmannovom aplanacijom, te pregled fundusa oftalmoskopom (Haine 2000), za kolorno testiranje uzeti su samo oni ispitanici s potpuno urednim očnim nalazom.

Ograničenost ovog rada je u tome što se nije radilo genetsko testiranje, dokazivanje ispitivanih diskromatopsija, već se kandidate svrstavalo u kongenitalne diskromate na temelju odsutnosti onih očnih bolesti koje mogu izazvati poremećaj kolornog vida. Kolorni je vid najprije ispitivan s pseudoizokromatskim tablicama po Ishihari od 24 ploče, sukladno uputama za čitanje i interpretaciju dobivenih rezultata, te u zadanim uvjetima rada (vrijeme testa i osvjetljenost prostorije). Ispitanici su dalje ispitivani anomaloskopom Nagel II te s Panel D-15 testom. Kod graničnih slučajeva rađena su i retestiranja u svrhu točne verifikacije diskromatopsije.

Rezultati razlika dviju ispitivanih regija obrađeni su  $\chi^2$ -testom, testom proporcije na razini značajnosti  $p < 0,01$  i  $p < 0,001$ ;  $df=1$ , a prikazani su u tablicama 1-3.

## REZULTATI

Globalna zastupljenost kongenitalnih diskromatopsija temelji se na podatku od 12.104 ispitanika iz kontinentalne Hrvatske (KH), a iznosi 8,9% i mediteranske Hrvatske (MH) na broju od 9.974 ispitanika, a iznosi 8,5%. Srednja vrijednost diskromatopsija na području obiju regija zajedno, tj. na razini Hrvatske iznosi 8,7% (tablica 1). Normalnih trikromata u KH je nađeno 91,1%, a u MH 91,5%.

Kolorni poremećaji ili diskromatopsije razrađene su po glavnim skupinama (anopi i anomaliji) i njihovim glavnim podskupinama (crveno-zeleni ispadi), (protanopija, protanomali, deuteranopija, deuteranomali i dr.) dviju ispitivanih regija i daju podatak o globalnom postotku zastupljenosti za dikromaziju od 1,97% u KH i 2,40% u MH u korist MH. Protanopija je nađeno 1,10% u KH i 1,49% u MH. Deuteranopija je nađeno u 0,87% KH i 0,90% u MH. Tritanopija nije nađeno ni u jednoj regiji (tablica 2).

Tablica 1.

*Prikaz broja (N) i nađenog globalnog postotka (%) pregledanih ispitanika kontinentalne i mediteranske Hrvatske sa srednjom vrijednosti zastupljenosti diskromatopsija (%) u Hrvatskoj*

Regije Hrvatske	Diskromatopsije (kolorni poremećaji)			
	Usporedba između kontinentalne i mediteranske Hrvatske			
	Normalna trikromazija (N)	Diskromazija (kolorni poremećaji) (N)	Ukupno (svi zajedno) (N)	Postotak diskromatopsija (%)
Kontinentalna Hrvatska	11027	1077	12104	8,90 %
Mediteranska Hrvatska	9127	847	9974	8,50 %
Ukupno Hrvatska	20154	1924	22078	8,70 %

Tablica 2.

*Globalna zastupljenost (%) pojedinih kongenitalnih diskromatopsija u kontinentalnoj i mediteranskoj Hrvatskoj*

Kolorni poremećaji po regijama Hrvatske	Broj ispitanika (N)		Zastupljenost diskromatopsija (%)	
	Kontinentalna Hrvatska (N)	Mediteranska Hrvatska (N)	Kontinentalna Hrvatska (%)	Mediteranska Hrvatska (%)
Vrste diskromatopsija				
Dikromatizam (anopi)	238	239	1,97	2,40
Protanopija	133	149	1,10	1,49
Deuteranopija	105	90	0,87	0,90
Tritanopija	0	0	0,00	0,00
Anomalna trikromazija (anomaliji)	839	608	6,93	6,10
Protanomali	145	127	1,20	1,27
Deuteranomali	399	419	3,30	4,20
Ekstremna protanomali	123	21	1,02	0,21
Ekstremna deuteranomali	172	41	1,42	0,41
Tritanomali	0	0	0,00	0,00
Akromatopsija (monokromati)	0	0	0,00	0,00
Ukupno	1077	847	8,90	8,50

Kolorni poremećaji ili diskromatopsije razrađene po glavnim skupinama i njihovim glavnim podskupinama dviju ispitivanih regija daju podatak o globalnom postotku zastupljenosti za anomalnu trikromaziju od 6,93% za KH i 6,10% za MH u korist KH. Protanomala je u KH nađeno 1,20% a u MH

1,27%. Deuteranomala je u KH nađeno 30% a u MH 4,20%. Ekstremnih protanomala u KH ima 1,02%, a u MH 0,21%, dok ekstremnih deuteranomala u KH ima 1,42%, a u MH 0,41%. Tritanomala kao ni monokromata, tj. akromatopsije nije nađeno ni u jednoj ispitivanoj regiji (tablica 2).

Relativan postotak zastupljenosti diskromatopsije, tj. kolornih poremećaja prema regijama iznosi za anomalnu trikromaziju (anomali) 75,21% u odnosu prema dikromaziji (anopi) 24,79%. Diskromatopsije, dakle, u KH ima 55,98%, a u MH 44,02%. Razrađeno prema dvijema glavnim skupinama diskromatopsija (tablica 3), anomalnih trikromata (protanomali i deuteranomali - anomali) u KH je

nađeno 43,61%, a u MH 31,60%. Dikromazija (protanopi i deuteranopi - anopi) je nađena u KH u 12,37%, a u MH u 12,42% (tablica 3).

Osim smo radom potvrdili različitost globalne zastupljenosti kolornih poremećaja među istim narodom, tj. razliku između priobalja i kontinenta na relaciji sjever-jug na malom geografskom području.

Tablica 3.

*Prikaz broja ispitanika (N) i nađenog relativnog postotka (%) zastupljenih diskromatopsija u kontinentalnoj i mediteranskoj Hrvatskoj kod anomalne trikromazije i dikromazije*

Regije Hrvatske	Diskromatopsije		
	Anomalna trikromazija* (anomali) (N i %)	Dikromazija** (anopi) (N i %)	Ukupno (N i %)
Kontinentalna Hrvatska	839	238	1077
	43,61 %	12,37 %	55,98 %
Mediteranska Hrvatska	608	239	847
	31,60 %	12,42 %	44,02 %
Ukupno Hrvatska	1447	477	1924
	75,21 %	24,79 %	100,00 %

\*Anomalna trikromazija (anomali) – slabovidni za boje i

\*\*dikromati (anopi) – slijepi za boje (crvena i zelena boja)

## RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Zastupljenost kongenitalnih diskromatopsija različita je između pojedinih naroda, rasa i etničkih skupina, spolova, jednim dijelom zbog geografske, klimatske, kulturološke i religijske različitosti, a s druge strane zbog migracija i miješanja različitih naroda, rasa i kultura tijekom povijesti, te bioloških faktora nasljeđivanja poremećaja kolornog vida (6, 7). Velike europske studije pokazuju zastupljenost diskromatopsija u Grčkoj od 7,95%, Belgiji 7,1%, Velikoj Britaniji 7,25%, Norveškoj od 8,0% do 10,0% (8-10). Zastupljenost diskromatopsija izvan Europe je niža i kreće se u Kini od 5,59%, u Japanu 3,9%, dok je u Židova (Izrael) 4,0%, kod američkih crnaca (SAD) 3,71%, a kod Eskima (Inuita) samo 1,0% (11). Uočene su razlike zastupljenosti kongenitalnih diskromatopsija i između pripadnika istog naroda, kulture, rase ili etničke skupine. Tako zastupljenost kongenitalnih diskromatopsija u KH iznosi 8,9%, dok prema našim podacima u MH ona iznosi 8,5% (5). U MH našli smo više težih kolornih poremećaja, nego u KH (5, 12-14). Prema našim podacima iz MH i KH prosjek globalne zastupljenosti kongenitalnih diskromatopsija u Hrvatskoj sličan je europskom prosjeku od 8,0%, ali na gornjoj granici prosjeka, kao npr. u Francuskoj od 8,9% (10-17).

Shvaćanje različitosti zastupljenosti diskromatopsija unutar jednog te istog naroda može unaprijediti strategiju što ranijeg ispitivanja kolornog vida (prije osnovne škole) i pravodobnog usmjeravanja mladih osoba u profesionalnom životu sa svrhom ublažavanja posljedica koje donose kolorni poremećaji. Zastupljenost anomalnih trikromazija od 6,1%, od čega na ekstremne anomalne trikromazije otpada 0,66%, traži dodatnu subspecijalističku dijagnostiku diskromatopsija, kako kriva interpretacija rezultata ne bi dovela do posljedica za pojedinca. Budući da svakodnevnost ispitivanja kolornog vida nije najbolje definirana ni po načinu rada niti po organizaciji rada, prepoznate poremećaje kolornog vida u ordinacijama medicine rada treba obvezno staviti pod nadzor oftalmologa, koji će adekvatnom dijagnostikom (različite metode i testovi) utvrditi vrstu i jačinu diskromatopsije, te anomalni kvocijent (Aq). Tako se 8,0%-tnoj mladoj populaciji s kolornim poremećajima vida pruža mogućnost da na vrijeme dobije savjet pri odabiru škole i zanimanja. Kriva interpretacija dobivenih rezultata ispitivanjem samo s pseudoizokromatskim tablicama može imati štetnih posljedica prilikom zaključivanja stanja kolornih poremećaja pojedinca. To se posebno odnosi na ekstremne i pigmentne anomalije, tj. tzv. prijelazne skupine diskromatopsija.



U zaključku, budući da je dobar kolorni vid neophodan za mnoga zvanja, nužni su jedinstveni nacionalni kriteriji za procjenu posebno ekstremnih slučajeva i pigmentnih anomalija s opravdanim retestiranjima i traženjem drugog mišljenja koje nije uvijek lako dobiti zbog vrlo malog broja zainteresiranih oftalmologa i koji su nedovoljno educirani za tu složenu problematiku.

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

1. Peić M, Cvetnić B, Cerovski B. Prijelazni oblici prirođenih diskromatopsija. *Acta Ophthalmol Iug* 1987; 25: 13-6.
2. Cvetnić B. Razvitak i promjene kolornog vida čovjeka. *Ophthalmol Croat* 2000; 9: 1-10.
3. Peić M, ur. Prirođene mane u raspoznavanju boja. 1. izd. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1977.
4. Cvetnić B. Raspoznavanje boja. *Željeznica u teoriji i praksi* 1999; 25: 67-9.
5. Peić M. Doprinos testiranju prirođenih anomalnih trikromazija s posebnim osvrtom na veličinu anomalnog kvocijenta i fenomen obojenog simultanog kontrasta [disertacija]. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1976.
6. Cvetnić B. Nesklad nalaza u raspoznavanju boja na pseudoizokromatskim tablicama i anomaloskopu Nagel II [disertacija]. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1990.
7. Veriest G, Hermans G. *Vue et profession*. *Sci Physiol* 1981; 4: 10-12.
8. Fletcher R, editor. *Defective colour vision – fundamentals, diagnosis and management*. 1<sup>st</sup> ed. Bristol and Boston: Adam Hilger; 1985.
9. Fletcher R. Investigating juvenile Daltonism. *Optician* 1979; 177: 9-14.
10. Francois J, Veriest G, Rouck A. *L'achromatopsie congenitale*. *Doc Ophthalmol* 1975; 9: 338-424.
11. Peić M. Istraživanja učestalosti prirođenih diskromatopsija kod muškaraca. *Med Vjesn* 1977; 1-4: 85-90.
12. Rogošić V. Učestalost kongenitalnih diskromatopsija u neselektiranoj muškoj populaciji srednje Dalmacije (magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2000.
13. Taylor WOG. Effects on employment of defects of color vision. *Br J Ophthalmol* 1971; 55: 753-60.
14. Čupak K, ur. *Oftalmologija*. 2. izd. Zagreb: Nakladni zavod Globus, 2004.
15. Tiffin J, Kuhn HS. Colour discrimination in industry. *Arch Ophthalmol* 1942; 28: 851-59.
16. Guilino G, Wierczek HL. A new screening method for colour vision deficiencies. *Mod Probl Ophthalmol* 1976; 117: 204-10.
17. Voke J. Industrial requirements and testing of color vision. *Mod Probl Ophthalmol* 1978; 19: 82-7.

#### S U M M A R Y

### COMPARATIVE FOLLOW-UP STUDY OF UNSELECTED MALE POPULATION WITH CONGENITAL DEFECTIVE COLOR VISION FROM INLAND AND MEDITERRANEAN AREAS OF CROATIA

V. ROGOŠIĆ, L. BOJIĆ, K. KARAMAN, L. VANJAKA-ROGOŠIĆ<sup>1</sup>, M. TITLIĆ<sup>2</sup>, I. PLEŠTINA-BORJAN, ANDRO SMERDELJ<sup>3</sup>, D. DUPLANČIĆ<sup>4</sup> and Z. ALPEZA-DUNATO<sup>5</sup>

*University Department of Ophthalmology, Split University Hospital Center; <sup>1</sup>Dr. Vanjaka-Rogošić Private Dermatology Surgery; <sup>2</sup>University Department of Neurology, Split University Hospital Center; <sup>3</sup>School of Medicine, University of Split; <sup>4</sup>University Department of Medicine, Split University Hospital Center, Split; and <sup>5</sup>University Department of Ophthalmology, Rijeka University Hospital Center, Rijeka, Croatia*

**Aim:** The aim of this ten-year study (from the end of 1998 to the end of 2008) was to assess the prevalence of congenital dyschromatopsia in unselected healthy male population aged 15-45 from two Croatian regions, i.e. inland and Mediterranean parts of Croatia. Results collected in these two regions were compared and respective conclusions drawn. The results primarily referred to the prevalence of color vision disturbances and their differences according to the main color groups (dichromacy and anomalous trichromacy) and subgroups (protanopia, deuteranopia, protanomaly, deuteranomaly, and others). To our knowledge, no such a long-term study in a large population sample has been carried out in southeast Europe to date.

**Methods:** Color vision was examined after complete ophthalmologic examination in all subjects presenting for examination required for amateur driver license. Color vision examination was performed by use of pseudoisochromatic Ishihara tables, Nagel II anomaloscope and Panel D-15 color test at industrial medicine offices and ophthalmology departments in the two regions. There were 12,974 and 9,974 subjects in inland and Mediterranean Croatia, respectively.

**Results:** The results confirmed the hypothesis and clinical perception of a lower prevalence of color vision disturbances in southern parts, i.e. in Mediterranean Croatia (8.50%) as compared with inland Croatia (8.90%). The rate of dichromacy was higher in Mediterranean Croatia (2.40%), while the rate of anomalous trichromacy was greater in inland Croatia (6.93%).

**Conclusion:** The results of this study provide better insight in the status of color vision disturbances and possible differences between the relatively close areas of north (inland) and south (Mediterranean) Croatia.

**Key words:** dyschromatopsia, color vision, daltonism, study, prevalence

# ISPITIVANJE KOMORBIDITETA U BOLESNIKA S KRONIČNOM OPSTRUKCIJSKOM PLUĆNOM BOLESTI

IVANČICA PAVLIČEVIĆ, IRENA PERIĆ<sup>1</sup> i MILAN GLAVAŠKI

*Katedra za obiteljsku medicinu i <sup>1</sup>Klinika za plućne bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu,  
Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska*

Ispitivan je utjecaj stupnja kronične opstruktivske plućne bolesti (KOPB) na broj egzacerbacija, pojavnost i međuovisnost KOPB-a i nekih popratnih bolesti i djelovanje pušenja na pojavu dugotrajnog kašlja u kroničnog plućnog bolesnika. Ispitivanje je provedeno na uzorku od 64 ispitanika, prosječne dobi 64,43 godine podijeljenih u dvije skupine od po 32 ispitanika. Nakon prikupljanja anamnestičkih podataka i kliničkog pregleda, učinjeno je spirometrijsko testiranje. Stupanj KOPB-a određivan je prema rezultatima testova plućne funkcije. Učestalost egzacerbacija veća je u pušača i ovisi o stupnju KOPB-a. Što je teži stupanj KOPB-a, egzacerbacije su učestalije i utječu na progresiju ireverzibilnih funkcionalnih promjena na plućima, a produktivni kašalj učestaliji je u pušača. Potvrđen je komorbiditet KOPB-a i kardiovaskularnih bolesti, te da u bolesnika s kroničnom plućnom bolesti postoji povezanost dobi i kardiovaskularnih komplikacija.

**Ključne riječi:** kronična opstruktivska plućna bolest, pušenje, egzacerbacije, komorbiditet, kvaliteta života

**Adresa za dopisivanje:** Dr.sc. Ivančica Pavličević, dr. med.  
Vukovarska 127  
21000 Split, Hrvatska  
E-pošta: ipavlice@mefst.hr

## UVOD

Kronična opstruktivska plućna bolest (KOPB) je progresivna bolest, karakterizirana ireverzibilnom opstrukcijom u dišnim putovima. Među glavnim je uzrocima pobola i smrtnosti: četvrti je najčešći uzrok smrti, a broj umrlih i dalje je u porastu. Mortalitet i morbiditet raste s dobi i veći je kod muškaraca. Godine 1990. KOPB je bio na 6. mjestu po uzroku smrtnosti, a procjenjuje se da će 2020. god. biti na trećem mjestu. Razlog je starost populacije koja raste i pušenje koje je kao najvažniji čimbenik rizika u porastu (1-3). U osoba starijih od 40 godina učestalost KOPB-a je 5-10% (4), a u starijim dobnim skupinama ona je još i veća (5).

Pušenje je jedan od glavnih, ali ne i jedini uzrok KOPB-a (1). Cigaretni dim u plućima izaziva upalne promjene, a čak i pasivno pušenje može pridonijeti razvoju KOPB-a. Na razvoj KOPB-a mogu utjecati i profesionalna izloženost štetnim tvarima, zagađenje zraka, genetska predispozicija, bolesti dišnog sustava u djetinjstvu i obiteljska sklonost (5). Dalj-

nji uzročni čimbenici su: oštećenje tkiva i sistemska upala zbog oksidativnog stresa. KOPB je patohistološki karakteriziran kroničnom upalom dišnih puteva s porastom neutrofila, alveolarnih makrofaga i CD8<sup>+</sup> limfocita u dišnim putevima i parenhimu pluća. Konačna posljedica upale je hipersekrecija i edem sluznice, hipertrofija submukoznih žlijezda, remodeliranje stijenke bronha s posljedičnim suženjem lumena bronha. Bolest zahvaća male bronhe i parenhim pluća (1,6,7). Bolest napreduje, naročito kada su trajno prisutni čimbenici rizika, a klinički se očituje kašljem, iskašljavanjem, zaduhom. Simptomi se postepeno intenziviraju i dolazi do pogoršanja općeg stanja organizma. Prema novoj definiciji to je kronična upala koja ima utjecaja na stanje čitavog organizma i opće stanje bolesnika. Težina bolesti ovisi o dispnoičnim tegobama, padu funkcionalnih parametara, kašlju i iskašljavanju. Funkcija pluća se najbolje objektivizira spirometrijom i prema nalazima spirometrije dijeli se u četiri stupnja težine bolesti. Osim toga, težina bolesti ovisi o simptomima, tj. otežanom disanju, kašlju i iskašljavanju, te dnevnim oscilacijama simptoma.

KOPB nije samo morfološko i funkcionalno oštećenje pluća; brojne studije pokazale su da ona jednako pogubno djeluje i na druge organe i organske sustave (8-10). Raznolikost kliničke slike i tijeka bolesti može se objasniti nizom genetskih promjena koje su u pozadini poremećaja koji dovode do KOPB-a. U trajno prisutnoj upali sudjeluju upalne stanice, interleukini, oksidativni procesi, hipersekrecija sluzi, promjene na epitelu respiratornog trakta i morfološke promjene stijenke bronha i parenhima pluća (11-13).

Dokazano je neovisno štetno djelovanje pratećih bolesti na tijek i ishod KOPB-a (8). Povećan je rizik nastanka kardiovaskularnih bolesti, metaboličkog sindroma, dijabetesa, osteoporoze, uz malnutriciju i gubitak tjelesne mase (9). Dugotrajni i progresivni tijek bolesti, uz značajan utjecaj komorbiditeta, uzrok su smanjenju kvaliteti života tih bolesnika.

Novija saznanja i pristup KOPB-u bolesnicima daju uvid u različit tijek i prognozu te bolesti kao i različitost kliničkog stanja bolesnika. Zbog toga se sve više govori o individualnom praćenju bolesnika i potrebnoj reorganizaciji u pristupu i praćenju bolesnika. Uz to je nužna trajna profesionalna podrška bolesnicima, naročito tijekom egzacerbacija bolesti, kada je potrebno donijeti odluku o promjeni terapije (14,15).

Želeći utvrditi stvarni utjecaj nekih čimbenika rizika i komorbiditeta na tijek kronične opstruksijske plućne bolesti u naših bolesnika, proveli smo istraživanje u dvije ordinacije obiteljske medicine: u Splitu i na otoku Braču.

## BOLESNICI I METODE

U ovo retrospektivno ispitivanje bilo je uključeno 64 ispitanika oba spola: 30 (46,9%) žena i 34 (53,1%) muškarca, starijih od 25 godina, kojima je dijagnosticirana kronična opstruksijska plućna bolest. Svaka ispitivana skupina imala je po 32 ispitanika. Ispitanici su bili pacijenti dvije ordinacije obiteljske medicine: prve (skupina 1) u gradskom području Splita, a druge (skupina 2) na otoku Braču (Supetar, Nerežišća, Sutivan). Gradsko područje Splita obilježeno je pojačanim zagađenjem zraka te industrijom u kojoj dominira profesionalna izloženost štetnim tvarima. Za razliku od Splita, na otoku Braču nema industrijskih pogona, a zagađenje zraka je značajno manje. Putem ispitivanih parametara cilj nam je bio i usporedba ekoloških utjecaja ovih geografskih

regija na tijek kronične opstruksijske plućne bolesti (tablica 1). Ispitivan je utjecaj stupnja KOPB-a na broj egzacerbacija, pojavnost i međuovisnost KOPB-a i nekih popratnih bolesti (srčanih aritmija od kojih su se najčešće javljale fibrilacija atrija i supraventrikularna tahikardija, kardiomiopatije: najčešće su dijagnosticirane dilatativna i hipertrofična kardiomiopatija, koronarne bolesti, hipertenzije i osteoporoze i djelovanje pušenja na pojavu dugotrajnog kašlja u kroničnog plućnog bolesnika. Povišenim arterijskim tlakom (hipertenzijom) u odraslih, tj. u osoba starijih od 20 godina smatrali smo vrijednosti više ili jednake 140/90 mm Hg utvrđene auskultacijskom metodom pomoću živinog tlakomjera u tri mjerenja unutar 15 dana na razini V. faze Korotkovljevih šumova, a prema *European Society of Hypertension* (ESH) i *European Society of Cardiology* (ESC) (16). Analizirani su podaci za 64 bolesnika.

Dužina trajanja KOPB-a u ispitanika iz skupine 1 bila je 15,6 godina, a u ispitanika iz skupine 2 25,5 godina. Duljina pušačkog staža i količina popušanih cigareta za obje skupine navedene su u tablici 2. Nakon prikupljanja anamnestičkih podataka i kliničkog pregleda, učinjeno je spirometrijsko testiranje aparatom MasterLab. Stupanj KOPB-a određivan je prema testovima plućne funkcije.

Tablica 1.

Osnovni podatci o ispitanicima

Obilježje	Ispitivane skupine	
	Skupina 1	Skupina 2
Broj ispitanika	32	32
M/Ž (n)	17/15	17/15
Dob (godine; $\bar{X} \pm SD$ )	66,5 $\pm$ 15,1	66,4 $\pm$ 16,2
Broj pušača (%)	15 (46,9%)	20 (65,6%)
Stupanj KOPB-a	1,7 $\pm$ 0,8	2,0 $\pm$ 0,7

Tablica 2.

Prikaz duljine pušačkog staža i količine popušanih cigareta kod pušača skupine 1 i skupine 2

Obilježje	Ispitivane skupine	
	Skupina 1	Skupina 2
Broj ispitanika	32	32
Broj pušača (%)	15 (46,9%)	20 (65,6%)
Duljina pušačkog staža	35,9 $\pm$ 12,1	36,9 $\pm$ 21,9
Količina popušanih cigareta (broj kutija/dan)	1,3 $\pm$ 0,8	1,4 $\pm$ 0,8

Obrada podataka izvršena je pomoću statističkog paketa Statistika 7.0. Korelacija između varijabli testirana je standardnim testovima za korelaciju (Spearmanov test korelacije i Kendall Tau). Razlika među skupinama između nominalnih varijabli provjeravana je hi-kvadrat-testom za dva neovisna uzorka, a razlika među skupinama između numeričkih varijabli pomoću t-testa. Kao razina statističke značajnosti odabrano je  $p < 0,05$ .

## REZULTATI

U skupini 1 prosječna dob ispitanika bila je  $66,5 \pm 15,1$  (raspon 26-85 g.), a u skupini 2  $66,4 \pm 16,2$  (raspon 30-88 g.). U prvoj skupini prosječni stupanj KOPB-a bio je  $1,7 \pm 0,8$ , a u drugoj  $2,0 \pm 0,7$  (tablica 1). Nije bilo statistički značajne razlike između skupina prema prosječnoj dobi ispitanika ( $p = 0,599$ ), kao ni prema stupnju KOPB-a ( $p = 0,106$ ). U skupini 1 bilo je 15 pušača (46,9%) (od toga 7 bivših pušača), a u skupini 2 bilo ih je 20 (65,6%) (od toga 8 bivših pušača). Ni u ovom obilježju nije opažena značajna razlika ( $p = 0,131$ ). Dugotrajni kašalj uz sputum značajno se više javljao u drugoj (u 87,6% ispitanika) nego u prvoj skupini (37,5%;  $p < 0,001$ ), ali ni u jednoj skupini u pojavi dugotrajnog kašlja nije bilo značajne razlike među pušačima i nepušačima ( $p = 0,28$ ,  $p = 0,95$ ). Skupine su se značajno razlikovale prema prosječnom broju egzacerbacija u jednoj godini (1,3 u prvoj skupini, a 2,4 u drugoj;  $p < 0,001$ ).

U prvoj skupini nije bilo značajne korelacije između broja egzacerbacija/godinu i stupnja KOPB-a ( $r = 0,112$ ;  $p = 0,542$ ), dok je u drugoj ona bila statistički značajna ( $r = 0,865$ ;  $p < 0,001$ ) (tablica 3).

Tablica 3.

*Korelacija stupnja KOPB-a i broja egzacerbacija na godinu u ispitanika druge skupine*

	Broj egzacerbacija / godinu
Stupanj KOPB-a	0,865
	N=32
	$p < 0,001$

Koeficijent korelacije između stupnja KOPB-a i broja egzacerbacija u jednoj godini iznosi 0,865 i statistički je značajan ( $p < 0,001$ ). Dakle, postoji statistički značajna pozitivna korelacija između broja egzacerbacija i stupnja KOPB-a.

Tablica 4.

*Korelacija popratnih bolesti i stupnja KOPB-a u ispitanika druge skupine*

	Stupanj KOPB-a
Hipertenzija	0,305
	N=32
	$p = 0,014$

Koeficijent korelacije između stupnja KOPB-a i hipertenzije u drugoj skupini iznosi 0,305 i njegova p vrijednost iznosi 0,014. Dakle, stupanj KOPB-a i hipertenzija su pozitivno korelirani, a koeficijent korelacije je statistički značajan na razini od 5%.

Analizirajući korelaciju popratnih bolesti i stupnja KOPB-a, uočeno je da ona u skupini 2 postoji s hipertenzijom ( $r = 0,305$ ;  $p = 0,014$ ) (tablica 4).

Povezanost dobi ispitanika i popratnih bolesti primijećena je u prvoj skupini kod srčanih aritmija (fibrilacija atrijske, supraventrikularna tahikardija) ( $r = 0,307$ ;  $p = 0,013$ ) (tablica 5), a granično značajna kod hipertenzije ( $r = 0,239$ ;  $p = 0,054$ ), dok je u drugoj bila značajna kod hipertenzije ( $r = 0,474$ ;  $p < 0,001$ ) (tablica 6) i kardiomiopatije ( $r = 0,301$ ;  $p = 0,016$ ). Prema vrijednostima koeficijenta korelacije, nađena je veća statistička povezanost stupnja KOPB i hipertenzije nego KOPB i dobi.

Tablica 5.

*Korelacija popratnih bolesti i dobi u ispitanika s KOPB prve skupine*

	Dob
Hipertenzija	0,239
	N=32
	$p = 0,054$
Aritmija	0,307
	N=32
	$p = 0,013$

Koeficijent korelacije između hipertenzije i dobi u prvoj skupini iznosi 0,239 i njegova p vrijednost iznosi 0,054. Dakle, hipertenzija i dob su pozitivno korelirani, a koeficijent korelacije je statistički značajan na razini od 10%.

Koeficijent korelacije između aritmije i dobi u prvoj skupini iznosi 0,307 i njegova p vrijednost iznosi 0,013. Dakle, aritmija i dob su pozitivno korelirani, a koeficijent korelacije je statistički značajan na razini od 5%.

Tablica 6.

*Korelacija popratnih bolesti i dobi u ispitanika s KOPB  
druge skupine*

	Dob
Hipertenzija	0,474
	N=32
	p<0,001
Kardiomiopatija	0,301
	N=32
	p=0,016

Koeficijent korelacije između hipertenzije i dobi u drugoj skupini iznosi 0,474 i njegova p vrijednost iznosi < 0,001. Dakle, hipertenzija i dob su pozitivno korelirani, a koeficijent korelacije je statistički značajan na razini od 5%.

Koeficijent korelacije između kardiomiopatije i dobi u drugoj skupini iznosi 0,301 i njegova p vrijednost iznosi 0,016. Dakle, kardiomiopatija i dob su pozitivno korelirani, a koeficijent korelacije je statistički značajan na razini od 5%.

## RASPRAVA

U ispitivanim skupinama znatan broj ispitanika bili su pušači (54,7%). Pušenje je najvažniji rizični čimbenik za nastanak KOPB-a (17). Cigaretni dim u plućima uzrokuje kronične upalne promjene. Od ukupnog broja osoba koje puše, bivših pušača bilo je 42,9%. Iako je prestanak pušenja nedvojbeno učinkovita mjera za usporavanje napredovanja KOPB-a, rezultati nekih studija ukazuju da je kronična upala prisutna i u bivših pušača (18). Dugotrajni pušači imaju dva puta veće izgleda da dobiju ovu bolest, a rizik njenog nastanka prestankom pušenja dvostruko je manji (19). Napredovanje KOPB-a može se usporiti, ako pacijent iz rizične skupine (stadij 0) prestane pušiti. U našem istraživanju ispitanika u kojih je bio prisutan dugotrajni kašalj uz sputum, bilo je više u skupini 2, gdje je bilo i više pušača, ali razlike među pušačima i nepušačima u ovom obilježju nisu bile statistički značajne. Istraživanje japanskih autora na 783 ispitanika pokazalo je da je prisutnost produktivnog kašlja neovisni rizični čimbenik za razvoj KOPB-a, poglavito u bivših pušača (20).

Ispitivane skupine značajno su se razlikovale prema broju egzacerbacija KOPB-a u jednoj godini (više egzacerbacija bilo je u skupini s više pušača). U bolesnika s kroničnom opstruksijskom bolešću broj egzacerbacija kreće se obično od jedne do četiri godišnje i one su važan pokazatelj kvalitete života i prognoze (21,22). U našem je ispitivanju u skupini 2 nađena značajna korelacija između broja egzacer-

bacija na godinu i stupnja KOPB-a. Napredovanjem bolesti i daljnjim propadanjem plućne funkcije egzacerbacije postaju učestalije i teže (23).

U našem istraživanju nismo uočili značajnu korelaciju stupnja KOPB-a s osteoporozom. Međutim, u studiji engleskih autora, u ispitivanoj skupini rizik fraktura bio je veći nakon uvođenja kortikosteroidne terapije (24). Učestalost osteoporoze u bolesnika s KOPB-om veća je nego u zdravih ili u ostalih kroničnih plućnih bolesnika (25). To se, osim djelovanja dugotrajne kortikosteroidne terapije, može objasniti i drugim karakteristikama kronične opstruksijske plućne bolesti: starija životna dob, smanjena tjelesna aktivnost, malnutricija i povišena razina proupalnih citokina.

U skupini 2 uočili smo korelaciju stupnja KOPB-a s hipertenzijom. KOPB je često prediktor za nastanak kardiovaskularnih bolesti (26). Utjecaj KOPB-a na ishod kardiovaskularnih bolesti u bolesnika u dobi ispod 65 godina upućuje na pažljivo praćenje i liječenje čimbenika kardiovaskularnog rizika, poglavito u mlađih bolesnika s KOPB. U obje skupine nađena je korelacija dobi ispitanika i hipertenzije, dok je korelacija dobi i srčanih aritmija nađena u prvoj, a dobi s kardiomiopatijom u drugoj skupini. I kronična opstruksijska plućna bolest i srčana dekompenzacija česte su u starijim dobnim skupinama (27). Sistemska upala, smanjena vazodilatacijska funkcija i oštećenje endotela, zajednički su rizični čimbenik za česti komorbiditet KOPB-a i koronarne bolesti (28).

## ZAKLJUČAK

Našim ispitivanjem dokazali smo da je učestalost egzacerbacija, koja se kreće od 1 do 4 godišnje, veća u pušača i ovisi o stupnju KOPB-a. Što je teži stupanj KOPB-a, to su učestalije egzacerbacije, koje znatno umanjuju kvalitetu života i utječu na progresiju ireverzibilnih funkcionalnih promjena na plućima. Našli smo da je produktivni kašalj učestaliji u pušača. Potvrdili smo komorbiditet KOPB-a i kardiovaskularnih bolesti. Potvrdili smo da kod bolesnika koji imaju KOPB postoji povezanost dobi i kardiovaskularnih komplikacija.

## ZAHVALA

Zahvaljujemo mr. sc. Blanki Škrabić na statističkoj obradi podataka i dragocjenim savjetima.

L I T E R A T U R A

1. Calverley PM, Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2003; 362: 1053-61.
2. Celli BR. Update on the management of COPD. *Chest* 2008; 133: 1451-62.
3. Hurd S. The impact of COPD on lung health worldwide: epidemiology and incidence. *Chest* 2000;117(Suppl 2):1-4.
4. Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest* 2003;123(5):1684-92.
5. Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration* 2001; 68: 4-19.
6. Van Eeden SF, Sin DD. Chronic obstructive respiratory disease: a chronic systemic inflammatory disease. *Respiration* 2008; 75: 224-38.
7. Wedzicha JA. Exacerbations: etiology and pathophysiologic mechanisms. *Chest* 2002; 121: 136-41.
8. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 549-55.
9. Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 367-70; 371-2.
10. Decramer M, De Benedetto F, Del Ponte A, Marinari S. Systemic effects of COPD. *Respir Med* 2005;99:53-10.
11. Grumelli S, Corry DB, Song LZ i sur. An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. *PLoS Med* 2004; 1: 8.
12. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha 1- antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 818-900.
13. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709-21.
14. Lemmens K, Strating M, Huijsman R, Nieboer A. Professional commitment to changing chronic illness care: results from disease management programmes. *Int J Qual Health Care* 2009; 21: 233-42.
15. Celli BR, MacNee W, Agusti A. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
16. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
17. Wewers ME, Bailey WC, Carisen KH, Eisner MD, Folan P, Heath J. An Official American Thoracic Society Workshop Report: tobacco control initiatives within the American Thoracic Society. *Proc Am Thorac Soc* 2010; 7: 1-7.
18. Willemsse BWM, ten Hacken NHT, Rutgers B, Lesman-Leegte IGAT, Postma DS, Timens W. Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. *Eur Respir J* 2005; 26: 835-45.
19. Laniado-Laborin R. Smoking and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6: 209-24.
20. Yamane T, Hattori N, Kitahara Y i sur. Productive cough is an independent risk factor for the development of COPD in former smokers. *Respirology* 2010; 15: 313-8.
21. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez PR, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925-31.
22. McGhan R, Radcliff T, Fish R, Sutherland ER, Welsh C, Make B. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 132: 1748-55.
23. Hurst JR, Wedzicha JA. The biology of a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Clin Chest Med* 2007; 28: 525-36.
24. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 777-87.
25. Graat-Verboom L, Wouters EFM, Smeenk FWJM, van den Borne BEEM, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 209-18.
26. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser permanente Medical Care Program. *Chest* 2005; 128: 2068-75.
27. Padeletti M, Jelic S, LeJemtel TH. Coexistent chronic obstructive pulmonary disease and heart failure in the elderly. *Int J Cardiol* 2008; 125: 209-15.
28. Falk JA, Kadiev S, Criner GJ, Scharf SM, Minai OA, Diaz P. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 543-8.

## SUMMARY

### A STUDY OF COMORBIDITY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

I. PAVLIČEVIĆ, I. PERIĆ<sup>1</sup> and M. GLAVAŠKI

*Department of Family Medicine, and <sup>1</sup>Department of Pulmonary Diseases, Split University School of Medicine and Split University Hospital Center, Split, Croatia*

**Aims:** The impact of the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) severity on the number of exacerbations, and the interdependence of COPD and some concomitant diseases were studied in chronic pulmonary patients. In order to determine the actual influence of some risk factors and comorbidity on the course of COPD, we conducted a study in two family medicine consulting offices, one in the city of Split and the other on the island of Brač.

**Methods:** This retrospective study included a sample of 64 subjects, mean age 64.43 years, divided into two groups of 32 subjects each (group 1 and group 2). After taking history data and clinical examination, spirometry was performed. The severity of COPD was determined on the basis of lung function tests.

**Results:** There were 15 (46.9%) smokers in group 1, seven of them former smokers, and 20 (65.6%) smokers in group 2, eight of them former smokers. The groups differed significantly according to the mean number of annual exacerbations (1.3 in group 1 and 2.4 in group 2;  $p < 0.001$ ). The frequency of exacerbations was higher in smokers and depended on the stage of COPD. If COPD was more severe, the exacerbations were more frequent and influenced the progression of irreversible functional changes on the lungs. Productive cough was more frequent in smokers. The correlation of concomitant diseases and degree of COPD was found in group 2 (hypertension,  $r = 0.305$ ;  $p = 0.014$ ). In group 1, there was correlation between patient age and concomitant disease (cardiac arrhythmias,  $r = 0.307$ ;  $p = 0.013$ ), whereas in group 2 it was significant in case of hypertension ( $r = 0.474$ ;  $p < 0.001$ ) and cardiomyopathy ( $r = 0.301$ ;  $p = 0.016$ ).

**Discussion:** Cigarette smoke causes chronic inflammatory changes in the lungs. In our study, the number of patients suffering from persistent cough accompanied by sputum was higher in group 2, which also comprised of more smokers, but differences between smokers and non-smokers according to this characteristic were not statistically significant. Study groups differed significantly according to the number of COPD exacerbations per year (with more exacerbations in the group with more smokers). In group 2, there was a correlation between COPD severity and hypertension.

**Conclusions:** Comorbidity of COPD and cardiovascular diseases was confirmed, along with correlation between age and cardiovascular complications in patients with COPD.

**Key words:** COPD, smoking, exacerbations, comorbidity, quality of life



## AKUTNI SINDROM TIJESNOG MIŠIĆNOG ODJELJKA U BOLESNIKA U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA

VIVIANA MRŠIĆ, ŽARKO RAŠIĆ<sup>1</sup>, VIŠNJA NESEK ADAM,  
ELVIRA GRIZELJ STOJČIĆ i ALEKSANDRA SMILJANIĆ

*Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje i <sup>1</sup>Klinika za kirurgiju,  
Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb, Hrvatska*

Akutni sindrom tijesnog mišićnog odjeljka je stanje povišenog tkivnog tlaka unutar zatvorenog mišićnog odjeljka s posljedičnim ishemijskim lezijama svih struktura unutar odjeljka. Dijagnoza postavljena u ranoj fazi bolesti i žurno obnavljanje cirkulacije najvažniji su za izbjegavanje teških lokalnih komplikacija s trajnim oštećenjima i sistemskih čak po život opasnih komplikacija. Temelj za postavljanje dijagnoze ovog sindroma je, usprkos nedostacima, klinička procjena. Međutim, u teških bolesnika, često s ozljedama više organskih sustava koji zahtijevaju liječenje u jedinici intenzivnog liječenja samo klinička procjena može biti nedostatna. U takvim slučajevima postavljanje dijagnoze može olakšati direktno mjerenje tkivnog tlaka unutar odjeljka. Cilj ovog preglednog članka je naglašavanje važnosti rutinskog dnevnog nadzora bolesnika u kojih postoji rizik za razvoj sindroma tijesnog mišićnog odjeljka s ciljem pravodobnog postavljanja dijagnoze, prevencije i liječenja tog teškog stanja.

**Cljučne riječi:** sindrom tijesnog mišićnog odjeljka, nadziranje tlaka mišićnog odjeljka, klinička procjena

**Adresa za dopisivanje:** Viviana Mršić, dr. med.  
Biokovska 56B  
10000 Zagreb, Hrvatska  
Mob: 091 37 12 127  
e-pošta: vivianamrsic0@gmail.com

### UVOD

Akutni sindrom tijesnog mišićnog odjeljka, uobičajenog naziva akutni kompartment sindrom mišića, je stanje povišenog tkivnog tlaka unutar zatvorenog relativno neelastičnog osteo-fascijalnog odjeljka mišića s posljedičnim smanjenjem kapilarne cirkulacije unutar odjeljka ispod vrijednosti koja je potrebna za život stanica (1). Ishemijska oštećenja svih tkiva unutar odjeljka nastaju već unutar nekoliko sati od početka bolesti (2). Dobar ishod liječenja postiže se jedino prepoznavanjem i liječenjem bolesti u ranoj fazi. Zakašnjelo prepoznavanje dovodi ne samo do teških lokalnih komplikacija s trajnim invaliditetom već i do po život opasnih sistemskih komplikacija (3,4). Poznavanje čimbenika rizika i nadziranje rizičnih bolesnika sa ciljem prepoznavanja ranih simptoma bolesti ključni su za uspješno liječenje ovog sindroma (5).

### PATOFIZIOLOGIJA

Tjelesni mišići s pripadajućim krvnim žilama i živcima ovijeni su i odijeljeni jedni od drugih relativno

čvrstom i neelastičnom fascijalnom opnom u anatomske zatvorenim odjeljcima. Prirodno slaba rastezljivost opne čini da ti prostori imaju ograničeni volumen. Ovisno o mehanizmu ozljede različita patološka stanja izazivaju porast intersticijskog tlaka unutar odjeljka povećanjem sadržaja unutar odjeljka koji nastoji povećati volumen odjeljka ili pritiskom izvana na odjeljak koji nastoji smanjiti volumen odjeljka (6,7). Osnovna patofiziološka zbivanja koja izazivaju sindrom tijesnog mišićnog odjeljka objašnjavaju se teorijom smanjene arterio-venske razlike tlakova i ishemijsko-reperfuzijskom teorijom koje se isprepliću i nadovezuju jedna na drugu (8). Teorija arterio-venske razlike tlakova zasniva se na činjenici da su protok krvi i tkivna perfuzija izravno proporcionalni vrijednosti arterijskog tlaka umanjenom za vrijednost venskog tlaka i neizravno proporcionalni otporu u krvnim žilama (8,9). S porastom intersticijskog tlaka raste i tlak u venulama koje su zbog tanke stijenke i niskog intraluminalnog tlaka najneotpornije na promjene okolnog tlaka te na taj način pokušavaju održati lumen otvorenim. Istodobno u stiještenim arteriolama povećava se otpor protoku krvi uz djelomično preusmjerenje

cirkulacije iz arteriola u područja s manjim otporom protoku krvi. Povećanje intraluminalnog tlaka na venskom kraju kapilara, povećanje otpora protoku krvi na arterijskom kraju kapilara uz preusmjerenje krvi u arteriolama dovodi do smanjenja arteriovenske razlike tlakova i time usporavanja a potom i prekida cirkulacije kroz kapilare (8,9). Limfna drenaža kao prirodni obrambeni mehanizam protiv visokog intersticijskog tlaka povećava se do svoje gornje granice kada ostaje stalna usprkos daljem povećanju tlaka (9). Kada intersticijski tlak preraste kapilarni tlak kapilare kolabiraju i nastaje anoksija tkiva (10). Prekid kapilarne cirkulacije unutar odjeljka nastaje čak i prije potpunog izjednačavanja tlakova na arterijskom i venskom kraju kapilara dok još postoji određena arteriovenska razlika tlakova (9). To se objašnjava deformacijom kapilara pod utjecajem vanjskog tlaka što smanjuje njihov funkcionalni lumen i dodatno povećava otpor protoku krvi (11). Kada protok krvi padne ispod vrijednosti koja je potrebna za zadovoljavanje metaboličkih procesa stanice prelaze s aerobnog na anaerobni metabolizam uz stvaranje okolne metaboličke acidoze (1,9). Aktiviraju se lokalni autoregulatorni mehanizmi i medijatori poopćenog upalnog odgovora koji dovode do povećanja propusnosti opni stanica koje u tim uvjetima ne mogu održati ravnotežu elektrolita i vode na staničnoj opni (7,9). Ako se nakon određenog razdoblja ishemije uspostavi lokalni kapilarni protok dalji proces može ići u dva pravca: ili uspostavljanjem prvobitne ravnoteže ili se oštećenje tkiva produbljuje istjecanjem tekućine i elektrolita kroz propusne stijenke kapilara s posljedičnim bubrenjem i odumiranjem mišićnih stanica koje se razgrađuju u osmotski aktivne dijelove koji dodatno privlače vodu i povećavaju tkivni otok i ishemiju tkiva (7). Time je začarani krug ishemija-reperfuzija-ischemija zatvoren (8). Manjak kisika i acidoza postupno dovode do oštećenja strukture u funkciji stanica, a potom i do njihovog odumiranja.

## ETIOLOGIJA, UČESTALOST, LOKALIZACIJA

Široka je paleta lezija koje mogu izravno ili neizravno prouzročiti akutni sindrom tijesnog mišićnog odjeljka. Češće se javljaju na ozlijeđenim dijelovima tijela kao direktna posljedica lezije ali, iako rjeđe, i na neozlijeđenima. Može zahvatiti bilo koji mišić i mišićnu skupinu neovisno o težini i obujmu ozljede iako u određenim mišićnim skupinama zbog njihovih anatomskih obilježja postoji veći rizik za razvoj tog sindroma. Prema etiološkim uzročnicima nastaje kao posljedica lezija koštanog i krvožilnog sustava, mekih tkiva te kao posljedica lezija izazva-

nih medicinskim postupcima (12). Klasifikacija na osnovi jednog uzročnika je pojednostavljena jer je često za nastanak ovog sindroma istodobno odgovorno više uzročnika.

Prijelomi dugih kostiju potkoljenice a potom kostiju podlaktice najčešće su opisivani uzročnici (5,10,13). Više od 40% akutnih sindroma tijesnog mišićnog odjeljka posljedica su prijeloma osovine goljenične kosti (10,11,13). Od četiri mišićna odjeljka potkoljenice nastaje najčešće u prednjem mišićnom odjeljku (10,13). Na gornjim su ekstremitetima najčešći uzroci kombinirani prijelomi nadlaktične kosti i kostiju podlaktice (7). Akutni sindrom tijesnog mišićnog odjeljka nastaje kod otvorenih kao i kod zatvorenih prijeloma i to kako u zatvorenim tako i u već ozljedom otvorenim mišićnim odjeljcima (9). Češće se javlja kod viševernih prijeloma što je odraz veće energije koja je potrebna da izazove takve teške ozljede (10). Ozljeda mekih tkiva, a naročito ozljede mišića vezane uz kraš sindrom značajni su čimbenici rizika (7). Direktno ozljede krvnih žila arterija ili vena također su važni uzroci, a poremećaji u koagulaciji zbog mogućih spontanijih hematoma povećavaju rizik (14,15). Ovaj sindrom mogu izazvati postupci kirurške ili medikamentne revaskularizacije akutno ishemičnog ekstremiteta zbog začepjenja krvne žile koja traje više od 4-6 sati (12). Opekline dovode do sindroma tijesnog mišićnog odjeljka ne samo zbog otoka mekih tkiva već i zbog toplinskih lezija kože koja je čak češće ograničavajući čimbenik za širenje tkiva od same fascije (16). Povezanost tog sindroma s dugotrajnim nesvjesnim stanjima izazvanog zloporabom alkohola ili opijata dobro je poznata. Posljedica je ishemije izazvane pritiskom nepomičnog tijela na dijelove tijela koji trpe najveći pritisak (3). Čitav je niz medicinskih i terapijskih ili dijagnostičkih postupaka koji su rizik za nastanak akutnog sindroma tijesnog mišićnog odjeljka. Proučavajući literaturu Janzing je pronašao 128 publikacija u kojima su opisani medicinskim postupcima izazvani sindromi tijesnog mišićnog odjeljka (17). U jedinicama intenzivnog liječenja kao jatrogena lezija često se javlja u mišićnim odjeljcima šake. Uzrok tome su relativno tijesni odjeljci kod kojih se sindrom tijesnog mišićnog odjeljka javlja uz niže vrijednosti tlakova a zbog anatomskih obilježja često je oskudna klinička simptomatologija (7). Već samo neuspjeli pokušaj punkcije krvne žile u bolesnika na antikoagulacijskoj terapiji zbog posljedičnih hematoma ili nehotična infuzija otopina u meko tkivo mogu dovesti do tog sindroma (18). Uzrokom tog sindroma mogu biti infuzije otopina pod tlakom, infuzije hiperosmolarnih, citotoksičnih, koncentriranih elektrolitskih ili vazoaktivnih lijekova ali i nekih uvjetno netoksičnih lijekova ekstravazacijom tekućine u okolno tkivo (18-22). Neki oblici regio-

nalnih anestezija opisani su kao direktni uzročnici ili kao čimbenici koji pridonose kasnom postavljanju dijagnoze (23,24). Poslijeoperacijsko neočekivano produženo djelovanje anestetika ali i nastavak analgezije putem periduralnog katetera uz neodgovarajući nadzor bolesnika stvara preduvjete za zakašnjelo postavljanje dijagnoze (25). Mogu ga izazvati i kirurški zahvati stabilizacije prijeloma vanjskom ili unutarnjom fiksacijom samim zahvatom koji izaziva otok mekog tkiva, hematomom nakon operacijskog zahvata ali i tijesnim zatvaranjem mišićne fascije (26). Dugotrajne endoskopske operacije u abdominalnoj kirurgiji, ginekologiji i urologiji koje se izvode u za cirkulaciju donjih ekstremiteta nepovoljnom Lloyd Daviseovom i Trendelenburgovom položaju mogu biti uzroci ovog sindroma (27,28). Poseban oblik je sekundarni sindrom tijesnog mišićnog odjeljka koji se javlja spontano na jednom ili više neozlijeđenih ekstremiteta kod bolesnika u kojih je zbog značajnog volumskog pražnjenja u cirkulaciji u kratkom razdoblju bila potrebna obilna volumska nadoknada. Posljedica je hipoperfuzijskih ishemijskih oštećenja tkiva koja uz aktivaciju medijatora poopćenog upalnog odgovora vode povećanoj propusnosti kapilara (3,29,30). I razna druga stanja koja povećavaju propusnost kapilara mogu prouzročiti ovaj sindrom (npr., maligna hipertermija, idiopatska povećana propusnost kapilara) (31).

Učestalost pojavljivanja ovisi i o populaciji izloženoj riziku. Više od 70% bolesnika su muškarci u tridesetim godinama. To se objašnjava hipertrofičnim mišićima kod mladih, češće tjelesno aktivnih muškaraca koji imaju manje prostora za povećanje volumena unutar već i u normalnim uvjetima prenapregnute fascijalne opne koja se više ne mijenja prestankom rasta osobe. Mladi ljudi su i zbog načina života uglavnom češće izloženi težim fizičkim ozljedama (13). Starije osobe češće imaju hipotrofičnu muskulaturu koja dopušta znatnije povećanje volumena prije pojave sindroma. Hipertenzija koja je češća u starijih osoba može imati i zaštitnu funkciju dok su akutno hipotenzivni bolesnici i osobe s prirodno nižim vrijednostima sistemskog krvnog tlaka izložene većem riziku nastanka sindroma tijesnog mišićnog odjeljka (13,14).

## KLINIČKA SLIKA

U početnoj fazi bolesti kliničkom slikom dominiraju simptomi koji su posljedica nedostatka oksigenirane krvi i nemogućnosti eliminacije otpadnih produkata metabolizma (7). Najčešće je to jaka bol, uglavnom intenzivnija od boli koja se iskustveno

očekuje za vrstu primarnog oštećenja koje je bolesnik pretrpio. Pojačava se pasivnim istezanjem i pomicanjem te podizanjem ili spuštanjem ekstremiteta iznad odnosno ispod razine srca (3). Kod položaja ekstremiteta u razini srca postiže se najbolja preostala perfuzija i bol je najmanja (7). Drugi važan simptom rane faze posljedica je hipoksičnog nadražaja živca. Kako su osjetljiva živčana vlakna osjetljivija od motoričkih, parestezije, potom slabljenje a kasnije i gubitak osjeta u zoni inervacije živca koji prolazi kroz odjeljak, dobri su pokazatelji napredovanja sindroma a omogućuju i prepoznavanje odjeljka s povišenim tlakom (6,7). Dobar je i pouzdani rani pokazatelj gubitak dvaju žarišta diskriminacije u inervacijskom području živca koji prolazi kroz odjeljak (12). Obično je kod podlaktice te brojnih odjeljaka zapešća i šake teško razlučiti je li zahvaćen samo jedan ili više odjeljaka (7). U ranoj je fazi prisutan periferni arterijski puls. Tek kada tkivni tlak dosegne vrijednosti dijastoličkog tlaka dolazi do smanjenja protoka kroz velike krvne žile i slabljenja perifernog pulsa dok kapilarni protok prestaje kod vrijednosti tkivnog tlaka koja je znatno niža od vrijednosti dijastoličkog tlaka. Zbog toga odsustvo perifernog pulsa prije upozorava na pridruženu ozljedu krvne žile ili jako uznapredovalu bolest. Paraliza i anestezija mišića također su znaci već uznapredovale bolesti i u pravilu za dobar ishod i liječenje kasno postavljene dijagnoze (9). Bolesnici osjećaju napetost, težinu i ukočenost ekstremiteta. Kod fizikalnog pregleda nalazi se otečen, često i deformiran ekstremitet, a na palpaciju napet, tvrd, "drvenast" mišić. Koža iznad odjeljka može biti hladnija od okolne kože i bljeđa (4). Ove simptome treba razlučiti od potkožnog otoka ili emfizema. Bule se također mogu pojaviti, ali nisu specifičan znak samo za sindrom tijesnog mišićnog odjeljka i obično su znak već jako uznapredovale bolesti (16). Rabdomioliza koja nastaje u procesu hipoksičnog oštećenja mišićnih stanica s posljedičnim taloženjem mioglobina u tubulima bubrega može izazvati akutno zatajenje bubrega a zbog posljedičnih elektrolitskih i metaboličkih poremećaja može doći do teških poremećaja srčanog ritma. Popratne infekcije mogu biti uzrokom teških septičnih stanja i dominirati kliničkom slikom u kasnoj akutnoj fazi. Ovisno o tijeku bolesti nekrobiotske promjene mišića i odumiranje živaca dovode do kontraktura i paraliza s trajnim teškim invaliditetom.

## DIJAGNOZA

Dvije su osnovne skupine bolesnika po kojima se mogu odrediti kriteriji za postavljanje dijagnoze (32). U prvoj su skupini bolesnici koji su budni,

svjesni, orijentirani u vremenu i prostoru, pouzdani u odgovorima tako da se od njih mogu dobiti točni podaci o simptomima bolesti. U toj skupini bolesnika, ako imaju jasnu kliničku sliku i ako ne postoje pridružena stanja koja ometaju postavljanje dijagnoze, dijagnoza se može postaviti na osnovi kliničkog pregleda i bez dodatne obrade (14). U drugoj su skupini bolesnici od kojih se ne mogu dobiti pouzdani podaci o simptomima i kliničkoj slici bolesti. To su bolesnici bez svijesti, djeca, starije osobe, psihijatrijski bolesnici, bolesnici s kroničnim ili akutnim lezijama središnjeg ili perifernog živčanog sustava, neuromišićnim bolestima, nekim metaboličkim bolestima (npr., dijabetička polineuropatija), bolesnici u kojih nije moguće učiniti iscrpan fizikalni pregled zbog opasnosti od pogoršanja osnovne bolesti (prijelomi kostiju) (10). U toj su skupini i bolesnici s jatrogeno izazvanim promjenama osjetljivih i motoričkih funkcija (spinalna anestezija), s nestabilnim vitalnim funkcijama te bolesnici s nejasnom kliničkom slikom. Kod te se velike skupine bolesnika koji uglavnom zahtijevaju liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja dijagnoza sindroma tijesnog mišićnog odjeljka postavlja uz pomoć dostupnih kliničkih simptoma i direktnog mjerenja tlaka unutar mišićnog odjeljka. Iako većina autora preporučuje direktno mjerenje tkivnog tlaka samo kod nejasne kliničke slike, sve je više onih koji kao potvrdu dijagnoze, a zbog kompletiranja medicinske dokumentacije, mjerenje tkivnog tlaka preporučuju u svih bolesnika čak i s jasnom kliničkom slikom (6,8,12). Studije upozoravaju i na činjenicu da oslanjanje samo na izmjerene vrijednosti tkivnog tlaka može dovesti do krive procjene i velikog broja nepotrebnih kirurških zahvata, ali i da oslanjanje samo na kliničke simptome može dovesti do prekasno postavljene dijagnoze (30,33-35). Izmjerene vrijednosti imaju kliničko značenje kada se uklapaju u opću kliničku sliku bolesti. Zbog toga dijagnozu sindroma tijesnog mišićnog odjeljka u bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja u svim dvojbenim situacijama treba donositi na osnovi pažljive procjene dostupnih kliničkih pokazatelja, kliničkog nadzora i objektivno izmjerenih vrijednosti tlakova unutar odjeljaka.

## KLINIČKI NADZOR BOLESNIKA

Uvođenje rutinskih dnevnih protokola kliničkog nadzora rizičnih bolesnika može poboljšati kvalitetu i pouzdanost kliničkog pregleda u postavljanju dijagnoze. Protokoli moraju biti iscrpni i uključivati anamnezu, procjenu stanja svijesti, procjenu težine ozljede, iscrpan fizikalni, neurološki, vaskularni pregled, procjenu boli te procjenu vremena

unutar kojeg se sindrom pojavio (5,8,29). U fizikalnom pregledu promatra se obujam, napetost, boja i temperatura kože iznad odjeljka. Bol se, ako je moguće, procjenjuje po tradicionalnoj ljestvici boli u mirovanju i ako je moguće kod pasivnog istežanja, iako se u jedinicama intenzivnog liječenja često može procjenjivati samo na osnovi fizioloških i vegetativnih pokazatelja boli (nemir, agitiranost, tahikardija). Neurološkim pregledom procjenjuje se osjetilna funkcija živaca kao normalan osjet, parestezije, umanjen osjet i odsustvo osjeta, a u motoričkoj funkciji mišićna snaga i pokretljivost kao normalna, ograničena i odsustvo motorike i mišićne snage. Vaskularnim pregledom procjenjuje se periferni arterijski puls kao normalno palpabilan, slabo palpabilan, nepalpabilan doplerom pozitivan i nepalpabilan doplerom negativan puls (8,29,30). U laboratorijskoj obradi najspecifičniji nalazi koji ukazuju na sindrom tijesnog mišićnog odjeljka su kreatinin fosfokinaza i mioglobin (36). Mioglobin raste unutar 30 minuta od nastanka oštećenja i vraća se na normalne vrijednosti već unutar 24 sata. Kreatinin fosfokinaza dostiže svoj maksimum nakon 2 sata i ostaje povišena i do 48 sati nakon oštećenja (37). Povišene su i vrijednosti općih upalnih biljega kao što su leukociti, c-reaktivni protein, sedimentacija eritrocita, laktati uz izraženu metaboličku acidozu, iako ti nalazi nisu pouzdani diferencijalno dijagnostički pokazatelji (37). Preglede treba ovisno o kliničkoj slici ponavljati u zadanim vremenskim razmacima unutar sigurnog vremena prije očekivane pojave trajnih oštećenja uz istodobno poduzimanje terapijskih mjera za smanjenje tlaka unutar odjeljka sve do odluke o kirurškom zahvatu ili do poboljšanja općeg stanja bolesnika i prestanka opasnosti za razvoj sindroma (8,30).

Međutim, čak i u velikog broja bolesnika pri svijesti oslanjanje samo na kliničku sliku nepouzdanost je i može dovesti do kasno postavljene dijagnoze. Istraživanja pokazuju nisku osjetljivost fizikalnog pregleda između 13-19%, kao i nisku pozitivnu predskazujuću vrijednost oko 11-15% dok negativna predskazujuća vrijednost i specifičnost iznose oko 97-98%, što upućuje da se oslanjanjem samo na kliničku sliku dijagnozu može sigurnije isključiti nego potvrditi (37). Različiti dijagnostički i terapijski postupci (npr., imobilizacija ekstremiteta) otežavaju ili onemogućuju izvođenje iscrpnog kliničkog pregleda (30). Bol, iako jedan od najvažnijih simptoma, nepouzdanost je pokazatelj, jer je po svojoj prirodi subjektivna i varijabilna. Jačina boli u različitim osoba za isti stupanj oštećenja može se kretati od umjerene do neizdržive. Bol može i izostati kao u bolesnika s pridruženim lezijama živaca (8). U nekim mišićnim odjeljcima zbog njihovih anatomskih osobitosti može biti manja od očekivane (38).

Razlikovanje boli uzrokovane ishemijom od boli izazvane primarnom lezijom također može biti teško (9,10). Postoje sumnje kako i neki oblici analgosedacije mogu utjecati na zakašnjelo postavljanje dijagnoze. Međutim, studijom koja je istraživala utjecaj različitih modaliteta analgosedacije na zakašnjelo postavljanje dijagnoze nije se uspjelo dokazati da analgosedacija podupire odgođeno postavljanje dijagnoze kod odgovarajuće nadziranih bolesnika osim u slučajevima kada su se koristile visoke anestetske koncentracije lijekova (38,39). Kako je jaka bol čimbenik razvoja niza endokrinih i neurohumoralnih poremećaja koji mogu prouzročiti pogoršanje općeg stanja bolesnika, odgađanje terapije boli u očekivanju sindroma tijesnog mišićnog odjeljka na današnjem stupnju razvoja liječništva nedopustivo je i nehumano. Pažljivim titriranjem analgetika u optimalnoj dozi uz dobro poznavanje njihovih farmakoloških učinaka uz stalni klinički nadzor bolesnika postiže se sigurno liječenje boli koji može čak i olakšati postavljanje dijagnoze. Tako naglo povećana potreba za analgeticima ili nemogućnost smanjivanja doze analgetika u očekivanom razdoblju mogu biti prvi znaci nadolazećeg sindroma (8). Vrijednosti kreatinin fosfokinaze u trenutku postavljanja dijagnoze kreću se u širokom rasponu od nekoliko stotina do nekoliko tisuća puta iznad normalnih vrijednosti (3,40). Ne postoji točno određena granična vrijednost kreatinin fosfokinaze koja ukazuje na postojanje sindroma tijesnog mišićnog odjeljka, iako postoje preporuke da je vrijednost od 2000 j/L upozoravajuća vrijednost koja ukazuje na postojanje sindroma (40).

## MJERENJE TKIVNOG TLAKA UNUTAR MIŠIĆNOG ODJELJKA

Prva mjerenja tkivnog tlaka u svrhu postavljanja dijagnoze izvedena su sedamdesetih godina (41,42). Prvu i najjednostavniju tehniku objavio je Whitsides sa suradnicima, a iz priručnih sredstava i danas je dostupna u svakoj bolničkoj ustanovi. Sustav za mjerenje sastoji se od igle koja se preko infuzijskog katetera spoji na jedan krak trokrakog regulirajućeg ventila. Infuzijski sustav s iglom se do polovice napuni fiziološkom otopinom bez mjehurića zraka. Drugi se infuzijski kateter spoji na jednoj strani na živin manometar, a na drugoj strani na drugi krak trokrakog ventila. Na treći krak ventila spoji se štrcaljka od 20 mL napunjena zrakom. Anestezira se samo potkožno tkivo i igla se potom postavi u mišić pod pravim kutom u sterilnim uvjetima. Živin manometar se postavi u ravinu sa iglom. Regulator trokrakog ventila se otvori na sve tri strane. Kli-

pom štrcaljke koja je napunjena zrakom polako se potiskuje zrak u infuzijske sisteme. Na prvi pomak tekućine u sustavu koji je napunjen fiziološkom otopinom očitava se vrijednost tlaka na živinom manometru (42). Umjesto živinog manometra može se koristiti sustav za mjerenje središnjeg venskog tlaka. Na tržištu danas postoje različiti prijenosni monitori s iglom jednostavni za upotrebu. Koriste se i posebne igle s dodatnim otvorima na kraćoj ukošenoj strani čime se postiže manja mogućnost začepljenja igle tkivom. Tlak u mišićnom odjeljku mjeri se i posebnim kateterima s urezima ili pamučnim nitima na vrhu kojima se postiže veća površina dodira s okolnim tkivom, bolja protočnost i manja vjerojatnost začepljenja katetera tkivom (43,44). U mišić se uvode preko vodilice koja se potom rascjepi i otkloni dok kateter ostaje u mišiću. Kod kontinuiranog mjerenja infuzijski sustav ispunjen hepariniranom fiziološkom otopinom spoji se preko trokrakog regulirajućeg ventila na pumpu koja isporučuje 2 mL heparinizirane fiziološke otopine u 24 sata, dok se drugi krak trokrakog ventila spoji na električni pretvarač i i pisač (45). Svaka od tih metoda ima svoje prednosti i nedostatke. Prednosti tehnike s iglom su jednostavnost i dostupnost te mogućnost lakog i brzog mjerenja tlaka u više odjeljaka, a nedostaci su mogućnost začepljenja igle tkivom i nemogućnost kontinuiranog mjerenja. Izmjerene su vrijednosti tlaka uvijek nešto više od stvarne vrijednosti zbog male količine tekućine koja se kod mjerenja infundira u okolno mišićno tkivo (12,44). Kod mjerenja tlaka s kateterom manja je vjerojatnost začepljenja katetera, izmjerene vrijednosti su točnije, kontinuirano mjerenje omogućuje prepoznavanje prolazne tkivne hipertenzije i to neovisno od varljive kliničke slike (44). Otežano je međutim mjerenja tlakova u više odjeljaka. Danas se najpouzdanije i najtočnije vrijednosti tlaka dobiju uređajima koji se sastoje od čvrste sonde s multiplim otvorima i ugrađenim električnim pretvaračem na vrhu. Sonda može ostati u mišiću i do 16 sati, nije potrebno nuliranje i nema grešaka u mjerenju vezanih uz infundiranu fiziološku otopinu (47).

Ranija mišljenja da se mišić ponaša kao funkcionalni gel i da se tlak unutar odjeljka brzo izjednačuje kroz cijeli odjeljak pokazala su se pogrešnima (9). Zbog toga tlak treba mjeriti na mjestu očekivanog najvišeg tlaka unutar odjeljka. Kod koštanih prijeloma to je mjesto unutar 5 centimetara od pukotine prijeloma. Izvan tog prostora tlak može biti i do 20 mm Hg niži (47). Mjesto najjače boli je također dobro mjesto za mjerenje (9). Idealno bi bilo mjeriti tlakove u svim odjeljcima ozlijeđenog dijela tijela, a ne samo u onima u kojima se statistički očekuje najviša vrijednost tlaka. Ako je to nemoguće, tlak se može mjeriti u odjeljku u kojem se prema kliničkim po-

dacima očekuje najviši tlak, a u ostalim odjeljcima ovisno o kliničkoj slici. Rorabek preporuča jedno mjerenje u svim odjeljcima a ponavljana mjerenja samo u odjeljku s najvišim tlakom uz stalni klinički nadzor (48). Lažno visoke ili niske vrijednosti mogu biti posljedica i krivo postavljene igle ili katetera u tetivu ili potkožno tkivo što može biti uzrokom propuštene ili pogrešno postavljene dijagnoze (11).

Na žalost, ove invazivne metode mjerenja tkivnog tlaka još uvijek nemaju jednakovrijednu manje invazivnu ili neinvazivnu zamjenu. Od neinvazivnih metoda spektroskopija infracrvenim svjetlom kojom se mjeri razina mišićnog hemoglobina koja je direktno povezana s perfuzijskim tlakom mogla bi biti dobra zamjenska neinvazivna metoda za postavljanje dijagnoze. Nedostatak joj je ograničena dubina mjerenja do oko 40 mm (49). Ultrazvukom, kompjuteriziranom tomografijom ili magnetskom rezonancijom mogu se identificirati promjene u strukturi ili gubitak strukture mišića unutar odjeljka, ali tim je promjenama nemoguće odrediti visinu tlaka i ne mogu biti odlučujući čimbenik kod odluke o terapiji. Elektromijelografija, evocirani somatosenzorni potencijali i vibracijski test osjetljivosti kod 256 ciklusa/sek mogli bi biti osjetljivi pokazivači ranih disfunkcija živca, ali su za sada bez kliničke potpore (8,37). Neinvazivno mjerenje površinske napetosti odjeljka ili temperature su zanimljive opcije (49,50,52). Direktno mjerenje parcijalnog tlaka kisika u tkivu je metoda u razvoju koja najviše obećava (50).

## INTERPRETACIJA IZMJERENIH VRIJEDNOSTI

Intersticijski tlak koji izaziva sindrom tijesnog mišićnog odjeljka ne ovisi samo o visini izmjerenog tlaka već i o nizu drugih čimbenika. Zbog toga ne postoje usuglašene smjernice o indikacijama za nadziranje tlaka, visinu tlaka kod kojeg nastaje ishemija tkiva niti vremenu unutar kojega je potrebno napraviti zahvat kako bi se izbjeglo trajna oštećenja. Na ishemiju su najosjetljivija tkiva živci. Smetnje provođenja javljaju se već kod tlaka od 20 mm Hg, a strukturna oštećenja kod 30 mm Hg (9). U literaturi se vrijednosti tkivnog tlaka koje ukazuju na postojanje sindroma tijesnog mišićnog odjeljka kreću u rasponu od 30 do 50 mm Hg (8,9). Uobičajena najniža vrijednost tlaka koja se koristi za postavljanje dijagnoze je oko 30 mm Hg i osniva se na činjenici da je tkivni tlak od 30 mm Hg viši od kapilarnog tlaka a da je kod 33 mm Hg fascija maksimalno raste gnuta i popustljivost joj naglo pada (50-52). Među-

tim, upotrebom samo izmjerene vrijednosti tkivnog tlaka u postavljanju dijagnoze zanemaruje se uloga sistemskog krvnog tlaka kao jednakovrijednog čimbenika u održavanju odgovarajućeg protoka krvi kroz odjeljak. S ciljem dobivanja točnijih podataka Whitesides i suradnici su uveli razliku između dijastoličkog i izmjerenog tlaka, a Mars i Hadley razliku između srednje vrijednosti sistemskog tlaka i izmjerenog tlaka označivši je kao delta-P (9,42). Tako dobivena vrijednost delta-P jednaka ili manja od 30 mm Hg smatra se kritičnom vrijednosti kod koje nastaje sindrom (5,7,42,52). Međutim, za dobar konačni ishod liječenja vrijeme je najvažniji čimbenik. Parestezije se javljaju već unutar 30 minuta od anoksije, a trajni gubitak funkcije živca unutar 4-12 sati (52). Funkcionalna oštećenja mišića javljaju se unutar 2-4 sata, a trajna strukturna oštećenja unutar 12-24 sata. Ishemija koja traje duže od tri do četiri sata povećava opasnost od nastanka reperfuzijskog sindroma kao i opasnost od rhabdomiolize i mioglobinurije koja doseže svoj maksimum oko tri sata nakon uspostavljanja cirkulacije (7). Uglavnom se pretpostavlja, oslanjajući se na eksperimentalne uvjete istraživanja da mišići mogu izdržati ishemiju od 3 sata prije pojave mišićnih nekroza, a po nekim autorima 6-8 sati (2). Rašireno je mišljenje da se puni oporavak očekuje kada je cirkulacija obnovljena unutar 6-12 sati od postavljanja dijagnoze odnosno početka bolesti, a odgađanje zahvata više od 12 sati obično dovodi do lošeg ishoda liječenja (5,11). Međutim, u kliničkim je uvjetima gotovo nemoguće odrediti sigurno vremensko razdoblje unutar kojega se neće pojaviti trajna oštećenja. Kliničke studije dokazuju pojavljivanje mišićnih nekroza u nekih bolesnika i unutar sigurnog trosatnog razdoblja, a u jednom je slučaju nađen 100%-tni gubitak mišićne mase unutar 4 sata od ozljede. U istoj studiji nekoliko bolesnika kod kojih je vrijeme od ozljede do operacijskog zahvata iznosilo i više od 24 sata nije pokazivalo znakove nekrobiotskih promjena na mišićima (2). Ova i slične studije upozoravaju da zbog različite otpornosti svakog pojedinca na tkivnu hipertenziju te u kliničkim uvjetima često povećane osjetljivosti traumatiziranog tkiva na ishemiju ne postoji apsolutno sigurno razdoblje unutar kojega se neće pojaviti mišićne nekroze (2,5).

## TERAPIJSKE SMJERNICE

Cilj liječenja sindroma tijesnog mišićnog odjeljka je što hitnije smanjenje tkivnog tlaka i obnavljanje tkivne perfuzije sa ciljem sprječavanja ili minimaliziranja oštećenja tkiva (53). Fasciotomija je najučinkovitiji način smanjivanja tkivnog tlaka. Do odluke

o fasciotomiji ili do trenutka kada je moguće učiniti zahvat provode se konzervativne mjere kojima se postiže optimalan ostatni protok i najniži mogući tlak unutar odjeljka (11). To podrazumijeva uklanjanje čimbenika koji su izazvali ili mogu dodatno povećati tlak unutar odjeljka (gipsani ili elastični povoji). Ekstremitet se postavlja u mirovanje u ravnini sa srcem (53). Potrebno je normalizirati vrijednosti sistemskog krvnog tlaka i korigirati anemiju. Ako ju je moguće postići, umjerena hipertenzija može biti od koristi pogotovo u graničnim slučajevima (7). Dodavanje kisika udahnutom zraku također pomaže tkivnoj oksigenaciji (9). Manitol kao osmotski diuretik preko svoje hiperosmolarne funkcije pomaže u smanjivanju tkivnog otoka (9,53). Korekcijom acido-baznog statusa, alkalizacijom urina bikarbonatima i stimulacijom diureze može se spriječiti štetno djelovanje mioglobina na funkciju bubrega i spriječiti akutno bubrežno zatajenje (7). Primjena hiperbaričnog kisika, ako je dostupna, primijenjena što ranije može biti od koristi. Hiperbarični kisik povećava parcijalni tlak kisika u tkivu i vazokonstrikcijom smanjuje otok tkiva. Može se koristiti i prije i nakon fasciotomije (54). Ako se konzervativnim mjerama ne uspije postići normalizacija cirkulacije i spriječiti napredovanje bolesti kirurški zahvat kod kojeg se izvodi otvorena fasciotomija s incizijom i kože i fascije je metoda izbora kojom se postiže brza i učinkovita normalizacija vrijednosti intersticijskog tlaka unutar odjeljka i obnavlja cirkulacija. To je hitan kirurški zahvat koji je potrebno izvesti prije pojave trajnih oštećenja. Istodobno to je i zahvat koji produžuje liječenje i zahtijeva dodatnu pojačanu brigu o bolesniku kako bi se izbjegle moguće komplikacije samoga zahvata (infekcije). Odluku o fasciotomiji treba donositi poštujući gore navedene smjernice, ali prilagođavajući ih osobnim karakteristikama svakog bolesnika.

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

1. Matsen FA, Krugmire RB. Compartment syndromes. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147: 943-9.
2. Vaillancourt C, Shrier I, Vandal A i sur. Acute compartment syndrome: How long before muscle necrosis occurs? *Can J Emerg Med* 2004; 6: 147-54.
3. Mršić V, Nesek Adam V, Grizelj Stojčić E, Rašić Ž, Smiljanić A, Turčić I. Akutna rabdomioliza: prikaz bolesnika i pregled literature *Acta Med Croatica* 2008; 68: 249-32.
4. Archbold HA, Wilson R, Andrews C. Missed bilateral compartment syndrome in the unconscious polytrauma patient: *Eur J Trauma* 2003; 29: 239-41.

5. Kashuk JL, Moore EE, Pinski S i sur. Lower extremity compartment syndrome in the acute care surgery safety lesson learned: <http://www.pssjournal.com/content/31/11>
6. Seiller JG III, Casey PJ, Binford SH, Winston-Salem NC. Compartment syndrome of the upper extremity. *J South Orthop Assoc* 2000; 9: 233-47.
7. Wallace S, Smith DG. Compartment syndrome, upper extremity. *Emedicine from WebMD* Updated 21 feb, 2009. Dostupno na: URL <http://emedicine.medscape.com/article/1269081-overview>.
8. Janzing HMJ. Epidemiology, etiology, pathophysiology and diagnosis of the extremity. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2007; 33: 576-83.
9. Mars M, Hadley GP. Raised intracompartmental pressure and compartment syndrome. *Injury* 1998; 29: 403-11.
10. Wallace S, Smith G. Compartment syndrome, Lower extremity. Dostupno u <http://emedicine.medscape.com/article/1270542-overview>. Updated: Feb 9.2009. 10
11. Elliot KGB, Johnstone AJ. Diagnosing acute compartment syndrome. *J Bone Joint Surg (Br)* 2003; 85-B: 625-32.
12. Kostler W, Sthrom PC, Sudkam NP. Acute compartment syndrome of the limb. *Injury* 2005; 36: 992-98.
13. Queen MM, Gaston P, Court-Brow C. Acute compartment syndrome. Who is at risk? *J Bone Joint Surg* 2000; 72: 99-104.
14. Tiwari A, Haq AI, Myint F, Hamilton G. Acute compartment syndromes. *BJS* 2002; 89: 379-12.
15. Suzuki T, Moirmura N, Kawai K, Sugiyama M. Arterial injury associated with acute compartment syndrome of the thigh blunt trauma. *Injury* 2005; 36: 151-59.
16. Malic CC, Hernon C, Austin O, Phipps A. Scaled and swollen-Beware the underlying compartment syndrome. *Burns* 2006; 32: 504-6.
17. Janzing HM, Broos PL. The compartment syndrome as complication of medical and surgical treatment. *Eur J Emerg Surg Intensive Care* 1998; 21: 11-7.
18. Shabat S, Carmel A, Cohen Y i sur. Iatrogenic forearm compartment syndrome in a cardiac intensive care unit induced by brachial artery puncture and acute anticoagulation. *J Intervent Cardiol* 2002; 15: 107-10.
19. Schumer W, Schumer C, Bayer O, Muller A, Bredle D, Karzai W. Extravasation injury in the perioperative setting. *Anesth Analg* 2005; 100: 722-7.
20. Scholtes JL, Loriau E, Tombal B. Severe intraoperative acute compartment syndrome with bullous eruption complicating IV fluid administration. *Anesth Analg* 2006; 103: 783-84.
21. Edwards JJ, Samuels D. Forearm compartment syndrome from intravenous mannitol extravasation during general anesthesia. *Anesth Analg* 2003; 96: 245-6.

22. Tobias MD, Hanson CWIII, Heppenstall RB, Aukberg SJ. Compartment syndrome after pressured infusion. *Br J Anaesth* 1997; 12: 473-6.
23. Ananthanarayan C, Castro C, McKee N, Sakotic G. Clinical report. Compartment syndrome following intravenous regional anesthesia. *Can J Anaesth* 2000; 47: 1094-98.
24. Devis ET, Harris A, Keene D, Porter K, Manji M. The use of regional anaesthesia in patients at risk of acute compartment syndrome. *Injury* 2006; 37: 128-33.
25. Karagianis G, Hardern R. No evidence found that a femoral nerve block in cases of femoral shaft fractures can delay the diagnosis of compartment syndrome of the thigh. *Emerg Med J* 2005; 22: 814-19.
26. Maru M, Varma S, Gill P. Acute compartment syndrome and the forearm following closed reduction and K-wiring of wrist fracture. *Injury* 2005; 36: 1257-59.
27. Raza A, Byrne D, Townel N. Lower limb ( well leg) compartment syndrome after urological pelvic surgery. *J Urol* 2004; 171: 5-11.
28. Beraldo S, Dodds SR. Lower limb acute compartment syndrome after colorectal surgery in prolonged lithotomy position. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1772-80.
29. Goaley TJ, Wyrzykowski AD, MacLeod Jana BA i sur. Can secondary compartment syndrome be diagnosed earlier? *Am J Surg* 2007; 194: 724-25.
30. Kosir R, Moore FA, Selby JH i sur. Acute lower extremity compartment syndrome (ALECS) screening protocol in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2007; 63: 268-75.
31. Balcarek P, Frosch KH, Guintel M, Strumer KM. Systemic capillary leak syndrome causes compartment syndrome of both lower legs and forearm. A case report with review of literature. *J Injury* 2007; 37: 128-33.
32. Schwartz JI, Brumback RJ, Lakatos R, Poka A, Bathon GH, Burgess AR. Acute compartment syndrome of the thigh. Spectrum of injury. *J Bone Joint Surg Am* 1989; 71: 392-400.
33. Prayson MJ, Chen JL, Hampers D, Vogt M, Fenovic KJ, Meredick R. Baseline compartment pressure measurement in isolated lower extremity fracture without clinical compartment syndrome. *J Trauma* 2006; 60: 1037-40.
34. Janzing HMJ, Broos PLO. Routine monitoring of compartment pressure in patients with tibial fractures: beware of overtreatment. *Injury* 2001; 32: 415-21.
35. Harris IA, Kadir A, Donald G. Continuous compartment pressure monitoring for tibia fractures: does it influence outcome? *J Trauma* 2007; 63: 268-75.
36. Shadgan B, Menon M, OBrien Preid WD. Diagnostic techniques in acute compartment syndrome of the leg. *JOT* 2008; 22: 581-87.
37. Ulmer T. The clinical diagnosis of compartment syndrome of the lower leg: are clinical findings predictive of the disorder? *J Orthop Trauma* 2002; 16: 572-7.
38. Mar GJ, Barrington MJ, McGuirk BR. Acute compartment syndrome of the lower limb and the effect of postoperative analgesia on diagnosis. *BJA* 2009; 102: 3-11.
39. Harrington P, Bunola J, Jennings AJ, Bush DJ, Smith RM. Acute compartment syndrome masked by intravenous morphine from a patient controlled analgesia pump. *Injury* 2000; 31: 387-89.
40. Lampert R, Weih EH, Kirchhoff S, Lazica B, Lang K. Postoperative bilateral compartment syndrome resulting from prolonged urological surgery in lithotomy position. Serum creatine kinase activity (CK) as a warning signal in sedated, artificially respired patients *Anesthesist* 1955; 44: 43-7.
41. Whitesides TE, Haney TC, Morimoto K, Harada H. Tissue pressure measurement as a determinant for need of fasciotomy. *Clin Orthop* 1975; 113: 45-51.
42. Whitesides TE, Haney TC, Harada H. A simple metode for tissue pressure determination. *Arch Surg* 1975; 110: 1311-13.
43. Mubarak SJ, Hargens AJ, Owen CA, Garetto LP, Akeson WH. The wick catheter technique for measurement of intramuscular pressure. A new research and clinical tool. *J Bone Joint Surg* 1976; 7: 1016-20.
44. Rorabeck CH, Castle GSP, Hardy R, Logan J. Compartment pressure measurement: an experimental investigation using the slit catheter. *J Trauma* 1981; 21: 446-9.
45. Moed B, Thorderson P. Measurement of intracompartmental pressure: comparison of the slit catheter, side portet needle, simple needle. *J Bone Joint Surg* 1993; 75A: 231-5.
46. Allen MJ, Stirling AJ, Crawshaw CV, Barnes MR. Intracompartmental pressure monitoring of leg injures. An aid to management. *J Bone Joint Surg* 1985; 67B: 53-7.
47. Heckman MM, Whitesides TE, Grewe SR, Rooks MD. Compartment pressure in association with closed tibial fracture: relationship between tissue pressure, compartment and distance from the site of the fracture. *J Bone Joint Surg* 1994; 76A: 1285-92.
48. Rorabeck CH. The treatment of compartments syndromes of the leg. *J Bone Joint Surg* 1984; 66B: 93-7.
49. Katz LM, Nauriyal V, Nagaray S i sur. Infrared imaging of trauma patients for detection of acute compartment syndrome of the leg. *Crit Care Med* 2008; 36: 1756-61.
50. Richard Paulla Compartmentsyndromeextremity. Dostupno u <http://emedicine.medscape.com/article/828456-overview> Updated Dec 8,2009.
51. Seekamp A, van Griensven M, Blankenburg H, Regel G. Intramuscular partial oxygen tension monitoring in compartment syndrome-an experimental study. *Eur J Emerg Med* 1997; 4: 185-92.



52. Hargens AR, Akeson WH, Mubarak SJ i sur. Fluid balance within the canine anterolateral compartment and its relationship to compartment syndrome. J Bone Joint Surg 1978; 60A: 499-505.

53. Matsen FA. Compartmental syndrome. A unified concept. Clin Orthop 1975; 113: 8-55.

54. Daniels M, Reichman J, Brezis M. Mannitol treatment for acute compartment syndrome. Nephron 1998; 79: 492-3.

55. Van Poucke S, Leenders T, Saldien V, Verstreken J, Beaucourt L, Adriaensen H. Hyperbaric oxygen (HBO) as useful, adjunctive therapeutic modality in compartment syndrome. Acta Chir Belg 2001; 101: 73-4.

## S U M M A R Y

### ACUTE COMPARTMENT SYNDROME OF THE MUSCLE IN INTENSIVE CARE PATIENTS

V. MRŠIĆ, Ž. RAŠIĆ<sup>1</sup>, V. NESEK ADAM, E. GRIZELJ STOJČIĆ and A. SMILJANIĆ

*University Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, and  
<sup>1</sup>University Department of Surgery, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia*

Acute compartment syndrome of the muscle occurs when elevation of tissue pressure in closed fascial compartments results in muscle and nerve ischemia. Prompt diagnosis and decompression is essential to avoid the devastating local complications with permanent disabilities and systemic even lethal complications. Despite its drawbacks, clinical assessment is still the diagnostic cornerstone of acute compartment syndrome. In critically multisystem injured patients, it often presents silently and clinical examination alone may be insufficient. Intracompartmental pressure measurement is a useful adjunct and can confirm the diagnosis when clinical assessment is difficult. In this article, the etiology, clinical signs, diagnosis and therapy is discussed and underscores the importance of routine surveillance for acute compartment syndrome of muscle.

*Key words:* acute compartment syndrome, compartment pressure monitoring, clinical assessment



## EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE SALMONELOZA U NOVOM ZAGREBU OD 1990. DO 2009. GODINE

BOŽICA BAN, RADOVAN VODOPIJA, MIRJANA ŽAGAR PETROVIĆ i BISERKA MATICA

*Služba za epidemiologiju, Zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Zagreb, Hrvatska*

U razdoblju od 1990. do 2009. godine Higijensko epidemiološkom odjelu Novi Zagreb prijavljeno je 58.268 zaraznih bolesti. Prijavljeno je 4.492 salmoneloza što čini 8%. Prosječna incidencija je 179 oboljelih na 100.000 stanovnika. Najviša incidencija je u djece do prve godine života (880/100.000). Najčešće izolirani serotip je *Salmonella enteritidis* (84%), zatim slijedi *Salmonella typhimurium* (7%), *Salmonella virchow* (3%) te *Salmonella hadar* (2%). Žene obolijevaju nešto češće od muškaraca. Odnos oboljelih žena i muškaraca je 1,2:1. Akutno kliconoštvo zabilježeno je kod 2.557 (57%) osoba, dok je kronično kliconoštvo bilo prisutno u 139 (3%) osoba. Za vrijeme trajanja kliconoštva obrađeno je 22.460 uzoraka stolica, što je u prosjeku 5 stolica po jednoj oboljeloj osobi. Hospitalizirano je 1.033 (23%) osoba, u prosjeku 7 dana, dok je 359 (8%) osoba boravilo u dnevnoj bolnici. Prijavljene su 3.592 osobe (88,4%) sa simptomima bolesti, u 413 (9,3%) salmonela je otkrivena u obradi kontakata, a kod pregleda za sanitarnu knjižicu dokazano je kliconoštvo salmonele u 127 (2,3%) osoba. U 90% salmoneloza radilo se o sporadičnom obolijevanju, a u 10% se radilo o manjim epidemijama. Najčešći vehikulumi kod alimentarnih infekcija salmonelama su jaja (32%), kolači (10%) te pileтина (10%).

**Ključne riječi:** alimentarne infekcije, salmonele, epidemija

**Adresa za dopisivanje:** Božica Ban, dr. med.  
Zavod za javno zdravstvo „D. Andrija Štampar“  
HEO Novi Zagreb  
Meštrovićev trg 16  
10 010 Zagreb, Hrvatska

### UVOD

Pod salmonelozama čovjeka u širem smislu riječi podrazumijevaju se sve bolesti izazvane salmone-lama, uključujući i trbušni tifus. Međutim, kako se *Salmonella typhi* razlikuje po svojim biološkim svojstvima od netifusnih salmonela, trbušni tifus po kliničkoj slici od drugih bolesti izazvanih salmone-lama, među salmoneloze u užem smislu riječi ubra-jaju se bolesti izazvane drugim salmonelama bez trbušnog tifusa (1). Salmonele su jedan od najčešćih uzroka otrovanja hranom. Raširene su po cijelom svijetu. Nalaze se u intestinalnom traktu ptica, si-savaca i gmazova (2). Prenose se sa zdravim životi-nja kliconoša na ljude putem kontaminirane hrane. Glavni izvor infekcije su jaja i perad (3,4). Zabilje-žene su i epidemije gdje su izvor zaražavanja kon-taminirana voda, mlijeko i mliječni proizvodi, meso i mesni proizvodi, voće i povrće (5).

Mogući izvor infekcije u djece može biti i kontakt s kućnim ljubimcima (pas, mačka, kornjače) (6,7). Ne-

davno su u SAD-u zabilježene epidemije izazvane kontaminiranom psećom hranom te proizvodima od kikiriki maslaca (8,9).

Studija koja je provedena u SAD-u na zdravim do-brovoljcima pokazala je da je srednja doza koja iza-ziva bolest oko milijun bakterija, ali je dokazano da i manje od 200 bakterija može izazvati gastroenterit-is (10). Poznato je preko 2 500 različitih serotipova, ali najčešće izolirana u nas i u Europi je *Salmonella enteritidis* (11,12).

Bolest je karakterizirana različitim kliničkim mani-festacijama, od asimptomatske infekcije, gastroen-teritisa, te kao generalizirana infekcija s lokalizira-nim promjenama. Najčešće (u 96-98%) se javlja u gastrointestinalnom obliku. Oko 5% oboljelih ima posljedice (npr. artritis), a jedna od 1 000 oboljelih osoba umre (11).

Individualna osjetljivost na infekciju salmonelama ovisi o dobi, imunološkom statusu osobe, malignim

bolestima, ranijoj upotrebi antibiotika, aklorhidriji ili upotrebi antacida, nedavnim kirurškim zahvatima te malnutriciji. Salmoneloze se češće javljaju u toplijim mjesecima (od svibnja do listopada).

Kontinuiranim praćenjem zaraznih bolesti na području Novog Zagreba, uočili smo čestu pojavnost alimentarnih infekcija uzrokovanih salmonelama. To je bio i povod obrađivanja salmoneloza na našem području u razdoblju od 1990. do 2009. godine.

## CILJ

Cilj rada bio nam je utvrditi:

- učestalost salmoneloza
- dobnu i spolnu raspodjelu oboljelih
- najčešće serotipove salmonela
- dužinu trajanja kliconoštva
- najčešće izvore zaražavanja.

## METODE

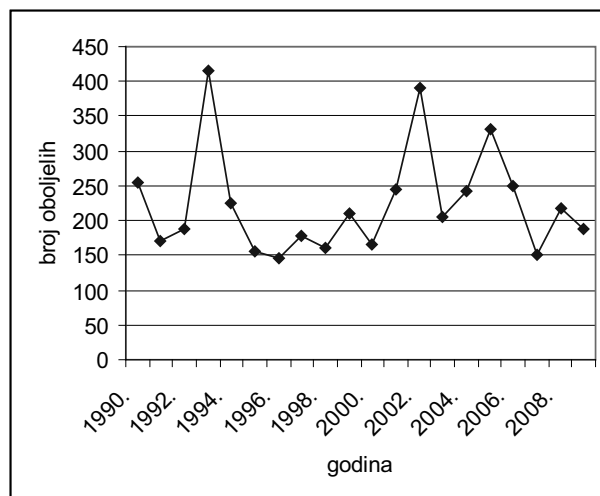
Radi se o retrospektivnoj analizi, a izvori podataka su prijave zaraznih bolesti koje se obvezno prijavljuju prema Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (NN 79/07.) te epidemiološke ankete oboljelih osoba. Pozitivni nalazi uspoređeni su sa svim kasnijim pozitivnim i negativnim nalazima iste osobe.

## REZULTATI

U razdoblju od 1990. do 2009. godine Higijensko epidemiološkom odjelu Novi Zagreb prijavljeno je ukupno 58.268 zaraznih bolesti. Prijavljene su 4.492 salmoneloze, što čini 8% ukupno prijavljenih bolesti. Najveći broj prijava zabilježen je 1993. godine, 415 salmoneloza, a najmanje 1996. godine, kada je prijavljeno 147 salmoneloza (sl.1).

Prema provedenim anketama u najvećem broju slučajeva (90%) radilo se o pojedinačnim, sporadičnim zarazama, dok je svega 10% bilo vezano uz epidemijску pojavu bolesti, najčešće manje obiteljske epidemije. Prema popisu stanovništva iz 2001. godine Novi Zagreb ima 125.000 stanovnika.

Prosječna incidencija salmoneloza u Novom Zagrebu u promatranom razdoblju je 179 oboljelih na 100.000 stanovnika. Nakon pada broja salmoneloza koji bilježimo u razdoblju od 1996. do 2000. godine, od 2001. ponovno bilježimo porast (tablica 1).



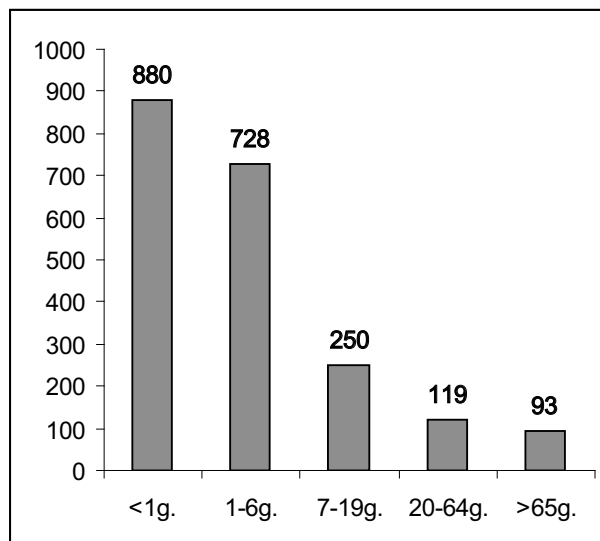
Sl. 1. Broj prijavljenih salmoneloza na području Novog Zagreba 1990.-2009.g.

Tablica 1.

Broj prijavljenih salmoneloza u petogodišnjim razdobljima u Novom Zagrebu

	1990.-1994.	1995.-1999.	2000.-2004.	2005.-2009.
Br. prijavljenih salmoneloza	1 252	853	1247	1.141
Incidencija na 100 000	195	133	194	178

Najosjetljivija grupacija su djeca do prve godine života. Incidencija salmoneloza u toj je skupini najviša i iznosi 880 oboljelih na 100.000 djece te dobi, a zatim slijede djeca od 1. do 6. godine života s incidencijom od 728 na 100.000. Ostale dobne skupine imaju od 3 do 7 puta manju incidenciju salmoneloza (sl. 2).



Sl. 2. Incidencija oboljelih osoba prema dobi u Novom Zagrebu od 1990. do 2009.g.

Nešto je veći postotak oboljelih žena od muškaraca (odnos je 1,2:1).

Do 1991. godine najčešće izolirani serotip bile su *Salmonella typhimurium* i *Salmonella virchow*, a od 1993. godine vodeće mjesto preuzima *Salmonella enteritidis* i zadržano je do 2009. godine (tablica 2).

Tablica 2.

Broj prijavljenih serotipova salmonela u Novom Zagrebu od 1990. do 2009. godine

Serotip	N	%
<i>S. enteritidis</i>	3 773	84
<i>S. typhimurium</i>	314	7
<i>S. virchow</i>	134	3
<i>S. hadar</i>	89	2
<i>S. koeln</i>	44	1
<i>S. wien</i>	23	0,5
<i>S. java</i>	14	0,3
<i>S. infantis</i>	9	0,2
<i>S. newport</i>	9	0,2
<i>S. thompson</i>	5	0,1
Ostali	78	1,7

Svaka osoba oboljela od salmoneloze stavlja se pod zdravstveni nadzor (Pravilnik o načinu obavljanja zdravstvenih pregleda osoba koje su kliconoše ili se sumnja da su kliconoše određenih zaraznih bolesti, NN 23/94). Nakon prestanka simptoma bolesti obavlja se bakteriološki pregled stolice. Nakon 14 dana 1.796 osoba (40%) nije više u stolici izlučivalo salmonele. Akutno kliconoštvo (izlučivanje salmonela u stolici od 15 do 90 dana), zabilježeno je u 2.557 (57%) osoba, dok je kronično kliconoštvo (izlučivanje duže od 90 dana) bilo prisutno kod 139 (3%) osoba, a izlučivanje duže od godine dana bilo je prisutno u 9 (0,2%) osoba.

Za vrijeme trajanja kliconoštva obrađeno je 22.460 uzoraka stolica, što u prosjeku čini 5 uzoraka po jednom bolesniku. Ukupno je, zbog teže kliničke slike, hospitalizirano 1.033 (23%) osoba, a 359 (8%) ih je boravilo u dnevnoj bolnici. Od ukupnog broja prijavljenih salmoneloza, 3.592 (88,4%) osobe su imale simptome bolesti (najčešće gastrointestinalni oblik), u 413 (9,3%) osoba salmonela je otkrivena u

obradi kontakta oboljele osobe, u 127 (2,3%) salmonela je otkrivena kao kliconoštvo kod obrade osoba koje su pod zdravstvenim nadzorom, jer rade u proizvodnji i prometu hrane, te predmeta opće uporabe ili opskrbi vodom za piće (Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti, NN 79/07). Na temelju provedenih epidemioloških izvoda i anketa, u 1807 (62,5%) bolesnika mogla se utvrditi odgovorna namirnica ili jelo (tzv. vehikulum), odnosno moglo se reći da se radi o alimentarnoj infekciji salmonelama. Kod 1682 (37,5%) osobe izvor zaražavanja je ostao nepoznat. Tri su osobe imale kod kuće vodene kornjače u kojih je dokazana salmonela (tablica 3).

Tablica 3.

Inkrimirana jela i namirnice koje su prouzročile alimentarnu infekciju salmonelom u Novom Zagrebu od 1990. do 2009. godine

Jelo/namirnica	Broj oboljelih	%
Jaja	1 437	32
Kolači	450	10
Piletina	449	10
Mljeveno meso	225	5
Sladoled	89	2
Sir	67	1,5
Francuska salata	45	1
Svinjetina	45	1
Nepoznato	1 685	37,5

## RASPRAVA

Od 1980. godine salmonele su vodeći uzrok alimentarnih infekcija u razvijenim zemljama (4). Pretpostavlja se da godišnje u svijetu oboli između 200 milijuna i 1,3 bilijuna ljudi, dok ih oko 2 milijuna umre (11).

Prosječna incidencija u Novom Zagrebu u promatranom dvadesetogodišnjem razdoblju bila je 179 oboljelih na 100.000 stanovnika. Podatke treba interpretirati vrlo pažljivo jer broj prijavljenih ne odgovara stvarnom broju salmoneloza. Neke zaražene osobe ne javljaju se liječniku, jedan dio onih koji se jave ne dobiju pravu dijagnozu, a jedan dio dijagnosticiranih salmoneloza ne bude prijavljen. Prema

podacima Centra za kontrolu bolesti (*The Centers for Disease Control and Prevention*) samo 3% infekcija salmonelama bude laboratorijski potvrđeno i prijavljeno (11). U SAD-u je 2008. godine registrirano 16,2 slučaja na 100.000 laboratorijski potvrđenih salmonela, a pretpostavlja se da je bilo 550 slučajeva salmoneloza na 100.000 (11). S obzirom na različite sisteme prijavljivanja, teško je uspoređivati incidenciju u različitim zemljama.

Promatranjem trendova salmoneloza u SAD-u i u zemljama zapadne Europe uočavamo da su vodeći uzrok otrovanja hranom bile salmonele sve do 2003. godine, kada ih je u podjednakom broju prouzrokovao *Campylobacter* (7), a od 2004. prisutan je pad otrovanja hranom salmonelama.

Europska agencija za sigurnost prehrambenih proizvoda (*European Food Safety Authority - EFSA*) objavila je sredinom prosinca 2006. godine izvješće o provedenom istraživanju vezano uz zarazne bolesti koje se prenose hranom animalnog podrijetla (zoonoze), a kojim upozorava da je tijekom 2005. godine broj slučajeva kampilobakterioze u ljudi bio veći nego broj slučajeva salmoneloza, što do tada nije bilo opažano. Podatke je prikupio Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC - *European Centre for Disease Prevention and Control*). U izvješću stoji da je učestalost salmoneloze 38 na 100 000, a kampilobakterioze 52 na 100.000 stanovnika (14). Prema prijavama za 2009. godinu (Epidemiološki vjesnik) u Hrvatskoj je registrirano 3.223 alimentarnih infekcija izazvanih salmonelama (incidencija 79/100.000 stanovnika), te 1.344 kampilobakterioza (incidencija 32/100.000 stanovnika).

U Hrvatskoj su salmonele i dalje vodeći uzrok alimentarnih infekcija. Učestalost salmoneloza je 2009. godine bila 2,5 puta veća od kampilobakterioza (u Novom Zagrebu učestalost je bila 3 puta veća). Stopa obolijevanja od salmoneloze na nekom području može poslužiti kao indikator stupnja sigurnosti hrane.

Godine 1990. najčešće izolirani serotip u Novom Zagrebu bila je *Salmonella virchow*, te *Salmonella typhimurium*. Od 1992. pa sve do 2009. godine najčešće je izolirana *Salmonella enteritidis* i ona čini 84% svih izoliranih serotipova (tablica 1). *Salmonella enteritidis* je i najčešće izoliran serotip kod tovnih pilića na farmama, te u jajima. Te su namirnice najčešće inkriminirani izvor zaražavanja ljudi, što objašnjava

najveću zastupljenost bakterije *Salmonella enteritidis* kod alimentarnih infekcija.

U SAD-u najčešće izolirani serotipovi su *Salmonella enteritidis* (20%), *Salmonella typhimurium* (16%), *Salmonella newport* (10%) te *Salmonella javiana* (6%) (11).

Sve osobe zaražene salmonelom stavljaju se pod epidemiološki nadzor, provodi se epidemiološki izvid, anketa, te kontrola svih obiteljskih kontakata. Nadzor se obavlja sve do obeskličenja. Akutno kliconoštvo zabilježeno je u 2.557 (57%), dok je izlučivanje duže od 90 dana bilo prisutno kod 139 (3%) osoba. Kod 9 osoba izlučivanje je bilo duže od godinu dana (0,2%). Češće je kronično kliconoštvo bilo u djece. U SAD-u se kroničnim kliconoštvom smatra izlučivanje salmonela stolicom dužem od godine dana i ono je između 0,2 i 0,6% (10).

Na području Novog Zagreba zabilježeni su uglavnom pojedinačne, sporadične salmoneloze, dok se oko 10% bilježilo u epidemijском obliku. Najčešće su manje obiteljske epidemije vezane uz pripremu hrane kod kuće, a zatim epidemije u domovima umirovljenika, te vezane uz konzumaciju hrane u slastičarnama i restoranima. U SAD-u je 50% epidemija vezano uz konzumaciju hrane u restoranima (15), što je vjerojatno vezano uz način života. Moguće je da je jedan dio pojedinačnih salmoneloza dio neke neprepoznate epidemije. Epidemija je indikator da treba provjeriti sistem sigurnosti hrane te da se uklone uočeni nedostaci da bi se spriječile buduće epidemije (16).

Najviša incidencija je kod najmanje djece. Razlozi su što je infektivna doza kod djece manja, postoji mogućnost fekalno-oralnog prijenosa infekcije, klinička slika može biti teža pa su i češće hospitalizacije a time i prijave. Teža klinička slika bolesti je i u starijih osoba koje boluju od kroničnih bolesti te osoba s oslabljenim imunitetom. U žena su salmoneloze nešto češće nego u muškaraca. Razlog može biti što žene češće pripremaju hranu, manipuliraju sa sirovim mesom (moguće kontaminiranim salmonelom), probaju sirove kreme i slično.

Prema podacima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (*The Centers for Disease Control and Prevention - CDC*) 20% oboljelih zahtijeva hospitalizaciju, dok je stopa smrtnosti 0,6% (11). U Africi je zabilježena stopa smrtnosti od 60% kod osoba oboljelih od alimentarnih infekcija izazvanih salmonelom koje

su bile zaražene HIV-om (17). Na području Novog Zagreba bile su hospitalizirane 1.033 (23%) osobe u prosjeku 7 dana, dok je 359 (8%) bilo u dnevnoj bolnici (1-2 dana).

Vrijeme od pojave bolesti do prijave u Zavod za javno zdravstvo je često predugo za poduzimanje odgovarajućih mjera. Prijave zaraznih bolesti u Higijensko epidemiološke odjele (HEO) često stižu sa zakašnjenjem od 14 do 30 dana. U tim je slučajevima teško otkriti koji je bio izvor zaražavanja. Kod 1685 (37,5%) salmoneloza izvor zaraze je ostao nepoznat. Najčešći vehikul su jaja i kolači. Jaja koja su kontaminirana salmonelom (17), a nisu dovoljno termički obrađena, često su izvor zaražavanja. Kolači su odgovorni za nastanak toksiinfekcija vjerojatno stoga što neki sastojci (kreme) ne prolaze termičku obradu. Salmonele su često miješanjem difuzno ugrađene u smjesu, kremu ili slično te često stoje dulje vrijeme izvan hladnjaka. Kod mesa uzrok toksiinfekcije može biti nedovoljna termička obrada ili površinska sekundarna kontaminacija. Teško je razlučiti radi li se o primarnoj kontaminaciji namirnica ili naknadnoj sekundarnoj kontaminaciji. Redovito se provjerava mikrobiološko stanje osoba koje su sudjelovale u pripremi hrane, prvenstveno, ako su pozitivne, da ih se isključi iz daljnje pripreve hrane. Međutim, budući da se ispitivanje radi nakon nastanka epidemije, obično se ne može reći je li nosilaštvo postojalo prije, ili je posljedica konzumiranja iste inkriminirane hrane kao i u ostalih oboljelih konzumenata.

Najbolji i najučinkovitiji način sprječavanja širenja infekcije putem hrane je smanjenje salmoneloze u životinjskoj populaciji. Među životinjama postoji vertikalna i horizontalna transmisija salmonela. Antibiotici se mogu upotrebljavati za liječenje salmoneloza u životinja, ali te životinje nakon liječenja mogu ostati kliconoše (18) i mogu u budućnosti zaraziti druge životinje. Upotreba antibiotika da se spriječi bolest može situaciju učiniti još gorom. Antibiotici mogu eliminirati ili reducirati osjetljive bakterije, te pogoduju bržem razmnožavanju salmonela. Za eliminaciju salmonela potrebna je prije svega kontrola na životinjskim farmama (kokoši nesilice, pilići), te intenzivno i kontinuirano bakteriološko i serološko testiranje i uništenje jata peradi pozitivnih na salmonelu. To, razumije se, zahtijeva i velika materijalna sredstva. Upravo tim načinom postignuta je eliminacija salmonela u Švedskoj i Danskoj (19). Obolijevanje se može smanjiti i pra-

vilnom manipulacijom s hranom i osobnom higijenom. Pažljivim praćenjem cijeloga procesa mogu se identificirati kritične točke na kojima je moguća kontaminacija, ta mjesta ograničiti ili eliminirati (3)! (*Hazard Analysis Critical Control Points - HACCP*).

Europski Parlament je 17. 11. 2003. godine donio propise za kontrolu salmoneloza i drugih zoonoza. Osnovni ciljevi su :

- praćenje zoonoza- učestalost i trendove u životinjskoj i ljudskoj populaciji
- mjere za smanjenje prevalencije salmoneloza u životinja, prvenstveno peradi.

Sve zemlje članice EU dužne su ugraditi te odredbe u svoje nacionalne programe (5). Ministarstvo poljoprivrede, ribarstva i ruralnog razvoja Hrvatske donijelo je Pravilnik o postupcima za smanjenje prevalencije salmonela: *Salmonella enteritidis* i *Salmonella typhimurium* u tovnih pilića (NN072/2008). Ovim se pravilnikom utvrđuje cilj za smanjenje proširenosti zoonoza i uzročnika zoonoza koji se prenose hranom i to kao smanjenje maksimalnog postotka jata tovnih pilića koji ostaju pozitivni na bakterije *Salmonella enteritidis* i *Salmonella typhimurium* na 1% ili manje, do 31. prosinca 2011. godine.

Da bi se poboljšao nadzor nad salmonelama u svijetu, SZO je osnovala mrežu *Global Salm-Surv* (GSS) koja se sastoji od dva dijela: jedan je sustav provjere kvalitete rada laboratorija EQUAS, a drugi je svjetska baza podataka o salmonelama koju popunjavaju svi značajni laboratoriji i nacionalni centri za salmonele u svijetu, uključujući i naše (20).

## ZAKLJUČAK

S obzirom na rezultate istraživanja može se zaključiti da su salmoneloze značajan ne samo javnozdravstveni i veterinarski problem, te problem kliničke medicine već i značajan ekonomski problem. Dok se u skandinavskim zemljama i zemljama zapadne Europe bilježi pad učestalosti salmoneloza, u Hrvatskoj, kao i ostalim tranzicijskim zemljama Europe, salmonela je još uvijek vodeći uzrok alimentarnih infekcija. Glavni izvor infekcije su jaja i piletina kontaminirana salmonelama. Najučinkovitiji i najbolji način sprječavanja širenja infekcije putem hrane u ljudi je smanjenje salmonela u životinjskoj populaciji i to prije svega u jatima tovnih pilića, te

među nesilicama. Potrebno je intenzivnije provoditi specifične mjere prevencije i suzbijanja salmoneloza, te suradnja svih subjekata koji sudjeluju u pripremi, proizvodnji i distribuciji hrane.

#### LITERATURA

1. Ropac, D i sur. Epidemiologija zaraznih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada Zagreb, 2003, 152-59.
2. Allos BM, More MR, Griffin PM, Tauxe RV. Surveillance for sporadic foodborne disease in the 21<sup>st</sup> century: The FoodNet perspective. *Clin Infect Dis* 2004; 38(Supl): 115-20.
3. Braden CR. Salmonella enterica serotype Enteritidis and eggs: a national epidemic in the United States. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 512-7.
4. Linam WM, Gerber MA. Changing epidemiology and prevention of Salmonella infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 747-8.
5. CDC Surveillance for Foodborne disease outbreaks- United States, 1993-1997. U: Surveillance Summaries, *MMWR* 2000; 49(No. SS-1).
6. Jones TF, Ingram LA, Fullerton KE i sur.. A case-control study of the epidemiology of sporadic Salmonella infection in infants. *Pediatrics* 2006; 118: 2380-7.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary FoodNet data on the incidence of infection with pathogens transmitted commonly through food--10 states, 2007. *MMWR* 2008; 57: 366-70.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Multistate outbreak of human Salmonella infections caused by contaminated dry dog food—United States, 2006-2007. *MMWR* 2008; 57: 521-4.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Multistate outbreak of Salmonella infections associated with peanut butter-containing products - United States, 2008-2009. *MMWR* 2009; 58: 85-90.
10. Peques DA, Miller SL. Salmonella species, including Salmonella typhi. In: Mandell: Mandell, Douglas, and Bennetts Principles and Practice of Infectious Disease. 7<sup>th</sup> ed. chap.223.-225. Amsterdam: Elsevier, 2009.
11. Coburn B, Grassal GA, Finlay BB. Salmonella, the host and disease: a brief review. *Immunol Cell Biol* 2007; 85: 112-8.
12. Grassi GA, Finlay BB. Pathogenesis of enteric Salmonella infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 22-6.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary FoodNet Data on the incidence of infection with pathogens transmitted commonly through food-10 States, 2008. *MMWR* 2009; 58: 333-7.
14. <http://www.efsa.europa.eu/en/science/monitoringzoonoses/reports>. Datum pristupa informaciji 20. siječnja 2007.
15. Hedican E, Hooker C, Jenkins T i sur. Restaurant Salmonella enteritidis outbreak associated with an asymptomatic infected food worker. *J Food Prot* 2009; 72: 2332-6.
16. Eurosurveillance. New EU „zoonoses package“ of legislation to combat foodborne diseases. *Eurosurveillance Weekly* 2001; 7: 02/10/2003.
17. Mamma G, Griffin P, Meltzer M, Braden C, Tauxe RV. Egg quality assurance programs and egg-associated Salmonella enteritidis infections, United States. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 279-82.
18. Commission Decision of 22 September 2004 concerning a baseline study on the prevalence of Salmonella in laying flocks of Gallus gallus. 2004/655/ec. *Official Journal of the European Union* 2004; 47: 30-4.
19. Wegner CH, Hald T, Wong D i sur. Salmonella control programs in Denmark. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 774-6.
20. <http://www.eho.int/salmsurv>. Datum pristupa informaciji 20. lipnja 2009.



## SUMMARY

### EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SALMONELLOSIS IN NEW ZAGREB DURING THE 1990-2009 PERIOD

B. BAN, R. VODOPIJA, M. ŽAGAR PETROVIĆ and B. MATICA

*Dr. Andrija Štampar Institute of Public Health, Zagreb, Croatia*

In Croatia, salmonellosis is the leading cause of bacterial foodborne diseases. The aim of the study was to determine the incidence of the disease, patient breakdown by age and sex, the most frequently isolated *Salmonella* serotypes, the length of carriership, and the most frequent source of infection. It was a retrospective analysis, and the sources of data were reports and epidemiological questionnaires administered to those affected with the disease. During the 1990-2009 period, 4492 cases of salmonellosis were reported in the New Zagreb area. The average incidence was 179/100,000. From 2004 onwards, salmonellosis has been on a decrease in Western Europe countries and the USA, whereas in Croatia it is still the leading cause of bacterial food poisoning. The highest incidence is recorded in children up to the age of 1 year (880/100,000), due to low immunity and a lower infective dose. In the observed period (1990-2009), the most frequently isolated serotype was *Salmonella enteritidis* (84%), followed by *Salmonella typhimurium* (7%), *Salmonella virchow* (3%) and *Salmonella hadar* (2%). There was a slight female predominance (F:M ratio 1.2:1) in salmonellosis cases. All persons affected with the disease are placed under sanitary surveillance including bacteriological control of the stool. Acute carriership was recorded in 2557 (57%) subjects, whereas stool excretion of *Salmonella* for more than 90 days (chronic carriership) was present in 139 subjects. In nine (0.2%) subjects, chronic carriership was observed for more than a year. During carriership, 22,460 stool samples were examined, i.e. 5 samples *per* patient on an average. A total of 1033 (23%) subjects were hospitalized for 7 days on an average, whereas 359 persons stayed in day hospital (1-2 days). Out of 3592 (88.4%) subjects with symptoms of the disease reported on their own, *Salmonella* was detected by the examination of contacts in 413 (9.3%) and carriership proven in 127 (2.3%) subjects examined for sanitary certificate (persons under sanitary surveillance due to the work with food). There were 90% of sporadic cases and 10% of small outbreaks. The most common source of infection were eggs (32%), poultry (10%) and pastry (10%). The outbreaks were mostly confined to the families. Salmonellosis is a major public health and economic problem, as well as an issue pertaining to veterinary and human medicine. The best and most efficient way to prevent the spread of infection by food is reduction of salmonellosis in animal population.

**Key words:** foodborne diseases, salmonellosis, outbreak



## VAŽNOST ANTENATALNE IMUNOPROFILAKSE U PREVENCIJI HEMOLITIČKE BOLESTI FETUSA I NOVOROĐENČETA

MIRTA STARČEVIĆ, MARINA MATAIJA, DRAGICA SOVIĆ<sup>1</sup>,  
JAVORKA DODIG<sup>1</sup>, RATKO MATIJEVIĆ<sup>2</sup> i MONIKA KUKURUZOVIĆ

*Klinika za pedijatriju i <sup>1</sup>Zavod za transfuziju, Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“ i*

*<sup>2</sup>Klinika za ginekologiju i porodništvo, Opća bolnica “Sveti Duh”, Zagreb, Hrvatska*

Hemolitička bolest fetusa i novorođenčeta (HBFN) je posljedica majčine aloimunizacije na eritrocitne antigene fetusa. Aloimunizacija na D antigen iz *Rhesus* (Rh) sustava krvnih grupa ima posebno značenje budući da se radi o najjačem eritrocitnom imunogenu. Otkako se unatrag četiri desetljeća rutinski provodi postnatalna profilaksa imunizacije davanjem anti-RhD imunoglobulina RhD negativnim ženama, drastično je smanjen mortalitet zbog HBFN. Uvođenjem antenatalne profilakse klinički značajna HBFN je postala izuzetno rijetka. Sporadični teški oblici bolesti su uglavnom posljedica nedosljednosti u provođenju profilakse. U slučaju koji opisujemo nije prepoznat rizik imunizacije tijekom prve majčine trudnoće, te je izostala antenatalna prevencija. Nakon primarne imunizacije, u drugoj je trudnoći s RhD pozitivnim djetetom došlo do žestokog sekundarnog imunološkog odgovora majke i ranog razvoja teške fetalne anemije. Intrauterine transfuzije su spasile vitalno ugroženi fetus, ali su istodobno uzrokovale snažnu eritroidnu supresiju. Anemija koja je trajala mjesecima nakon rođenja liječena je ponavljanim transfuzijama, te humanim rekombinantnim eritropoetinom. Unatoč teškoj kliničkoj slici, kratkoročni ishod bolesti je povoljan i dječak zasada ima uredan rast i razvoj. Ipak, rizici kasnih posljedica, a posebice neurorazvojnih odstupanja nalažu daljnje pomno praćenje djeteta. Opisani slučaj ukazuje na trajnu aktualnost problematike Rh imunizacije u nas. Provođenje antenatalne imunoprofilakse je prvi i ključni korak u kvalitetnoj prevenciji HBFN.

**Ključne riječi:** RhD aloimunizacija, hemolitička bolest fetusa i novorođenčeta, antenatalna profilaksa

**Adresa za dopisivanje:** Mirta Starčević, dr. med.

Klinika za pedijatriju

Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“

Vinogradska cesta 29

10000 Zagreb, Hrvatska

Tel: 3787-313; mob:091/ 794-7080

### UVOD

Hemolitička bolest fetusa i novorođenčeta (HBFN) je izravna posljedica imunološke razgradnje fetalnih eritrocita majčinih protutijelima koja su prošla kroz posteljicu. Za razvoj HBFN najznačajnije je anti-D aloprotutijelo zato što je D antigen iz Rh sustava krvnih grupa najjači eritrocitni imunogen (1). Najčešći način imunizacije i razvoja anti-D aloprotutijela u RhD negativnih žena tijekom reproduktivnog razdoblja je fetomaternalno krvarenje krajem trudnoće ili tijekom poroda prvog RhD pozitivnog djeteta. HBFN je uglavnom izražena u drugoj i sljedećim trudnoćama. Incidencija se danas procjenjuje na ukupno 6-7 slučajeva na 1000 živorođene djece, a težih oblika 2 na 1000 živorođene djece (2).

Klinička slika HBFN ovisi o individualnom imunološkom odgovoru majke pa su mogući razni oblici bolesti: od najblaže, samo laboratorijski utvrđene

anemije, do najteže kliničke slike fetalnog hidropsa i intrauterine smrti ploda, ako se bolest ne liječi. Anemija kao osnovno obilježje bolesti može biti prisutna već intrauterino, kod rođenja (rana anemija) ili nakon nekoliko tjedana (kasna anemija). Stupanj težine anemije kao i vrijeme pojavnosti ovise o intenzitetu imunizacije. Dominantan patofiziološki mehanizam u ranoj anemiji je hemoliza koja se odvija kako u perifernoj krvi tako i na intramedularnoj razini odnosno razini eritroidnih progenitorskih stanica (3). Kasna anemija je po svojim obilježjima hiporegenerativna anemija karakterizirana retikulocitopenijom, eritroidnom hipoplazijom koštane srži i niskom razinom serumskog eritropoetina. Unatoč visokoj učestalosti (70-80%), obično je blagog tijeka i spontano prođe do kraja trećeg mjeseca života. Međutim, opisuju se i teži slučajevi, uglavnom u djece liječene intrauterinim transfuzijama (IUT), u koje nerijetko postoji potreba za transfuzijskim liječenjem i postnatalno (4).

Napredak koji se dogodio unatrag nekoliko desetljeća s uvođenjem RhD imunoprofilakse, primjenom doplerskog ultrazvuka u otkrivanju i nadzoru fetalne anemije, te osobito mogućnost prenatalnog transfuzijskog liječenja doveo je do značajnog smanjenja perinatalnog mortaliteta oboljele djece (5). Ipak, teški oblici bolesti nisu isčezli i uglavnom se dovode u svezu s neadekvatnom imunoprofilaksom (6).

## PRIKAZ BOLESNIKA

Dječak je rođen iz druge trudnoće zdrave 31-godišnje majke. Prethodna trudnoća je redovito kontrolirana i dovršena u terminu ,carskim rezom, rođenjem zdrave djevojčice. Budući da je majka krvne grupe 0 RhD negativna, fenotip cde/ce, indirektni antiglobulinski test (IAT) je redovito kontroliran tijekom trudnoće i bio je negativan. Zadnja kontrola je bila četiri tjedna prije poroda. Međutim, nakon poroda majka ima pozitivan IAT. Djevojčica je krvne grupe 0 RhD pozitivna, fenotip CDe/ce. Razvila se aloimunizacija anti-D u titru 1 :128 , uz anti-C dokazan samo enzimskom metodom, dok je titar anti-C negativan. Djevojčica je imala pozitivan direktni antiglobulinski test (DAT), ali klinički je status bio uredan i nije bilo potrebe za terapijom. Krvna grupa djetetova oca je 0 RhD pozitivna, fenotip CDe/ce.

Tijekom ove, druge trudnoće titar anti-D protutijela

praćen je u jednomjesečnim intervalima, te je postepeno rastao od 1:16 do 1:64 u 25. tjednu gestacije. Ultrazvučno je tada nađen perikardni izljev kao znak fetalnog hidropsa, a doplerom izmjerena maksimalna brzina protoka u srednjoj moždanoj arteriji (MCA-PSV - *Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity*) upućuje na tešku anemiju fetusa. Kordocentezom dobiven uzorak fetalne krvi je 0 RhD pozitivan, a razina hemoglobina iznosi 71 g/L. Od tada pa do poroda učinjene su ukupno četiri IUT (u 25., 28., 30. i 33. tjednu gestacije), u ukupnom volumenu od 238 mL koncentrata eritrocita (tablica 1). Dječak je rođen carskim rezom sa 35 tjedana gestacije, rodne mase 2 910 g, duljine 49 cm , uredne vitalnosti (Apgar 10). Kod rođenja razina hemoglobina iz krvi pupkovine iznosi 124 g/L, hematokrit 0,37, retikulociti 2%, a bilirubin 145,9  $\mu\text{mol/L}$ . Krvna grupa djeteta određena iz pupkovine se prikazuje kao 0 RhD negativna, DAT negativan, IAT pozitivan. U IAT-u je uz anti-D i anti-C pronađeno i anti-E protutijelo, bez titra, također iz Rh sustava krvnih grupa. Nakon eksangvinotransfuzije u 8. satu života i trodnevne fototerapije vrijednosti bilirubina i hemoglobina su u fiziološkim granicama za dob. Dječak je otpušten kući šestog dana nakon rođenja, s vrijednošću bilirubina od 213  $\mu\text{mol/L}$  i hemoglobina od 145 g/L. Preporučena je kontrola za mjesec dana.

U dobi od 36 dana je primljen u bolnicu u stanju vitalne ugroženosti teškom anemijom (Hb 63g/L). U nalazima se ističe hiperbilirubinemija i retikulo-

Tablica 1.

*Prenatalno praćenje i liječenje anemije u djeteta s HBFN*

Gestacijska dob(tjedni)	MCA- PSV (cm/s)	Hb prije IU (g/L)	Htc prije IUT	Volumen IUT (mL)	Hb poslije IUT (g/L)	Htc poslije IUT
25	60	71	0,22	28	164	0,47
28	>60	85	0,25	50	149	0,45
30	>60	96	0,29	60	145	0,44
33	87	72	0,22	100	144	0,45

Tablica 2.

*Postnatalno laboratorijsko praćenje djeteta s HBFN- indikacije za transfuzijsko liječenje*

Dob (dani)	E ( $\times 10^{12}/\text{L}$ )	Hb (g/L)	Htc (L/L)	Rtc ( $\times 10^9/\text{L}$ )	Bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ )
36	2,4	63	0,18	4,5	271,4
51	2,2	57	0,17	5,0	151,5
70	2,3	64	0,19	5,0	82,8
82	2,6	76	0,20	7,0	62

citopenija. Krvna grupa dječaka se i dalje prikazuje kao 0 RhD negativna, uz negativan DAT i pozitivan IAT. Uslijedile su četiri nadoknadne transfuzije eritrocita, u razmacima od po dva tjedna (tablica 2). Kada i nakon četvrte transfuzije, u dobi od 3,5 mjeseca dolazi do ponovnog pogoršanja crvene krvne slike, započeto je liječenje rekombinantnim humanim eritropoetinom (rHuEPO). Terapija je provedena tijekom četiri tjedna (250 U/kg tri puta tjedno). Od drugog tjedna liječenja bilježi se kontinuirano poboljšanje nalaza (tablica 3). Liječenje je proteklo bez nuspojava. Naknadno pristigao nalaz eritropoetina prije početka liječenja je unutar granica normalnih vrijednosti.

Tablica 3.

*Kretanje vrijednosti hemoglobina, hematokrita i retikulocita tijekom terapije s rHuEPO u djeteta s kasnom anemijom zbog HBFN*

Tjedan liječenja	Dob (dani)	Hb (g/L)	Htc (L/L)	Rtc (x 10 <sup>9</sup> /L)
1	111	78	0,21	26,7
2	120	85	0,22	203
3	130	104	0,29	285,6
4	140	125	0,36	328

U dobi od 8 mjeseci dječakova krvna grupa je «0» RhD pozitivna, fenotip CDe/ce, uz pozitivan DAT i IAT (u serumu je prisutno samo anti-D protutijelo), ali bez znakova hemolize (nizak bilirubin, normalne vrijednosti crvene krvne slike). Dječak ima uredan rast i razvoj, bez neuroloških odstupanja.

## RASPRAVA

Prevenciju imunizacije majke na RhD antigen fetusa davanjem anti-Rh D imunoglobulina poslije porođaja uveli su Freda i suradnici 1964. godine. To je najuspješnija metoda prevencije HBFN i njome je smanjena učestalost RhD imunizacije s oko 14% na 1-2,2% u RhD negativnih žena (7). S vremenom su saznanja o senzibilizirajućim događajima tijekom trudnoće, prije svega okultnom fetomaternalnom krvarenju, dovela do uvođenja antenatalne imunoprofilakse. Rutinski ili selektivno, ona se danas provodi u mnogim zemljama, uobičajeno u 28. tjednu trudnoće (8). Smatra se, naime, da se fetomaternalno krvarenje u volumenu dostatnom da uzrokuje

senzibilizaciju obično ne događa prije trećeg trimestra trudnoće. Učestalost RhD protutijela dokazanih u trećem trimestru trudnoće u žena koje nikada nisu primile transfuziju ili bile trudne manja je od 1%. Provođenjem antenatalne i postnatalne imunoprofilakse učestalost anti-D protutijela je smanjena na 0,1-0,5% (9).

Prema epidemiološkim studijama, oko 10% od svih trudnoća otpada na Rh negativne majke s Rh pozitivnim djetetom, a oko 60% Rh negativnih žena će u prvoj trudnoći imati Rh pozitivno dijete. Razvojem tehnike neinvazivnog određivanja fetalnog RhD genotipa analizom fetalne DNA iz majčine plazme omogućena je detekcija rizičnih trudnoća odnosno provođenje ciljane antenatalne imunoprofilakse (10).

Ako već dođe do aloimunizacije potrebno je smanjiti invazivne dijagnostičke postupke jer povećavaju rizik fetomaternalnog krvarenja i dodatne senzibilizacije. Brojne su studije potvrdile neinvazivnu metodu procjene fetalne anemije pomoću doplerskog ultrazvučnog mjerenja MCA-PSV specifičnijom, senzitivnijom i točnijom od amniocenteze, dajući joj prednost u praćenju rizičnih trudnoća (11,12). Cilj je praćenja predvidjeti potrebu fetusa za IUT prije nego postane hidropičan. U Hrvatskoj je broj zahtjeva za pripravu koncentrata eritrocita za IUT izuzetno malen. Tako je tijekom 2008. godine priređeno tek 12 doza (13). Moguće dugoročne nuspojave prenatalnog transfuzijskog liječenja zahtijevaju pomno praćenje djeteta i mjesecima nakon rođenja. Naime, pokazalo se da djeca liječena višestrukim IUT imaju kod rođenja znatno niže srednje vrijednosti retikulocita, te znatno češće potrebu za transfuzijama u prvih 6 mjeseci života od one djece koja nisu liječena s IUT, što ukazuje na hipoaktivnost koštane srži (14). Visoka razina hemoglobina u fetalnoj cirkulaciji nakon IUT uz značajni udio adultnog hemoglobina (HbA) dovodi do bolje tkivne oksigenacije, čime se smanjuje stimulacijski učinak hipoksije na koštanu srž (15). Stupanj supresije eritropoeze je to veći što je IUT bliže terminu poroda, odnosno što je veći ukupni transfundirani volumen. Od prvih izvješća o terapijskoj primjeni rHuEPO u liječenju kasne anemije kod HBFN prije dvadesetak godina, uslijedilo je nekoliko manjih studija kojima se pokazao dobar preventivni učinak ove terapije u smislu smanjenja potrebe za postnatalnim transfuzijama (16). Učinkovitost je manja u teško bolesne djece i nižih gestacija, kao i nakon brojnih IUT s velikim volumenima krvi (17). Kako još nema dovolj-

no dokaza koji potkrepljuju neupitnu učinkovitost rHuEPO u liječenju kasne anemije, rutinska primjena se ne može preporučiti.

U našem se slučaju radilo o klasičnom tijeku HBFN. Naime, nakon primarne imunizacije u prvoj trudnoći, u drugoj trudnoći s RhD pozitivnim djetetom došlo je do žestokog sekundarnog imunološkog odgovora majke, s ranim razvojem teške fetalne anemije. Imunološki odgovor na aloantigene je individualan i različit, a ovdje je riječ o majci koja je izrazito imunološki reaktivna. U prvoj trudnoći je stvorila anti-D i anti-C protutijela, a u drugoj još i anti-E, sva tri iz Rh sustava krvnih grupa. Anti-C je vrlo slab imunogen i HBFN uzrokovana samo njime bi bila blagog oblika (18). Anti-E protutijelo nije stvorila na antigene svoje djece (nijedno nema E antigen u svome fenotipu), već je to prirodno anti-E protutijelo nastalo na antigene okoliša.

Do primarne imunizacije je nedvojbeno došlo krajem prve trudnoće. Na to upućuje činjenica da je IAT u majke mjesec dana pred porod negativan, a nakon poroda jako pozitivan, uz pozitivan DAT u djeteta. Nekoliko je čimbenika moglo dovesti do visokog titra anti-D nakon prvog poroda. Jedna od mogućnosti je veći volumen fetomaternalnog krvarenja krajem trudnoće koji je izazvao jači imunološki odgovor majke. K tome, porod je dovršen carskim rezom što se smatra osobitim rizikom imunizacije. Nadalje, IAT je određivan dva dana nakon poroda i tijekom ta dva dana je mogao uslijediti jači imuni odgovor u tako izrazito reaktivne osobe. Postoji i teorija o imunizaciji RhD negativnih fetusa od svojih RhD pozitivnih majki *in utero*, prijelazom majčinih eritrocita u njihovu cirkulaciju (fenomen bake), što je također moguće u našem slučaju.

U tim okolnostima, teška HBFN u drugog je djeteta bila sasvim izvjesna. IUT su spasile vitalno ugroženi fetus, ali su istodobno uzrokovale snažnu eritroidnu supresiju. Tako dječak kod rođenja ima u cirkulaciji samo eritrocite darivatelja, te je stoga i RhD status „lažno“ negativan. Teška retikulocitopenija govori u prilog potpunoj insuficijenciji vlastite eritropoeze, te je razvoj kasne anemije bio sasvim predvidiv. Kontrolni su pregledi trebali biti barem jednom tjedno po otpustu iz rodilišta radi praćenja trenda hematoloških nalaza i pravodobnih terapijskih intervencija. Ovako je dječak hospitaliziran na našoj Klinici u stanju dekompenzirane, teške hemolitičke anemije kada je transfuzijsko liječenje bilo jedini mogući izbor. I tada dječak u cirkulaciji nema

vlastite, nego RhD negativne eritrocite koje je dobio postnatalnom eksangvinotransfuzijom. Nakon dobrog kliničkog odgovora na prvu transfuziju nismo predvidjeli da će biti potrebne još tri nadoknadne transfuzije, u razmacima od po dva tjedna. Stoga opcija liječenja s rHuEPO, u svjetlu nedovoljnih kliničkih iskustava, nije bila terapija prvog izbora. Međutim, kako je krajem 4. mjeseca života anemija ponovo u pogoršanju, unatoč literaturnim kontroverzama i osobnim dvojabama o opravdanosti takve terapije, a ponajviše na inzistiranje roditelja, započeto je liječenje s rHuEPO. Od uvođenja terapije bilježi se kontinuirano poboljšanje nalaza, te dječak više nije primao transfuzije. Međutim, s obzirom na dob u kojoj je započeto liječenje i prirodni tijek HBFN, teško je reći koliko je oporavak eritropoeze spontan, a koliko potpomognut terapijom rHuEPO.

Iskustvo našeg bolesnika ukazuje na potrebu multidisciplinarnog pristupa problematici Rh imunizacije. Jedino timskim radom perinatologa, transfuziologa, neonatologa i pedijatra-hematologa možemo doći do najboljih mogućih odluka u skrbi o djeci s rizikom HBFN. Najvažnija je prevencija Rh D imunizacije koja se u našoj zemlji sukladno važećim smjernicama i propisanom zakonu provodi nakon amniocenteze, nakon pobačaja i nakon poroda RhD negativnog djeteta. Rutinska antenatalna imunoprofilaksa se, međutim, ne provodi. Ipak, prema Preporukama za imunohematološke pretrage u trudnoći iz 2000. godine, imunoprofilaksu u 28. tjednu treba provoditi u svih RhD negativnih trudnica bez živog djeteta. RhD negativne trudnice koje imaju živo dijete moraju biti upućene u mogućnost imunoprofilakse o vlastitom trošku pod nadzorom ginekologa (19). Da je u naše majke u prvoj trudnoći provedena antenatalna imunoprofilaksa spriječilo bi se primarnu imunizaciju, odnosno preveniralo tako tešku bolest drugog djeteta. Činjenica da dječak u dobi od 8 mjeseci još uvijek ima pozitivne imunohematološke testove dovoljno govori o jačini imunizacije.

## ZAKLJUČAK

Opisani slučaj ukazuje na aktualnost problematike RhD imunizacije i nužnost dodatnih napora u postizanju kvalitetnije skrbi o rizičnim trudnicama i njihovoj djeci. Na tragu svjetskih iskustava, ovaj prikaz je prilog razmišljanju o potrebi rutinskog provođenja antenatalne imunoprofilakse u nas.

L I T E R A T U R A

1. Urbaniak SJ, Greiss MA. RhD haemolytic disease of the fetus and newborn. *Blood Rev* 2000; 14: 44-61.
2. Eder AF. Update on HDFN: new information on long-standing controversies. *Immunohematology*, 2006; 22: 188-95.
3. Brennand J, Cameron A. Fetal anaemia: diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*, 2008; 22 :15-29.
4. Al-Alaiyan S, Al Omran A. Late hiporegenerative anemia in neonates with rhesus hemolytic disease. *J Perinat Med* 1999; 27: 112-5.
5. Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunisation in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 164-76.
6. Koelewijn JM, de Haas M, Vrijkotte TG, van der Schoot CE, Bonsel GJ. Risk factors for RhD immunisation despite antenatal and postnatal anti-D prophylaxis. *BJOG* 2009; 116: 1307-14.
7. Matijevic R, Grgic O, Klobucar A, Miskovic B. Diagnosis and management of Rh alloimmunization. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20: 393-401.
8. Liunbruno GM, D Alessandro A, Rea F i sur. The role of antenatal immunoprophylaxis in the prevention of maternal-foetal anti-Rh(D) alloimmunisation. *Blood Transf* 2010; 8: 8-16.
9. Crowther C, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database System Rev.* 2000;(2): CD 000020.Rev
10. Muller SP, Bartels I, Stein W i sur. The determination of the fetal D status from maternal plasma for the decision making on Rh prophylaxis is feasible. *Transfusion* 2008; 48: 2292-301.
11. Abdel-Fattah SA, Shefras J, Kyte PM, Cairns P, Hunter A, Soothill PW. Reasuring fetal middle cerebral artery Doppler velocimetry in alloimmunized pregnancies: neonatal outcomes without invasive procedures. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20: 341-5.
12. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP i sur. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Eng J Med* 2006; 335: 156-64.
13. Semijalec M, Stanešić S, Didaković L, Štraus Patko M. Priprava koncentrata eritrocita za eksangvino transfuziju. Sažetak za 2. kongres hrvatske udruge laboratorijske medicine, 2009.
14. De Boer I, Zeestraten EC, Lopriore E, Van KI, Kanhai HH, Walther FJ. Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 54.
15. Millard DD, Gidding SS, Socol ML i sur. Effects of intravascular, intrauterine transfusion on prenatal and postnatal haemolysis and erythropoiesis in severe fetal isoimmunization. *J Pediatr* 1990; 117: 447-54.
16. Ovali F, Samanci N, Dagoglu T. Management of late anemia in Rhesus hemolytic disease :use of recombinant human erythropoietin (a pilot study). *Pediatr Res* 1996; 39: 831-4.
17. Zuppa AA, Maragliano G, Scapillati ME i sur. Recombinant erythropoietin in the prevention of late anaemia in intrauterine transfused neonates with Rh-hemolytic disease. *Fetal Diagn Ther* 1999; 14: 270-4.
18. Bowell PJ, Inskip MJ, Jones MN. The significance of anti-C alloimmunisation on pregnancy. *Clin Lab Hematol* 1988; 10: 251-5.
19. Golubić Čepulić B, Ivanković Z, Kuvačić I i sur. Preporuke za primjenu RhD imunoglobulina za profilaksu RhD imunizacije u trudnoći. U: Golubić-Čepulić B i sur. Klinička transfuziologija. Zagreb: Zavod za kliničku transfuziologiju, KBC Zagreb, 2000, 1-7.

## S U M M A R Y

### THE IMPORTANCE OF ANTENATAL IMMUNOPROPHYLAXIS FOR PREVENTION OF HEMOLYTIC DISEASE OF THE FETUS AND NEWBORN

M. STARČEVIĆ, M. MATAIJA, D. SOVIĆ<sup>1</sup>, J. DODIG<sup>1</sup>, R. MATIJEVIĆ<sup>2</sup> and  
M. KUKURUZOVIĆ

*University Department of Pediatrics, <sup>1</sup>Department of Transfusion Medicine, Sestre milosrdnice University Hospital and <sup>2</sup>University Department of Obstetrics and Gynecology, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia*

Hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) is a consequence of maternal alloimmunization against fetal red blood cell antigens. Alloimmunization against D antigen from Rhesus (Rh) blood group system is particularly important because of its strong immunogenicity. During the last few decades, the introduction of RhD prophylaxis by postpartum administration of anti-D immunoglobulin to RhD negative women, now improved with antenatal prophylaxis, has led to a dramatic decrease in perinatal mortality and morbidity from HDFN. However, severe cases have not disappeared, mostly due to prophylaxis failure. In our case, inappropriate prenatal care during the first pregnancy in an RhD negative mother resulted in primary immunization. In the next pregnancy with an RhD positive child, the mother's secondary immune response was extremely strong and led to early development of severe fetal anemia. The fetus survived thanks to the treatment with intrauterine transfusions (IUT), but they caused suppression of erythropoiesis, which lasted for months after birth. The long lasting, late anemia was treated with repeated postnatal red cell transfusions and recombinant human erythropoietin (rHuEPO). Despite the severity of HDFN in our case, the short-term outcome is good. The boy has normal growth until now, but due to the possibility of an adverse long-term neurodevelopmental outcome, this case requires continuous follow up. It also reminds of the fact that RhD alloimmunization remains an actual problem in daily routine. Antenatal prophylaxis is a crucial step in quality care of those who are at a risk of HDFN.

*Key words:* RhD alloimmunization, hemolytic disease of the fetus and newborn, antenatal prophylaxis



## PREDNOSTI PARACETAMOLA U LIJEČENJU OSOBA S HIPERTONIJOM I ARTROZOM

IVANČICA PAVLIČEVIĆ, MARION KUZMANIĆ, MIRJANA RUMBOLDT<sup>1</sup>  
i ZVONKO RUMBOLDT<sup>1</sup>

*Katedra obiteljske medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu i <sup>1</sup>Medicinski fakultet u Splitu, Split, Hrvatska*

Cilj ispitivanja bio je odrediti mjesto paracetamola u liječenju hipertoničara s artrozom, i utvrditi najpovoljniju kombinaciju antihipertenziva i antireumatika za te pacijente. U prospektivno ispitivanje provedeno u ordinaciji obiteljske medicine uključeno je 110 liječenih hipertoničara starijih od 55 godina; 50 u kontrolnu i 60 u interventnu skupinu (uzimali su i nesteroidne antireumatike zbog osteoartritisa). U tromjesečnom su razdoblju uspoređivana dva antihipertenziva, lizinopril/hidroklorotiazid i amlodipin s dva nesteroidna antireumatika (NSAR): ibuprofenom i piroksikamom, te s paracetamolom. Nakon svakog jednomjesečnog razdoblja mjeren je arterijski tlak, učinak ispitivanih lijekova na intenzitet boli i kvalitetu života ispitanika. Ibuprofen i piroksikam pokazali su značajno prohipertenzivno djelovanje, a u razdoblju uzimanja paracetamola ono je bilo nezatno i klinički zanemarivo. U podskupini amlodipin ± ibuprofen, prosječni rezultat na ljestvici boli statistički se značajno smanjivao tijekom pokusa. U podskupini lizinopril/hidroklorotiazid ± piroksikam prosječna procijenjena kvaliteta života značajno se mijenjala. Paracetamol je pokazao podjednaku analgetsku učinkovitost kao ibuprofen, a tek nešto slabiju od piroksikama. Kvaliteta života je u NSAR fazama bila lošija nego tijekom uzimanja paracetamola. Samo paracetamol nije utjecao na antihipertenzivno djelovanje lizinopril/hidroklorotiazid kombinacije. U hipertoničara s artrozom paracetamol je analgetik prvog izbora, dok je antihipertenziv izbora jedan antagonist kalcija, navlastito amlodipin.

**Ključne riječi:** antireumatici, paracetamol, artroza, arterijska hipertenzija, kvaliteta života

**Adresa za dopisivanje:** Dr. sc. Ivančica Pavličević, dr. med.  
Vukovarska 127  
21000 Split, Hrvatska  
E-pošta: ipavlice@mefst.hr

### UVOD

Problematika primjerenog liječenja hipertoničara koji uz antihipertenzive uzimaju i antireumatike izuzetno je značajna, poglavito u starijoj dobnoj skupini, gdje su hipertenzija i artroze česte bolesti, koje obično zahtijevaju farmakološku terapiju. Artroza i hipertenzija su prva (50%) i druga (40%) najčešća kronična bolest u osoba starijih od 65 godina (1), a nerijetko se u istog bolesnika javljaju istodobno. Hipertoničari, poglavito stariji, često se uz antihipertenzive, istodobno liječe i antireumaticima. U takvih je bolesnika arterijski tlak često, usprkos terapiji, loše kontroliran, a interakcija nekih antihipertenziva i nesteroidnih antireumatika (NSAR) važan je činitelj rezistencije na antihipertenzive (2). U SAD od artroze boluje oko 21 milijun ljudi, ona je razlog 25% posjeta liječniku obiteljske medicine i na nju otpada polovica svih propisivanja NSAR (3). Artroza je vodeći uzrok kronične nesposobnosti a njeno liječenje je često nezadovoljavajuće (4).

Prema preporukama EULARA-a (European League Against Rheumatism) (5) uz fizikalnu terapiju, lijek prvog izbora u liječenju artroze je paracetamol, iako se zbog refraktornih bolova i upalnih simptoma često propisuju NSAR. Paracetamol tu ima posebno mjesto zbog složenog mehanizma djelovanja (6-11). O njegovom prohipertenzivnom djelovanju mišljenja su podijeljena: po nekima ono praktički ne postoji (12-16), dok je po drugima slično onom drugih NSAR (17-20).

Želeći ispitati postoji li interakcija paracetamola s antihipertenzivima, odlučili smo provesti prospektivno kontrolirano ispitivanje. Naša je hipoteza bila da će standardni NSAR hipertoničarima s artrozom koljena ili kuka pogoršati kontrolu hipertenzije i povisiti arterijski tlak za 5-10% ako se liječe diureticima i ACE inhibitorima, da se taj učinak neće očitovati ako se liječe antagonistima kalcija te da će se paracetamol u tom smislu pokazati sličniji placebo nego antireumaticima. Plan pokusa Radacka

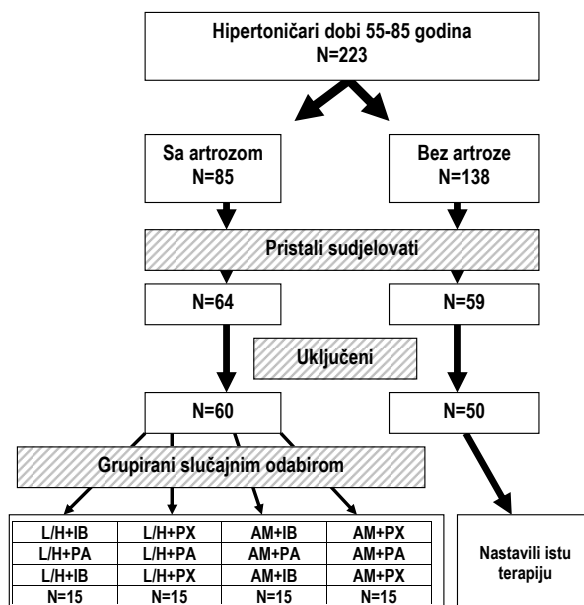
(12) modificirali smo tako da je paracetamol ubačen između dvije faze uzimanja NSAR (ibuprofen ili piroksikam). Rezultate o djelovanju na arterijski tlak smo već objavili (21), u ovom prikazu donosimo dodatne podatke, s većim brojem uključenih ispitanika, te rezultate mjerenja učinaka ispitivanih lijekova na intenzitet boli i na kvalitetu života ispitanika.

## ISPITANICI I METODE

U prospektivno kliničko ispitivanje (Clinical Trials.gov #NCT00631514) (21) bilo je nakon informiranog pristanka uključeno 110 liječenih hipertoničara u dobi od 56 do 85 godina; 50 u kontrolnoj i 60 u intervencijskoj skupini, koja je uz antihipertenzive uzimala NSAR zbog artroze kuka ili koljena. Za vrijeme tromjesečnog trajanja ovog istraživanja ispitivali smo interakcije antihipertenziva, amlodipina ili kombinacije lizinopril/hidroklorotiazid s analgeticima ibuprofenom, paracetamolom ili piroksikamom.

Nakon prekida uzimanja NSAR od barem 3 dana, ispitanici s artrozom randomizirani su u dvije skupine od kojih je jedna u jednomjesečnim intervalima primala ibuprofen 400-600 mg 3x/dan, zatim paracetamol 1000 mg 3x/dan, te ponovno ibuprofen u istoj dozi, a druga piroksikam 10-20 mg 1x/dan, zatim paracetamol 1000 mg 3x/dan, te opet piroksikam 10-20 mg, dok je antihipertenzivna terapija nastavljena bilo fiksnom kombinacijom lizinopril/hidroklorotiazid (10/6,25-20/12,5 mg 1 x/dan) ili amlodipinom (5-10 mg 1x/dan). Kontrolna skupina (hipertoničari bez artroze) nastavila je samo s uzimanjem antihipertenziva (sl.1). Ispitivanje nije bilo dvostruko slijepo (ali ni otvoreno, već jednostruko slijepo); liječniku koji je propisivao terapiju nisu bili poznati rezultati, a liječnik procjenitelj nije bio upoznat s propisanim lijekovima, što se ponekad naziva i "1½ slijepim pokusom" (22).

Prije uključivanja, a nakon dobivanja informiranog pristanka, učinjen je standardni klinički pregled, biokemijske pretrage (kreatinin, K<sup>+</sup> i Na<sup>+</sup> u plazmi te Na<sup>+</sup> u 24h urinu), mjerenje arterijskog tlaka na desnoj ruci živinim sfigmomanometrom, u sva tri položaja po tri puta, a upisan je prosjek zadnjih dvaju mjerenja, zatim 30-min ambulantno monitoriranje arterijskog tlaka aparatom „VSM MedTech Ltd. Model BPM-100“ (Vancouver, Kanada), te mjerenje tjelesne težine i visine. Nakon svakog razdoblja bilježen je intenzitet artrotskih bolova, kao i bolesnikova procjena kvalitete života. Korištena je vizualno analogna ljestvica od 1 do 10, pri čemu je 0



Sl. 1. Dijagram tijeka odabira ispitanika.

AM= amlodipin; IB= ibuprofen;  
L/H= lizinopril/hidroklorotiazid;  
PA= paracetamol; PX= piroksikam.

značilo "bez bolova", a 10 "najjaču bol koji možete zamisliti", odnosno 0 "opće stanje odlično" a 10 "najgore moguće" (23). Kvaliteta života ispitanika određivana je pomoću upitnika WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) (24). U početku pokusa (faza 0) uz spomenute antropometrijske i biokemijske pretrage određene su ishodne vrijednosti arterijskog tlaka, prije početka primjene NSAR. Iste pretrage ponavljane su nakon prvog, drugog i trećeg mjeseca ispitivanja. Usporedba rezultata izvedena je, kako između, tako i unutar pojedinih skupina. Za ovaj smo prikaz izdvojili opažene promjene u kretanju intenziteta boli i procijenjenoj kvaliteti života ispitanika.

Obrada podataka izvedena je pomoću statističkog paketa „SPSS 11.5“, Chicago, Illinois. Statistička značajnost opaženih razlika provjeravana je t-testom za parne i neparne uzorke,  $\chi^2$ -testom, analizom varijance (ANOVA), odnosno Friedmanovim testom, prema naravi podataka. Značajnim se smatrao  $p < 0,05$ .

## REZULTATI

U istraživanje je bilo uključeno 110 ispitanika: 49 muškaraca (44,5%) i 61 žena (55,5%). U intervencijskoj skupini bilo je 60 (54,6%), a u kontrolnoj 50 (45,4%) ispitanika. Intervencijska skupina podijeljena je na 4 podskupine: 15 ispitanika (13,6%)

dobijalo je lizinopril/hidroklorotiazid (L/H) i ibuprofen (IB), 15 (13,6%) L/H i piroksikam (PX), 15 (13,6%) amlodipin (AM) i IB, a 15 (13,6%) AM i PX. Kontrolna skupina podijeljena je na dvije podskupine: 25 (22,7%) ispitanika dobijalo je L/H, a ostalih 25 (22,7%) AM (sl.1). Osnovni podaci o ispitanicima prikazani su u tablici 1, a kretanje sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka, mjenjenog u sjedećem položaju tijekom ispitivanja, u tablici 2.

*Intenzitet boli.* U podskupini L/H±IB prosječni rezultat na ljestvici boli analiziran Friedmanovim testom ostao je jednak između inicijalnog stanja i faze I (3), zatim pao za jedan u fazi II (uz PA) i os-

boli naglo je pao od inicijalnog stanja (4) do faze I (2), ali je nakon toga ostao nepromijenjen ( $\chi^2=4,181$ ;  $df=3$ ;  $p=0,247$ ). U kontrolnoj L/H skupini ( $\chi^2=0,267$ ;  $df=3$ ;  $p=0,987$ ) kao ni u AM skupini ( $\chi^2=0,207$ ;  $df=3$ ;  $p>0,900$ ) nije bilo razlika u kretanju intenziteta boli. Ni u jednoj podskupini niti u kontrolnim skupinama nije bilo statistički značajnih razlika u kretanju intenziteta boli između uzastopnih faza istraživanja (tablica 3).

*Kvaliteta života.* U podskupini L/H±IB prosječno rangiranje na ljestvici kvalitete života nije se bitno mijenjalo po fazama ( $\chi^2=0,151$ ;  $df=3$ ;  $p=0,991$ ).

Tablica 1.

Osnovni podaci o ispitanicima

Ispitivane skupine	Kontrolna		Interventna			
	L/H	AM	L/H±IB	L/H±PX	AM±IB	AM±PX
Obilježje						
Randomizirani (n)	25	25	15	15	15	15
M/Ž (n)	15/10	13/12	7/8	5/10	5/10	4/11
Dob (godine; X±SD)	68,1±6,2	69,7±8,2	70,5±7,2	69,7±7,4	69,5±6,7	69,5±8,6
Sistolički tlak u sjedećem položaju (mm Hg; X±SD)	151,5±13,0	149,7±9,0	147,5±10,6	149,7±10,1	150,5±9,2	154,1±9,6
Dijastolički tlak u sjedećem položaju (mm Hg; X±SD)	88,7±6,4	86,8±5,7	85,7±6,8	86,7±5,7	84,0±8,8	86,9±8,6

AM= amlodipin; IB= ibuprofen; L/H= lizinopril/hidroklorotiazid; PX= piroksikam

Tablica 2.

Kretanje sistoličkog i dijastoličkog tlaka u sjedećem položaju (mm Hg)

Razdoblje	Obilježje	Interventna skupina			
		L/H±IB	L/H±PX	AM±IB	AM±PX
Polazne vrijednosti	sistolički tlak	147,5±10,6	149,7±10,1	150,5±9,2	154,1±9,6
	dijastolički tlak	85,7±6,8	86,7±5,7	84,0±8,8	86,9±8,6
Kraj faze I	sistolički tlak	159,4±14,9**	166,5±15,9***	151,6±12,3	155,1±14,3
	dijastolički tlak	94,0±6,5***	93,5±10,9*	84,3±8,4	87,1±9,7
Kraj faze II	sistolički tlak	149,1±17,0	149,7±11,7	151,2±8,8	154,6±13,4
	dijastolički tlak	87,0±8,1	87,7±8,8	84,0±9,3	86,9±9,6
Kraj faze III	sistolički tlak	158,9±16,0*	162,9±12,6***	150,9±7,4	154,7±14,0
	dijastolički tlak	91,9±7,0**	92,8±10,3*	84,5±8,6	86,8±10,5

AM= amlodipin; IB= ibuprofen; L/H= lizinopril/hidroklorotiazid; PX= piroksikam; \*\*\* $p \leq 0,001$ ; \*\* $p = 0,002 - 0,008$ ; \* $p = 0,01 - 0,044$

tao takvim u fazi III ( $\chi^2=3,197$ ;  $df=3$ ;  $p=0,372$ ). U L/H±PX podskupini cijelo je vrijeme bio jednak, osim što je u fazi II privremeno narastao na 3 ( $\chi^2=3,436$ ;  $df=3$ ;  $p=0,335$ ). U podskupini AM±IB prosječni rezultat na ljestvici boli statistički se značajno smanjivao tijekom pokusa ( $\chi^2=8,250$ ;  $df=3$ ;  $p=0,037$ ). U AM±PX podskupini prosječni rezultat na ljestvici

U L/H±PX podskupini prosječna procijenjena kvaliteta života značajno se mijenjala ( $\chi^2=9,716$ ;  $df=3$ ;  $p=0,018$ ). U podskupini AM±IB promjene su bile granično značajne ( $\chi^2=6,936$ ;  $df=3$ ;  $p=0,072$ ) kao i u AM±PX podskupini ( $\chi^2=7,146$ ;  $df=3$ ;  $p=0,065$ ). U kontrolnoj L/H skupini ( $\chi^2=0,151$ ;  $df=3$ ;  $p=0,991$ ) kao ni u AM skupini ( $\chi^2=0,096$ ;  $df=3$ ;  $p>0,900$ ) nisu

Tablica 3

*Kretanje intenziteta bola po fazama ispitivanja*

	Kontrolna skupina				Interventna skupina							
	L/H		AM		L/H±IB		L/H±PX		AM±IB		AM±PX	
Broj ispitanika	25		25		15		15		15		15	
	Median ±IQR	Mode	Median ±IQR	Mode	Median ±IQR	Mode	Median ±IQR	Mode	Median ±IQR	Mode	Median ±IQR	Mode
Polazne vrijednosti	0 ± 1	0	0 ± 1	0	3 ± 1	3	2 ± 2	3	3 ± 2	3	4 ± 3	4
Kraj faze I	0 ± 1	0	0 ± 1	0	3 ± 2	3	2 ± 1	1; 3	2 ± 4	2	2 ± 1	2
Kraj faze II	0 ± 1	0	0 ± 1	0	2 ± 2	2	3 ± 1	2	2 ± 1	2	2 ± 3	1
Kraj faze III	0 ± 1	0	0 ± 1	0	2 ± 2	3	2 ± 1	2	1 ± 2	1	2 ± 2	3

AM= amlodipin; IB= ibuprofen; L/H= lizinopril/hidroklorotiazid; PX= piroksikam

Tablica 4.

*Procjena kvaliteta života za vrijeme trajanja ispitivanja*

	Kontrolna skupina				Interventna skupina							
	L/H		AM		L/H+IB		L/H+PX		AM+IB		AM+PX	
Broj ispitanika	25		25		15		15		15		15	
	Median ±IQR	Mode	Median ±IQR	Mode	Median ±IQR	Mode	Median ±IQR	Mode	Median ±IQR	Mode	Median ±IQR	Mode
Polazne vrijednosti	1 ± 1	1	1 ± 1	0	2 ± 2	1	3 ± 1	3	2 ± 1	2	2 ± 2	2
Kraj faze I	1 ± 1	1	0 ± 1	0	2 ± 1	2; 3	2 ± 2	1; 3	1 ± 3	0	2 ± 3	1;2;3
Kraj faze II	0 ± 1	0	0 ± 1	0	2 ± 2	1;2;3	2 ± 1	2	1 ± 1	1	2 ± 3	0
Kraj faze III	0 ± 1	0	1 ± 1	1	2 ± 2	2	2 ± 0	2	1 ± 3	1	2 ± 2	2

AM= amlodipin; IB= ibuprofen; L/H= lizinopril/hidroklorotiazid; PX= piroksikam

opažene značajne promjene u ocjeni kvalitete življenja. Ni u jednoj podskupini kao ni u kontrolnim skupinama nije bilo statistički značajnih razlika u procjeni kvalitete života između uzastopnih faza istraživanja (tablica 4).

Opažene nuspojave tijekom ovog ispitivanja zabilježene su u ispitanika koji su uzimali AM (edemi gležnjeva u 4 iz interventne i 5 iz kontrolne skupine), a u 10 bolesnika koji su uzimali NSAR javile su se dispeptične tegobe. Nijedan ispitanik nije isključen iz istraživanja.

## RASPRAVA

*Interakcija antihipertenziva i antireumatika.* Kao što smo ranije pokazali (21), a ovdje prikazano na tablici 2, IB i PX značajno smanjuju antihipertenzivni učinak kombinacije L/H, dok se PA u tom smislu pokazao praktički inertan. Ta je razlika prema drugim NSAR vjerojatno uvjetovana drugačijim mehanizmom djelovanja paracetamola (6-11). U jedine

dvije prospektivne, randomizirane studije (12,18) sličnog cilja na liječenim hipertoničarima, razmjerno kratkog trajanja i malog uzorka (20, odnosno 41 ispitanik) dobiveni su kontradiktorni rezultati. U istraživanju Chalmersa i sur. 3 g PA dnevno je značajno, za prosječno 4 mm Hg, povisilo sistolički tlak u usporedbi s placebom, dok je u drugom pokusu (12) uspoređivan IB (1200 mg/dan) s PA (3 g/dan) i placebom, a značajan porast arterijskog tlaka (za 5,8-6,6 mm Hg, ovisno o položaju ispitanika) nađen je samo uz IB, dok su učinci PA i placebo bili zanemarivi.

U radu Thakura i sur. PA, IB, sulindak i nabumeton nisu djelovali prohipertenzivno u 17 hipertoničarki s artritismom (13). U jednoj kohortnoj studiji uzimanje analgetika nije značajno povećalo rizik razvoja hipertenzije (25), a metaanaliza Zhanga i suradnika (26) zaključuje da je PA učinkovit i dobro podnošljiv analgetik pa bi trebao predstavljati prvu crtu simptomatskog liječenja artroze. Nekoliko opservacijskih, retrospektivnih studija ukazalo je, međutim, na pozitivnu korelaciju uzimanja PA s rizikom novonastale hipertenzije (27-30). Taj bi zaključak

mogao biti posljedica pristranosti neinterventnih istraživanja: stanje zbog kojeg su pacijenti redovito uzimali analgetik moglo je biti i uzrok povišenja arterijskog tlaka (19, 25-32).

Danas se drži da PA djeluje analgetski inhibicijom sinteze prostaglandina, blokadom osjećaja boli na periferiji te antipiretski preko centra za termoregulaciju u hipotalamusu. Zbog slabog učinka na COX-1 i COX-2 enzime ne pokazuje protuupalna ni antiagregacijska svojstva, kao ni sklonost vazokonstrikciji i povišenju arterijskog tlaka (6,10). Ciklooksigenazu blokira indirektno, a taj učinak gubi u nazočnosti peroksida (u trombocitima i u stanicama imunog sustava razine peroksida su visoke) (6). Nedavno je utvrđeno da PA također indirektno aktivira kanabinoidne CB1 receptore (9). Neobičan mehanizam djelovanja bio je (7) i ostao predmet brojnih istraživanja (6-11).

*Odnos djelotvornosti, sigurnosti i kvalitete života u artrotskog bolesnika.* PA i IB su pokazali sličnu učinkovitost u randomiziranom, dvostruko slijepom istraživanju kronične boli na 184 normotenzivna bolesnika s artrozom koljena (31). U IPSO studiji na 222 ispitanika s artrozom koljena ili kuka nađena je jednaka sigurnost i veća učinkovitost IB u odnosu na PA (33). U jednoj metaanalizi liječenja artroze kuka i koljena NSAR su pokazali bolju učinkovitost od PA, ali su imali više ozbiljnih nuspojava (34).

Kontrolirani klinički pokusi pokazali su vrlo dobru gastrointestinalnu podnošljivost PA (35). Analiza 15 randomiziranih kliničkih usporedbi NSAR s PA na gotovo 6.000 bolesnika, utvrdila je povoljniji odnos koristi i rizika za PA (36). Valja naglasiti da je kronična bol (>6 mjeseci) prisutna u trećine starijih osoba (37).

U našem je ispitivanju PA pokazao podjednaku analgetsku učinkovitost kao IB, a tek nešto slabiju od PX. Budući da je u podskupinama AM analgetsko djelovanje, kako IB i PX tako i PA, bilo izrazitije u nego u L/H podskupinama, postavlja se pitanje kako pojedini antihipertenzivi djeluju na učinkovitost analgetika/antireumatika. Kvaliteta života je u bolesnika koji su uzimali NSAR bila lošija nego tijekom uzimanja PA, većinom zbog dispeptičkih tegoba. U podskupini L/H ±IB ona se pogoršala pri prvom uzimanju NSAR, prelaskom na PA se zamjetno poboljšala, da bi se ponovnim uvođenjem IB opet pogoršala. Slične, mada manje izražene promjene, opažene su i u ostalim interventnim podskupinama.

Kvaliteta života 783 bolesnika s OA bila je lošija u starijih, u žena, u bolesnika s dužim trajanjem bolesti i/ili komorbiditetom (38). Najčešće tegobe su dispepsija i bolovi u epigastriju (39). Pincus i sur. (40) su provjeravali koje analgetike/antireumatike bolesnici s artrozom najbolje podnose i pokazali da je nakon barem dvije godine PA neprekidno uzimalo 33% bolesnika, IB 21%, diklofenak 19%, a naproksen svega 17%. Anketirani reumatolozi su smatrali PA lijekom prvog izbora za 82% bolesnika s artrozom, a liječnici obiteljske medicine čak za 90%, što je u skladu s aktualnim preporukama (41).

Nedostaci ovog istraživanja bili su relativno malen broj ispitanika, što je otežalo diferenciranje učinaka IB i PX na kontrolu arterijskog tlaka (naznačen je tek trend nešto nepovoljnijeg djelovanja PX), nedovoljno suzbijanje pristranosti ("jedan i po" slijepo istraživanje, gdje mjeritelj-procjenjivač učinaka nije komunicirao s raspoređivačem terapijskih skupina i lijekova), te izočnost placebo-skupine (teško prihvatljiva iz etičkih razloga; umjesto placeba, ispitanici su uzimali paracetamol)(22). Međutim, ispitivanje je bilo prospektivno, randomizirano, kombinirano paralelno i križano (usporedba unutar i između skupina), provedeno u stvarnim životnim uvjetima ordinacije liječnika obiteljske medicine.

## ZAKLJUČAK

U ovom je ispitivanju paracetamol pokazao jednako analgetsko djelovanje kao ibuprofen, a tek nešto slabije od piroksikama. Zbog povoljnog odnosa štetnog i korisnog djelovanja ("risk/benefit") preporuča se u terapiji artroze, koja zahtijeva dugotrajno analgetsko liječenje. Kod hipertoničara s artrozom na terapiji ACE inhibitorima ili diureticima, analgetik prvog izbora je paracetamol, a ako analgetski učinak nije dovoljan, mogu se eventualno oprezno dodati male doze NSAR uz paralelnu terapiju gastroprotektivima (inhibitori protonske pumpe), te pažljivo praćenje vrijednosti arterijskog tlaka i gastrointestinalne podnošljivosti. Ako hipertenzija ipak izmakne kontroli, propisane antihipertenzive valja zamijeniti antagonistima kalcija.

## ZAHVALA

Zahvaljujemo se gospodinu Žarku Bajiću iz "Biometrika Healthcare Research", Zagreb, na statističkoj obradi podataka i dragocjenim savjetima.

L I T E R A T U R A

1. Armstrong EP, Malone DC. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure, with an emphasis on newer agents. *Clin Ther* 2003; 25: 1-18.
2. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
3. Green GA. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone* 2001;3:50-60.
4. Hochberg MC. Quality measures in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(suppl 47): S102
5. Zhang W, Doherty M, Arden N i sur. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 669-81.
6. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H<sub>2</sub> synthases. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 9-19.
7. Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315: 1-7.
8. Pickering G, Esteve V, Lorient MA, Eschaliere A, Dubray C. Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 47-51.
9. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 2006; 12: 250-75.
10. Davies NM, Good RL, Roupe KA, Yanez JA. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error? *J Pharm Pharmaceut Sci* 2004; 7: 217-26.
11. Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J* 2008; 22: 383-90.
12. Radack KL, Deck CC, Bloomfield SS. Ibuprofen interferes with the efficacy of antihypertensive drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ibuprofen compared with acetaminophen. *Ann Int Med* 1987; 107: 628-35.
13. Thakur V, Cook ME, Wallin JD. Antihypertensive effect of the combination of fosinopril and HCTZ is resistant to interference by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Hypertens* 1999; 12: 925-8.
14. Chawla PS, Kochar MS. Effect of pain and nonsteroidal analgesic on blood pressure. *WMJ* 1999; 98: 22-5, 29.
15. Whelton A. Clinical implications of nonopioid analgesia for relief of mild-to-moderate pain in patients with or at risk for cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 97 :3-9.
16. Johnson J, Weinryb J. Safe pharmacologic strategies for osteoarthritis pain in African Americans with hypertension, and renal and cardiac disease. *J Natl Med Assoc* 2006; 98: 1126-35.
17. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1675-9.
18. Chalmers JP, West MJ, Wing LM, Bune AJ, Graham JR. Effects of indomethacin, sulindac, naproxen, aspirin, and paracetamol in treated hypertensive patients. *Clin Exper Hypertens* 1984; 6: 1077-93.
19. Wilson SL, Poulter NR. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and other commonly used non-narcotic analgesics on blood pressure level in adults. *J Hypertens* 2006; 24: 1457-69.
20. Chan AT, Manson JE, Albert CM i sur. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006; 113: 1578-87.
21. Pavličević I, Kuzmanić M, Rumboldt M, Rumboldt Z. Interaction between antihypertensive and anti-rheumatic drugs in primary care: a controlled trial. *Canad J Clin Pharmacol* 2008; 15: e372-82.
22. Vrhovac B, ur. Kliničko ispitivanje lijekova. Zagreb: Školska knjiga 1984, 327-50.
23. Huskisson S. Measurement of pain. *J Rheumatol* 1982; 9: 768-9.
24. Ehrlich EW, Davies GM, Watson DJ, Bolognese JA, Seidenberg BC, Bellamy N. Minimal perceptible clinical improvement with the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index questionnaire and global assessments in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2635-41.
25. Kurth T, Hennekens CH, Stürmer T i sur. Analgesic use and risk of subsequent hypertension in apparently healthy men. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1903-9.
26. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 901-7.
27. Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2204-8.
28. Dedier J, Stampfer MJ, Hankinson SE, Willett WC, Speizer FE, Curhan GC. Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women. *Hypertension* 2002; 40: 604-8.
29. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* 2005; 46: 500-7.
30. Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch*

Intern Med 2007; 167: 394-9.

31. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an anti-inflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 1991; 325: 87-91.

32. Montgomery B. Does paracetamol cause hypertension? *BMJ* 2008; 336: 1190-1.

33. Boureau F, Schneid H, Zeghari N, Wall R, Bourgeois P. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised, comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1028-34.

34. Lee C, Straus WL, Balshaw R, Barlas S, Vogel S, Schnitzer TJ. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 746-54.

35. Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of paracetamol. *Drug Saf* 2005; 28: 227-40.

36. Ong CKS, Lirk P, Tan CH, Seymour RA. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Med Res* 2007; 5: 19-34.

37. Chodosh J, Solomon DH, Roth CP i sur. The quality of medical care provided to vulnerable older patients with chronic pain. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 756-61.

38. Rabenda V, Burlet N, Ethgen O, Raeman F, Be-laiche J, Reginster J-Y. A naturalistic study of the determinants of health-related quality of life improvement in osteoarthritic patients treated with non-specific non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 688-93.

39. Wolfe F, Kong SX, Watson DJ. Gastrointestinal symptoms and health related quality of life in patients with arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1373-8.

40. Pincus T, Swearingen C, Cummins P, Callahan LF. Preference for nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1020-7.

41. Jawad, Ali SM. Analgesic and osteoarthritis: are treatment guidelines reflected in clinical practice? *Am J Ther* 2005; 12: 98-103.

## S U M M A R Y

### MERITS OF PARACETAMOL IN OSTEOARTHRITIC HYPERTENSIVE PATIENTS

I. PAVLIČEVIĆ, M. KUZMANIĆ<sup>1</sup>, M. RUMBOLDT and Z. RUMBOLDT

*Split University School of Medicine, and <sup>1</sup>Department of Family Medicine, Split University School of Medicine, Split, Croatia*

**Background:** Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) side effects can impair quality of life in patients with osteoarthritis. Due to its particular mechanism of action, paracetamol might bypass these negative effects.

**Objectives:** To determine both the role of paracetamol in the treatment of osteoarthritis patients and optimal combination of antihypertensives and antirheumatics for these patients.

**Methods:** A prospective clinical trial in a family practice included 110 treated hypertensives aged over 55 years: 50 controls and 60 also taking NSAIDs for osteoarthritis. This 3-month study compared two antihypertensives, lisinopril/hydrochlorothiazide fixed combination and amlodipine, with two NSAIDs, ibuprofen and piroxicam, and with paracetamol. Following clinical work-up and NSAID discontinuation for at least 3 days (run-in period of only 3-7 days), osteoarthritis subjects were randomized to 1-month periods of ibuprofen (400-600 mg t.i.d.) or piroxicam (10-20 mg o.d.) with one month of paracetamol (1000 mg t.i.d.) in the middle as a "wash-out" interval, continuing the prescribed amlodipine (5-10 mg o.d.) or lisinopril/hydrochlorothiazide fixed drug combination (10/6.25-20/12.5 mg o.d.), while control subjects (hypertensives with no osteoarthritis) were just keeping their antihypertensive therapy. Blood pressure was measured with standard mercury sphygmomanometer and with an automatic device, in standing, sitting and supine position. The intensity of arthritic pain (on a visual analogue scale from 1 to 10, where 0 means "no pain" and 10 "the worst pain you may imagine") and the patient's quality of life estimate (on a visual analogue scale from 1 to 10, where 0 means "general condition excellent" and 10 "the worst possible") were recorded.

**Results:** Blood pressure control was unchanged in the amlodipine group across the study periods and impaired in the lisinopril/hydrochlorothiazide group during either ibuprofen or piroxicam, but not during paracetamol. In the amlodipine ± ibuprofen subgroup, the reduction of the average pain intensity score throughout the study was significant ( $\chi^2=8.250$ ; df 3;  $P=0.037$ ). In the lisinopril/hydrochlorothiazide ± piroxicam subgroup, the assessed quality of life differed significantly ( $\chi^2=9.716$ ; df 3;  $P=0.018$ ), while in the amlodipine ± ibuprofen and amlodipine ± piroxicam subgroups the changes were marginal ( $\chi^2=6.936$ ; df 3;  $P=0.072$  and  $\chi^2=7.146$ ; df 3;  $P=0.065$ , respectively).

*Discussion:* In our trial, paracetamol had analgesic efficacy similar to ibuprofen and only marginally inferior to piroxicam. The analgesic effect of ibuprofen, piroxicam and paracetamol was more pronounced in amlodipine than in the lisinopril/hydrochlorothiazide subgroups. The quality of life was reported to be worse with NSAIDs than with paracetamol, presumably due to dyspeptic problems. Although during the paracetamol phases, the quality of life was slightly improved, the difference was statistically nonsignificant because of the small samples and insufficiently sensitive scale.

*Conclusion:* Analgesic efficiency of paracetamol is comparable to that of ibuprofen and is marginally inferior to piroxicam. Only paracetamol did not interfere with the antihypertensive effects of lisinopril/hydrochlorothiazide combination. Piroxicam and ibuprofen markedly blunt the effects of antihypertensive drugs while paracetamol is almost inert in this sense. Lisinopril/hydrochlorothiazide combination is much more affected by this interaction than amlodipine. Because of less side effects and better tolerability, paracetamol is the analgesic of choice for hypertensive patients with osteoarthritis, needed prolonged pain relief. The second choice drugs are narcotic analgesics (e.g., tramadol). Small doses of NSAIDs can eventually be added with concomitant prescription of gastroprotective agents.

*Key words:* NSAIDs, paracetamol, osteoarthritis, arterial hypertension, quality of life



# VISOKI ILEUS UZROKOVAN UGLAVLJENIM ŽUČNIM KAMENOM U SILAZNOM DVANAESNIKU KAO POSLJEDICA KOLECISTODUODENALNE FISTULE – BOUVERETOV SINDROM

IVAN ZORIČIĆ, DARKO VUKUŠIĆ, ŽARKO RAŠIĆ, TOMISLAV TRAJBAR,  
MARKO SEVER, NERMIN LOJO i DALIBOR CRVENKOVIĆ

*Klinika za kirurgiju, Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska*

U prikazu kliničkog slučaja riječ je o visokorizičnom kardijalnom sedamdesetjednogodišnjem bolesniku, koji je primljen u hitnoj službi sa simptomima visoke temperature, kontinuiranim povraćanjem i bolovima u epigastriju i pod desnim rebrenim lukom. Kompjuteriziranom tomografijom pronađena je patološka komunikacija žučnog mjehura s dvanaesnikom te veći žučni kamen koji opstruira silazni dio dvanaesnika ispred donjeg koljena. Bolesnik je podvrgnut uspješnom kirurškom liječenju.

**Cljučne riječi:** visoki ileus uzrokovan žučnim kamenom, Bouveretov sindrom

**Adresa za dopisivanje:** Dr. sc. Ivan Zoričić, dr. med.  
Klinička bolnica "Sveti Duh"  
Sveti Duh 64  
10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel.: +38598585120; fax :+3851 37 12 038;  
e-pošta: ivanzoricic@net.hr

## UVOD

Bouveretov sindrom je rijedak oblik ileusa izazvan žučnim kamenom, koji je uzrokovao patološku komunikaciju (fistulu) između žučnog mjehura i dvanaesnika, kroz nju prošao te se zbog svoje voluminoznosti uglavio u dvanaesniku (1-4).

Visoki ileus uzrokovan uglavljenjem žučnog kamena u dvanaesniku s patološkom komunikacijom dvanaesnika i žučnog mjehura prvi je puta opisao 1896. godine Leon Bouveret (4-6).

Trenutno je u cijelom svijetu opisano manje od 300 slučajeva Bouveretova sindroma. Sindrom se javlja u 3% slučajeva ileusa uzrokovanih žučnim kamenom te je praćen 15-25% mortalitetom (1-6).

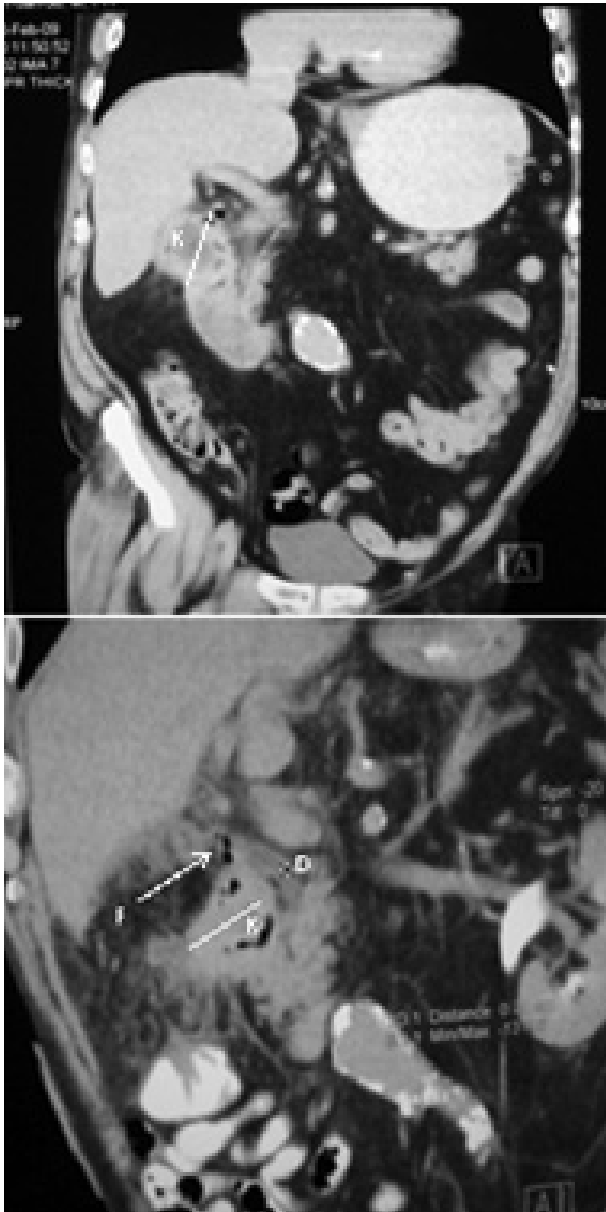
## PRIKAZ BOLESNIKA

Sedamdesetjednogodišnji bolesnik je primljen u hitnoj službi sa simptomima visoke temperature uz kontinuirano povraćanje, bolove u epigastriju i pod desnim rebrenim lukom koji traje 3 dana te se ne

smiruju. Bolesnik je unazad nekoliko godina imao povremene bilijarne tegobe. Prije 4 godine hospitaliziran je zbog akutnog kolecistitisa te je tada UZV-om verificirana kolelitijaza. Zbog visokog operacijskog rizika (ASA IV, te godine bolesnik je prebolio infarkt miokarda te mu je učinjena zamjena aortne valvule i CABG, a također je bolovao od arterijske hipertenzije, fibrilacije atrijske, insulin neovisnog dijabetesa melitusa te kronične renalne insuficijencije) odgođeno je operacijsko liječenje akutnog kolecistitisa do stabilizacije kardijalnog stanja. S obzirom da se bolesnik nakon kardijalne stabilizacije nije javio abdominalnom kirurgu, preporučena kolecistektomija nije učinjena.

Pri dolasku u našu ustanovu na osnovi anamneze i kliničkog statusa postavi se sumnja na visoki ileus. Ultrazvukom gornjeg abdomena uočen je žučni kamen u žučnom mjehuru sa znacima upale te okrugla tvorba promjera 50 mm uz glavu gušterače. Kompjuteriziranom tomografijom nađen je također upalno promijenjen žučni mjehur s konkrementima i sa znacima perikolecistitičnog apscesa, ali je nađena i patološka komunikacija žučnog mjehura i dvanaesnika te veliki žučni kamen uglavljen u sila-

znom dijelu dvanaesnika, koji uzrokuje visoki ileus (sl. 1) Inicijalno je započeta parenteralna nadoknada elektrolita i tekućine, antibiotska terapija i prije-operacijska priprema (ejekcijska frakcija 56%, ASA III). Zbog visokog ileusa praćenog teškim općim stanjem (uzrokovanim metaboličkim disbalansom) pristupilo se kirurškom liječenju.



Sl. 1. CT abdomena bolesnika s Bouveretovim sindromom. Jasno je vidljivo konkrement u duodenumu koji je uzrok opstrukcije. (F-kolecistoduodenalna fistula, K - konkrement, D-duktus koledokus)

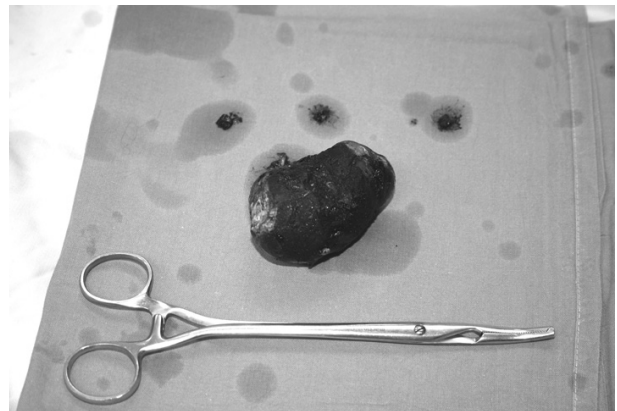
### Operacija

Medijanom laparotomijom otvorena je trbušna šupljina. Eksploracijom je verificiran upalno promijenjeni žučni mjehur s palpabilnom tvorбом u blo-

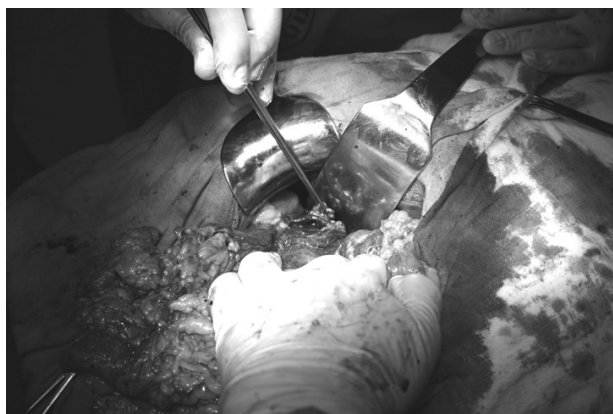
ku s dvanaesnikom, a jasno se palpiraio i uglavljeni kamen. S obzirom na jako izraženu upalu žučnjaka s uz njega nešto gnojnog sadržaja, te nemogućnost mobilizacije uglavljenog kamena, najprije se razdvojilo žučnjak od dvanaesnika nakon čega je iz dvanaesnika ostao viriti uglavljeni konkrement (sl. 2). Kako žučni kamen sada nije bilo moguće pomaknuti, učinjena je mobilizacija dvanaesnika te je na distalnom rubu fistule učinjena uzdužna duodenotomija pomoću koje se uklonio ovalni žučni kamen uzdužnog promjera od gotovo 10 cm. (sl. 3). Potom je učinjena retrogradna kolecistektomija. Nakon urednog nalaza inspekcije i prohodnosti duktusa koledokusa (bez konkrementa, urednog prolaza kroz papilu Vateri) slijedi nakon osvježavanja rubova fistuloznog otvora dvanaesnika, zatvaranje dvanaesnika pojedinačnim šavovima u poprečnom smjeru (sl. 4). Zbog lokalnog nalaza (upala i perikolecistitični apsces) šavna linija je prekrivena velikim omentumom (sl. 5). S desne strane trbušne šupljine je postavljen u Winslow abdominalni dren, te je nakon kontrole hemostaze rez trbušne šupljine šavovima zatvoren po slojevima. PHD nalaz ukazuje na kronični kolecistitis.



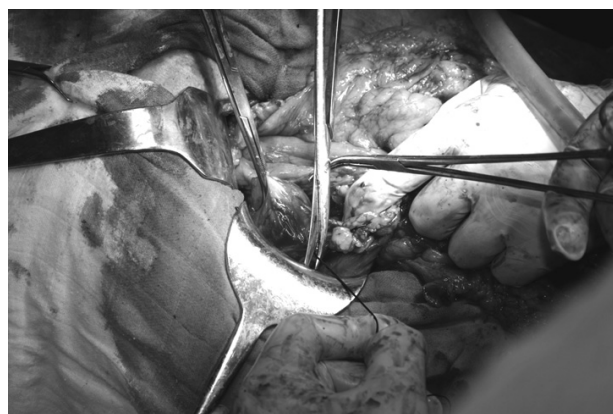
Sl. 2. Bouveretov sindrom - otvoreni dvanaesnik s uglavljenim žučnim kamenom



Sl. 3. Izvađen uglavljeni žučni kamen



Sl. 4. Zbrinuti dvanaesnik



Sl. 5. Prekrivanje šavne linije dvanaesnika velikom maramom

Bolesnik je stabilnih vitalnih parametara poslijeoperacijski smješten u jedinicu intenzivne skrbi. Poslijeoperacijski tijek je protekao uredno. Postavljena nazogastrična sonda odstranjena je četvrtog poslijeoperacijskog dana s uspostavom peristaltike te se započelo s postepenim prijelazom na peroralnu prehranu. Nakon 6 dana bolesnik je premješten iz jedinice intenzivnog liječenja na odjel, gdje se nastavilo konzervativnom terapijom. Abdominalni dren je uklonjen šestog poslijeoperacijskog dana. Prohodnost žučnih putova i duktusa koledokusa je poslijeoperacijski potvrđena kontrolnim UZV abdomena (ukazuje na stanje nakon kolecistektomije, uredan nalaz intrahepatalnih i ekstrahepatalnih žučnih vodova, bez znakova kolestaze). S obzirom da je rana primarno zacijelila, šavovi su uklonjeni 12. poslijeoperacijskog dana.

Bolesnik je dobrog općeg stanja i urednog kliničkog statusa trbuha dvanaestog poslijeoperacijskog dana otpušten na kućnu njegu. Tijekom kontrolnih pregleda idućih 6 mjeseci nisu uočene poslijeoperacijske komplikacije.

## RASPRAVA

Patološka komunikacija žučnog mjehura i tankog crijeva jedna je od najrjeđih komplikacija upale žučnjaka, javlja se u manje od 1% bolesnika s potvrđenim žučnim kamencima. Veći žučni kamen (>2 cm), ponekad može proći kroz navedene patološke komunikacije i uzrokovati opstrukciju crijeva. Najčešće dolazi do opstrukcije žučnim kamenom u području završnog dijela tankog crijeva (u 50-70% slučajeva), a mnogo rjeđe u dvanaesniku ili pilorusu (4,6).

Bouveretov sindrom se obično javlja u starijih bolesnika koji su preboljeli akutnu upalu žučnog mjehura ili imaju duže vrijeme simptome žučnih kamenaca. Uobičajeni simptomi Bouveretova sindroma su simptomi visokog ileusa te simptomi žučnih kamenaca.

Dijagnoza Bouveretova sindroma se sastoji od rtg snimke trbuha ili CT-a trbuha (prisutnost pneumobilije, visokog ileusa s dilatiranim želucem, ektopičnih žučnih kamenaca) (8-10). Liječenje Bouveretova sindroma sastoji se od kolecistektomije, uklanjanja žučnog kamena uglavljenog u dvanaesniku i zbrinjavanju dvanaesnika. Duodenotomija s uklanjanjem uglavljenog žučnog kamena, bez kolecistektomije i zbrinjavanja patološke komunikacije žučnog mjehura i dvanaesnika je indicirana samo u bolesnika s izrazito lošim općim stanjem, kod kojih se očekuju intraoperacijske komplikacije koje su veći rizik nego pojava ponovnih simptoma žučnih kamenaca kao i razvoj karcinoma žučnjaka (11-16). Prikazano je i nekoliko uspješnih laparoskopskih operacija Bouveretova sindroma (6).

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

1. O'Neill C, Colquhoun P, Schlachta CM, Etemad-Rezai R, Jayaraman S. Gastric outlet obstruction secondary to biliary calculi: 2 cases of Bouveret syndrome. *Can J Surg* 2009; 52: 16-18.
2. Rivera Irigoien R, Ubina Aznar E, Garcia Fernandez G, Navarro Jarabo JM, Fernandez Perez F, Sanchez Cantos A. Síndrome de Bouveret resuelto mediante litotricia mecanica endoscopica. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 789-98.
3. Katsinelos P, Dimiropoulos S, Tsolkas P i sur. Successful treatment of a duodenal bulb obstruction caused by a gallstone (Bouveret's syndrome) after endoscopic mechanical lithotripsy. *Surgical Endoscopy*. New-York: Springer-Verlag, 2002.

4. Iancu C, Bodea R, Al Hajjar N, Todea-Iancu D, Bălă O, Acalovschi I. Bouveret syndrome associated with acute gangrenous cholecystitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 17: 87-90.
5. Ariche A, Czeiger D, Gortzak Y, Shaked G, Shelef I, Levy I. Gastric outlet obstruction by gallstone: Bouveret syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 781-3.
6. Sica GS, Sileri P, Gaspari AL. Laparoscopic treatment of Bouveret's syndrome presenting as acute pancreatitis. *JSLs* 2005; 9: 472-5.
7. Reisner RM, Cohen JR. Gallstone ileus: a review of 1001 reported cases. *Am Surg* 1994; 60: 441-446.
8. Masannat YA, Caplin S, Brown T. A rare complication of a common disease: Bouveret syndrome, a case report. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2620-1.
9. Singh AK, Shirkhoda A, Lal N, Sagar P. Bouveret's syndrome: appearance on CT and upper gastrointestinal radiography before and after stone obturation. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 828-30.
10. Brooks Brennan G, Rosenberg RD, Arora S. Bouveret Syndrome. *RadioGraphics* 2004; 24: 1171-5.
11. Redding ME, Anagnostopoulos CE, Wright HK. Cholecystopyloric fistula with gastric outlet obstruction: a rare form of gallstone ileus and its management. *Ann Surg* 1972; 176: 210-12.
12. Coopermann AM, Dickson ER, ReMine WH. Changing concepts in the surgical treatment of gallstone ileus: review of 15 cases with emphasis on diagnosis and treatment. *Ann Surg* 1968; 167: 377-83.
13. Zuegel N, Hehl A, Lindemann F, Witte J. Advantages of one-stage repair in case of gallstone ileus. *Hepato-gastroenterology* 1997; 44: 59-62.
14. Warshaw AL, Bartlett MK. Choice of operation for gallstone intestinal obstruction. *Ann Surg* 1966; 164: 1051-55.
15. Piedad OH, Wels PB. Spontaneous internal biliary fistula, obstructive and nonobstructive types: twenty-year review of 55 cases. *Ann Surg* 1972; 175: 75-80.
16. Bossart PA, Patterson AH, Zintel HA. Carcinoma of the gallbladder. A report of seventy-six cases. *Am J Surg* 1962; 103: 366-9.

## SUMMARY

### BILE STONE ILEUS WITH CHOLECYSTODUODENAL FISTULA - BOUVERET'S SYNDROME

I. ZORIČIĆ, D. VUKUŠIĆ, Ž. RAŠIĆ, T. TRAJBAR, M. SEVER, N. LOJO  
and D. CRVENKOVIĆ

*University Department of Surgery, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia*

This is a case report of a 71-year-old man, who presented to emergency department with elevated temperature, vomiting and epigastric pain. Computed tomography of the abdomen revealed a large fistulous tract extending from the gallbladder to the duodenal bulb, as well as a large calculus obstructing the second part of the duodenum. The patient subsequently underwent successful surgical therapy.

**Key words:** bile stone ileus, Bouveret's syndrome

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske  
Tajništvo AMZH  
Praška 2/III, 10000 Zagreb, CROATIA  
Tel: +385 1 4640 586; +385 1 4828 662; fax: +385 1 4828 038

----- Original Message-----

From: Anica Jušić [mailto:anica.jusic@gmail.com]  
Sent: Saturday, December 11, 2010 8:16 PM  
To: amzh@zg.htnet.hr  
Subject: za glavnu urednicu

Draga kolegice,

Šaljem Vam ovu informaciju jer mislim da je i to priznanje čitanosti Acta medica Croatica. Uz lijep pozdrav,  
Anica Jušić

JUŠIĆ A: [KEY ETHIC DISCUSSIONS IN HOSPICE/PALLIATIVE CARE].  
ACTA MED CROATICA; 2008 DEC;62(5):447-54

You are receiving this email because you are the corresponding author of this publication.  
Not interested? Remove your email address from the list.

<http://www.bmlsearch.com/nlnsrvys9034fnoi?&srvyi=47042&dt04=VOD1208LDw0EtwwtIX&qt01=anica.jusic@zg.htnet.hr&qt02=19382626>

BioMedLib Friday, December 10, 2010

"Who is Publishing in My Domain?"

For your article

Jušić A: [Key ethic discussions in hospice/palliative care]. Acta Med Croatica; 2008  
Dec;62(5):447-54  
PMID: 19382626

the following are the top 10 articles published on the same topic since you published yours.

Please sign up to continue receiving this service. This literature-monitoring service is provided to you free  
of charge by BioMedLib.

[http://www.bmlsearch.com/nlnsrvys9034fnoi?&srvyi=47044&dt04=VOD1208LDw0EtwwtIX&qt03=anica.jusic@zg.htnet.hr&qt06=19382626&qt05=Jusić A: Key ethic discussions in hospice/palliative care . Acta Med Croatica: 2008 Dec:62\(5\):447-54&pdthm=2010](http://www.bmlsearch.com/nlnsrvys9034fnoi?&srvyi=47044&dt04=VOD1208LDw0EtwwtIX&qt03=anica.jusic@zg.htnet.hr&qt06=19382626&qt05=Jusić A: Key ethic discussions in hospice/palliative care . Acta Med Croatica: 2008 Dec:62(5):447-54&pdthm=2010)

Also please try our other services:

2. "You Are Cited" is BioMedLib's citation-notification service. This service sends you list of articles citing  
your publication.

[http://www.bmlsearch.com/nlnsrvys9034fnoi?&srvyi=47035&dt04=VOD1208LDw0EtwwtIX&qt03=anica.jusic@zg.htnet.hr&qt06=19382626&qt05=Jusić A: Key ethic discussions in hospice/palliative care . Acta Med Croatica: 2008 Dec:62\(5\):447-54](http://www.bmlsearch.com/nlnsrvys9034fnoi?&srvyi=47035&dt04=VOD1208LDw0EtwwtIX&qt03=anica.jusic@zg.htnet.hr&qt06=19382626&qt05=Jusić A: Key ethic discussions in hospice/palliative care . Acta Med Croatica: 2008 Dec:62(5):447-54)

3. "Updater" service: You submit one or a few keywords, and this service will send you periodic updates  
on the most relevant articles matching your query.

[http://www.bmlsearch.com/nlnsrvys9034fnoi?&srvyi=47031&dt04=VOD1208LDw0EtwwtIX&qt03=anica.jusic@zg.htnet.hr&qt06=19382626&qt05=Jusić A: Key ethic discussions in hospice/palliative care . Acta Med Croatica: 2008 Dec:62\(5\):447-54](http://www.bmlsearch.com/nlnsrvys9034fnoi?&srvyi=47031&dt04=VOD1208LDw0EtwwtIX&qt03=anica.jusic@zg.htnet.hr&qt06=19382626&qt05=Jusić A: Key ethic discussions in hospice/palliative care . Acta Med Croatica: 2008 Dec:62(5):447-54)

4. "Free PDFs": Free full-text PDFs of articles for your query. You submit keywords, and this service perio-

dically sends you articles with free full-text PDFs for your query.

[http://www.bmlsearch.com/nlnsrsvys9034fnoi?&srvi=47032&dt04=VOD1208LDw0EtwwtIX&qt03=anica.jusic@zg.htnet.hr&qt06=19382626&qt05=Jusic A: Key ethic discussions in hospice/palliative care . Acta Med Croatica: 2008 Dec:62\(5\):447-54](http://www.bmlsearch.com/nlnsrsvys9034fnoi?&srvi=47032&dt04=VOD1208LDw0EtwwtIX&qt03=anica.jusic@zg.htnet.hr&qt06=19382626&qt05=Jusic A: Key ethic discussions in hospice/palliative care . Acta Med Croatica: 2008 Dec:62(5):447-54)

5. "Article Summarization": This service takes your query (a few keywords) and periodically sends you a concise summary of the latest and most relevant publications, so that you can review new research developments quickly and more efficiently.

[http://www.bmlsearch.com/nlnsrsvys9034fnoi?&srvi=47056&dt04=VOD1208LDw0EtwwtIX&qt03=anica.jusic@zg.htnet.hr&qt06=19382626&qt05=Jusic A: Key ethic discussions in hospice/palliative care . Acta Med Croatica: 2008 Dec:62\(5\):447-54](http://www.bmlsearch.com/nlnsrsvys9034fnoi?&srvi=47056&dt04=VOD1208LDw0EtwwtIX&qt03=anica.jusic@zg.htnet.hr&qt06=19382626&qt05=Jusic A: Key ethic discussions in hospice/palliative care . Acta Med Croatica: 2008 Dec:62(5):447-54)

Please feel free to forward the following webpage URL to your friends and colleagues. It lists the BioMed-Lib services:

<http://www.bmlsearch.com/?&cmpgn208058=VOD1208LDw0EtwwtIX&flnm2=deliveryservices.html>

Please make sure to add the email address [mail@bmlsearch.com](mailto:mail@bmlsearch.com) to your Address Book, so that you receive our emails in your inbox and they don't end up in your spam or junk box. Please set your Firewall and/or Spam blocker to accept all emails from [bmlsearch.com](http://www.bmlsearch.com).

Regards,

Val Outterson

Article Delivery Services

[www.BioMedLib.com](http://www.BioMedLib.com)

Email correspondence: [custserv@bmlsearch.com](mailto:custserv@bmlsearch.com)

#### TOP 10 ARTICLES PUBLISHED IN THE SAME DOMAIN SINCE YOUR PUBLICATION

Jusic A: [Key ethic discussions in hospice/palliative care]. Acta Med Croatica; 2008 Dec;62(5):447-54

Go to the article <http://www.bmlsearch.com/?&kwr=19382626&#91;pmid&#93;&cmpgn208037=VOD1208LDw0EtwwtIX&dt02=&dt03=&xplps3=Matches>

Quest TE, Marco CA, Derse AR: Hospice and palliative medicine: new subspecialty, new opportunities. Ann Emerg Med; 2009 Jul;54(1):94-102

Go to the article <http://www.bmlsearch.com/?&kwr=19185393&#91;pmid&#93;&cmpgn208037=VOD1208LDw0EtwwtIX&dt02=&dt03=&xplps3=Matches>

Claxton-Oldfield S, Guigne S, Claxton-Oldfield J: How to attract more males to community-based hospice palliative care volunteer programs. Am J Hosp Palliat Care; 2009 Dec-2010 Jan;26(6):439-48

Go to the article <http://www.bmlsearch.com/?&kwr=19666891&#91;pmid&#93;&cmpgn208037=VOD1208LDw0EtwwtIX&dt02=&dt03=&xplps3=Matches>

Finlay E, Casarett D: Making difficult discussions easier: using prognosis to facilitate transitions to hospice. CA Cancer J Clin; 2009 Jul-Aug;59(4):250-63

Go to the article <http://www.bmlsearch.com/?&kwr=19535791&#91;pmid&#93;&cmpgn208037=VOD1208LDw0EtwwtIX&dt02=&dt03=&xplps3=Matches>

Chao CS: [Development and prospects of hospice palliative care in Taiwan]. Hu Li Za Zhi; 2009 Feb;56(1):5-10

Go to the article <http://www.bmlsearch.com/?&kwr=19221994&#91;pmid&#93;&cmpgn208037=VOD1208LDw0EtwwtIX&dt02=&dt03=&xplps3=Matches>

Hanlon JT, Perera S, Sevick MA, Rodriguez KL, Jaffe EJ: Pain and its treatment in older nursing home hospice/palliative care residents. J Am Med Dir Assoc; 2010 Oct;11(8):579-83

Go to the article <http://www.bmlsearch.com/?&kwr=20889094&#91;pmid&#93;&cmpgn208037=VOD1208LDw0EtwwtIX&dt02=&dt03=&xplps3=Matches>

Malcolm C, Forbat L, Knighting K, Kearney N: Exploring the experiences and perspectives of families using a children's hospice and professionals providing hospice care to identify future research priorities for children's hospice care. *Palliat Med*; 2008 Dec;22(8):921-8

Go to the article <http://www.bmlsearch.com/?&kwr=18838487&#91;pmid&#93;&cmpgn208037=VOD1208LDw0EtwwtIX&dt02=&dt03=&xpclops3=Matches>

Altilio T, Otis-Green S, Dahlin CM: Applying the National Quality Forum Preferred Practices for Palliative and Hospice Care: a social work perspective. *J Soc Work End Life Palliat Care*; 2008;4(1):3-16

Go to the article <http://www.bmlsearch.com/?&kwr=19042887&#91;pmid&#93;&cmpgn208037=VOD1208LDw0EtwwtIX&dt02=&dt03=&xpclops3=Matches>

Bull J, Zafar SY, Wheeler JL, Harker M, Gblopkor A, Hanson L, Hulihan D, Nugent R, Morris J, Abernethy AP: Establishing a regional, multisite database for quality improvement and service planning in community-based palliative care and hospice. *J Palliat Med*; 2010 Aug;13(8):1013-20

Go to the article <http://www.bmlsearch.com/?&kwr=20649439&#91;pmid&#93;&cmpgn208037=VOD1208LDw0EtwwtIX&dt02=&dt03=&xpclops3=Matches>

Teno JM, Connor SR: Referring a patient and family to high-quality palliative care at the close of life: "We met a new personality... with this level of compassion and empathy". *JAMA*; 2009 Feb 11;301(6):651-9

Go to the article <http://www.bmlsearch.com/?&kwr=19211472&#91;pmid&#93;&cmpgn208037=VOD1208LDw0EtwwtIX&dt02=&dt03=&xpclops3=Matches>

## O KNJIŽNICI BIOMEDLIB

BioMedLib™ je istraživački stroj koji preuzima vaša pitanja i pronalazi najbolje odgovore između milijuna biomedicinskih članaka u bazi podataka Nacionalne medicinske knjižnice - MEDLINE.

BioMedLib pronalazi odgovarajuće članke koje će drugi pretraživači propustiti. Ako se želite osigurati da vam ne izbjegne bilo koji članak relevantan za vaše istraživanje, morate to provjeriti u BioMedLib. Štoviše, BioMedLib vam štedi vrijeme. BioMedLib svrstava članke tako da se najvažniji pokazuju na vrhu popisa pa ne trebate trošiti mnogo vremena probirajući dugačke popise članaka.

Osim toga, služeći se BioMedLib ne morate naučiti bilo koji specifični sintaktički jezik za pretraživanje da biste postigli dobre rezultate. Trebate samo utipkati riječi koje označuju vaše pitanje, a sve ostalo će učiniti BioMedLib. S druge strane, ako znate ili volite upotrebljavati pretraživačke jezike kao što su konvencije PubMed, BioMedLib podržava sve takve operatore i čak i više, kao što su operatori Boolean 'AND' 'OR' 'NOT', točno usporedive izraze preko dvostrukih citiranja, zagrade unutar zagrada (nested parentheses), skraćivanje, oznake terenskog istraživanja poput [ti] [ab] [mh] [au]; itd. BioMedLib osigurava i postepeni MeSH-postavljajući pitanja kao i napredno pretraživanje. Pročitajte više u: <http://www.bmlsearch.com/?&cmpgn81037=VOD1208LDw0EtwwtIX&flnm2=solveyourproblem.html>

Ako više niste zainteresirani? Prekinite pretplatu na:

<http://www.bmlsearch.com/dlvrrtcls3y5?&cmpgn208046=VOD1208LDw0EtwwtIX&frstnm=nsbscrb3g9&lstm=nsbswipim&nmlmldr=anica.jusic@zg.htnet.hr&nmlmldrst=anica.jusic@zg.htnet.hr&yrrtcl=19382626&yrrtclt=VOD1208LDw0EtwwtIX&dt02=&dt03=>

Poštujemo vašu privatnost pa ne prodajemo niti s bilo kime razmjenjujemo vašu adresu e-pošte. Privacy Policy: <http://www.bmlsearch.com/?&cmpgn208058=VOD1208LDw0EtwwtIX&dt02=&dt03=&flnm2=bmlterms.html>

Autorsko pravo © 2010 BioMedLib, LLC.

BioMedLib Article Delivery and the BioMedLib Logo su zaštitni znakovi BioMedLib, LLC.

Ako imate bilo kakva općenita pitanja ili primjedbe, stupite s nama u kontakt preko [custserv@bmlsearch.com](mailto:custserv@bmlsearch.com). BioMedLib LLC, PO Box 4786, 2150 Wise Street, Charlottesville, VA 22905-9998. [CommMgrTok:VOD1208LDw0EtwwtIX]





# UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodnike, izvorne radove, preglede, klinička zapažanja, osvrtne, 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. 65 No. 1 • pp 1-72 Zagreb, March 2011

## Table of Contents

- Leading Article**
- 3 **Childhood tuberculosis: an ancient disease in the youngest generation in the 21<sup>st</sup> century from epidemiological point of view**  
*A. Jurčev-Savičević, R. Mulić, Z. Klišmanić, V. Katalinić-Janković*
- Original Articles**
- 11 **Significance of laboratory statistics in tuberculosis control in Međimurje County**  
*M. Payerl-Pal, V. Katalinić-Janković, M. Obrovac, V. Vršić Krištofić, B. Poje Jelenić, M. Zadravec*
- 19 **Comparative follow-up study of unselected male population with congenital defective color vision from inland and mediterranean areas of Croatia**  
*V. Rogošić, L. Bojić, K. Karaman, L. Vanjaka Rogošić, M. Titlić, I. Pleština-Borjan, A. Smerdelj, D. Duplančić, Z. Alpeza-Dunato*
- 25 **A study of comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease**  
*I. Pavličević, I. Perić, M. Glavaški*
- Review**
- 31 **Acute compartment syndrome of the muscle in intensive care patients**  
*V. Mršić, Ž. Rašić, V. Nesek Adam, E. Grizelj Stojčić, A. Smiljanić*
- Clinical Observations**
- 41 **Epidemiological characteristics of salmonellosis in New Zagreb during the 1990-2009 period**  
*B. Ban, R. Vodopija, M. Žagar Petrović, B. Matica*
- 49 **The importance of antenatal immunoprophylaxis for prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn**  
*M. Starčević, M. Mataija, D. Sović, J. Dodig, R. Matijević, M. Kukuruzović*
- 55 **Merits of paracetamol in osteoarthritic hypertensive patients**  
*I. Pavličević, M. Kuzmanić, M. Rumboldt, Z. Rumboldt*
- Case Report**
- 63 **Bile stone ileus with cholecystoduodenal fistula - Bouveret's syndrome**  
*I. Zoričić, D. Vukušić, Ž. Rašić, T. Trajbar, M. Sever, N. Lojo, D. Crvenković*
- 67 **Letter to the Editor**
- 71 **Notes for Contributors**

# acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske  
Acta Med Croatica • Vol. 65 Br. 1 • Str. 1-72 Zagreb, ožujak 2011.

## Sadržaj

- Uvodnik**
- 3 **Epidemiološki aspekti tuberkuloze – stare bolesti u djece 21. stoljeća danas**  
*A. Jurčev-Savičević, R. Mulić, Z. Klišmanić, V. Katalinić-Janković*
- Izvorni radovi**
- 11 **Značenje laboratorijskih podataka u nadzoru nad tuberkulozom u Međimurskoj županiji**  
*M. Payerl-Pal, V. Katalinić-Janković, M. Obrovac, V. Vršić Krištofić, B. Poje Jelenić, M. Zadravec*
- 19 **Komparativna studija praćenja kongenitalnih kolornih poremećaja vida neselektirane muške populacije kontinentalne i mediteranske Hrvatske**  
*V. Rogošić, L. Bojić, K. Karaman, L. Vanjaka Rogošić, M. Titlić, I. Pleština-Borjan, A. Smerdelj, D. Duplančić, Z. Alpeza-Dunato*
- 25 **Ispitivanje komorbiditeta u bolesnika s kroničnom opstrukcijskom plućnom bolesti**  
*I. Pavličević, I. Perić, M. Glavaški*
- Pregled**
- 31 **Akutni sindrom tijesnog mišićnog odjeljka u bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja**  
*V. Mršić, Ž. Rašić, V. Neseck Adam, E. Grizelj Stojčić, A. Smiljanić*
- Klinička zapažanja**
- 41 **Epidemiološke karakteristike salmoneloza u Novom Zagrebu od 1990. do 2009. godine**  
*B. Ban, R. Vodopija, M. Žagar Petrović, B. Matica*
- 49 **Važnost antenatalne imunoprofilakse u prevenciji hemolitičke bolesti fetusa i novorođenčeta**  
*M. Starčević, M. Mataija, D. Sović, J. Dodig, R. Matijević, M. Kukuruzović*
- 55 **Prednosti paracetamola u liječenju osoba s hipertenzijom i artrozom**  
*I. Pavličević, M. Kuzmanić, M. Rumboldt, Z. Rumboldt*
- Prikaz bolesnika**
- 63 **Visoki ileus uzrokovan uglavljenim žučnim kamenom u silaznom dvanaesniku kao posljedica kolecistoduodenalne fistule – Bouveretov sindrom**  
*I. Zoričić, D. Vukušić, Ž. Rašić, T. Trajbar, M. Sever, N. Lojo, D. Crvenković*
- 67 **Pismo Urednici**
- 71 **Upute autorima**