



Acta

Medica



Croatia

Vol. 65 2011.
Broj 5
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 65 (5)
389-480 (2012)
ISSN 1330-0164

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

Acta Med Croatica • Vol. 65 Br. 5 • Str. 389-480 Zagreb, prosinac 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

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 KUČIŠEĆ-TEPEŠ

Tajnik – Editorial Assistant

ILJJA 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 Belicz (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 – Language Editor

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

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI U NASTANKU I LIJEČENJU ALERGIJSKIH BOLESTI

BRANKO PEVEC, MIRA RADULOVIĆ PEVEC,
ASJA STIPIĆ MARKOVIĆ i IRENA BATIŠTA¹

*Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju i ¹Imunološki laboratorij,
Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska*

Zašto izloženost bezazlenim i široko rasprostranjenim tvarima iz okoliša u nekih osoba izaziva neprimjereno jake reakcije imunološkog sustava klinički prepoznatljive kao alergijske bolesti te na koji način ponavljana izloženost istim tim tvarima u obliku specifične imunoterapije preusmjerava imunološku reaktivnost, za sada su samo djelomično razjašnjena pitanja. Zbivanja tijekom alergijskog upalnog odgovora relativno su dobro poznata, kao i glavni mehanizmi kojima specifična imunoterapija, kao jedina uzročna metoda liječenja, mijenja taj odgovor. Ipak, svakodnevne nove spoznaje dopunjavaju slagalicu i naše razumijevanje ovih složenih zbivanja. Cilj je ovoga rada prikazati do danas upoznate mehanizme nastanka i liječenja alergijskih bolesti, uz poseban osvrt na ključnu ulogu T-limfocita u tim procesima.

Ključne riječi: alergija, specifična imunoterapija, T-limfociti, Treg, Th1, Th2, T-BET, GATA-3, FOXP3

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Branko Pevec, dr. med.
Odjel za kliničku imunologiju,
pulmologiju i reumatologiju
Klinička bolnica "Sveti Duh"
Sveti Duh 64
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: +3851 3712 230; faks: +3851 3712 207
E-pošta: branko.pevec@gmail.com

Alergijske bolesti nastaju kao posljedica promijenjenog imunološkog odgovora u organizmu predisponirane osobe. Zašto u određenom trenutku dolazi do pojave bolesti nije sasvim jasno, ali brojna istraživanja ukazuju na važnost interakcije genetskih i okolišnih čimbenika. Unatoč tome, patofiziološka zbivanja pri nastanku bolesti relativno su dobro poznata. Specifična imunoterapija alergenskim ekstraktima učinkovita je metoda liječenja, koja složenim mehanizmima djeluje upravo na promijenjeni imunološki odgovor osobe s alergijom. U oba spomenuta procesa ključnu ulogu imaju različite populacije T-limfocita.

ULOGA T-LIMFOCITA U IMUNOLOŠKOM ODGOVORU

Ulaskom u organizam antigeni pokreću niz složenih reakcija imunološkog sustava koje nazivamo imunološkim odgovorom. Kakav će taj odgovor biti ovisi

ponajprije o vrsti antigena koji ga je pokrenuo. U nastanku imunološkog odgovora ključnu ulogu igraju pomoćnički T-limfociti (engl. *T helper cells - Th*), dok su za njegovu kontrolu odgovorni regulatorni T-limfociti (engl. *T regulatory cells - Treg*).

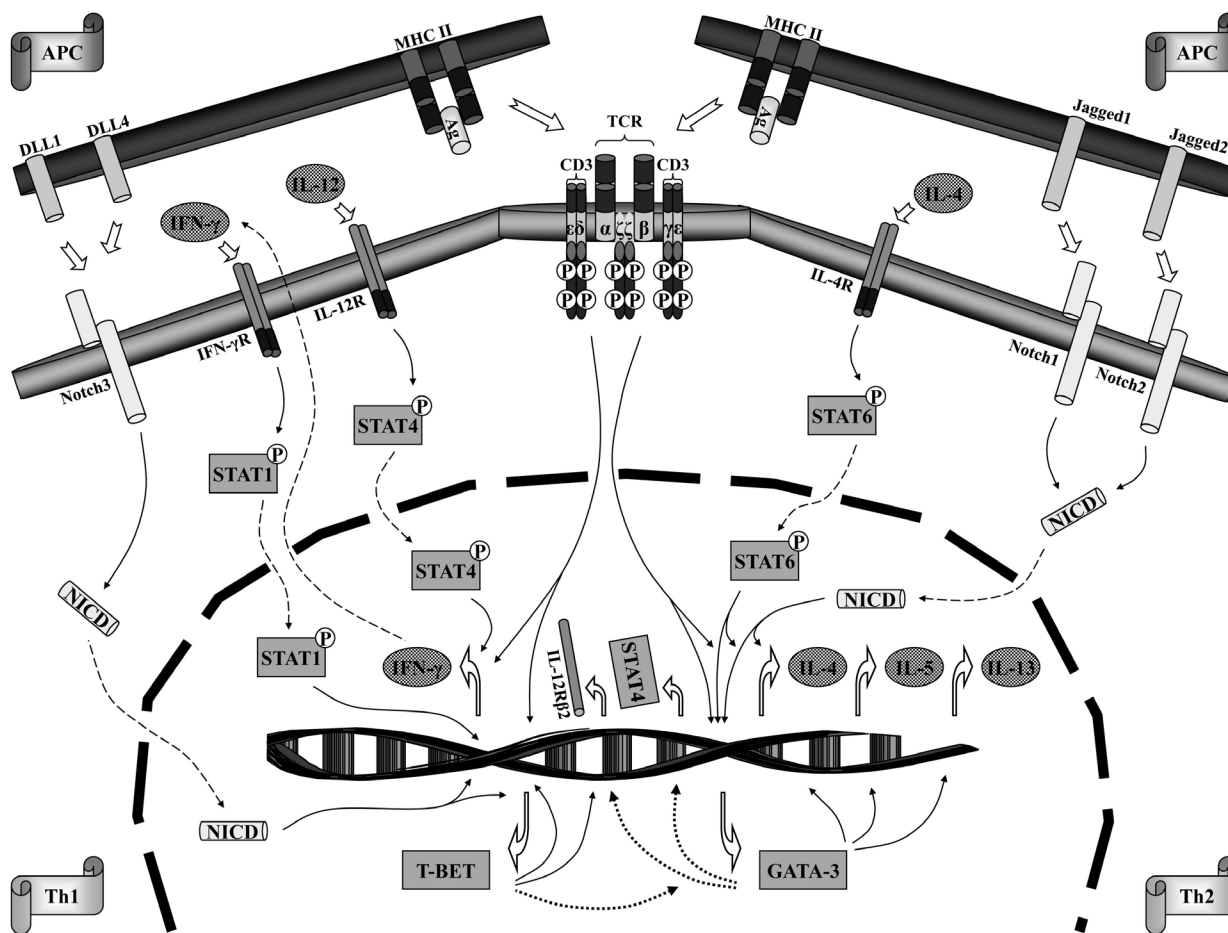
Pomoćnički T-limfociti

U različitim tipovima imunološkog odgovora sudjeluje nekoliko podvrsta pomoćničkih T-limfocita - Th1, Th2, Th9 ili Th17 (1, 2). Za ostvarivanje svojih uloga svaka podvrsta stvara određene efektorske citokine, odnosno ima karakteristični citokinski profil. Primarna uloga Th1-limfocita je imunološki odgovor na unutarstanične patogene, dok su pri alergijskim reakcijama odgovorni za supresiju alergijske upale. Njihov je efektorski citokin interferon- γ (IFN- γ). Th2-limfociti važni su pri infestaciji parazitima, ali i pri nizu zbivanja tijekom alergijskih reakcija koja uključuju stvaranje specifičnih IgE-protektijela, nastanak eozinofilije te

novačenje upalnih stanica. Njihov spektar efektorskih citokina obuhvaća interleukine IL-4, IL-5 i IL-13 te u novije vrijeme upoznate IL-25, IL-31 i IL-33. Th9-limfociti nedavno su otkrivene stanice koje potiču nastanak upale u različitim tkivima. Efektorski citokin im je IL-9. Th17-limfociti važni su pri upalnom odgovoru na izvanstanične patogene te imaju ulogu u kroničnim bolestima koje karakterizira neutrofilna upala. Njihovi su efektorski citokini IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-8, IL-22 i IL-26.

Podvrste Th-limfocita diferenciraju se iz CD4⁺ naivnih T-limfocita nakon izlaganja antigenu, kao odgovor na signale i citokine koji potječu od stanica za predočavanje antigena (engl. *antigen presenting cells* - APC) te na citokine prisutne u mikrokolišu (2, 3). Pritom signaliziranje putem T-staničnog receptora (engl. *T-cell receptor* - TCR) dovodi do niske razine ekspresije određenih gena. Ovisno o vrsti dodatnih

signala koje limfocit prima iz okoline, početna se genska ekspresija pojačava, a diferencijacija usmjerava prema određenom fenotipu. Tako je za diferencijaciju u Th1-fenotip potrebna prisutnost IL-12, IL-18, odnosno IL-27, za diferencijaciju u Th2-fenotip prisutnost IL-4, za diferencijaciju u Th9-fenotip istodobna prisutnost IL-4 i transformirajućeg čimbenika rasta β (engl. *transforming growth factor* β - TGF- β), dok su za diferencijaciju u Th17-fenotip odgovorni TGF- β , IL-6, IL-21 te IL-23 (2). Konačnu diferencijaciju u jedan od fenotipova određuje aktivacija specifičnog transkripcijskog čimbenika, koji dovodi do ekspresije citokinskih gena i posljedičnog stvaranja za taj fenotip karakterističnih citokina. Tako aktivacijom transkripcijskog čimbenika T-BET (engl. *T-box expressed in T cells*) dolazi do diferencijacije u Th1-fenotip, dok aktivacija transkripcijskog čimbenika GATA-3 (engl. *GATA binding protein 3*) dovodi do diferencijacije u Th2-fenotip (sl. 1).



Sl. 1. Model diferencijacije naivnih CD4⁺ limfocita u Th1- ili Th2-fenotip. Predočavanje antigena (Ag) izloženog u sklopu molekula klase II glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (engl. *major histocompatibility complex class II molecules* - MHCII) stanica za predočavanje antigena (engl. *antigen presenting cells* - APC) dovodi do aktivacije kompleksa T-staničnog receptora (engl. *T-cell receptor* - TCR; receptorski kompleks čini TCR s pripadajućim signalnim lancima) na naivnom Th-limfocitu te početnog signaliziranja. Pokreće se kaskada koja aktivacijom niza signalnih molekula dovodi do niske razine ekspresije određenih gena.

Tako potaknuta ekspresija pojačava se signaliziranjem putem interleukinskih i Notch receptora. Vežanje interleukina s odgovarajućim receptorom aktivira uz receptor vezane Janus-kinaze, koje fosforilacijom aktiviraju transkripcijske čimbenike nazvane pretvornicima signala i aktivatorima transkripcije (engl. *signal transducers and activators of transcription* - STAT). Oni tada u obliku dimera prelaze iz citoplazme u jezgru gdje vezanjem na DNA aktiviraju određene gene. Vežanje liganda prisutnog na stanici za predočavanje antigena s odgovarajućim Notch receptorom na T-limfocitu, dovodi do γ -sekretazom posredovanog otokidanja unutarstanične domene receptora (engl. *Notch intracellular domain* - NICD). Otkinuta domena prelazi iz citoplazme u jezgru gdje u obliku trimolekularnog kompleksa s proteinom koji veže DNA i koaktivatorom transkripcije aktivira ciljane gene.

Diferencijacija u Th1-fenotip: Početno signaliziranje putem T-staničnog receptora dovodi do niske razine ekspresije gena za IFN- γ i T-BET. U prisutnosti IL-12, signaliziranje putem receptora za IL-12 (IL-12R) posredstvom transkripcijskog čimbenika STAT4 dovodi do pojačanja ekspresije gena za IFN- γ . Mala količina posljedično stvorenog IFN- γ tada signaliziranjem putem receptora za IFN- γ (IFN- γ R) posredstvom transkripcijskog čimbenika STAT1 dovodi do pojačanja ekspresije gena za T-BET. Vežanje DLL1 ili DLL4 liganda (engl. *delta-like ligand* - DLL) prisutnih na stanici za predočavanje antigena s Notch3 receptorom na T-limfocitu dodatno pojačava ekspresiju oba gena, za IFN- γ i T-BET. Stvoreni transkripcijski čimbenik T-BET dalje pojačava transkripciju gena za IFN- γ kao i ekspresiju β 2 podjedinice receptora za IL-12 (IL-12R β 2), a oba učinka zajedno dovode do stvaranja većih količina IFN- γ , efekorskog citokina Th1-limfocita. T-BET također inhibira stvaranje transkripcijskog čimbenika GATA-3 i tako sprječava diferencijaciju u Th2-fenotip.

Diferencijacija u Th2-fenotip: Početno signaliziranje putem T-staničnog receptora dovodi do niske razine ekspresije gena za IL-4 i GATA-3. U prisutnosti IL-4, signaliziranje putem receptora za IL-4 (IL-4R) posredstvom transkripcijskog čimbenika STAT6 dovodi do pojačanja njihove ekspresije. Vežanje Jagged1 ili Jagged2 liganda prisutnih na stanici za predočavanje antigena s Notch1 ili Notch2 receptorom na T-limfocitu dodatno pojačava ekspresiju oba gena. Stvoreni transkripcijski čimbenik GATA-3 pojačava transkripciju gena za IL-4, IL-5 i IL-13, što dovodi do stvaranja odgovarajućih efekorskih citokina Th2-limfocita. GATA-3 također inhibira transkripciju gena za IL-12R β 2 kao i gena za STAT4 te tako sprječava diferencijaciju u Th1-fenotip.

Citokini (raster): IFN- γ - interferon- γ , IL-12 - interleukin-12, IL-4 - interleukin-4, IL-5 - interleukin-5, IL-13 - interleukin-13. Transkripcijski čimbenici (siva boja): STAT4 - *signal transducer and activator of transcription 4*, STAT1 - *signal transducer and activator of transcription 1*, STAT6 - *signal transducer and activator of transcription 6*, T-BET - *T-box expressed in T cells*, GATA-3 - *GATA binding protein 3*.

Strelice: prozirne urezane - vežanje liganda i receptora, puna crta - pozitivan učinak (aktivacija), istočkana crta - negativan učinak (inhibicija), iscrtkana crta - premještanje (translokacija), prozirne zakrivljene - prepisivanje (transkripcija).

Čini se da početna genska ekspresija do koje dovodi signaliziranje putem T-staničnog receptora, ovisi o jačini signala odnosno koncentraciji peptida (4). Tako pri nižim koncentracijama peptida dolazi do slabe i prolazne aktivacije izvanstaničnim signalom regulirane kinaze (engl. *extracellular-signal-regulated kinase* - Erk) što dovodi do početne ekspresije transkripcijskog čimbenika GATA-3 te pojačane osjetljivosti na IL-2. Oba učinka dovode do endogenog stvaranja IL-4, potrebnog za diferencijaciju u Th2-fenotip. Pri višim koncentracijama peptida aktivacija Erk je jača i dugotrajnija što rezultira početnom ekspresijom transkripcijskog čimbenika T-BET i smanjenom osjetljivošću na IL-2. Budući da IL-2 signalizirajući putem receptora za IL-2 (IL-2R) posredstvom transkripcijskog čimbenika STAT5 dovodi do stvaranja IL-4, smanjena osjetljivost na IL-2 rezultira supresijom stvaranja IL-4. Zajedno ti učinci dovode do endogenog stvaranja IFN- γ , potrebnog za diferencijaciju u Th1-fenotip. Rezultati ovih istraživanja ukazuju na važnost jačine signala koji se putem T-staničnog receptora prenosi u stanicu pri određivanju tipa imunološkog odgovora. Slabiji signal bez istodobne aktivacije *Toll-like* receptora pogoduje nastanku Th2 odgovora i tako stvara predispoziciju za nastanak alergijske upale.

Transkripcijski čimbenik T-BET. T-BET je transkripcijski čimbenik iz skupine *T-box* proteina, specifičan za Th1-limfocite (5). Ovaj transkripcijski čimbenik ima središnju ulogu u razvoju Th1-limfocita, budući da njegova aktivacija usmjerava CD4⁺ naivne T-limfocite u Th1-fenotip (3,5). Svoju ulogu T-BET ostvaruje putem aktivacije Th1-, ali i putem supresije Th2-genetičkog programa. Pojačavanjem transkripcije gena za IFN- γ , T-BET neposredno povećava stvaranje IFN- γ . Pojačavanjem ekspresije β 2 podjedinice receptora za IL-12 (IL-12R β 2) i posljedično samog receptora za IL-12 (IL-12R), T-BET povećava osjetljivost prema IL-12 te tako i posrednim putem dodatno povećava stvaranje IFN- γ . Stvaranje većih količina IFN- γ odraz je aktivacije Th1-genetičkog programa. S druge strane, T-BET inhibira stvaranje transkripcijskog čimbenika GATA-3 i tako suprimira Th2-genetički program.

Osim što usmjerava diferencijaciju naivnih T-limfocita u Th1-fenotip, dokazano je da aktivacija T-BET u Th2-limfocitima također može dovesti do njihovog preusmjeravanja prema Th1-fenotipu (5). Rezultati ovih istraživanja pokazali su da aktivacija transkripcijskog čimbenika T-BET može promijeniti fenotipska obilježja pomoćničkih T-limfocita prema Th1-fenotipu, čak i ako se radi o potpuno diferenciranim Th2-limfocitima.

Transkripcijski čimbenik GATA-3. GATA-3 je transkripcijski čimbenik specifičan za Th2-limfocite te ima središnju ulogu u nastanku Th2 imunološkog odgovora (6). Njegova aktivacija usmjerava CD4⁺ naive T-limfocite u Th2-fenotip (3). Ovu ulogu ostvaruje aktivacijom Th2- i supresijom Th1-genetičkog programa. Pojačavanjem transkripcije gena tzv. Th2-lokusa dovodi do stvaranja efektorskih citokina Th2-limfocita - IL-4, IL-5 i IL-13. Inhibicijom transkripcije gena za IL-12Rβ2 te gena za transkripcijski čimbenik STAT4 smanjuje osjetljivost na IL-12, a time posredno i stvaranje IFN-γ - efekorskog citokina Th1-limfocita. GATA-3 je nužan za stvaranje Th2 efektorskih citokina tijekom diferencijacije, ali i u već diferenciranim limfocitima (6). Pri stvaranju IL-4, GATA-3 surađuje s transkripcijskim čimbenikom STAT5 koji je aktiviran putem IL-2R. Zbog sinergističkog učinka se u diferenciranim Th2-limfocitima IL-4 može stvarati i bez prisutnosti GATA-3. Suprotno tome, za stvaranje IL-5 i IL-13 nužna je prisutnost GATA-3 čak i u potpuno diferenciranim Th2-limfocitima.

Ekspresija GATA-3 nakon podražaja perifernih CD4⁺CD45RO⁺ memorijskih Th2-limfocita alergenom razlikuje se u osoba s alergijskom bolešću i u zdravih osoba (7). U osoba preosjetljivih na grinje kućne prašine zabilježen je značajan porast, a u zdravih osoba značajan pad ekspresije GATA-3 nakon podražaja alergenom. Takav je rezultat u skladu s predominacijom Th2 imunološkog odgovora u osoba s atopijom odnosno Th1 imunološkog odgovora u zdravih osoba.

Regulatorni T-limfociti

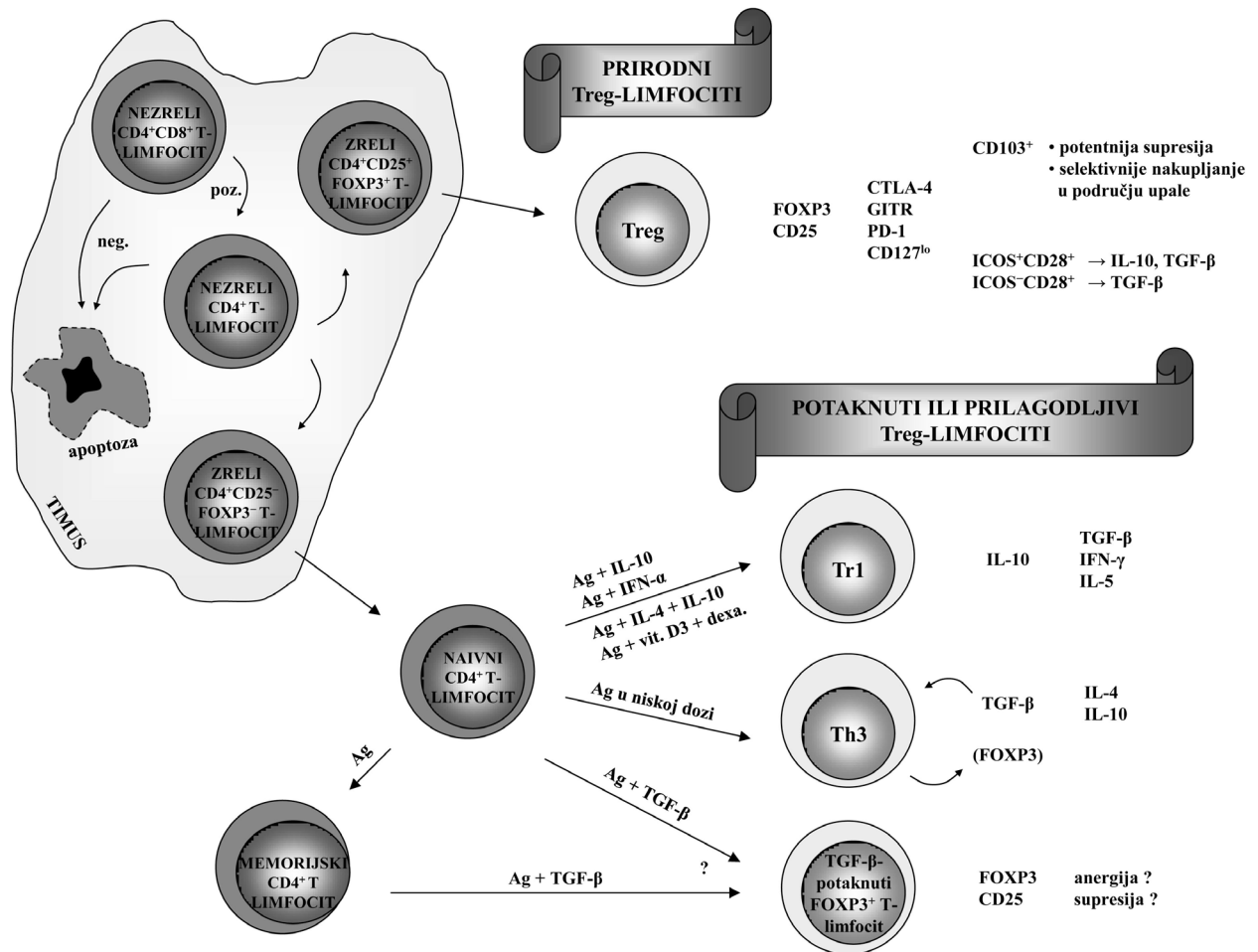
Unatrag nekoliko godina prepoznata je važnost regulatornih T-limfocita u bolestima imunološkog sustava te se njihova uloga i mehanizmi djelovanja u autoimunim, tumorskim, kroničnim upalnim i drugim bolestima intenzivno istražuju (8, 9). Posebno je značajna uloga tih stanica u alergijskim bolestima (10-12), ali i u imunološkom odgovoru zdravih osoba na bezazlene alergene iz okoliša (13). Nove spoznaje na tom području znatno su poboljšale razumijevanje mehanizama nastanka i patofizioloških zbivanja tijekom alergijskih bolesti. Sve bolje upoznavanje Treg-limfocita otvara i nove mogućnosti u liječenju. U tijeku su istraživanja različitih terapijskih protokola kojima se bilo *in vivo* ili *in vitro* nastoji aktivirati i umnožiti određene subpopulacije Treg-limfocita te njihovim djelovanjem preusmjeriti poremećeno imunološko zbivanje (14-16).

Regulatorne T-limfocite karakteriziraju anergija i supresivna aktivnost. Anergija podrazumijeva nereaktivnost prema stimulaciji antigenom, a supresivna aktivnost zaustavljanje aktivacije i funkcije različitih efektorskih stanica (11). Regulatorni T-limfociti svoje

učinke ostvaruju u direktnom kontaktu s drugim stanicama i/ili otpuštanjem regulatornih citokina - IL-10 i TGF-β (17). Među najvažnije učinke Treg-limfocita u alergijskim bolestima pripadaju supresija upalnih te poticanje ne-upalnih (koje stvaraju IL-10) dendritičnih stanica, supresija efektorskih Th1-, Th2- i Th17-limfocita, supresija stvaranja sIgE-protutijela te poticanje stvaranja sIgG₄- i sIgA-protutijela u B-limfocitima, supresija mastocita, bazofila i eozinofila, sprječavanje migracije efektorskih T-limfocita u tkiva, a u kontaktu sa stanicama pojedinih tkiva imaju i utjecaj na proces remodeliranja (2, 18).

Pri uspostavljanju kontroliranog imunološkog odgovora u organizmu sudjeluje nekoliko različitih subpopulacija regulatornih T-limfocita (sl. 2).

Razvojno i funkcionalno određenu subpopulaciju regulatornih T-limfocita predstavljaju CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ T-limfociti ili prirodni Treg-limfociti (engl. *natural Treg cells*) (17, 19, 20). Oni čine 5-10% perifernih CD4⁺ T-limfocita. Razvijaju se u timusu kao limfociti predodređeni za obavljanje supresivnih funkcija pa su važni za održavanje tolerancije vlastitog te za održavanje periferne homeostaze unutar imunološkog sustava. Karakterizira ih konstitutivna ekspresija α lanca receptora za IL-2 (CD25) i transkripcijskog čimbenika FOXP3 (engl. *forkhead box protein 3*). Ovi limfociti ekspimiraju i nekoliko površinskih molekula koje se u određenim uvjetima mogu naći i na drugim, ne-regulatornim T-limfocitima. Tako Treg-limfociti normalno ekspimiraju s citotoksičnim T-limfocitima povezan protein 4 (engl. *cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4* - CTLA-4), glukokortikoidom potaknut TNF receptor (engl. *glucocorticoid-induced TNF receptor* - GITR) i receptor programirane stanične smrti (engl. *programmed death-1* - PD-1), ali se te molekule mogu naći i na drugim podvrstama T-limfocita za vrijeme njihove aktivacije (19,20). Osim toga, Treg-limfociti normalno pokazuju nisku ekspresiju receptora za IL-7 (CD127), dok druge podvrste T-limfocita također mogu smanjiti ekspresiju tog receptora prilikom aktivacije (21). Stoga se ni ekspresija CTLA-4, GITR i PD-1 kao niti CD127^{lo}-fenotip ne mogu smatrati specifičnim za Treg-limfocite. Na temelju ekspresije pojedinih molekula mogu se razlikovati i podvrste prirodnih Treg-limfocita. Tako subpopulacija koja ekspimirira integrin α_Eβ₇ (CD103) pokazuje potentniju supresivnu aktivnost *in vitro* te selektivnije nakupljanje u upalnim područjima *in vivo*, za razliku od subpopulacije koja ne ekspimirira CD103 (22). Limfociti koji ekspimiraju inducibilni kostimulator (engl. *inducible co-stimulator* - ICOS) ovisni su o kostimulaciji putem tog receptora, a za svoj supresivni učinak koriste IL-10 i TGF-β, dok su ICOS⁻ limfociti ovisni o kostimulaciji putem receptora CD28, a supresiju ostvaruju uglavnom putem TGF-β (23).



Sl. 2. Nastanak i karakteristike različitih subpopulacija CD4⁺ regulatornih T-limfocita. Prirodni Treg-limfociti nastaju iz CD4⁺ T-limfocita čiji su prekursori u timusu preživjeli procese pozitivne (poz.) i negativne (neg.) selekcije te počeli ekspimirati transkripcijski čimbenik FOXP3 i molekulu CD25. Osim ovih glavnih obilježja, Treg-limfocite karakterizira i konstitutivna ekspresija površinskih molekula CTLA-4, GITR i PD-1 kao i niska razina ekspresije molekule CD127 (CD127^{lo}). Subpopulacije ovih stanica koje ekspimiraju molekulu CD103 (CD103⁺) pokazuju potentniju supresiju i selektivnije nakupljanje u upalnim područjima. Subpopulacije koje ekspimiraju molekulu ICOS (ICOS⁺CD28⁺) za supresivni učinak koriste IL-10 i TGF-β, a one koje je ne ekspimiraju (ICOS⁻CD28⁺) supresiju ostvaruju putem TGF-β.

Potaknute ili prilagodljive Treg-limfocite čini heterogena skupina stanica u koje spadaju Tr1-, Th3- i citokinom TGF-β potaknuti FOXP3⁺ T-limfociti. Nastaju na periferiji iz prekursora koji tijekom razvoja u timusu nisu počeli ekspimirati FOXP3 i CD25 već su recirkulacijom kroz periferna limfna tkiva dobili obilježja naivnih CD4⁺ T-limfocita. Tr1-limfociti nastaju pri izlaganju naivnih T-limfocita antigenu (Ag), u prisustvu IL-10, IFN-α, kombinacije IL-4 i IL-10 ili kombinacije vitamina D3 (vit. D3) i deksametazona (dexa). Karakterizira ih stvaranje velike količine IL-10 te male količine TGF-β, IFN-γ i IL-5. Ne ekspimiraju FOXP3. Th3-limfociti nastaju pri izlaganju naivnih T-limfocita niskim dozama antigena, a karakterizira ih stvaranje velike količine TGF-β te male količine IL-4 i IL-10. Autokrinim djelovanjem TGF-β te stanice mogu početi ekspimirati FOXP3 i time se barem djelomično preklapati s populacijom TGF-β-potaknutih FOXP3⁺ T-limfocita. Citokinom TGF-β potaknuti FOXP3⁺ T-limfociti nastaju pri izlaganju naivnih i/ili memorijskih (prethodno izloženih antigenu) T-limfocita antigenu u prisustvu TGF-β. Posljedično oni počinju ekspimirati FOXP3 i CD25. Anergija i supresivna aktivnost tih stanica u ljudi još uvijek nije jednoznačno potvrđena.

Transkripcijski čimbenik: FOXP3 - *forkhead box protein 3*. Površinske molekule: CTLA-4 - *cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4*, GITR - *glucocorticoid-induced TNF (tumor necrosis factor) receptor*, PD-1 - *programmed death-1*, ICOS - *inducible co-stimulator*. Citokini: IL-10 - *interleukin-10*, TGF-β - *transforming growth factor β*, IFN-α - *interferon-α*, IL-4 - *interleukin-4*, IFN-γ - *interferon-γ*, IL-5 - *interleukin-5*.

Drugu skupinu regulatornih T-limfocita čini heterogena populacija nazvana potaknuti ili prilagodljivi Treg-limfociti (engl. *induced or adaptive Treg cells*) (17,19,20). Oni nastaju na periferiji iz CD4⁺CD25⁻FOXP3⁻ T-limfocita nakon podražaja antigenom. Međutim, iako su sami specifični za antigen koji ih je potaknuo, ti limfociti mogu suprimirati i ciljne stanice koje ne dijele tu specifičnost (17). U tu skupinu spadaju Tr1-limfociti koji stvaraju IL-10 (engl. *IL-10-producing T regulatory 1 cells*), Th3-limfociti koji ekspimiraju TGF-β (engl. *TGF-β-expressing Th3 cells*) te citokinom TGF-β potaknuti FOXP3⁺ T-limfociti (engl. *TGF-β-induced FOXP3⁺ T cells*).

Tr1-limfociti *in vitro* nastaju pri izlaganju naivnih CD4⁺ limfocita antigenu u prisustvu IL-10, IFN-α, kombinacije IL-4 i IL-10 ili kombinacije vitamina D3 i deksametazona (20). Tijekom različitih vrsta infekcija (bakterijske, virusne, gljivične, parazitarne), kao i pri imunološkom odgovoru na različite alergene iz okoliša, *in vivo* se mogu naći Tr1-limfociti specifični za patogen odnosno alergen (19,13). Stoga se smatra da im je biološka uloga kontrola upalnog odgovora i smanjenje oštećenja okolnog tkiva pri tom odgovoru. Kao efektorske citokine, ovi limfociti stvaraju velike količine IL-10 te male količine TGF-β, IFN-γ i IL-5 (19). Ne ekspimiraju transkripcijski čimbenik FOXP3 (24). Supresivna aktivnost tih limfocita ostvaruje se uglavnom putem IL-10, a po učinkovitosti odgovara onoj koju pokazuju prirodni Treg-limfociti (19).

Th3-limfociti prvi su puta izolirani u pokusima oralne tolerancije pri primjeni niskih doza antigena (19). To su za antigen specifični CD4⁺ T-limfociti koji kao efektorske citokine stvaraju velike količine TGF-β te manje količine IL-4 i IL-10 (20). Budući da TGF-β može potaknuti stvaranje transkripcijskog čimbenika FOXP3, glavni je mehanizam djelovanja Th3-limfocita poticanje stvaranja FOXP3⁺ T-limfocita na periferiji, iako Th3-limfociti i sami pokazuju supresivnu aktivnost (25). Zbog mogućeg autokrinog djelovanja TGF-β, smatra se da se barem dio te stanične populacije preklapa s populacijom TGF-β-potaknutih FOXP3⁺ T-limfocita (17).

Citokinom TGF-β potaknuti FOXP3⁺ T-limfociti nastaju iz CD4⁺CD25⁻FOXP3⁻ T-limfocita koji su pod utjecajem TGF-β počeli ekspimirati transkripcijski čimbenik FOXP3. U ranijim radovima nije razjašnjeno jesu li ishodne stanice naivne ili mirujuće memorijske stanice, dok su rezultati novijih istraživanja proturječni. Istraživanje na mišjem modelu pokazalo je da se ne radi o naivnim CD45RB^{high} T-limfocitima, već o CD45RB^{low} T-limfocitima koji su prethodno bili u kontaktu s antigenom (26). U istraživanju na ljudskim stanicama samo su naivni CD45RA⁺ T-limfociti uspješno započeli ekspimirati FOXP3 te poprimili re-

gulatorni fenotip, dok je ekspresija FOXP3 u memorijskim CD45RO⁺ T-limfocitima bila slabija i tranzitorna, odnosno nedovoljna za promjenu fenotipa (27). Za nastanak TGF-β-potaknutih FOXP3⁺ T-limfocita potrebno je istodobno signaliziranje putem TGF-β receptora i T-staničnog receptora, što dovodi do ekspresije FOXP3, koja potom dovodi do ekspresije CD25 (28). Tako nastale stanice su CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺, odnosno dobivaju fenotipska obilježja prirodnih Treg-limfocita. U mišjem modelu i funkcionalno odgovaraju prirodnim Treg-limfocitima jer imaju sposobnost supresije efektorskih Th1- i Th2-limfocita *in vitro* kao i alergonom potaknutog upalnog odgovora *in vivo* (28). Međutim, uočeno je da ljudski TGF-β-potaknuti FOXP3⁺ T-limfociti ne moraju nužno biti anergični i supresivni, već umjesto toga mogu imati efektorske uloge (29). Za sada je otvoreno pitanje u kojoj mjeri ovako nastale stanice u ljudi doprinose ukupnoj populaciji FOXP3⁺ T-limfocita s regulatornom funkcijom te o čemu ovisi hoće li njihova uloga konačno biti regulatorna ili efektorska.

Transkripcijski čimbenik FOXP3. FOXP3 je transkripcijski čimbenik iz skupine proteina zbog karakteristične građe nazvanih, glava viljuške/krilata uzvojnica (engl. *forkhead/winged-helix*). Specifičan je za prirodne Treg-limfocite te ima ulogu glavnog regulatora njihovog razvoja i funkcije (30,31). Tu ulogu ostvaruje interakcijama s različitim genima djelujući kao aktivator ili represor njihove transkripcije. Na taj način FOXP3 posredno ili neposredno kontrolira nekoliko stotina gena uključujući transkripcijske čimbenike, citokine, molekule stanične površine, molekule za prijenos signala u stanicu, enzime staničnog metabolizma te mikroRNA (17). Vežući se za transkripcijske komplekse koji u njegovoj odsutnosti dovode do diferencijacije T-limfocita u efektorske Th1-, Th2- ili Th17-limfocite, FOXP3 preusmjerava njihov razvoj u Treg-limfocite (17,32). Posljedično dolazi do supresije stvaranja efektorskih citokina IFN-γ, IL-4, odnosno IL-17 te do ekspresije CD25, CTLA-4, GITR i drugih molekula karakterističnih za Treg-limfocite. FOXP3 također suprimira stvaranje IL-2, citokina potrebnog za proliferaciju T-limfocita. Budući da više ne mogu stvarati vlastiti IL-2, a ekspimiraju visokoafinitetni receptor za taj citokin (molekula CD25 je njegov α lanac), Treg-limfociti postaju ovisni o egzogenom IL-2. Tako nakon kontakta s antigenom zbog odsutnosti IL-2 ne dolazi do proliferacije Treg-limfocita, čime se objašnjava njihova anergija. Suprotno tome, u kontaktu s aktiviranim efektorskim T-limfocitima koji stvaraju IL-2 dolazi do proliferacije i ekspanzije kлона Treg-limfocita te njihove supresivne aktivnosti (17).

Budući da ekspresija CD25 u različitim uvjetima može znatno varirati, FOXP3 se smatra osjetljivijim biljekom za prepoznavanje Treg-limfocita (33). Međutim, kako

je već spomenuto, ovaj transkripcijski čimbenik u ljudi mogu eksprimirati različite populacije T-limfocita od kojih neki nemaju regulatornu funkciju. Također je dokazano da je prolazna ekspresija FOXP3 normalna posljedica aktivacije CD4⁺ T-limfocita te da svi efektorski T-limfociti za vrijeme diobe prolazno ekspimiraju FOXP3, ali je razina ekspresije u oba slučaja niža od one koju pokazuju prirodni Treg-limfociti (34,35). Za supresivnu aktivnost potrebna je visoka razina ekspresije FOXP3 (36), a budući da u većine spomenutih stanica njegova ekspresija konačno prestaje, one ne postaju Treg-limfociti.

U jednom novijem istraživanju (37), ljudski CD4⁺ T-limfociti koji ekspimiraju FOXP3 podijeljeni su u tri podskupine s različitim fenotipskim i funkcionalnim karakteristikama. Dvije podskupine imaju supresivnu aktivnost: aktivirani Treg-limfociti (engl. *activated Treg cells - aTreg*) fenotipa FOXP3^{hi}CD45RA⁻, koji ekspimiraju visoke razine FOXP3, a ne pokazuju ekspresiju biljega naivnih T-limfocita CD45RA i mirujućih Treg-limfociti (engl. *resting Treg cells - rTreg*) fenotipa FOXP3^{lo}CD45RA⁺, u kojih je razina ekspresije FOXP3 niska, a uz njega ekspimiraju i CD45RA. Prvi su potpuno diferencirani Treg-limfociti koji obavljaju potentnu supresivnu aktivnost te potom brzo umiru putem apoptoze. Drugi su naivni T-limfociti koji nakon kontakta s antigenom procesom proliferacije i diferencijacije prelaze u aktivirane Treg-limfocite. Stalnim podraživanjem imunološkog sustava antigenima iz okoliša u organizmu se opetovano iz rTreg-limfocita stvaraju aTreg-limfociti, koji nakon obavljanja svoje regulatorne uloge propadaju. Na taj način imunološki sustav uspijeva održati homeostazu i odoljeti okolišnim antigenima. Treća podskupina ima karakteristike efektorskih stanica: ne-regulatorni T-limfociti (engl. *non-Treg cells*) fenotipa FOXP3^{lo}CD45RA⁻, s niskom razinom ekspresije FOXP3, a bez ekspresije CD45RA. Ove stanice imaju sposobnost stvaranja citokina IL-2, IFN- γ te IL-17, a najvjerojatnije odgovaraju efektorskim stanicama koje zbog aktivacije prolazno ekspimiraju FOXP3.

Iz tih je istraživanja jasno da se zbog zastupljenosti u različitim limfocitnim populacijama FOXP3 u ljudi ne može smatrati isključivo biljekom Treg-limfocita.

MEHANIZMI NASTANKA ALERGIJSKE BOLESTI

U razvoju alergijske bolesti početno zbivanje predstavlja stvaranje velikog broja za alergen specifičnih Th2-limfocita (20). Kako je ranije objašnjeno, oni nastaju diferencijacijom iz naivnih CD4⁺ T-limfocita pod utjecajem IL-4, uz prethodnu aktivaciju putem stanica za predočavanje antigena. Istraživanje imunološkog od-

govora na alergen u zdravih osoba te osoba s alergijskom bolešću pokazalo je da se i u jednih i u drugih može naći kombinacija triju fenotipova za alergen specifičnih T-limfocita - Th1, Th2 i Tr1 (38). Značajna je međutim razlika u proporciji njihove pojavnosti s predominacijom Tr1-fenotipa u zdravih osoba odnosno Th2-fenotipa u osoba s alergijskom bolešću. Osim Tr1, u zdravih osoba i u osoba s alergijskom bolešću prisutni su i CD4⁺CD25⁺ regulatorni T-limfociti koji su sposobni suprimirati Th1 i Th2 imunološki odgovor (39). Međutim, supresivna sposobnost CD4⁺CD25⁺ regulatornih T-limfocita osoba s alergijskom bolešću značajno je smanjena u odnosu na supresivnu sposobnost istih stanica zdravih osoba (40). U tom je istraživanju smanjenje bilo posebno izraženo u bolesnika s polinozom tijekom sezone polinacije, dok je u odsutnosti podražaja alergenom izvan sezone smanjenje supresivne sposobnosti još uvijek prisutno, ali u znatno manjoj mjeri. Naknadno je razjašnjeno da na supresivnu aktivnost CD4⁺CD25⁺ T-limfocita, osim atopijskog statusa, utječu vrsta i koncentracija alergena (41). Tako je u bolesnika preosjetljivih na pelud trava, supresivna funkcija tih stanica pri *in vitro* izlaganju nižim koncentracijama alergena uredna, a pri višim zakazuje. Takav rezultat odgovara njenom smanjenju tijekom sezone polinacije u prethodnom istraživanju. Dakle, u osoba s alergijskom bolešću ne dolazi do zadovoljavajuće aktivacije supresivne funkcije regulatornih T-limfocita, što u određenim uvjetima može dovesti do pojačane proliferacije i aktivacije Th2-limfocita (42). Rezultati tih istraživanja ukazali su na važnost ravnoteže između efektorskih Th2-limfocita i regulatornih T-limfocita te na činjenicu da upravo njihov odnos određuje hoće li se razviti normalan ili alergijski imunološki odgovor.

Nekoliko čimbenika smatra se važnima za nastanak predominacije Th2-fenotipa. Jedan od njih je jačina signaliziranja putem T-staničnog receptora, pri čemu slabiji signal bez istodobne aktivacije *Toll-like* receptora (karakterističan za niže koncentracije peptida kakve nastaju pri predočavanju alergena) pogoduje nastanku Th2 odgovora (4). Transkripcijski čimbenik GATA-3 tada aktivacijom Th2- i supresijom Th1-genetičkog programa usmjerava naivne T-limfocite u Th2-fenotip (3,6). Osim toga, GATA-3 može direktnim vezanjem na FOXP3 promotor spriječiti diferencijaciju naivnih T-limfocita u potencijalno supresivne citokinom TGF- β potaknute FOXP3⁺ T-limfocite (27), što podržava predominaciju Th2-limfocita. Aktivacija upalnih dendritičnih stanica koje posreduju daljnje stvaranje efektorskih Th2-limfocita (za razliku od neupalnih, tolerogenih, dendritičnih stanica koje u zdravih osoba putem IL-10 posreduju stvaranje regulatornih Tr1-limfocita) (43-49), kao i pojačana apoptoza Th1-limfocita (50), dodatni su čimbenici u održavanju Th2 predominacije.

Daljnja zbivanja tijekom razvoja alergijske bolesti posljedica su djelovanja efektorskih citokina Th2-limfocita, prvenstveno IL-4, IL-5 i IL-13 te niza upalnih medijatora oslobođenih iz mastocita i drugih upalnih stanica. Uključuju stvaranje specifičnih IgE-protutijela, novačenje upalnih stanica, nastanak eozinofilije, pojačanu kontraktilnost glatkih mišića i pojačano stvaranje sluzi te remodeliranje (20).

B-limfociti imaju sposobnost alergena koji su prepoznali putem B-staničnog receptora (engl. *B-cell receptor* - BCR) povući u unutrašnjost stanice, razgraditi ga na peptide te u obliku peptid:MHCII kompleksa vratiti na površinu stanice. Kada Th2-limfocit prepozna tako izložene peptide dolazi do interakcija tih dviju stanica. Pritom je osim veze peptid:MHCII kompleks-TCR ključna i veza CD40-CD40L (CD40 je receptor na staničnoj površini B-limfocita, a CD40L njegov ligand na T-limfocitu), kao i otpuštanje efektorskih citokina iz Th2-limfocita. Nastalim interakcijama Th2-limfocit potiče B-limfocit na izotipsko prekapčanje, proliferaciju i diferencijaciju u zrele plazma stanice, a konačni rezultat je stvaranje IgE-protutijela specifičnih za alergen koji je reakciju pokrenuo (51). Stvorena IgE-protutijela vežu se na visokoafinitetne receptore mastocita i bazofila. Premošćavanje protutijela vezanih na staničnu površinu alergenom dovodi do aktivacije tih stanica te one počinju ekspimirati CD40L i otpuštati IL-4. Na taj način mastociti i bazofili također mogu poticati izotipsko prekapčanje i stvaranje specifičnih IgE-protutijela u B-limfocitima, što dovodi do stvaranja sve većih količina tih protutijela pri svakom ponovnom kontaktu s alergenom (52).

Mastociti su kao stanice urođene imunosti strateški smješteni u koži i sluznicama, kako bi mogli brzo reagirati na podražaje iz okoliša (53). Zbog takvog položaja te stanice imaju i središnju ulogu u nastanku alergijske upale. Ulaskom u organizam putem sluznice dišnog ili probavnog sustava te nešto rjeđe putem kože, alergen dolazi u kontakt sa specifičnim IgE-protutijelima oboružanim mastocitima te ih aktivira. Oslobođanjem upalnih medijatora iz mastocita dolazi do novačenja i aktivacije drugih upalnih stanica, poput eozinofila, bazofila i Th2-limfocita, koje i same mogu otpuštati različite upalne medijatore i tako pojačavati i podržavati nastalu upalnu reakciju. Na taj način mastociti su odgovorni za naseljavanje upalnih stanica u sluznici pojedinih organa što pri svakom izlaganju alergenu rezultira pojavom lokaliziranih simptoma vezanih upravo uz dotični organ.

Glavni etiološki čimbenik u nastanku eozinofilije je Th2 efektorski citokin IL-5, koji potiče proliferaciju, diferencijaciju i sazrijevanje prekursora eozinofila u koštanoj srži te posreduje novačenje i aktivaciju eozinofila na mjestu upale (54). Eozinofili su granu-

lociti uključeni u patogenezu brojnih upalnih stanja uključujući infestaciju parazitskim helmintima, bakterijske i virusne infekcije, ozljede tkiva, kao i alergijske bolesti. Sadrže velik broj prethodno sintetiziranih citokina, kemokina i lipidnih medijatora. Nakon što bivaju privučeni u područje upale otpuštanjem tih medijatora mogu modulirati njezin tijek. Također mogu djelovati kao stanice za predočavanje antigena i tako u direktnom kontaktu aktivirati Th2-limfocite. Prepoznatljiviji su po citoplazmatskim granulama koje se karakteristično boje eozinom, a sadrže četiri bazična proteina: glavni bazični protein (engl. *major basic protein* - MBP), eozinofilni kationski protein (engl. *eosinophil cationic protein* - ECP), iz eozinofila dobiven neurotoksin (engl. *eosinophil-derived neurotoxin* - EDN) te eozinofilnu peroksidazu (engl. *eosinophil peroxidase* - EPO). Otpuštanjem sadržaja citoplazmatskih granula eozinofili dovode do oštećenja okolnog tkiva u području alergijske upale.

Tkivna eozinofilija posebno je značajna u patofiziologiji alergijske astme koju karakteriziraju kronična upalna infiltracija donjih dišnih putova, bronhalna hiperreaktivnost, pojačana kontraktilnost glatkog mišića te pojačano stvaranje sluzi i remodeliranje. Zbog kronične infiltracije velikim brojem eozinofila dolazi do neposrednog (bazični proteini iz citoplazmatskih granula) i posrednog (reaktivni radikali kisika nastali djelovanjem EPO) oštećenja sluznice i živčanih završetaka bronha. Bronhalna hiperreaktivnost vjerojatno je posljedica djelovanja Th2 efektorskih citokina, neurogenih mehanizama, kao i promjena glatke muskulature bronha. Pojačana kontraktilnost glatkog mišića te pojačano stvaranje sluzi pripisuje se djelovanju lipidnih medijatora. Proces remodeliranja nastaje kao reparatorni odgovor na ponavljana oštećenja respiratorne sluznice. Sastoji se u povećanju mase glatkog mišića bronha, odlaganju kolagena i drugih proteina međustanične tvari te stvaranju novih krvnih žila, što konačno dovodi do zadebljanja stijenke bronha. Budući da stvaraju nekoliko čimbenika rasta i fibrogenih čimbenika, uključujući TGF- α i TGF- β , čimbenik rasta fibroblasta FGF-2 (engl. *fibroblast growth factor* - FGF), čimbenik rasta endotela krvnih žila (engl. *vascular endothelial growth factor* - VEGF), matriksmetaloproteinazu MMP-9, IL-1 β , IL-13 te IL-17, smatra se da eozinofili imaju značajnu ulogu u procesu remodeliranja (54).

MEHANIZMI DJELOVANJA SPECIFIČNE IMUNOTERAPIJE

Specifična imunoterapija (SIT) alergenskim ekstraktima učinkovita je metoda liječenja alergijskih bolesti u čijoj su podlozi alergijske reakcije ovisne o IgE-protutijelima (I. tip preosjetljivosti). Osnovni mehanizam dje-

lovanja SIT-e jest stvaranje periferne tolerancije alergena odnosno usmjeravanje perifernih T-limfocita da na podražaj alergenu ne reagiraju upalnim alergijskim odgovorom (2,55-58). Pritom je ključno poticanje stvaranja regulatornih T-limfocita koji svojim supresivnim djelovanjem zaustavljaju proliferaciju stanica i stvaranje citokina na više razina razvoja upalne kaskade.

Proces stvaranja regulatornih T-limfocita tijekom SIT-e započinje tako što rastuće doze alergena potiču nastanak za alergen specifičnih regulatornih limfocita sličnih Tr1-limfocitima (engl. *Tr1-like cells*). Ove stanice stvaraju velike količine IL-10, kao glavnog efekorskog citokina putem kojeg ostvaruju svoj supresivni učinak (59, 60). Iako stvaraju IL-10 kao Tr1-limfociti, većina tih stanica je fenotipa $CD4^+CD25^+$ (61, 62), čime se razlikuju od $CD4^+CD25^-$ Tr1-limfocita. Stoga nije sasvim jasno jesu li stanice koje nastaju tijekom SIT-e citokinom TGF- β potaknuti FOXP3 $^+$ T-limfociti ili aktivirani prirodni Treg-limfociti (što je manje vjerojatno). Ako se radi o citokinom TGF- β potaknutim FOXP3 $^+$ T-limfocitima, oni bi mogli nastati iz Tr1-limfocita autokrinim djelovanjem tog citokina (Tr1-limfociti osim IL-10 stvaraju i male količine TGF- β), odnosno iz naivnih ili memorijskih $CD4^+$ T-limfocita njegovim parakrinim djelovanjem. U prilog tome govori istraživanje kojim su u nosnoj sluznici bolesnika s polinozom liječenih specifičnom imunoterapijom osim $CD3^+FOXP3^-$ T-limfocita koji stvaraju IL-10 (Tr1-limfociti) nađeni i $CD3^+FOXP3^+$ T-limfociti koji stvaraju IL-10 (prilagodljivi Treg-limfociti) (63). Nađen je i veći broj $CD25^+FOXP3^+$ T-limfocita u usporedbi s bolesnicima koji imaju polinozu a nisu primali SIT-u te sa zdravim dobrovoljcima. Dodatnim povećanja

njem broja tih stanica u nosnoj sluznici tijekom sezone polinacije, objašnjava se postignuta supresija alergijskog upalnog odgovora u bolesnika liječenih specifičnom imunoterapijom.

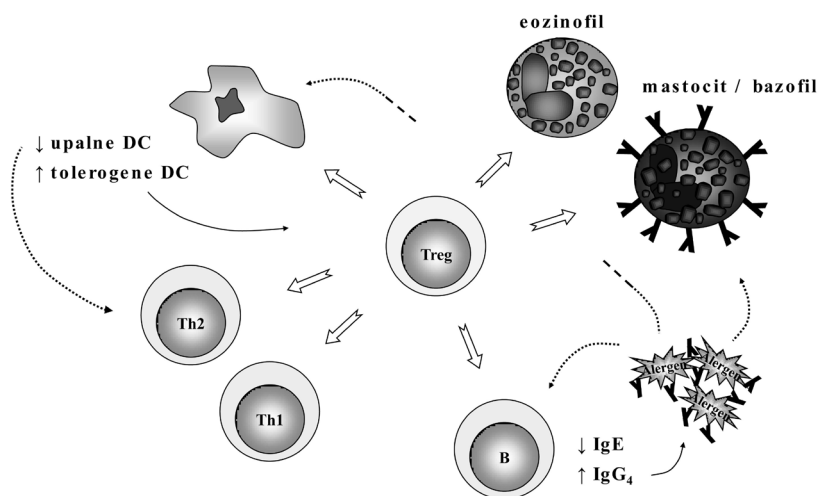
Čine li prirodni Treg-limfociti dio populacije $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ T-limfocita aktiviranih specifičnom imunoterapijom, nije sasvim razjašnjeno. Poznato je da prirodni Treg-limfociti sazrijevajući u timusu eksprimiraju TCR s većim afinitetom vezanja za vlastite tkivne antigene te upravo u kontaktu s tim antigenima postaju funkcionalno zreli regulatorni limfociti, važni pri održavanju tolerancije vlastitog (17). Također je poznato da su ovisni o egzogenom IL-2 pa u kontaktu s aktiviranim efekorskim T-limfocitima koji ga stvaraju može doći do proliferacije, ekspanzije i supresivne aktivnosti Treg-limfocita (17). Ovaj ili sličan mehanizam mogao bi objasniti umnažanje Treg-limfocita tijekom SIT-e. Suprotno tome, istraživanje kojim je uspoređivan *in vitro* odgovor Th2-limfocita na podražaj alergenu u osoba s alergijom i zdravih osoba, pokazalo je da se dobivena razlika ne može pripisati Treg-limfocitima (64). Tako se za sada ipak čini da regulatorne stanice odgovorne za učinke SIT-e čini mješovita populacija Tr1-limfocita i njima sličnih (engl. *Tr1-like*) citokinom TGF- β potaknutih FOXP3 $^+$ T-limfocita koji stvaraju IL-10.

Stvoreni regulatorni T-limfociti usmjeravaju daljnja zbivanja tijekom SIT-e djelujući supresivno na različite stanice uključene u alergijski upalni odgovor - stanice za predočavanje antigena, Th-limfocite, B-limfocite, efektorske stanice rane i kasne faze alergijske reakcije, kao i stanice pojedinih tkiva u kojima se reakcija događa (sl. 3).

Sl. 3. Uloge regulatornih T-limfocita potaknutih specifičnom imunoterapijom.

Regulatorni T-limfociti (Treg) stvoreni tijekom specifične imunoterapije mijenjaju alergijski upalni odgovor na nekoliko razina: 1. supresijom upalnih i poticanjem nastanka tolerogenih dendritičnih stanica (DC) dovode do smanjenog stvaranja efekorskih Th2-limfocita i povećanog stvaranja novih Treg; 2. suprimiraju efektorske Th1-, Th2- i Th17- (nije prikazano) limfocite; 3. dovode do izotipskog prekapčanja u B-limfocitima te posljedično smanjenog stvaranja specifičnih IgE- i povećanog stvaranja specifičnih IgG $_4$ -protutijela (blokirajuća protutijela koja sprječavaju vezanje alergena za mastocite / bazofile, B-limfocite i DC te posljedično procese degranulacije, stvaranja IgE-protutijela i olakšanog predočavanja alergena); 4. suprimiraju efektorske stanice - mastocite, bazofile i eozinofile.

Strelice: prozirne urezane - zahvatna mjesta djelovanja Treg, puna crta - pozitivan učinak (aktivacija), istočkana crta - negativan učinak (inhibicija).



Počevši od razine stanica za predočavanje antigena, regulatorni T-limfociti suprimiraju upalne dendritične stanice odgovorne za stvaranje efektorskih Th2-limfocita, a potiču ne-upalne (tolerogene) dendritične stanice koje putem IL-10 posreduju daljnje stvaranje novih regulatornih Tr1-limfocita (2). Szazrijevanjem u prisutnosti IL-10 dendritične stanice poprimaju nepotpuno diferencirani oblik koji se očituje smanjenom ekspresijom MHC molekula klase II kao i određenih kostimulatornih i adhezijskih molekula te tako dobivaju tolerogena svojstva (65). Ove stanice imaju sposobnost suprimirati limfocite Th1- kao i Th2-fenotipa (44). Za nastanak regulatornih limfocita koji su sposobni dalje suprimirati Th2 imunološki odgovor u osoba s alergijskom bolešću potrebna je istodobna prisutnost tolerogenih dendritičnih stanica i TGF- β (66). Upravo regulatorni T-limfociti koji nastaju pri SIT-i istodobno stvaraju IL-10 i TGF- β pa mogu osigurati mikrookoliš pogodan za daljnje usmjeravanje imunološkog odgovora prema stvaranju novih regulatornih umjesto efektorskih Th2-limfocita.

Iako je brojnim radovima pokazano da SIT dovodi do preusmjeravanja iz dominacije Th2- u također pro-upalni Th1-limfocitni fenotip, konačni učinak terapije ipak nije tkivna upalna reakcija već tolerancija alergena. Razlog tome je što regulatorni T-limfociti osim na Th2 imaju supresivni učinak i na druge podvrste pomoćničkih T-limfocita, Th1 i Th17. Zbog značajne podudarnosti s težinom simptoma učinak na Th2 odgovor smatra se važnijim za kliničku učinkovitost SIT-e (67). Mehanizmi kojima regulatorni T-limfociti tijekom SIT-e suprimiraju Th2 odgovor su anergija Th2-limfocita, ali i njihova pojačana apoptoza (68).

Smanjenje omjera sIgE/sIgG₄ tijekom SIT-e posljedica je stvorene dominacije regulatornih T-limfocita. Putem IL-10 ti limfociti neposredno utječu na izotipsko prekapčanje u B-limfocitima što dovodi do smanjenja stvaranja IgE-protutijela te povećanjem stvaranja IgG₄-protutijela (69). Međutim, do značajnog smanjenja omjera sIgE/sIgG₄ dolazi tek nekoliko mjeseci nakon početka SIT-e, iako regulatorni T-limfociti nastaju unutar nekoliko dana. Ta se vremenska razlika ne može objasniti vremenom poluživota protutijela, koje je za IgE znatno kraće (2,5 dana) nego za IgG₄ (23 dana). Smatra se da je za razliku odgovorno postojanje dugo živućih plazma stanica u koštanoj srži.

Stvorena IgG₄-protutijela imaju posebne strukturne i funkcionalne karakteristike. Građena su od dvije polu-molekule (odnosno dva para teški lanac-laki lanac) međusobno povezane disulfidnim i nekovalentnim vezama. Zbog slabog afiniteta za Fc γ receptore i C1q komponentu komplementa ne dovode do aktivacije stanica i komplementa. Nemaju mogućnost stvaranja velikih imunokompleksa (funkcionalno mono-

valentna protutijela), a dvije polu-molekule mogu se izmjenjivati između odvojenih molekula protutijela stvarajući kombinacije s različitom specifičnošću unutar istog protutijela (bispecifična protutijela) (70). Funkcionalno se ponašaju kao blokirajuća protutijela (71). Vezanjem za alergen sprječavaju njegovo vezanje za IgE na površini mastocita i bazofila te posljedičnu degranulaciju. Slično tome, sprječavaju vezanje alergena za BCR memorijskih B-limfocita i daljnje stvaranje IgE-protutijela. U oba slučaja učinak IgG₄-protutijela može se pojačati vezanjem IgE-alergen-IgG₄ kompleksa za inhibicijske receptore, čime se poništava istodobno signaliziranje putem IgE-receptora odnosno BCR. Nadalje, IgG₄-protutijela također sprječavaju vezanje alergena za IgE koji je preko visokoafinitetnog (Fc ϵ RI) ili niskoafinitetnog (Fc ϵ RII) receptora vezan za površinu stanica za predočavanje antigena. Na taj način zaustavljaju proces IgE-protutijelima olakšanog predočavanja alergena Th2-limfocitima.

Porast koncentracije sIgG₄-protutijela tijekom specifične imunoterapije nije uvijek podudaran s kliničkom učinkovitošću. Razlog tome je što osim porasta koncentracije, za vrijeme SIT-e dolazi i do promjena biološke aktivnosti tih protutijela. Ponavljanom izloženosti većim koncentracijama alergena povećava se njihov afinitet za alergen. Dolazi i do promjena u specifičnosti stvorenih protutijela prema pojedinim epitopima alergena. Uspješna terapija povezana je s pojačanim blokirajućim učinkom sIgG₄-protutijela, a taj učinak nije ovisan isključivo o njihovoj koncentraciji. Stoga je mjerenje funkcionalne blokirajuće sposobnosti sIgG₄-protutijela u staničnim testovima, bolji pokazatelj uspješnosti SIT-e u odnosu na mjerenje njihove koncentracije u serumu (71).

Učinci regulatornih T-limfocita na efektorske stanice obuhvaćaju povišenje praga podražljivosti mastocita i bazofila, smanjenje IgE-protutijelima posredovanog oslobađanja upalnih medijatora iz tih stanica te smanjenje aktivacije i funkcije eozinofila. Među učinke važne za kasnu fazu alergijske reakcije spadaju smanjena infiltracija nosne i bronhalne sluznice mastocitima i eozinofilima te posljedično smanjena hiperreaktivnost tih sluznica na nespecifične podražaje. Supresivni učinak na eozinofile i druge stanice uključene u proces remodeliranja rezultira njegovim smanjenjem (2).

ZAKLJUČAK

Svakodnevne nove spoznaje o patofiziološkim mehanizmima alergijskih bolesti doprinose njihovom boljem razumijevanju, a time i sve boljim mogućnostima liječenja. Specifična imunoterapija, iako rijetko uz primjenu kvalitetnih i dobro standardiziranih alergena-

skih ekstrakata, nosi određene rizike alergijskih reakcija nakon aplikacije. Stoga se nastoje dobiti alergijski pripravci koji bi zadržali svoja imunogena svojstva, odnosno učinkovitost, uz istodobno smanjeni alergogeni potencijal. Istražuju se fizikalno-kemijskim metodama modificirani alergijski ekstrakti, molekularnim metodom dobiveni hipoalergeni pripravci alergena, male proteinske molekule koje oponašaju konformacijske epitope alergena nazvane mimotopima, kao i različite druge vrste molekula. Takva istraživanja čine imperativ za usavršavanje raspoloživih načina liječenja sve raširenijih alergijskih bolesti.

L I T E R A T U R A

1. Akdis CA. New insights into mechanisms of immunoregulation in 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 700-9.
2. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 735-46.
3. Amsen D, Spilianakis CG, Flavell RA. How are T_H1 and T_H2 effector cells made? *Curr Opin Immunol* 2009; 21: 153-60.
4. Yamane H, Zhu J, Paul WE. Independent roles for IL-2 and GATA-3 in stimulating naive $CD4^+$ T cells to generate a Th2-inducing cytokine environment. *J Exp Med* 2005; 202: 793-804.
5. Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, Zhang X, Fathman CG, Glimcher LH. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell* 2000; 100: 655-69.
6. Zhu J, Yamane H, Cote-Sierra J, Guo L, Paul WE. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors. *Cell Res* 2006; 16: 3-10.
7. Macaubas C, Lee PT, Smallacombe TB i sur. Reciprocal patterns of allergen-induced GATA-3 expression in peripheral blood mononuclear cells from atopics vs. non-atopics. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 97-106.
8. Bacchetta R, Gambineri E, Roncarolo MG. Role of regulatory T cells and FOXP3 in human diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 227-35.
9. Bacchetta R, Gregori S, Roncarolo MG. $CD4^+$ regulatory T cells: mechanisms of induction and effector function. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 491-6.
10. Foley SC, Préfontaine D, D'Antoni M, Hamid Q. Images in allergy and immunology: regulatory T cells in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 482-6.
11. Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 961-8.
12. Robinson DS, Larché M, Durham SR. Tregs and allergic disease. *J Clin Invest* 2004; 114: 1389-97.
13. Akdis M. Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more. *Curr Opin Immunol* 2006; 18: 738-44.
14. Miyara M, Wing K, Sakaguchi S. Therapeutic approaches to allergy and autoimmunity based on FoxP3⁺ regulatory T-cell activation and expansion. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 749-55.
15. Elkord E. Role of regulatory T cells in allergy: implications for therapeutic strategy. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006; 5: 211-7.
16. Suttmuller RPM, Offringa R, Melief CJM. Revival of the regulatory T cell: new targets for drug development. *Drug Discov Today* 2004; 9: 310-6.
17. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 2008; 133: 775-87.
18. Akdis M. Immune tolerance in allergy. *Curr Opin Immunol* 2009; 21: 700-7.
19. Shevach EM. From vanilla to 28 flavors: multiple varieties of T regulatory cells. *Immunity* 2006; 25: 195-201.
20. Taylor A, Verhagen J, Akdis CA, Akdis M. T regulatory cells and allergy. *Microbes Infect* 2005; 7: 1049-55.
21. Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z i sur. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human $CD4^+$ T reg cells. *J Exp Med* 2006; 203: 1701-11.
22. Stephens GL, Andersson J, Shevach EM. Distinct subsets of FoxP3⁺ regulatory T cells participate in the control of immune responses. *J Immunol* 2007; 178: 6901-11.
23. Ito T, Hanabuchi S, Wang YH i sur. Two functional subsets of FOXP3⁺ regulatory T cells in human thymus and periphery. *Immunity* 2008; 28: 870-80.
24. O'Garra A. Development and function of IL-10-secreting regulatory T cells: comparison with naturally occurring $CD4^+CD25^+$ regulatory T cells. *Int Congr Ser* 2005; 1285: 160-8.
25. Carrier Y, Yuan J, Kuchroo VK, Weiner HL. Th3 cells in peripheral tolerance. I. Induction of Foxp3-positive regulatory T cells by Th3 cells derived from TGF- β T cell-transgenic mice. *J Immunol* 2007; 178: 179-185.
26. Pyzik M, Piccirillo CA. TGF- β 1 modulates Foxp3 expression and regulatory activity in distinct $CD4^+$ T cell subsets. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 335-46.
27. Mantel PY, Kuipers H, Boyman O i sur. GATA3-driven Th2 responses inhibit TGF- β 1-induced FOXP3 expression and the formation of regulatory T cells. *PLoS Biol* 2007; 5: 2847-61.
28. Chen W, Jin W, Hardegen N i sur. Conversion of peripheral $CD4^+CD25^-$ naive T cells to $CD4^+CD25^+$ regulatory T cells by TGF- β induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med* 2003; 198: 1875-86.
29. Tran DQ, Ramsey H, Shevach EM. Induction of FOXP3 expression in naive human $CD4^+FOXP3^-$ T cells by T-cell receptor stimulation is transforming growth factor- β -dependent but does not confer a regulatory phenotype. *Blood* 2007; 110: 2983-90.
30. Yagi H, Nomura T, Nakamura K i sur. Crucial role of FOXP3 in the development and function of human $CD25^+CD4^+$ regulatory T cells. *Int Immunol* 2004; 16: 1643-56.
31. Hori S, Sakaguchi S. Foxp3: a critical regulator of the development and function of regulatory T cells. *Microbes Infect* 2004; 6: 745-51.
32. Ziegler SF, Buckner JH. FOXP3 and the regulation of Treg/Th17 differentiation. *Microbes Infect* 2009; 11: 594-8.

33. Askenasy N, Kaminitz A, Yarkoni S. Mechanisms of T regulatory cell function. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 370-5.
34. Wang J, Ioan-Facsinay A, van der Voort EIH, Huizinga TWJ, Toes REM. Transient expression of FOXP3 in human activated nonregulatory CD4⁺ T cells. *Eur J Immunol* 2007; 37: 129-38.
35. Allan SE, Crome SQ, Crellin NK i sur. Activation-induced FOXP3 in human T effector cells does not suppress proliferation or cytokine production. *Int Immunol* 2007; 19: 345-54.
36. Allan SE, Song-Zhao GX, Abraham T, McMurphy AN, Levings MK. Inducible reprogramming of human T cells into Treg cells by a conditionally active form of FOXP3. *Eur J Immunol* 2008; 38: 3282-9.
37. Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A i sur. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity* 2009; 30: 899-911.
38. Akdis M, Verhagen J, Taylor A i sur. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004; 199: 1567-75.
39. Bellinghausen I, Klostermann B, Knop J, Saloga J. Human CD4⁺CD25⁺ T cells derived from the majority of atopic donors are able to suppress T_H1 and T_H2 cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 862-8.
40. Ling EM, Smith T, Nguyen XD i sur. Relation of CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet* 2004; 363: 608-15.
41. Bellinghausen I, König B, Böttcher I, Knop J, Saloga J. Regulatory activity of human CD4⁺CD25⁺ T cells depends on allergen concentration, type of allergen and atopy status of the donor. *Immunology* 2005; 116: 103-11.
42. Shi HZ, Qin XJ. CD4⁺CD25⁺ regulatory T lymphocytes in allergy and asthma. *Allergy* 2005; 60: 986-95.
43. Bellinghausen I, Brand U, Knop J, Saloga J. Comparison of allergen-stimulated dendritic cells from atopic and nonatopic donors dissecting their effect on autologous naive and memory T helper cells of such donors. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 988-96.
44. Bellinghausen I, Brand U, Steinbrink K, Enk AH, Knop J, Saloga J. Inhibition of human allergic T-cell responses by IL-10-treated dendritic cells: differences from hydrocortisone-treated dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 242-9.
45. De Wit D, Amraoui Z, Vincart B i sur. Helper T-cell responses elicited by Der p 1-pulsed dendritic cells and recombinant IL-12 in atopic and healthy subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 346-52.
46. Hammad H, Charbonnier AS, Duez C i sur. Th2 polarization by Der p 1-pulsed monocyte-derived dendritic cells is due to the allergic status of the donors. *Blood* 2001; 98: 1135-41.
47. Charbonnier AS, Hammad H, Gosset P i sur. Der p 1-pulsed myeloid and plasmacytoid dendritic cells from house dust mite-sensitized allergic patients dysregulate the T cell response. *J Leukoc Biol* 2003; 73: 91-9.
48. Rutella S, Lemoli RM. Regulatory T cells and tolerogenic dendritic cells: from basic biology to clinical applications. *Immunol Lett* 2004; 94: 11-26.
49. Smits HH, de Jong EC, Wierenga EA, Kapsenberg ML. Different faces of regulatory DCs in homeostasis and immunity. *Trends Immunol* 2005; 26: 123-9.
50. Akdis M, Trautmann A, Klunker S i sur. T helper (Th) 2 predominance in atopic diseases is due to preferential apoptosis of circulating memory/effector Th1 cells. *FASEB J* 2003; 17: 1026-35.
51. Bacharier LB, Geha RS. Molecular mechanisms of IgE regulation. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S547-58.
52. Gauchat JF, Henchoz S, Mazzei G i sur. Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils. *Nature* 1993; 365: 340-3.
53. Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells. *Physiol Rev* 1997; 77: 1033-79.
54. Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R i sur. Eosinophils: biological properties and role in health and disease. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 709-50.
55. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 780-9.
56. Jutel M, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Mechanisms of allergen specific immunotherapy – T-cell tolerance and more. *Allergy* 2006; 61: 796-807.
57. Akdis CA, Blaser K. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2000; 55: 522-30.
58. André C, Fadel R. Mechanisms of allergen specific immunotherapy. *Rev Fr Allergol* 1998; 38: S227-31.
59. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wüthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998; 102: 98-106.
60. Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN i sur. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol* 2004; 172: 3252-9.
61. Jutel M, Akdis M, Budak F i sur. IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003; 33: 1205-14.
62. Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10⁺CD4⁺CD25⁺ T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1255-61.
63. Radulovic S, Jacobson MR, Durham SR, Nouri-Aria KT. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4⁺CD25⁺ cells in the nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1467-72.
64. Skrindo I, Farkas L, Kvale EO, Johansen FE, Jahnsen FL. Depletion of CD4⁺CD25⁺CD127^{lo} regulatory T cells does not increase allergen-driven T cell activation. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1752-9.
65. Bellinghausen I, Knop J, Saloga J. The role of interleukin 10 in the regulation of allergic immune responses. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 126: 97-101.
66. Bellinghausen I, König B, Böttcher I, Knop J, Saloga J. Inhibition of human allergic T-helper type 2 immune responses by induced regulatory T cells requires the combination of interleukin-10-treated dendritic cells and transforming growth factor- β for their induction. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 1546-55.

67. Tanaka A, Ohashi Y, Kakinoki Y, Nakai Y. Immunotherapy suppresses both Th1 and Th2 responses by allergen stimulation, but suppression of the Th2 response is a more important mechanism related to the clinical efficacy of immunotherapy for perennial allergic rhinitis. *Scand J Immunol* 1998; 48: 201-11.

68. Tsai YG, Chien JW, Chen WL, Shieh JJ, Lin CY. Induced apoptosis of TH₂ lymphocytes in asthmatic children treated with *Dermatophagoides pteronyssinus* immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 602-8.

69. Meiler F, Klunker S, Zimmermann M, Akdis CA, Akdis M. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy* 2008; 63: 1455-63.

70. van der Neut Kofschoten M, Schuurman J, Losen M i sur. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science* 2007; 317: 1554-7.

71. Wachholz PA, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy: IgG revisited. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 313-8.

S U M M A R Y

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF ALLERGIC DISEASE OCCURRENCE AND TREATMENT

B. PEVEC, M. RADULOVIĆ PEVEC, A. STIPIĆ MARKOVIĆ and I. BATIŠTA¹

Department of Clinical Immunology, Pulmology and Rheumatology and ¹Immunological Laboratory, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia

Why the exposure to the harmless and ubiquitous environmental substances causes inappropriately strong reactions of the immune system clinically manifested as allergies in some people, and how repeated exposures to the same substances during the specific immunotherapy divert immunologic reactivity, are so far only partially answered questions. The events that occur during the allergic inflammatory response are relatively well-known, as are the major operative mechanisms through which the specific immunotherapy, the only causative treatment method, changes that response. Nevertheless, everyday new findings are completing the puzzle and our understanding of these complex processes. The aim of this paper was to review the up-to-date known mechanisms of allergic disease occurrence and treatment, with regard to the key role of T cells in these processes.

Key words: allergy, specific immunotherapy, T cells, Treg, Th1, Th2, T-BET, GATA-3, FOXP3

NOVI PROTOKOL VAKCINACIJE PACIJENATA NA HEMODIJALIZI PROTIV HEPATITISA B - ISKUSTVO JEDNOG CENTRA

HALIMA RESIĆ, NIHAD KUKAVICA, FAHRUDIN MAŠNIĆ, NEJRA PROHIĆ, VAHIDIN ŠAHOVIĆ,
SELMA AJANOVIĆ, AIDA ĆORIĆ, EMIR AVDIĆ i DŽANA HELAĆ-CVIJETIĆ

Klinika za hemodijalizu, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Pacijenti s terminalnim stadijem kroničnog zatajenja bubrega imaju smanjen odgovor na vakcinaciju protiv hepatitisa B. Cilj studije bio je utvrditi adekvatnost imunološkog odgovora prema novom protokolu protiv infekcije hepatitisom B. Studija je obuhvatila pacijente na kroničnom programu hemodijalize u razdoblju od 2008. do 2011. godine, na Klinici za hemodijalizu Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu. Novi protokol vakcinacije započeo je u rujnu 2009. godine. Novi protokol podrazumijevao je započinjanje vakcinacijom 6 mjeseci prije početka hemodijaliznog tretmana i nastavljanje tijekom 12 mjeseci, uz intrakutano umjesto supkutano aplikiranja prema praksi starog protokola vakciniranja u razdoblju od 2008. do 2011. godine. U studiju su bila uključena 64 pacijenta, 37 (57,81%) muškaraca i 27 (42,19%) žena. Pacijenti su bili podijeljeni u dvije skupine prema protokolu provedene vakcinacije protiv hepatitisa B. Niti jedan pacijent nije bio prethodno vakciniran, niti je u serumu imao pozitivna anti-HBs antitijela prije početka imunizacije protiv hepatitisa B. Prvu skupinu sačinjavali su pacijenti vakcinirani dozom supkutano prema protokolu koji je podrazumijevao vakcinaciju od 0, 3, 6 i 12 mjeseci (M) u razdoblju praćenja od 2008. do 2009. godine. U prvoj je skupini bilo ukupno 28 pacijenata, prosječne dobi 55,17±11,84 godine uz prosječnu dužinu trajanja hemodijalize 24,65±5,32 mjeseci. Od ukupno 28 pacijenata u prvoj skupini ih 15 nije razvilo anti-HBs antitijela. Drugu skupinu sačinjavalo je 36 pacijenata, 21 (58,33%) muškarac i 15 (41,67%) žena, prosječne dobi 62,79±15,88 godina i srednje dužine trajanja liječenja hemodijaliznim tretmanom 22,16±24,53 mjeseci. U drugoj skupini je 5 bolesnika bilo potrebno aplicirati buster dozu vakcine nakon koje su 4 pacijenta pokazala adekvatan titar antiHbs. U drugoj skupini od 36 pacijenata vakciniranih prema novom protokolu, 31 je razvio antitijela anti Hbs, uz statistički značajnu razliku ($p < 0,005$). Ukupan postotak pacijenata s pozitivnim anti Hbs antitijelima u drugoj skupini iznosio je 97,43%, a postotak onih koji su zahtijevali primjenu buster doze 12,82%. Autori zaključuju da su se vakciniranje pacijenata u krajnjem stadiju kroničnog bubrežnog zatajenja 6 mjeseci prije započinjanja hemodijaliznog tretmana, kao i intrakutana umjesto supkutane aplikacije vakcine, pokazale daleko učinkovijima u postizanju odgovarajućeg titra anti-HBs.

Ključne riječi: hemodijaliza, vakcinacija, anti HBs, antitijela, hepatitis B

Adresa za dopisivanje: Halima Resić, dr. med.
Klinika za hemodijalizu
Klinički centar Univerziteta u Sarajevu
Bolnička 25
71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
E-pošta: halima.resic@undt.ba

UVOD

Širom svijeta postoji više od 2 milijuna ljudi sa serološki dokazanom infekcijom hepatitisom B. Od toga je 400 milijuna kroničnih nosilaca, a 500.000 do 1,2 milijuna godišnje umre od ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma. Uprkos napretku antivirusne terapije samo će manji broj pacijenata s kroničnim hepatitisom B imati održiv imuni odgovor tijekom života. Dakle, primarna je prevencija vakcinacijom kako bi se povećao imunitet populacije, a to je i dalje glavno oružje u kontroliranju infekcije virusom hepatitisa B (HBV).

Trenutno dostupne vakcine protiv hepatitisa B su izuzetno sigurne za primjenu i imaju učinkovitost >90%, a djeluju protiv svih HBV serotipa i genotipa. Infekcija HBV-om potencijalno može biti iskorijenjena globalnom vakcinacijom (5).

Pacijenti s kroničnom bubrežnom bolešću (HBB) imaju smanjeni odgovor na vakcinaciju zbog općeg slabljenja imunološkog sustava povezanog s uremijom. U odnosu na vakcinaciju u pacijenata bez HBB-a, na primjer, dijalizni pacijenti imaju niži titar antitijela i nemogućnost održavanja adekvatnog titra antitijela tije-

kom vremena. Relativno niska koncentracija antitijela kao odgovor na vakcinu je u korelaciji sa stupnjem oštećenja bubrega, ali ne i s načinom hemodijaliznog tretmana. Čini se da poremećaj T-limfocita u prezentiranju antigene stanice može biti odgovoran za promijenjeni stečeni imunitet u pacijenata s HBB-om, ali je nužno provođenje dodatnih studija (1,2).

Malo je podataka o adekvatnosti dijalize na porast antitijela kao odgovora na provedenu vakcinaciju. Postoje, međutim, neizravni dokazi da učestale hemodijalize mogu biti povezane s poboljšanim odgovorom.

Uprkos dokazima da smanjena učinkovitost HD tretmana djeluje na imuni odgovor, aktualne su preporuke za vakcinaciju bolesnika s HBB-om. U Sjedinjenim Američkim Državama su Savjetodavni odbor za imunizacijsku praksu (ACIP) i Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) razvili preporuke za imunizaciju.

Vakcina protiv hepatitisa B

Razvoj vakcine protiv hepatitisa B smatra se jednim od najvećih dostignuća moderne medicine. Na raspolaganju su tri različite vrste vakcina protiv hepatitisa B na osnovi toga kako su proizvedene (iz plazme, kvasca ili iz stanica sisavaca).

Prva generacija vakcina protiv hepatitisa B dobijena je koncentracijom i pročišćivanjem plazme od HBsAg kako bi se dobilo 22 Nm subviralnih čestica. Rekombinantne vakcine protiv hepatitisa B proizvedene iz kvasca su prvi put uvedene sredinom 1980-ih. Izrađuju se kloniranjem HBVS gena u stanicama kvasca. Te vakcine sadrže neglikolizirani HBV-S protein kao omotač antigena koji mora biti oslobođen iz kvasca tijekom procesa proizvodnje. Te vakcine ne sadrže antigene prije S oblasti. Razvijena su i široko dostupna dva tipa rekombinantnih vakcina proizvedenih iz kvasca bez "timerosala" (Recombivax HB i Energix-B). Upravo je taj tip vakcine primijenjen u našoj studiji. Treći tip vakcine protiv hepatitisa B dobija se iz stanica sisavaca kao rekombinantna vakcina.

Vakcina protiv infekcije pacijenata virusom hepatitisa B u terminalnom stadiju bubrežne bolesti

Kontroverze u vezi ukupne učinkovitosti postoje, uključujući i odnos troškova i koristi kada je u pitanju vakcinacija protiv virusa hepatitisa B (HBV) bolesnika s HBB-om. Primarni argument protiv rutinske vakcinacije protiv hepatitisa B kod ove populacije pacijenata temelji se na sljedećim zapažanjima:

- Smanjena učinkovitost vakcine – u usporedbi sa stopom odgovora od preko 90% pacijenata bez bubrežne insuficijencije, samo 50% do 60% pacijenata s HBB-om razvija antitijela na hepatitis B poslije vakcinacije;
- Bolesnici s kroničnom bolešću bubrega koji ne zahtijevaju dijalizu imaju veću reakciju antitijela, što ukazuje na to da imuni odgovor korelira sa stupnjem oštećenja bubrega;
- Nizak stupanj infekcije hepatitisom B – učestalost infekcije hepatitisom B u bolesnika na hemodijalizi je samo oko 0,12%.

Uprkos ovim podacima mnogi doktori preporučuju da pacijenti na kroničnom hemodijaliznom liječenju prime vakcinu protiv hepatitisa B. Potporu toj preporuci pruža kontrolirani pokus (*case-control study*) kojim je utvrđeno da bolesnici na hemodijalizi koji su primili vakcinu protiv hepatitisa B imaju 70% manji rizik od infekcije u usporedbi s pacijentima koji nisu vakcinirani.

U jednoj studiji provedenoj u SAD-u, Centar za kontrolu bolesti (CDC) analizirao je sve slučajeve HBV infekcije kod hemodijaliznih pacijenata, nakon čega je trebao ponovno dati svoju preporuku svim pacijentima na hemodijalizi i uputiti ih da li da obave vakcinaciju protiv hepatitisa B ili ne. CDC je smatrao da redovno vakciniranje pacijenata smanjuje potrebu za mjesečnim nadzorom statusa antigena i antitijela kod onih koji su već razvili specifična antitijela, pa je, prema tome, preporuka za obavljanje vakcinacije sigurna (6,8).

Broj dijaliznih pacijenata koji su primili hepatitis B vakcinu značajno se povećao tijekom posljednjih nekoliko desetljeća. Na primjer, postotak dijaliznih pacijenata koji su primili najmanje tri doze vakcine protiv hepatitisa B porastao je sa 5,4% u 1983. godini na 56% u 2002. godini.

Zbog općenito niske stope odgovora u pacijenata s HBB-om, učinjeni su višestruki pokušaji kako bi se poboljšao imuni odgovor na vakcinu protiv hepatitisa B.

Postoje podaci koji podržavaju strategiju poboljšanja proizvodnje antitijela na hepatitis B vakcinu u pacijenata s HBB-om, a koja uključuje sljedeće:

- Dvostruka doza vakcine predložena je za pacijente bez HBB-a (tj. doze od 40 mg u pacijenata s HBB-om);
- Vakcinu aplicirati u deltoidni mišić;
- Davanje dodatnih (buster) doza pacijentima s HBB-om (npr. Heptavak 40 mg u razdobljima od nula, je-

dan, i šest mjeseci ili Engerix® 40 mg u razdobljima od nula, jedan, dva i šest mjeseci);

- Započinjanje sa serijom vakcinacija čim je kronična progresivna bubrežna bolest dokazana kod pacijenata kod kojih su utvrđeni negativni biljezi na hepatitis B. Liječnici ne trebaju čekati da pacijent započne s dijalizom kako bi započeli s vakcinacijskim protokolom;
- Lažna seropozitivnost na hepatitis B površinski antigen (HBsAg) može se javiti ubrzo nakon vakcinacije, a u roku od tri tjedna od vakcinacije preporučeno je izbjegavati testiranje seruma na HBsAg;
- Dati dodatne tri doze vakcina pacijentima na dijalizi koji nisu uspjeli dati pozitivan odgovor na inicijalne serije vakcina koji je definiran time da je titar antitijela ≤ 10 IU/L. jedan do dva mjeseca poslije završetka prve serije vakcinacije;
- Dati jednu buster dozu od 40 mg ako titar antitijela pada na ≤ 10 IU/L pacijentima koji su prvobitno razvili antitijela kao odgovor na vakcinaciju ili poslije prirodne infekcije hepatitisom B. Čini se da nema koristi ponavljati buster dozu onim pacijentima čiji titar antitijela ostaje na vrijednostima ≤ 10 mg/L.

Uprkos dostupnosti vakcina protiv hepatitisa B, najvažniji čimbenici sprječavanja širenja infekcija hepatitisa B u hemodijaliznim centrima su održavanje ili primjenjivanje univerzalnih mjera prevencije. CDC također preporučuje izolaciju antigen pozitivnih bolesnika i zabranjuje upotrebu zajedničkih lijekova (na

primjer, zajedničkih ampula heparina) među dijaliznim pacijentima (4,10).

CILJ

Cilj naše studije bio je utvrditi adekvatnost vakcinacije protiv infekcije hepatitisom B prema novom protokolu koji je podrazumijevao započinjanje vakcinacije 6 mjeseci prije započinjanja hemodijaliznog tretmana i intrakutani način aplikacije.

PACIJENTI I METODE

Studija je provedena kao klinički kontrolirana retrospektivno-prospektivna studija u razdoblju od 2008. do 2011. godine. Tijekom studije praćeni su pacijenti u preterminalnom i u terminalnom stadiju bubrežne bolesti, prema starom i novom protokolu vakcinacije protiv hepatitisa B. U studiju su bila uključena 64 pacijenta. Svi su pacijenti bili podijeljeni u dvije skupine. Do 2008. godine u našem hemodijaliznom centru vakcinacija je obavljena prema tada važećem protokolu, davanjem četiri vakcine raspoređene prema shemi 0, 3, 6 i 12 mjeseci te supkutanim aplikacijom. Od rujna 2009. godine uveden je novi protokol vakcinacije Energix B vakcinom prema shemi prikazanoj u tablici 1.

Tablica 1.

Shema vakcinacije protiv hepatitisa B provedena u našoj studiji.

IME I PREZIME PACIJENTA:

PRVA HD:.....

	SEROLOGIJA 1	VAKCINACIJA 1	VAKCINACIJA 2	VAKCINACIJA 3		VAKCINACIJA 4			SEROLOGIJA 2	VAKCINACIJA 5				SEROLOGIJA 3	VAKCINACIJA 6+7	VAKCINACIJA 8+9	VAKCINACIJA 10+11	VAKCINACIJA 12+13	SEROLOGIJA 4	VAKCINACIJA 14+15	VAKCINACIJA 16+17	SEROLOGIJA 5		
MJESECI	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
NAČIN APLIKACIJE	sc	sc	sc			sc									ic	ic	ic	ic		ic	ic			

sc: 2 amp ENERGIX B sc

ic: 1 amp ENERGIX B ic (u razmaku od 2 nedjelje)

UKOLIKO JE SEROLOGIJA 3 NEGATIV > "NON-RESPONDER sc" > PRELAZAK NA ic VAKCINACIJU

UKOLIKO JE SEROLOGIJA 5 NEGATIV > "NON-RESPONDER ic" > NE TREBA DALJA VAKCINACIJA

BOOSTER sc: 2 amp ENERGIX B sc, SEROLOGIJA 3 MJESECA KASNIJE

BOOSTER ic: 4 X 1 amp ENERGIX B ic U RAZMAKU OD 2 NEDJELJE > SERO ZAVRŠNI

Prvu skupinu su činili pacijenti vakcinirani prema starom protokolu vakcinacije, u razdoblju od 2008. godine do rujna 2009. godine. U toj je skupini bilo 28 pacijenata, od čega 16 (57,14%) muškaraca i 12 (42,86%) žena. Prosječna životna dob pacijenata u prvoj skupini iznosila je $55,17 \pm 11,84$ godina, uz prosječnu dužinu trajanja hemodijaliznog tretmana $24,65 \pm 5,32$ mjeseci. Drugu je skupinu pacijenata sačinjavalo 36 pacijenata u četvrtom stadiju bubrežne slabosti (HBB), preterminalnoj fazi, te pacijenti koji su započinjali s hemodijaliznim tretmanom, od čega 21 (58,33%) muškarac i 15 (41,67%) žena prosječne dobi $62,79 \pm 15,88$ godina i srednje dužine trajanja liječenja hemodijaliznog tretmana $22,16 \pm 24,53$ mjeseci. Obje su skupine pacijenata prije početka vakcinacije imale negativne biljege za hepatitis B. Pacijenti su bili tri puta tjedno na hemodijaliznom tretmanu s programiranom ultrafiltracijom.

Statistička analiza

Statistička analiza je obavljena uz pomoć verzije 16.0 programa SPSS. Upotrijebljene su standardne statističke deskriptivne metode izračuna srednjih vrijednosti i standardnih devijacija zasebno za obje skupine pacijenata. Rezultati su statistički obrađeni tako da je određena srednja vrijednost (\bar{x}), standardna devijacija (SD) i standardne pogreške srednje vrijednosti (SEM) za svaki promatrani parametar unutar skupina. Razlika između srednjih vrijednosti određena je Studentovim testom i hi-kvadrat testom (χ^2). Vrijednosti manje od 0,05 ($p < 0,05$) uzete su kao značajne. Korelacija između uspoređivanih parametara određena je po Spearmanu, Wilcoxonovom metodom, uz multiplu regresijsku komparaciju obavljenu također χ^2 testom, dok je točnost kompariranih skupina obrađena Mann-Whitneyevim testom (Z). Radi točnije komparacije dvaju različitih pristupa uključena je i kontrolna skupina pacijenata C.

REZULTATI

Studija je urađena nakon 11 godina iskustva apliciranja supkutanih (SC) vakcina protiv hepatitisa B, jednom jednostrukom dozom (SD) ili dvostrukom dozom (DD) i započinjanja novim protokolom 2009. godine. Ukupno su vakcinirana 64 pacijenta, 37 muškaraca (M) i 27 žena (Ž) u dobi između 17 i 85 godina, od kojih je 51 pacijent je bio na kroničnom HD tretmanu 10 mjeseci ili duže (1-120 mjeseci), a 13 pacijenata u petom stadiju HBB-a s klirensom kreatinina od $18 \pm 12,4$ mL/min. Dvadeset pacijenata, 13 muškaraca (M) i 7 žena (Ž) vakcinirano je dozom od 20 μ g IC, u mjesecima (M): 0, 1, 2, 3, 6, 12 (A), 8 pacijenata dozom od 40 μ g (B), a 36 pacijenata IC načinom aplikacije danj u dozi od 40 μ g prema shemi u tablici 1.

Pet bolesnika dobilo je buster dozu budući da je serologija nakon 12 mjeseci bila negativna i da je titar antitijela bio < 10 UI/L. Titar anti-HbS je određivan nakon 9, 12, 18 mjeseci i dvije godine nakon posljednje aplikacije. Ako je razina anti-HbS < 10 mIU/mL, dodatno je uključena 20 μ g buster doza (2 ampule Energix B od 1 mL) 8, 9 i 10 mjeseci nakon posljednje aplicirane vakcine. Pacijenti u obje skupine su imali slične demografske karakteristike (spol, dob) i stopu praćenja uspješnosti provedene vakcinacije za obje skupine. U analizu je uključena i kontrolna skupina C, 35 pacijenata na kroničnom programu hemodijalize, koji su imali adekvatan odgovor nakon provedene vakcinacije protiv hepatitisa B.

Srednja dob muškaraca iznosila je $61,15 \pm 8,96$ godina, a srednja dob žena $63,8 \pm 5,74$ godina. Srednja dužina trajanja HD tretmana za muškarce iznosila je $13,56 \pm 14,66$ mjeseci, a za žene $25,89 \pm 19,45$ mjeseci. Ukupna srednja životna dob pacijenata u drugoj skupini iznosila je $62,79 \pm 15,88$ godina, dok je ukupna srednja dužina trajanja HD u prvoj skupini pacijenata iznosila je $22,16 \pm 24,53$ mjeseci (tablica 2).

Tablica 2.

Demografski podaci obih ispitivanih skupina.

Skupina	Spol M/Ž	Dob \pm SD	*BMI \pm SD, srednja vrijednost, (raspon) kg	Pušači
**Bez odgovora (NR)	13/8	53,26 \pm 18,55 (21–69)	67,4 \pm 17,88	17
***S odgovorom (R)	25/18	47,99 \pm 21,65 (20–59)	70,08 \pm 21,71	14
P	1.0	$< 0,01$	0,310	0,499

*BMI - indeks tjelesne mase, **Nonresponders – bez odgovora, *** - s odgovorom

Tablica 3.

Distribucija pacijenata u obje skupine koji su imali pozitivan odgovor 12 mjeseci nakon početka vakcinacije u usporedbi s kontrolnom skupinom pacijenata

	A (n:28)*	B (n:36)**	C (n:35)***	χ^2 , P
Responders (R)	12 (42,86%)	31 (86,11%)	35 (100%)	*16,84, <0,05
Nonresponders (NR)	16 (57,14%)	5 (13,89%)	0	**14,3, <0,05

Tablica 4.

Titar anti-HbS antitijela u serumu kod obje skupine pacijenata nakon 9, 12, 18 i 24 mjeseca od početka vakcinacije.

Anti-HbS razina u serumu (IU/mL) kontrolirani na	A (n=13) R \pm SD	A i B (n=44) R \pm SD	B (n=31) R \pm SD	C (n=35) \pm SD
**M9	67.23 \pm 31.12	119.1 \pm 28.7	124.3 \pm 48.3	51.2 \pm 47.3
M12	55.54 \pm 33.65	127.9 \pm 67.5	78.3 \pm 48.5*	94.6 \pm 37.2*
M18	60.9 \pm 12.47	106.7 \pm 59.4	77.3 \pm 24.7*	45.3 \pm 34.9
M24	34.7 \pm 28.76	105.3 \pm 44.8	52.3 \pm 19.9*	52.2 \pm 26.9*

*P<0,05; R- s odgovorom, ** M - mjeseci

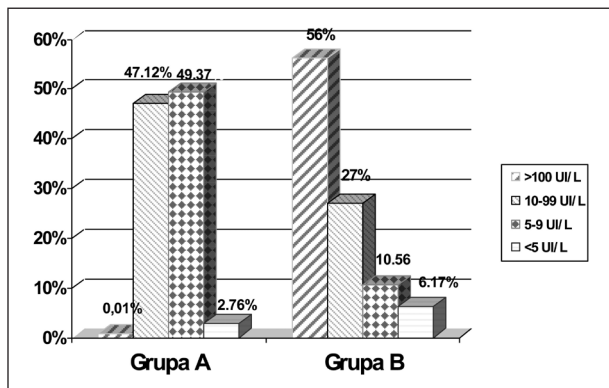
Svi su pacijenti u skupini bez odgovora i većina onih u skupini s odgovorom bili pacijenti na kroničnom programu HD-a, dok je zastupljenost muškaraca u obje skupine bila statistički značajnija, 38 (M). U skupini bez odgovora, 17 pacijenata su bili pušači, 5 je prestalo pušiti neposredno prije uključivanja u studiju, dok je preostalih 12 prestalo pušiti 4 do 7 godina prije uključivanja u studiju. U prvoj je skupini bilo ukupno 28 pacijenata, 16 muškaraca i 12 žena. Nitko od pacijenata nije imao pozitivne biljege za hepatitis B. Svi pacijenti iz prve skupine vakcinirani su prema starom protokolu imunizacije protiv hepatitisa B, prema shemi 0, 2, 3, 6 i 12 mjeseci (supkutano). Odgovarajući podaci za skupinu s odgovorom su: 14 pušača i 5 bivših pušača. Za dvije osobe u skupini bez odgovora i jednu u skupini s odgovorom, podaci o ranijem pušenju nisu bili dostupni. Prosječne vrijednosti BMI-a (indeks tjelesne mase) bile su veće u skupini s odgovorom, kao i prosječna dob, koja je veća u skupini pacijenata bez odgovora (P< 0,01 za obje ispitivane skupine).

Srednja dob muškaraca iznosila je 52,06 \pm 9,12 godina, a srednja dob žena 57,16 \pm 6,29 godina. Srednja dužina trajanja HD tretmana za muškarce iznosila je 24,58 \pm 4,76 mjeseci, a za žene 28,64 \pm 10,12 mjeseci. Ukupna srednja životna dob pacijenata u prvoj skupini iznosila je 55,17 \pm 11,84 godina. Ukupna srednja dužina trajanja HD u prvoj skupini pacijenata iznosila je 24,65 \pm 5,32 mjeseci.

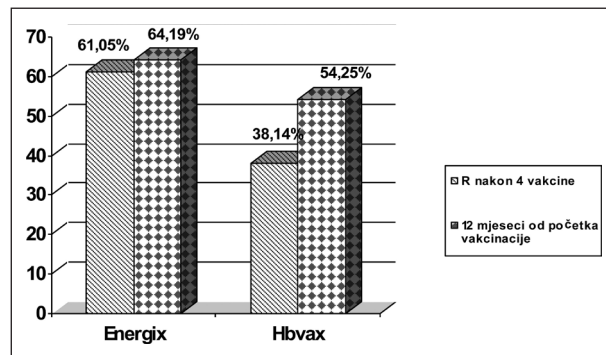
Kada je u pitanju dob, statistička analiza podataka je učinjena korelacijom i jednostavnom linearnom regresijom, a testovi pokazuju da s povećavanjem starosne dobi (neovisne varijable) stečeni početni titar opada (R = -0.212, P< 0,05). Isti su rezultati dobijeni i s obzirom na krajnju razinu titra kao zavisno promjenjivu. (R = -0,296, P<0,01).

Rezultati u tablici 2 pokazuju značajnu razliku između skupine A, vakcinirane prema starom protokolu (SC) i skupine B pacijenata vakciniranih protiv hepatitisa B novim protokolom (IC) i načinom apliciranja. Statistički, razlika među skupinama je značajna, u odnosu na broj pacijenata s odgovorom u skupini B, u usporedbi s ukupnim brojem pacijenata bez odgovora (P<0,05).

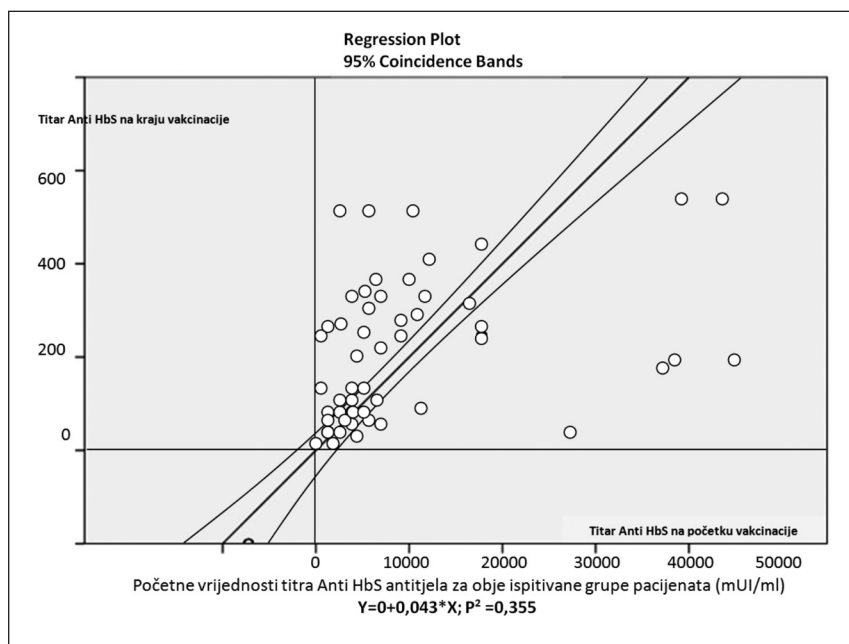
Visoki titar antitijela u serumu javio se u pacijenata skupine B (anti HbS>10 IU/mL), uz statistički značajnu razliku (p<0,05) u usporedbi s A skupinom i kontrolnom skupinom. Veoma je značajna razlika između analiziranih skupina u odnosu na broj neophodnih buster doza. Rezultati tijekom razdoblja praćenja u studiji, u usporedbi sa SC pojedinačnim ili dvostrukim dozama danih vakcina protiv HBV infekcije, u odnosu na IC način apliciranja, pokazali su statistički veoma značajnu razliku uz 86,11% uspjeha kada je u pitanju IC način i samo 46,43% za SC aplikaciju vakcine prema starom protokolu. Razina anti HbS-a bila je zadovoljavajuća u obje ispitane skupine pacijenata samo na početku studije, uz viši titar antitijela u skupini B (sl. 1).



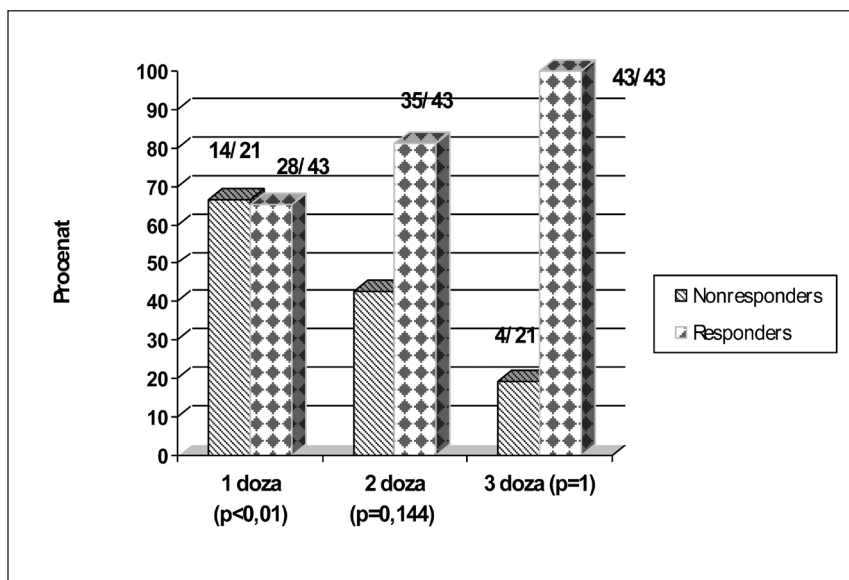
Sl. 1. Titar antitijela anti-HbS u serumu, 12 mjeseci nakon početka vakcinacije



Sl. 2. Postotak testiranih ispitanika s odgovorom nakon četiri vaccine i 12 mjeseci poslije, za oba tipa primljenih vakcina.



Sl. 3. Linije regresije pokazuju krajnje vrijednosti titra anti-HBs i njegove varijacije (zavisna promjenjiva) u odnosu na titar prikazan nakon jednog mjeseca od kraja započete vakcinacije (nezavisna promjenjiva). Koefficijent korelacije je visok ($R = 0,355$), i obje promjenjive pozitivno su statistički značajno povezane ($P < 0,01$).



Sl. 4. Broj vakciniranih pacijenata koji su postigli zadovoljavajući titar anti-HbS > 10 mIU/mL

Usporedba statističkih rezultata između muškaraca i žena pokazala je statistički značajne vrijednosti za početne vrijednosti titra (Mann-Whitneyev test $Z = -2,485$, $p = 0,0130$), dok razlika nije bila statistički značajna u odnosu na krajnje vrijednosti titra anti-HbS antitijela (Mann-Whitneyev test $Z = -1,422$, $p = 0,15541$) na kraju studije (sl. 1). Energix Novi protokol (IC) Hbvax stari protokol (SC); ($P = 0,03$, χ^2 test).

Poslije svake doze u skupini bez odgovora, u usporedbi sa skupinom s odgovorom, p vrijednosti za razlike u stopi odgovora između dviju skupina statistički su obrađene Fišerovim testom točnosti ($p=0,144$).

Imuni odgovor. Od 20 pacijenata bez odgovora na završetku studije, odgovarajući titar anti-HbS >10 UI/mL pojavio se nakon prve doze u 14 (66,67%) pacijenata, nakon druge doze u 18 (42,86%) pacijenata i nakon treće doze u 4 (19,4%) pacijenta. U skupini s odgovorom, 28 (65,11%) pacijenata nakon prve doze imalo je odgovarajući titar anti-HbS, 35 (81,4%) pacijenata nakon druge doze i 43 (100%) pacijenta nakon treće doze (sl. 4). Od 5 pacijenata bez odgovora, u jednog se pacijenta nije moglo detektirati razinu anti-HBs, a 4 su pacijenta imala razinu anti-HBs od 8,5 UI/mL.

Poslije 3 doze vakcine, od ukupno 21 pacijenta bez odgovora, 17 (80%) pacijenata je razvilo titar anti-HBs $>$ od 10 UI/mL. Svi pacijenti u kontrolnoj skupini imali su titar anti-HBs od >10 UI/mL poslije 3 doze. Svi su pacijenti u obje skupine pozitivno odgovorili na vakcinu protiv hepatitisa B i na početku su razvili zadovoljavajuću razinu antitijela anti-HbS. Podaci za obje skupine zajedno ukazuju na to da prethodni pacijenti bez odgovora anamnestički pokazuju odgovor na revakcinaciju s obzirom na to da je znatno više pacijenata razvilo zaštitna anti-HBs antitijela već nakon prve vakcine (26/43 - 60,47% u odnosu na 5/16 - 31,25% usporedbu između prve i druge skupine, $P < .005$, Fišerov test točnosti).

Uprkos nepostojanju dovoljne zaštitne razine anti-HBs antitijela nastalih ranijom vakcinacijom, neki su pacijenti u prvoj skupini pozitivno odgovorili na prisustvo anti-HbS, što ukazuje na to da su ipak bili zaštićeni od infekcije. Novi protokol vakcinacije i revakcinacije bio je veoma učinkovit u poticanju imunološkog odgovora s obzirom na to da nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti poslije treće primljene doze (38 u odnosu na 43).

Odgovor na vakcinaciju prikazan je u tablici 5. Nakon jednog mjeseca od početka vakcinacije svi su pacijenti imali titar antitijela >10 UI/mL, a 59% ih je pokazalo titar anti-HbS > 10 IU/mL. Tablica 5. prikazuje ovisnost između titra antitijela i odnos u pacijenata nakon prvog mjeseca (početni titar) ili nakon 9 odnosno 12 mjeseci (krajnji titar) od završetka vakcinacije. Prikazani su rezultati i razlike prema spolu. Može se uočiti da je vakcina imala mnogo bolji odgovor u žena koje su pokazale održivom veću razinu titra tijekom vremena.

Područje koincidencije

U tablici 6 prikazan je titar antitijela anti-HbS uz značajnu razliku između intrakutano aplicirane vakcine i znatno nižeg titra nakon 12 mjeseci od početka vakcinacije za SC način apliciranja. Vrijednosti su navedene najprije nakon 6 mjeseci od samog početka vakcinacije, od prve primljene doze, i godinu dana od početka vakcinacije. Vrijednosti titra anti-HbS kod SC načina su znatno niže uz nižu razinu održavanja titra u odnosu na IC način primjene vakcine.

Prema našim rezultatima novi način apliciranja vakcine protiv hepatitisa B intrakutano dao je statistički značajne rezultate u odnosu na supkutani način aplikacije prema starom protokolu vakcinacije.

Tablica 5.

HBV imunitet u vakciniranih ispitanika praćenih tijekom razdoblja od 9, 12 i 24 mjeseca od početka vakcinacije; distribucija prema spolu.

Vakcinirani HD pacijenti	Broj pacijenata	Srednja vrijednost titra anti-HbS nakon 9 mjeseci od početka vakcinacije UI/mL	Srednja vrijednost titra anti-HbS nakon 12 mjeseci od početka vakcinacije UI/mL	Srednja vrijednost titra anti-HbS nakon 18 mjeseci od početka vakcinacije UI/mL
Muškarci	37	79.5 (77.1-106,3)	85.95 (69.3-101.3)	82.4 (50.6-134.2)
Žene	27	106.4 (119.8-133.5)	108.94 (81.8 - 118.3)	128.8 (85.8-193.4)
Ukupno	64	182.8 (142.6-195.0)	195.8 (114.7 - 215.1)	109.1 (79.6-149.6)

Tablica 6.

Srednja vrijednost anti-HBs titra (UI/mL) 9 mjeseci nakon početka vakcinacije i nakon jedne godine, prema načinu aplikacije.

Vrsta vakcine	Broj pacijenata	Titar broj M	Titar broj Ž	Vrijednosti 6 mjeseci od početka apliciranja vakcine (95% CI*)	Vrijednosti 12 mjeseci od početka apliciranja vakcine (95% CI*)
Energix B (IC)	36	21	15	73,3 (36,9-96,6)	20,3 (7,2-46,15)
Hbvax (SC)	28	16	12	180,3(85,5-145,7)	80,67 (33,4-100,2)
Ukupno	64	37	27	202,4(142,6-217,0)	100,9 (69,2-131,4)

Prema novom protokolu, već nakon prve tri doze vakcine, u 83,27% ispitanika imuni odgovor bio je zadovoljavajući, za razliku od prve skupine pacijenata u kojoj je, nakon završene imunizacije protiv hepatitisa B, 53,57% pacijenata imalo titar antitijela anti-HbS <10UI. Nakon završetka vakcinacije prema novom protokolu 97,23% pacijenata razvilo je antitijela na hepatitis B, uz titar antitijela protiv hepatitisa B >10UI, što je statistički predstavljalo značajnu razliku u odnosu na prvu skupinu pacijenata sa svega 47,12% titra antitijela >10 UI.

Postotak pacijenata koji su imali zadovoljavajući odgovor mjesec dana nakon završetka programa imunizacije, već nakon godinu dana imao je titar antitijela <10 UI/L, a ti su pacijenti zahtijevali uvođenje dodatnih doza vakcine. U drugoj skupini gotovo su svi pacijenti imali zadovoljavajući titar antitijela u krvi već tri mjeseca nakon početka imunizacije.

RASPRAVA

Veliki je broj metoda koje su predložene kako bi se smanjila stopa slabog imunološkog odgovora nakon davanja standardnih vakcina protiv hepatitisa B.

U našoj studiji koja je obuhvatila 64 pacijenta, titar anti-HBs antitijela bio je znatno niži u A skupini (pacijenti bez odgovora) u odnosu na skupinu B ($P < 0,001$, respektivno) odnosno, u skupini bez odgovora bili su pacijenti koji su bili vakcinirani supkutanom aplikacijom i na početku dijaliznog tretmana. To ukazuje da status pacijenata bez odgovora, u smislu stvaranja adekvatnog imunološkog odgovora na anti-HbS, ne može biti izolirani imunološki slučaj, već da se, prije svega, radi o općem fenomenu uzrokovanom osnovnim poremećajem bubrežne funkcije, dužinom trajanja HD tretmana i samim načinom prvobitno korištene aplikacije vakcina protiv hepatitisa B. Anti-HBs razina poslije svake doze za sve pacijente u obje ispitivane skupine prikazana je u sl. 2. U nekoliko se provedenih studija analiziralo intradermalnu u odnosu na supku-

tanu aplikaciju vakcina protiv hepatitisa B u bolesnika s kroničnom bolešću bubrega na hemodijalizi (skupina koja općenito ima suboptimalan odgovor na vakcinaciju). Meta-analizom 12 provedenih studija zaključeno je da je razlika u SC i IC načinu apliciranja u ovih bolesnika nije imala značenja u titru anti-HbS (razdoblje praćenja 6 do 60 mjeseci) (13-17).

U drugim studijama, evidentirana je povećana učinkovitost intradermalne aplikacije u odnosu na supkutano aplicirane vakcine u pacijenata na HD-u bez odgovora. U jednoj je studiji praćeno 50 bolesnika na hemodijalizi koji su vakcinirani ili intradermalno ili supkutano u dozi od ukupno 80 mcg rekombinantne vakcine (18,19). Stopa odgovora je nakon 20 mjeseci bila mnogo veća u skupini pacijenata koji su vakcinirani intradermalno (54% u odnosu na 0%) (25). Rezultati naše studije su pokazali slične rezultate, budući da je 97,43% pacijenata uz intradermalno apliciranu vakcinu imalo pozitivan anti Hbs antitijela, u odnosu na 42,46% u skupini pacijenata vakciniranih supkutano. Česte i male doze intradermalne primjene vakcine protiv hepatitisa B mogu održati zaštitnu razinu anti-HBs antitijela kod hemodijaliznih pacijenata koji nisu imali adekvatan imuni odgovor na vakcinu protiv hepatitisa B (21,25). U našoj studiji, u skupini s odgovorom, žene su pokazale održivijim razinu titra anti-HbS tijekom razdoblja praćenja, što su pokazale i neke druge studije (11).

U nekim studijama (25) istodobna primjena interferona alfa, interferona gama, ili interleukina-2, uz standardnu shemu vakcinacije protiv hepatitisa B povećala je imuni odgovor u pacijenata koji su na kroničnom hemodijaliznom liječenju, ali podaci iz drugih studija to negiraju (26). Kada su u pitanju ostale vakcine, uključeni su još imunološkogenski adjuvansi, kao što su neallum, proizvedeni iz osnove monofosforil-lipida, MF-59 (27). Preliminarna istraživanja ukazuju na to da te vakcine izazivaju viši titar anti-HBs antitijela, ali studije se i dalje provode i potrebno je potvrditi te rezultate. U našoj studiji nismo imali mogućnost koristiti adjuvans tijekom vakcinacije.

U studiji, koja je uključila 105 pacijenata bez odgovora, vakciniranih komercijalno dostupnim vakcinama protiv hepatitisa B, u dobi od 20 do 60 godina, HBsAg/AS04 vakcina, u usporedbi s revakciniranim, komercijalno dostupnim vakcinama protiv hepatitisa B, imala je adekvatniji odgovor sa zadovoljavajućim titrom anti-HbS (23). Poslije tri doze, stopa odgovora je 98% u odnosu na 68% među pacijentima vakciniranim standardnim vakcinama. Ta je vakcina trenutno odobrena u Europi za pacijente starije od 15 godina koji su u terminalnom stadiju bubrežne bolesti, uključujući i one koji su u fazi pripreme radi započinjanja liječenja bubrežnom zamjenskom terapijom, kao i za one koji su već na hemodijaliznom tretmanu.

ZAKLJUČAK

- Pacijenti u terminalnoj fazi kronične bubrežne bolesti (HBB) imaju smanjeni odgovor na vakcinaciju zbog općeg smanjenog odgovora imunološkog sustava povezanog s uremijom.
- U odnosu na vakcinaciju kod pacijenata bez HBB-a, dijalizni pacijenti imaju niži titar antitijela i u nemogućnosti su održati adekvatne doze titra antitijela tijekom vremena.
- Bolji odgovor nakon imunizacije protiv infekcije hepatitisom B u našoj studiji daje intradermalni-intrakutani način aplikacije vakcine protiv hepatitisa B, u usporedbi sa supkutanim načinom aplikacije.
- Iako je razvoj, a naročito postojanost titra zaštitnih antitijela kao odgovora na vakcinu protiv hepatitisa B kod dijaliznih pacijenata često suboptimalan, preporučuje su i dalje vakciniranje pacijenata s HBB-om protiv hepatitisa B.
- Odgovor antitijela na hepatitis B može se poboljšati vakcinacijom početkom ili tijekom HBB-a, dupliranjem doze vakcine, davanjem dodatnih doza, kao i buster dozom s padom titra antitijela.
- Veoma je malo pacijenata koji su zahtijevali primjenu buster doze vakcine odnosno samo 5 (13,89%) od 36 pacijenata vakciniranih prema novom protokolu.
- Adjuvansi koji pojačavaju odgovor imunološkog sustava mogu biti korisni, ali još uvijek nisu široko dostupni ili se ne koriste.

LITERATURA

1. Ribot S, Rothstein M, Goldblat M, Grasso M. Duration of hepatitis B surface antigenemia (HBs Ag) in hemodialysis patients. *Arch Intern Med* 1979; 139: 178.
2. Harnett JD, Parfrey PS, Kennedy M i sur. The long-term outcome of hepatitis B infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 210-15.
3. Oguchi H, Miyasaka M, Tokunaga S i sur. Hepatitis virus infection (HBV and HCV) in eleven Japanese hemodialysis units. *Clin Nephrol* 1992; 38: 36-9.
4. Burdick RA, Bragg-Gresham JL, Woods JD i sur. Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2003; 63: 2222-31.
5. Malik AH, Lee WM. Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millennium. *Ann Intern Med* 2000; 132: 723-8.
6. Minuk GY, Sun DF, Greenberg R i sur. Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. *Hepatology* 2004; 40: 1072-6.
7. Niu MT, Penberthy LT, Alter MJ i sur. Hemodialysis-associated hepatitis B: report of an outbreak. *Dial Transplant* 1989; 18:542-9.
8. DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O i sur. Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1184-8.
9. Josselson J, Kyser BA, Weir MR, Sadler JH. Hepatitis B surface antigenemia in a chronic hemodialysis program: lack of influence on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 456-61.
10. Jha R, Kher V, Naik S i sur. Hepatitis B associated liver disease in dialysis patients: role of vaccination. *J Nephrol* 1993; 6: 98-103.
11. Fehr T, Ambühl PM. Chronic hepatitis virus infections in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1049-52.
12. Girndt M, Köhler H. Hepatitis B virus infection in hemodialysis patients. *Semin Nephrol* 2002; 22: 340-3.
13. Rodby RA, Trenholme GM. Vaccination of the dialysis patient. *Semin Dial* 1991; 4: 102.
14. Dinits-Pensy M, Forrest GN, Cross AS, Hise MK. The use of vaccines in adult patients with renal disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 997-1002.
15. Kausz A, Pahari D. The value of vaccination in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17: 9.
16. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V i sur. Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2007; 20: 440-5.
17. Schwebke J, Mujais S. Vaccination in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 1989; 12: 481.
18. Kausz AT, Gilbertson DT. Overview of vaccination in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13: 209-13.

19. Seaworth B, Drucker J, Starling J i sur. Hepatitis B vaccines in patients with chronic renal failure before dialysis. *J Infect Dis* 1988; 157: 332-7.
20. Dukes CS, Street AC, Starling JF, Hamilton JD. Hepatitis B vaccination and booster in predialysis patients: a 4-year analysis. *Vaccine* 1993; 11: 1229-33.
21. Moyer LA, Alter MJ, Favero MS. Hemodialysis-associated hepatitis B: Revised recommendations for serologic screening. *Semin Dial* 1990; 3: 201-6.
22. Rangel MC, Coronado VG, Euler GL, Strikas RA. Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. The Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Pediatrics. *Semin Dial* 2000; 13: 101-4.
23. Charest AF, Grand'Maison A, McDougall J, Goldstein MB. Evolution of naturally acquired hepatitis B immunity in the long-term hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1193-8.
24. Tsouchnikas I, Dounousi E, Xanthopoulou K i sur. Loss of hepatitis B immunity in hemodialysis patients acquired either naturally or after vaccination. *Clin Nephrol* 2007; 68: 228-31.
25. Barraclough KA, Wiggins KJ, Hawley CM i sur. Intradermal versus intramuscular hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: a prospective open-label randomized controlled trial in nonresponders to primary vaccination. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 95-9.
26. Kong NC, Beran J, Kee SA i sur. A new adjuvant improves the immune response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 73: 856-62.
27. Fabrizi F, Lunghi G, Poordad FF, Martin P. Novel perspectives on hepatitis B vaccine in dialysis population. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 174-81.

S U M M A R Y

NEW VACCINATION PROTOCOL AGAINST HEPATITIS B FOR HEMODIALYSIS PATIENTS– A SINGLE-CENTRE EXPERIENCE

H. RESIĆ, N. KUKAVICA, F. MAŠNIĆ, N. PROHIĆ, V. ŠAHOVIĆ, S. AJANOVIĆ,
A. ĆORIĆ, E. AVDIĆ and D. HELAĆ-CVIJETIĆ

Clinic of Hemodialysis, Clinical Center of the University of Sarajevo, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

Patients with end stage renal disease (ESRD) have a reduced response to vaccination against hepatitis B infection. The aim of the study has been to determine the adequacy of immune response with new protocol of vaccination against hepatitis B infection. *Patients and methods:* The study included incident hemodialysis patients since 2008 until 2011 at the Clinic of Hemodialysis of the Clinical Center of the University of Sarajevo. We started the new vaccination protocol in September 2009. New protocol implied vaccination six months before starting renal replacement therapy (RRT) and "ic" (intracutaneously) application vaccine vs. "sc" (subcutaneously) application. Vaccination was carried out for over 12 months. The follow up period lasted from 2009 to 2011. *Results:* The study included 64 patients, men were represented with 57,81% (37), and 42,19% women (27), who were divided in two groups. The first group included patients from the period from 2008 to 2009, who have been vaccinated under the old vaccination protocol, while the second group included patients with the new protocol from September 2009 to 2011. The first group had 28 patients, mean age of patients was $55,17 \pm 11,84$ and mean duration of hemodialysis was $24,65 \pm 5,32$ months. The second group had 36 patients, mean age of patients was $62,79 \pm 15,88$ years, and mean duration of hemodialysis was $22,16 \pm 24,53$ month. Neither group of patient has been previously vaccinated, nor these had positive in serum antiHBs before vaccination in second group. Five patients received a booster dose of vaccine, after which 4 showed adequate responses to anti HbS. In the first group of patients, out of total of 28 patients, 15 patients did not respond response with the adequate anti-HbS titer at the end of vaccination. In the second group of patients, out of 36 patients 31 of them responded to the vaccination with the new protocol, which was statistically significant ($p < 0,005$). The total percentage of patients with adequate titer of antiHBs after vaccination towards a new protocol was 97.43% and the percentage of patients who required booster dose of vaccines was 12.82%. *Conclusion:* Vaccination of patients in ESRD, six months before renal replacement therapy and intradermal application of vaccine vs. subcutaneously, improved immune response of our patients.

Key words: hemodialysis, vaccination, anti HBs, antigen, hepatitis B.

UPOTREBA GLAZBE U PALIJATIVNOJ SKRBI

DIJANA ŠKRBINA, DUBRAVKA ŠIMUNOVIĆ, VJEROČKA ŠANTEK i
TATJANA NJEHOVAN-ZVONAREVIĆ

Zdravstveno veleučilište, Studij radne terapije, Zagreb, Hrvatska

Čovjek je smrtno biće iz čega proizlazi da je kao zemaljsko tjelesno biće propadljiv, konačan. Bolest i smrt će uvijek biti neizbježni i integralni dio ljudskog iskustva. Način kojim nastojimo utvrditi i odgovoriti na jedinstvene i individualne potrebe umirućih pokazatelj je naše zrelosti kao društva. Broj osoba koje trebaju palijativnu skrb raste. Palijativnom skrbi se ne namjerava ni ubrzati niti odgađati smrt, ona naglašava život i gleda na umiranje kao na normalan proces. To je aktivni oblik skrbi za bolesnike s uznapredovalim, progresivnim bolestima, a s ciljem suzbijanja boli i drugih simptoma, uz pružanje psihološke, socijalne i duhovne potpore čime se postiže najbolja moguća kvaliteta života za bolesnika i njegovu obitelj. Stoga palijativna skrb zahtijeva koordinirani doprinos interdisciplinarnog tima. Raznolikost profesija u timu je fleksibilna, a određuju je potrebe bolesnika. Treba biti spreman pružiti fizičku, psihološku, socijalnu i duhovnu potporu pomoću metoda koje proizlaze iz interdisciplinarnog, kolaborativnog timskog pristupa. Razvoj holističkih pristupa i svijesti u medicinskim i srodnim strukama doveo je do obnavljanja zanimanja za uključivanje glazbe i ostalih ekspresivnih medija u suvremene koncepte palijativne skrbi, koji su u skladu s problemskim područjem, kliničkom slikom i potrebama bolesnika. Glazba nudi direktan i nekomplikiran medij bliskosti, živi u čovjeku koji je sluša, ima svoje mjesto tamo gdje riječi gube svoju moć. Glazba je kao i naša egzistencija, stalno polarizirajuća i emocionalno poticajna, ona kao medij dotiče najranije slojeve našeg postojanja. Korištenje glazbe u palijativnoj skrbi pokazalo se vrlo vrijednim zbog različitih učinaka koje glazba stvara kod bolesnika. Ti se učinci postižu korištenjem različitih glazbenih tehnika poput glazbene improvizacije, pisanja pjesama, receptivno-kreativnih tehnika te vođenja imaginacije glazbom. Navedene tehnike omogućuju raznolikost ciljeva u tretiranju bolesnika kao što su smanjenje anksioznosti i stresa, opuštanje, kontrola boli, ublažavanje duhovne rastroženosti, izražavanje emocija, iskustvo samospoznaje, ohrabrivanje kreativnog samoizražavanja, izazivanje promjene raspoloženja - emocionalne, kognitivne i bihevioralne, pobuđivanje bolesnikove imaginacije, omogućavanje bolesniku kronološko razvrstavanje životnih iskustava, te prorađivanje neriješenih boli, žalosti ili pogrešaka. Adekvatan izbor i primjena glazbenih tehnika u palijativnoj skrbi je u službi postizanja najbolje moguće kvalitete života bolesnika na kraju života.

Ključne riječi: glazba, holistički pristup, kvaliteta života, palijativna skrb

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. Dijana Škrbina
Zdravstveno veleučilište
Studij radne terapije
Mlinarska cesta 38
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: dijana.skrbina@zvuh.hr

UVOD

Od drevnih vremena društva su pokušavala pružiti potporu i udobnost svojim bolesnim i umirućim članovima. Čovjek je dio kozmosa koji je obilježen vremenom, a zajednička obilježja svega što postoji jesu mogućnost, postanak i prolaznost. Bolest i smrt su oduvijek bili i danas su neizbježan i integralan dio ljudskog iskustva.

Pojedinac će se osjećati manje osamljen ako se umiranje ne potiskuje, već se unese u vlastitu sliku o čovje-

ku kao njezin integralni dio. Iz činjenice da je pojedincu najveća skrb potrebna na početku i na kraju života, razumljivo je da mu je u posljednjem razdoblju života prije smrti potrebno osigurati adekvatnu skrb. Sve što živi je prolazno, pa je prema tome i smrt ne samo prirodni završetak prolaznog bića nego je i preduvjet života (1). Čovjek ostaje čovjek do zadnjeg trenutka svojega života, sa svojim neotuđivim pravom da se s njim postupa onako kako dolikuje čovjeku. Napredak suvremene medicine te razumijevanje psihosocijalnih i duhovnih potreba bolesnih i umirućih pojedinaca otvorili su put razvitku palijativne skrbi. Palijativna skrb

implicira holistički pristup pojedincu, što podrazumijeva fizičku dimenziju, psihološku, društvenu i duhovnu zaokupljenost. Stoga je važno da palijativna skrb bude osigurana pojedincu koordiniranim doprinosom vještog i primjereno osposobljenog interdisciplinarnog tima. Raznolikost profesija u timu mora biti fleksibilna zbog individualnih bio-psiho-socijalnih potreba svakog pojedinca. Razvoj holističkih pristupa i svijesti u medicinskim i srodnim strukama doveo je do obnavljanja zanimanja za uključivanje glazbe i ostalih ekspresivnih medija u suvremene koncepte palijativne skrbi, koji su u skladu s problemskim područjem, kliničkom slikom i potrebama bolesnika. U ovom se radu opisuju dobrobiti glazbe kao ekspresivnog terapijskog medija sa ciljem postizanja najbolje moguće kvalitete života za pojedinca na kraju života.

RAZUMIJEVANJE SMRTI I ODNOS POJEDINCA PREMA SMRTI I UMIRANJU

Smrt je opće ljudsko iskustvo čije se značenje kroz povijest mijenjalo. Dugo godina kroz povijest smrt je bila smatrana prirodnom pojavom, a ipak u prošlom je stoljeću postala uznemirujući i neprihvatljiv događaj. Strah od smrti i stav neprihvatanja doveli su do njezinog ignoriranja te je postala tabu tema i izbačena je iz neposrednog svakodnevnog života (2). Čovjek modernog doba, nalazeći se na tehnički najrazvijenijem stupnju, na izazov smrti reagira strahom, koji je veći od straha ljudi iz prijašnjih epoha. Njegova negacija smrti samo je lice, a ne i naličje, koje je zapravo preplavljeno strahom od umiranja i smrti (3). Trenutak rođenja je trenutak kojim počinje jedno postojanje, ali i trenutak koji označava početak stalne mogućnosti prestanka tog postojanja. Kada govorimo o smrti zapravo govorimo o odnosu pojedinca prema smrti. Nastanak života usko je vezan uz smrt, jer bez smrti ne bi bio moguć razvoj i uspon vrsta. Borba za preživljavanje, kao i prirodna selekcija, zahtijevaju smrt kao preduvjet (1). Iskustvo umiranja počiva na specifičnoj interakciji različitih unutarnjih i vanjskih čimbenika (4,5) te je određeno okolnostima umiranja, filozofijom života i osobinama ličnosti umirućeg koji, kao konačni autoritet, na svoj način određuje i stvara pojedinačnu kompoziciju svoje smrti (6).

Suvremeni i brzi tempo života pogoduje odbacivanju svake pomisli na vlastitu nemoć, bolest ili smrt, ali umiranje je stvarnost koja nikoga ne zaobilazi. Smrt je predmet mnogih filozofskih, psiholoških, medicinskih, mitoloških, religioznih, estetsko-umjetničkih, pravno-etičkih rasprava, ali dalje u svojoj određenosti ostaje nepoznanica. Niti jedna znanstvena disciplina ne daje konačan odgovor na strahove koje čovjek proživljava

u svom postojanju, strahove koji imaju korijen u bojazni od smrti.

Smrt je način ljudskog postojanja i samorazumijevanja. Anticipacija smrti preuzimanjem smrtnog života omogućuje autentičnost života, smrti daje obilježje najvlastitije mogućnosti pri čemu anticipirati smrt ne znači promijeniti život, nego promijeniti stav prema konkretnim mogućnostima, gledati drukčijim očima vlastiti život i biti sposoban birati na autentičan način (1). Odvojenost smrti od života našla je mjerodavnu definiciju u Epikurovu mišljenju "kako smrti nema dok mi jesmo i kako, kada smrt dođe, mi nismo. Smrt i život nisu nikada zajedno; ili je život i nema potrebe bojati se smrti, jer takav strah samo priječi ispunjen život, ili je smrt, a u tom trenutku nismo mi". Smrt nije samo konačni trenutak života, niti je završni proces umiranja, nego je cijeli život utopljen u fenomen smrti. Život nije samo život, nego život i smrt istodobno (1).

Dobra smrt je posljedica dobrog života ili kulminacija dobrog života (6), odnosno ono što pojedinac specifično zahtijeva za sebe bez obzira koliko njegov osobni izbor bio netipičan (7). To je na neki način filozofija življenja i umiranja temeljena na osobnim i socijalnim vrijednostima, koja ima za cilj umanjiti negativne učinke umiranja i smrti (6). Nadalje, dobra smrt je oslobođenje od neugode i trpljenja što se mogu izbjeći, ako je skrb realistično usklađena sa željama umirućeg i obitelji, te postojećim medicinskim, kulturnim i etičkim standardima (8).

Promjene u društvu i svijesti pojedinca polovicom 20. stoljeća potaknule su stručnjake na razmatranje fenomena umiranja i smrti općenito, a naročito neizlječivo bolesnih pojedinaca, kao posebnoj znanstvenoj temi (9). Pojavila se nova filozofija skrbi, isticanje ljudskih prava i palijativna skrb što jasno naglašava da je važno kada, gdje, kako i uz koga pojedinac umire. Njihov je cilj utjecati na obilježja umiranja i smrti te okolnosti u kojima se događaju kako bi se poboljšalo kvalitetu života umirućeg i njegove obitelji (6). Umiranje i smrt su neizbježni i prirodni životni događaji, te naš odnos prema njima treba biti prirodan i uključivati prihvaćanje, pripremu i očekivanje umjesto negiranja, odbijanja i odgađanja (10,11).

PALIJATIVNA SKRB

Negiranje potreba umirućih pojedinaca od strane zdravstvenih djelatnika i uporno bezuspješno liječenje potaklo je nagli razvoj palijativne skrbi u lokalnim zajednicama (12). Međutim, još uvijek postoji "kultura negiranja" smrti i umiranja (13). Dinamika između

nade i negiranja je univerzalni dio iskustva suočavanja sa smrću, međutim shvaćanja se razlikuju između različitih kultura, pa čak i između pojedinaca u istom društvu, koja se baziraju na nastalim problemima vezanima uz suočavanje sa smrću (14).

Svjetska zdravstvena organizacija definira palijativnu skrb kao pristup koji poboljšava kvalitetu života bolesnika i njihovih obitelji suočavajući se s problemima vezanima uz bolest koja prijete životu. Ona to čini putem sprječavanja i olakšavanja trpljenja, pomoću rane identifikacije i besprijekorne prosudbe i liječenja boli i drugih fizičkih, psihosocijalnih i duhovnih poteškoća (15). Tradicionalno, palijativnu se skrb primjenjivalo u momentu kada je smrt bila neizbježna, ali danas je prihvaćeno da se palijativna skrb može pružati u mnogo ranijem stadiju odnosno tijekom progresivne bolesti. U zadnja dva desetljeća palijativna skrb počela je dobivati pozornost koju zaslužuje. Palijativna skrb se posvećuje stvaranju okolnosti u kojima smrt postaje prihvatljiva i dostojanstvena, pa na taj način promovira koncept "dobre smrti" (6).

Važnost interdisciplinarnog pristupa u palijativnoj skrbi

Palijativna skrb se ne odnosi na određenu bolest, već ona obuhvaća razdoblje od dijagnoze uznapredovale bolesti do kraja žalovanja pa potreba za palijativnom skrbi može varirati od nekoliko godina do nekoliko tjedana ili dana. Stoga je interdisciplinarni tim temelj za potpunu palijativnu skrb. Dakle, palijativna skrb kao kompleksni oblik skrbi treba pružati usluge koje proizlaze iz interdisciplinarnog, kolaborativnog timskog pristupa. Doprinos svih članova tima ima jednaku vrijednost, gdje je hijerarhija nevažna. Cilj je biti fleksibilan te osobnom i profesionalnom podrškom zadovoljavati sve potrebe pojedinca; medicinske, socijalne, psihološke, zakonske, duhovne, ekonomske i međuljudske u trenucima kada se one pojave.

Iako su umiranje i smrt postali zasebna znanstvena tema o kojoj se u posljednje vrijeme sve više govori, još uvijek se promišlja o najadekvatnijoj primjeni holističkih pristupa koji bi uzimali u obzir životno iskustvo bolesnog i/ili umirućeg pojedinca, njegovo trenutno stanje, preciznu kontrolu simptoma, te skrb koja obuhvaća i članove njegove obitelji. Holistički pristup označava nastojanje da osoba tijekom razdoblja umiranja uspostavi ravnotežu u svim aspektima života: tjelesnom, psihičkom, socijalnom i duhovnom (16). U primjeni takvih pristupa naglasak je na otvorenoj i osjećajnoj komunikaciji kojom se podupire palijativna skrb i postiže najbolja moguća kvaliteta života za svakog bolesnika i njegovu obitelj. I sa socio-medicinskog

aspekta svi intervencijski pristupi na pojedincu moraju biti razmatrani u pogledu njihove korisnosti i rizika kojeg uključuju, te s etičkog stajališta, uz poštovanje individualnosti. Palijativna skrb se usredotočuje na zadnje godine ili mjesece života, kad je smrt već predvidljiva, a ne samo moguća. Pri tome se traže načini kako bi se moglo olakšati fizičko, psihičko, emocionalno, socijalno i duhovno trpljenje pojedinca (17).

U odluci o uključivanju u različite intervencijske pristupe sudjeluje i sam bolesnik, ako mu zdravstveno stanje to dopušta. Prioriteti za svakog pojedinca s vremenom se mogu dramatično mijenjati, što može biti uvjetovano progresijom bolesti ili zbog nekih drugih otežavajućih čimbenika. Stručnjaci unutar interdisciplinarnog tima moraju biti svjesni tih pomaka i u skladu s njima djelovati. Kada se pojedinac nađe u situaciji teške bolesti, njegovo stanje nalaže potpuno individualizirani pristup i izradu posebnog plana skrbi što najviše odgovara njegovim specifičnim potrebama (18,19). Pri tome je potrebno uvažavati i poštivati ličnost pojedinca, njegova kulturna i religijska uvjerenja i običaje (20), te prihvaćati njegova iskustva i duhovnu integraciju umiranja i smrti (21).

GLAZBA I POJEDINAC

Od prvih civilizacija pa sve do danas, glazba je sastavni dio čovjekovog svakodnevnog života i kulture. Vjerojatno ne postoji nijedna druga ljudska kulturalna aktivnost koja je toliko prožimajuća i koja zadire, oblikuje i često kontrolira toliko mnogo ljudskog ponašanja kao glazba (22).

Glazbenim podražajima putem autonomnog živčanog sustava može se postići niz fizioloških promjena poput povišenog krvnog tlaka, znojenja, usporavanja/ubrzanja srčane aktivnosti, promjena u tonusu mišićne mase itd. Tako se primjerice utjecaj glazbe na pobuđenost i raspoloženje može mjeriti preko promjena u električnoj vodljivosti kože, promjeni pulsa, brzini disanja, te preko drugih fizioloških mjera (23). Osim tih fizioloških učinaka na vegetativni živčani sustav, glazba utječe i na kognitivne i psihološke funkcije pojedinca. Dakle, glazba ima utjecaj na ljudsko ponašanje, te se taj utjecaj može mjeriti, predvidjeti i identificirati što i postavlja temelj za znanstvenu primjenu glazbe u medicinske svrhe. Brzi razvoj znanstvenog i stručnog proučavanja utjecaja glazbe na pojedinca može se zahvaliti povijesnom zaleđu i univerzalnosti same glazbe kao medija, njene multidisciplinarnosti, odnosno razvoju psihoterapije, psihologije glazbe, etnomuzikologije, sociologije, medicine, psihologije, genetike, biologije, edukacijsko-rehabilitacijskih znanosti, kompjuterske

i komunikacijske tehnologije koji su omogućili brzu razmjenu informacija, primjenu suvremenih dostignuća u okviru svakodnevne upotrebe (24).

Glazbom se mogu zadovoljiti fizičke, psihičke, emocionalne i socijalne potrebe pojedinca unutar terapijskog odnosa, a s fokusom na dostizanje kliničkih i terapijskih ciljeva koji nisu povezani s glazbenim obrazovanjem. Glazba je vrlo snažan medij koji se može koristiti s ciljem ekspresije osjećaja, poticanja estetskog uživanja i zabave, ostvarivanja komunikacije, izazivanja fizioloških odgovora tijela, poticanja simboličke reprezentacije, te socijalne interakcije (22).

PRIMJENA GLAZBE U PALIJATIVNOJ SKRBI

Primjena glazbe koristi se u različitim problemskim područjima u prevenciji, edukaciji, dijagnostici, liječenju i terapiji. Tako se primjerice primjenjuje u različitim suportivnim programima u onkologiji; za smanjenje boli, poticanje senzorne osjetljivosti, jačanje imunog sustava, kontrolu srčane aktivnosti, krvnog tlaka, razine stresnih hormona i mišićne napetosti, te u metodama biološke povratne sprege (*biofeedback*) (25-27). Glazba je odličan stimulans, jača mentalno i tjelesno zdravlje, pokreće tijelo, pomaže pri spavanju, smanjuje stres, poboljšava pamćenje, te potiče svjesnost (28). Komplementarno-suportivni pristupi mogu pomoći u otklanjanju simptoma i poboljšavanju fizičkog i psihičkog zdravlja pojedinca tijekom hospitalizacije i rehabilitacije (29), pogotovo kada se koriste zajedno s vodećom skrbi. Posebno se pritom ističe važnost takvih pristupa u izražavanju emocija, učenju novih načina opuštanja i suočavanja sa stresnim situacijama, što pridonosi i kvaliteti življenja uopće (30). Kombinacijom najboljih odgovarajućih komplementarno-suportivnih terapijskih pristupa s vodećom konvencionalnom terapijom prakticira tzv. "integrativna" medicina, što se nameće i kao svojevrsni imperativ u palijativnoj skrbi (31).

Korištenje glazbe u tretmanu bolesnika u stanjima kome otvorilo je novo polje primjene glazboterapije koje daju široke perspektive razmišljanja i istraživanja o vezi između glazbe, psihoterapije, duhovnosti, kao i drugih znanstvenih disciplina (32). Glazboterapija je upotreba zvukova i glazbe u razvojnom odnosu pojedinca i terapeuta u kojem se potiče fizička, mentalna, socijalna, duhovna i emocionalna dobrobit (33), te je kao takva pronašla svoju široku primjenu u tretmanima bolesnika obuhvaćenih palijativnom skrbi. U sklopu glazboterapije u palijativnoj medicini glazbena tanatologija ili priprema za umiranje je novo polje koje koristi glazbu za zadovoljavanje složenih fizičkih, psihičkih i duhovnih potreba umirućih. Sve je veći inte-

res za ovaj tip rada zbog dvostrukog pozitivnog učinka korištenja glazbe: s jedne strane na samog pojedinca u fazi umiranja, a s druge strane na njegovu obitelj i skrbnike.

Upotreba glazbe u kontroli boli i disanja

Bol je simptom kojeg se bolesnici najviše boje. U doživljaju boli kao i u doživljaju dispneje važni su subjektivni čimbenici. Međutim, to je ujedno simptom koji se u više od 80% slučajeva može suzbiti po principima moderne palijativne medicine (34). Bol ima uz biološku i svoju psihološko/emocionalnu, duhovnu i društvenu odrednicu. Poznato je da tjeskoba, depresija i značenje boli mogu promijeniti doživljaj boli. Emocionalna bol često uključuje kajanje i osjećaj krivnje, elemente srdžbe, mržnje ili depresije te je mnogo toga u emocionalnoj boli izazvano strahom od nepoznatog i nepredvidivog. Kod teško bolesnih pojedinaca duhovna bol može biti težak simptom kao i fizička bol. To je situacija kada bolesnik govori o boli, ali je to zapravo doživljaj bezvrijednosti, beznadnosti i besmislenosti. Istraživanja pokazuju da osobe s duhovnim dobrim osjećanjem imaju značajno manji stupanj tjeskobe, a time i veću podnošljivost za bol (34).

Većina pojedinaca kojima je potrebna palijativna skrb imaju iskustvo boli, tjeskobe i promjene ponašanja. Terapijske strategije ovise o patofiziologiji boli koja je determinirana bolesnikovim opažanjem i evaluacijom. Konvencionalni tretmani ponekad ne mogu uspješno ukloniti ove simptome, a neki bolesnici nisu u mogućnosti podnositi učinke tih istih simptoma (31). Nadalje, neke komplementarne terapije poput korištenja glazbe u intervenciji mogu pomoći u otklanjanju simptoma te reducirati bol. Stalno raste broj podataka da glazba uspješno djeluje na smanjenje anksioznosti i stresa u raznim medicinskim okruženjima te da je važna komponenta u kontroli boli, što opravdava njeno korištenje u sklopu palijativne skrbi (35).

Upravljanje osjećajima putem glazbe

Tijekom razdoblja umiranja javljaju se različiti pozitivni i negativni osjećaji što mogu biti izvor ugone ili patnje za umirućeg. Najsnažniji osjećaj u razdoblju umiranja jest strah, koji je višeslojan jer uključuje strah od smrti, napuštenosti, osamljenosti i gubitka dostojanstva (10). Nadalje, strah od smrti se često zamjenjuje strahom od umiranja, trpljenja, gubitka autonomije i dostojanstva u dugom i bolnom umiranju (36).

Kombiniranjem melodije, harmonije i ritma na pojedinca se može djelovati na mnogo načina: mijenjajući raspoloženje, izazivajući osjećaj ravnoteže, sreće, ugo-

de, ili pak nemira, nelagode i tuge (37). Istraživanja u kojima se ispituje način na koji mozak obrađuje glazbu ukazuju da ne postoji jednostavan način kako predvidjeti učinke glazbe na ponašanje pojedinca. Razlog navedenom je što svaki pojedinac posjeduje jedinstveni niz sjećanja koji pripada svakom glazbenom iskustvu, koje može dozvati određena pjesma, melodija ili dio glazbenog djela. Ta sjećanja mogu biti povezana s raznim događajima, osobama, aktivnostima, mjestima, osjećajima i drugim osjetilnim iskustvima.

Kako bi se ublažio ili spriječio nepoželjan utjecaj osjećaja na dobrobit pojedinca, važno je primjereno upravljanje osjećajima. Upravljanje vlastitim osjećajima je vrlo važan zadatak za svakog pojedinca, a pogotovo u starijima teške, neizlječive bolesti. Upravljanje osjećajima ima za cilj postizanje psihosocijalne ugone, prevladavanje negativnih osjećaja, te nalaženje utjehe i nade (38). Tek nadvladavanjem straha čovjek postaje slobodan i sposoban razviti sve svoje potencijale, te primjereno upravljati tjeskobom, depresijom, beznađem i očajem (39). Jedan od načina upravljanja vlastitim osjećajima je empatična i otvorena komunikacija u kojoj umirući pojedinac prima suosjećanje i podršku, te dobiva mogućnost izražavanja svojih osjećaja (6,40,41). U pojedinim situacijama ne možemo svoje osjećaje objasniti niti izraziti riječima; ponekad naši unutarnji konflikti nisu dostupni racionaliziranju te ih tada možemo istražiti i razriješiti putem glazbenog izražavanja. Glazba višestruko procesuiru, te ima fizički, emocionalni i kognitivni utjecaj, što je ujedno i ključ za razumijevanje njene terapijske snage. Mnoge reakcije na glazbu nisu fiziološke nego emocionalne. Slušanje glazbe u nekim okolnostima potiče oslobađanje endorfina što posljedično izaziva emocionalne reakcije. Stoga upotreba glazbe može biti jedan od načina na koji će pojedinac upravljati svojim osjećajima. Tako se, primjerice, može stvarati most između osobne prošlosti i sadašnjosti pojedinca. Svatko od nas osjeća potrebu za životnim kontinuitetom i spoznavanjem samoga sebe. Ta je potreba osobito izražena u starijih ili bolesnih osoba. Stoga je važno omogućiti im da iskažu svoju bogatu prošlost i potvrde svoj identitet povezujući prošlost sa sadašnjosti. Mnogi bolesni pojedinci žele spoznati svoj život, rasvijetliti svoja prošla iskustva očekujući svršetak života i smrt što se može omogućiti glazbenim izražavanjem, improvizacijom ili jednostavno slušanjem određenih glazbenih predložaka (42).

Kako se smrt približava, verbalna komunikacija se obično smanjuje ili čak prestaje, ali još uvijek ostaje mogućnost korištenja drugih komunikacijskih kanala. U takvim je situacijama vrlo važna osjećajna razmjena, koja se može postići i upotrebom glazbe. Putem glazbe umirući pojedinac može se opustiti i slobodno izraziti svoje misli i osjećaje, te mu pri tom osjećajna povezanost s bližnjima umanjuje napetost, strah i nemir, olak-

šava suočavanje s trpljenjem, te predstavlja izvor unutarnje snage. Značajnu ulogu u osjećajnoj skrbi imaju običaji i rituali jer omogućavaju prihvatljivo i kontrolirano izražavanje snažnih osjećaja prema modelu što ga daje socijalno okruženje (43).

Glazboterapijske metode primjenjive u palijativnoj skrbi

Zahvaljujući brojnim istraživanjima i dokumentiranim praćenju primjene glazboterapije, može se reći kako je glazboterapije posebna profesija koja obuhvaća niz pristupa, filozofija, metoda i na glazbi temeljenih intervencija. U glazboterapiji se mogu koristiti receptivne odnosno pasivne i aktivne metode, pri čemu receptivne označavaju susret pojedinca s glazbom putem slušanja, a aktivne označavaju aktivno sudjelovanje pojedinca u glazbenim aktivnostima (pjevanjem, sviranjem, pokretom). U aktivne metode glazboterapije spadaju: Orffova metoda glazboterapije (44); glazbena psihodrama (45); eksperimentalna improvizacijska glazboterapija (46); metaforička glazboterapija (47); kreativna Nordoff-Robbinsova metoda glazboterapije (48); analitička glazboterapija (49); paraverbalna glazboterapija (50); integrativna improvizacijska glazboterapija (51); slobodna improvizacijska glazboterapija (52). Navedene se metode glazboterapije koriste u situacijama kada je pacijent sposoban aktivno sudjelovati u terapijskoj intervenciji. Međutim, zbog specifičnih potreba pacijenata obuhvaćenih palijativnom skrbi većinom se koriste receptivne, odnosno pasivne metode glazboterapije. Receptivne odnosno pasivne metode glazboterapije koje su primjenjive u palijativnoj skrbi su pozadinska glazba, metoda Bonny vođene imaginacije uz glazbu, metoda Musica Medica i pisanje pjesama.

Pozadinska glazba (odabrani glazbeni predlošci)

Pozadinska glazba svojim karakterom naglašava i doprinosi intenzitetu doživljaja situacije, te se primjenjuje ciljano u mnogim životnim situacijama (53). Ciljano odabrana pozadinska glazba može imati jak terapijski učinak na bolesnika, jer djeluju opuštajuće te oslobađa od stresa. Bolesnik može aktivno ili pasivno slušati glazbu kojoj je izložen. Aktivno slušanje pozadinske glazbe podrazumijeva nastojanje i svjesnu aktivnost bolesnika da u ponuđenom glazbenom materijalu pronade smisao i uoči izražajne elemente djela, da komparira i svjesno prati zvučno protjecanje, te na taj način, u svojoj svijesti postupno izgrađuje shemu glazbene forme. Suprotno, ako to izostaje, bolesnik se postavlja pasivno u odnosu na zvučni tijek, ograničavajući proces slušanja isključivo na fiziološki proces primanja vanjskih zvukovnih podražaja, bez svjesno usmjerene

pažnje i aktivnosti (54). Nadalje slušanje pozadinske glazbe može biti koncentrirano na detalje ili na cjelinu, slušanje kao spoznavanje, slušanje kao razumijevanje nekog problema i slušanje kao meditiranje. A s obzirom na stav bolesnika pri percepciji glazbe razlikuje se osjetilno slušanje (senzorna reakcija), senzomotoričko slušanje (refleksivna recepcija i motoričke asocijacije), pasivno slušanje (nerefleksivno spontano slušanje koje može utjecati na raspoloženje), emocionalno slušanje (subjektivna reakcija ovisna o emocionalnom stavu pojedinca), asocijativno slušanje (emocionalno izvan-glazbena recepcija), kognitivno slušanje (usmjereno na stjecanje sposobnosti), estetsko slušanje (aktivno, svjesno, refleksivno slušanje usmjereno na glazbene učinke) i imaginativno slušanje (počiva na vjerovanju u ekspresivnost glazbe i usmjereno je na izvan-glazbene učinke) (54, 55). Navedeno ukazuje kako i samo slušanje ciljano odabranih glazbenih predložaka može pozitivno utjecati na pojedinca koji koristi usluge palijativne skrbi, jer je glazba neverbalni medij koji izaziva emocionalne i fiziološke reakcije, potiče simboličke reprezentacije, te može stvoriti ujedinjenje drugih osjetila.

Metoda Bonny vođene imaginacije uz glazbu

Metoda Bonny vođene imaginacije uz glazbu je glazboterapijska metoda koja uključuje slušanje glazbe u relaksiranom stanju, kako bi se potaklo imaginaciju, simbole i osjećaje u svrhu kreativnosti, terapijske intervencije, samootkrivanja, samorazumijevanja i spiritualnog iskustva (56). To je glazbeno usmjerena, transformacijska terapija, koja koristi specifične programe klasične glazbe za poticanje i potporu dinamičnom tijeku unutarnjeg iskustva, u službi fizičke, psihičke i duhovne cjelovitosti (57). Interakcija između bolesnika, glazbe i terapeuta je ono što tu metodu čini jedinstvenom (58). Ova vrsta glazboterapije započinje zagrijavanjem progresivnom mišićnom relaksacijom (59) tijekom koje je bolesnik izložen ciljano odabranoj glazbi u pozadini, te verbalnom vođenju od strane terapeuta. Ova metoda glazboterapije je pogodna za pojedince koji imaju fizičke simptome bolesti, za oporavak nakon kirurškog zahvata, za razvijanje pozitivnog self identiteta (60), za suočavanje sa strahom od bolesti ili umiranja, gubitkom dijela tijela (61), kontroli boli tijekom palijativne skrbi (62, 63). Nadalje tom se metodom glazboterapije utječe na duhovni život pojedinca, odnosno transcendentalna iskustva kod pojedinca. Neki bolesnici kroz tu metodu mogu doživjeti različite duhovne dimenzije, poput dubokog iskustva tišine; prihvaćanje iskrenosti i bliskosti prema prirodi i Bogu, te rješavanje dugogodišnjih osobnih problema kroz osjećaj izražavanja zahvalnosti (64). Iz prije opisanog vidljivo je kako je ta metoda široko primjenjiva

u palijativnoj medicini, u različitim terminalnim fazama bolesti.

Metoda Musica Medica

Metoda Musica Medica je multisenzorna metoda glazboterapije, u kojoj se koriste dva senzorna ulaza, dodir (dvije male sonde koja se apliciraju na različite dijelove tijela) i sluh (slušalice) čime su pojačane reakcije mozga na temelju načela vibro-akustike (65). Akustična i somatosenzorna stimulacija putem ove metode omogućava terapijsko djelovanje glazbe, koje holistički potiče i aktivira tijelo i um. Ljudski organizam je izuzetno složeni sustav pri čemu su svi njegovi dijelovi usko povezani i utječu jedan na drugoga. Cijelo tijelo reagira na akustične i somatosenzoričke stimulacije, te tako korištena glazba uz vibracije stimulira proizvodnju endorfina i drugih neurotransmitera odgovornih za euforične osjećaje i smanjenje boli (66,67), aktiviranje imunološkog sustava (68), te smanjenje mišićnog tonusa i spazma. Osim toga, vibroakustična glazba smanjuje anksioznost (69), tjeskobu i stres zbog hospitalizacije ili invazivnih metoda liječenja pa je korisna prije i za vrijeme kirurškog zahvata, jer može dovesti bolesnika do veće tolerancije na bol i opuštanje. Na taj se način može potaknuti u bolesnika opuštajući učinak, što pokazuje terapijsku učinkovitost ove metode u različitim kliničkim skupinama, pa tako i u palijativnoj medicini. Izbor glazbe za potrebe provođenja ove metode je dizajniran da odgovori na individualne potrebe svakog pojedinca.

Pisanje pjesama

Metoda pisanja pjesama također spada u jednu od metoda glazboterapije koja se može primjeniti u bolesnika za vrijeme palijativne skrbi. (70) Veliki se broj bolesnika putem pisanja pjesama suočava sa svojim dvojabama, strahovima i različitim drugim emocijama (71). Strategije suočavanja se mogu koristiti za maskiranje manje površnih ili težih osjećaja ili odgovora na određeni događaj ili bolest. Takve pjesme značajno grade sigurnu vezu punu povjerenja potrebnu za bolesnikov osjećaj sigurnosti. Pisanjem pjesama bolesnici stvaraju osjećaj samopouzdanja, lakše prihvaćaju svoju bolest i svoje stanje. Također, pjesma koju bolesnik napiše na temelju preispitivanja svojih emocija i dubokih osjećanja može biti posredno sredstvo komunikacije između njega i njegovih najbližih. Svojom pjesmom može prenijeti poruku zahvale svojim najbližima ili ostaviti pozitivna razmišljanja o svome životu u naslijeđe svojoj tugujućoj obitelji. Pisanje pjesama kao izbor tijekom palijativne skrbi je vrijedno iskustvo za neke bolesnike, jer poruka koju bolesnici šalju svojim pjesmama može

olakšati osobnu patnju i patnju njihovih najbližih. Metodom pisanja pjesama u palijativnoj skrbi obogaćuju se veze bolesnika i terapeuta, te su moćno sredstvo komunikacije i izražavanja osjećaja između bolesnika i njegove okoline (72).

Terapeutovoj kreativnosti je prepuštena i mogućnost korištenja različitih kombinacija gore navedenih metoda glazboterapije u palijativnoj skrbi.

ZAKLJUČAK

Bavljenje umiranjem nije bavljenje smrću, nego bavljenje životom umirućih. Upravo na ovoj konstataciji počiva i vrijednost palijativne skrbi, gdje uz odgovarajuće osobne, socijalne i medicinske resurse življenje može imati željenu kvalitetu sve do zadnjeg trenutka. Smrt je izrazito interaktivni socijalni događaj i potpuno se može ostvariti jedino unutar socijalnog okruženja, uz podršku obitelji i bliskih osoba, te medicinske i socijalne pomoći stručnjaka i institucija (73). S obzirom da je smrt dinamična i humanistička kategorija što odražava jedinstveno iskustvo umirućeg, vrlo je važno jedinstveno i individualno pristupiti svakom pojedincu obuhvaćenom palijativnom skrbi. Suvremena palijativna medicina stoga nudi različite intervencijske pristupe podupiranja kvalitete života umirućeg pojedinca, među kojima se sve više značenja daje i komplementarno suportivnim art ekspresivnim pristupima. U ovom se radu daje kratki pregled upravo jednog takvog intervencijskog pristupa korištenjem glazbe kao terapijskog medija, koji se pokazao primjenjivim i učinkovitim u bolesnika uključenih u palijativnu skrb (74-82). Sam bolesnik, te njegova mikro- i makro- okolina trebaju biti odgojeni tako da su svjesni važnosti palijativne skrbi i onoga što ona može pružiti. I stručna zajednica treba razviti posebnu osjetljivost prema palijativnoj skrbi uvažavajući njenu fleksibilnost i raznolikost. S obzirom da je upotreba različitih komplementarno suportivnih i art ekspresivnih pristupa u palijativnoj skrbi vrlo kompleksno područje, ono zaslužuje daljnja istraživanja i priopćavanja stručnjaka iz različitih znanstvenih disciplina.

L I T E R A T U R A

1. Vučković A. Smislenost smrti. Crkva u svijetu 1998; 33: 30-52.
2. Štambuk A. Razmišljanje o smrti - dobne i spolne razlike. Ljetopis socijalnog rada 2007; 14: 155-77.
3. Kocijan-Hercigonja D. Psihološki aspekti umiranja i smrti. Crkva u svijetu 1998; 33: 21-29.
4. Proulx C, Jacelon C. Dying with dignity: The good patient versus the good death. Am J Hospice Palliative Med 2004; 21: 116-20.
5. Walter T. Historical and cultural variants on the good death. BMJ 2003; 327: 218-20.
6. Cicak M. Aspekti dobre smrti. Ljetopis socijalnog rada 2008; 15: 93-111.
7. Jones J, Willis D. What is a good death? BMJ 2003; 327: 224.
8. Selecky PA, Eliasson CAH, Hall RI, Schneider RF, Varkey B, McCaffree DR. Palliative and end-of-life care for patients with cardiopulmonary diseases. Chest 2005; (128): 3599-3610.
9. Kafetz K. What happens when elderly people die? J R Soc Med 2002; 95: 536-8.
10. Buckman R. Ne znam što reći. Zagreb: Školska knjiga, 1996.
11. Graham H. The human face of psychology. Philadelphia: Open University Press, 1986.
12. Eelsey B. Hospice and palliative care as a new social movement: a case illustration from South Australia, J Palliative Care 1998; 14: 38-46.
13. Connor S. Hospice: practice, pitfalls, and promise. Washington: Taylor&Francis, 1998.
14. Coury JE, Štambuk A. Problemi vezani s krajem života u zajednici: povezivanje profesionalnoga i javnog obrazovanja. Revija za socijalnu politiku 2002; 9.
15. World Health Organization. WHO Definition of Palliative Care. World Health Organization: dostupno na URL adresi : <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en>. Datum pristupa informaciji: 01.rujan 2010.
16. Finn WE. Razvoj hospicijskog pokreta u Americi. Revija za socijalnu politiku 2002; 9: 271-9.
17. Doyle D, Hanks G, MacDonald N. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford: Oxford University Press, 1993.
18. Andrews I. Commodification and death. U: Howarts G, Leaman O, ur. Encyclopedia of death and dying. London: Routledge. 2001, 106-7.
19. Stolick M. Dying to meet you: Facing mortality and enabling patient styles. Am J Hospice Palliative Med 2003; 20: 269-73.
20. Deshpande A. Both how and when determines a good death. BMJ 2003; 327: 226.
21. Neuberger J. A healthy view of dying. BMJ 2003; 327: 207-8.
22. Merriam A. The anthropology of music. Evanston, IL: Northwestern University Press. 1964.

23. Thompson WF, Schellenberg EG, Husain G. Arousal, mood and the Mozart effect. *Psychol Sci* 2001; 12: 248-51.
24. Radulović R, Cvetković M, Pejović M. Muzikoterapija – putevi razvoja, *Engrami* 2003; 25: 59-64.
25. Moreno JJ. Terapija glazbom i liječenje boli: Istok i Zapad. U: Zbornik radova "Umjetnost i znanost u razvoju životnog potencijala". Zagreb: Hrvatska udruga za psihosocijalnu onkologiju, Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 2002, 29-34.
26. Breitenfeld D. Glazba i medicina. U: Zbornik radova «Umjetnost i znanost u razvoju životnog potencijala» Zagreb: Hrvatska udruga za psihosocijalnu onkologiju, Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 2002, 261-4.
27. Prstačić M. Ekstaza i Geneza – kreativna terapija u psihosocijalnoj onkologiji i sofrologiji. Zagreb: Medicinska knjiga, 2003.
28. Campbell D. Mozart efekt. Čakovec: Dvostruka duga, 2005.
29. Kudek-Mirošević J, Šestić G, Petrinić I, Čepulić M, Štepan J, Prstačić M. Komplementarni suportivno-terapijski programi u pedijatrijskoj onkologiji. U: Zbornik radova «Umjetnost i znanost u razvoju životnog potencijala» Zagreb: Hrvatska udruga za psihosocijalnu onkologiju, Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 2002, 215-20.
30. Prstačić M, Sabol R. Psihosocijalna onkologija i rehabilitacija. Zagreb: Medicinska naklada, 2006.
31. Dang G, Cassileth BR. Integrative Oncology: Complementary therapies for pain, anxiety, and mood disturbance. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 109-16.
32. Gustorff D, Hannich HJ. Jenseits des Wortes – Musiktherapie mit komatösen Patienten auf der Intensivstation. Bern: Hans Huber, 2000.
33. Bunt L. Music Therapy: An Art Beyond Words. London, England: Routledge, 1994.
34. Jušić A. Palijativna medicina – palijativna skrb. *Medicus* 2001; 10: 247-52.
35. Costa-Giomi E, Price H, Rauscher F i sur. Straight talk about music and research. *Teaching Music* 1999; 7: 29-35.
36. Clark BA. Spiritual care is important for a good death. *BMJ* 2003; 327: 224.
37. Rojko P. Psihološke osnove intonacije i ritma. Zagreb: Muzička akademija. Croatian concert, 1982.
38. Kehl KA. Moving towards peace: An analysis of the concept of a Good death. *Am J Hospice Palliative Med* 2006; 23: 277-86.
39. Leaman O. Stoicism. U: Howarts G, Leaman O, ur. *Encyclopedia of death and dying*. London: Routledge, 2001; 435-6.
40. Nelson RM, Botkin JR. Palliative care for children. *Pediatrics*; 2000; 106: 351-7.
41. Rasmussen BH, Jansson L, Norberg A. Striving for becoming at-home in the midst of dying. *Am J Hospice Palliative Med* 2000; 17: 31-43.
42. Todorić SLJ. Skrb za ljude u posljednjem razdoblju života. *Crkva u svijetu* 1998; 33: 62-7.
43. Romanoff BD, Thompson BE. Meaning construction in palliative care: The use of narrative, ritual, and the expressive arts. *Am J Hospice Palliative Med* 2006; 23: 309-16.
44. Orff GD. The Orff music therapy. New York: Schott Music Corporation, 1988.
45. Moreno JJ. Musical psychodrama: A new direction in music therapy. *J Music Therapy*; 1980; 17: 3-43.
46. Bruscia KE. *Improvisational models of music therapy*. Springfield IL. Charles C. Thomas. 1987.
47. Katsh S, Merle-Fishman C. The musical metaphor: A model for music therapy in community practice. Paper presented at the Annual Conference of the American Association for Music Therapy New York City, NY, 1984.
48. Nordoff P, Robbins C. *Creative music therapy*. New York: Harper&Row Publishers, 1977.
49. Priestley M. *Music therapy in action*. London: Constable, 1975.
50. Heimlich E. Paraverbal techniques: A new approach for communication with children having learning difficulties. *J Learning Disabilities* 1980; 13: 16-18.
51. Simpkins P. Integrative improvisation therapy: Answers to a questionnaire by Kenneth Bruscia. Unpublished data, 1983.
52. Alvin J. *Music therapy*. London: John Clare Books, 1975.
53. Aasgaard T. Music therapy as milieu in the hospice and pediatric oncology ward. U: Aldridge D, ur. *Music therapy in palliative care*. London: New Voices Jessica Kingsley, 1999; 29-43.
54. Rojko P. Metodika nastave glazbe. Teorijsko-tematski aspekti. Osijek: Pedagoški fakultet. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, 1996.
55. Sam R. *Glazbeni doživljaj u odgoju djeteta*. Rijeka: Glo-sa d.o.o., 1998.
56. Bonny H. *GIM Therapy: Past, present and future implications: GIM Monograph No 3*. Baltimore: ICM Books, 1980.
57. Association for Music and Imagery – AMI. Santa Cruz, CA: Training Directory, 1997.
58. Clark MF, Keiser LH. *Teaching guided imagery and music*. Garrett Park, MD: Archedigm. 1989.
59. Jacobson E. Electrical measurements of neuromuscular states during mental activities, *Am J Physiol* 1930; 94: 22–34.
60. Hale SE. Wounded woman: The use of GIM in recovery from a mastectomy. *J Assoc Music Imagery* 1992; 1: 99-106.
61. Pickett E. Using Guided Imagery and Music (GIM) with a dually diagnosed woman having multiple addictions. *J Assoc Music Imagery* 1992; 1: 56-67.
62. Wylie ME, Blom RC. Guided imagery and music with hospice patients, *Music Therapy Perspect* 1986; 3: 25-8.
63. Merritt S. The healing link: Guided Imagery and Music and the body/mind connection. *J Assoc Music Imagery* 1993; 2: 11-28.
64. Fink B. The effect of GIM on the spiritual life of the elderly. Unpublished paper. Baltimore, MD: Inst. Music and Imagery, 1986.
65. Schifftan Y, Stadnicki A. *What ih Musica Medica? Mammenrn, Switzerland: Academia Musica Medica, 2007.*

66. Goldstein A. Opioid peptides in pituitary and brain. *Science* 1976; 193: 1081-6.
67. Skille O, Wigram T. The effect of music, vocalisation and vibration on brain and muscle tissue: studies in vibroacoustic therapy. U: Wigram T, Saperston B, West R, ur. *The art and science of music therapy: a handbook*. London: Harwood Academic, 1995, 23-57.
68. Plotnikoff N. *Psychoneuroimmunology*. Lewiston, New York: Huber Publishers, 1992, 152.
69. Ruutel E, Ratnik M, Tamm E, Zilensk H. The experience of vibroacoustic therapy in the therapeutic intervention of adolescent girls. *Nord J Music Therapy* 2004; 13: 33-46.
70. Munro S, Mount B. Music therapy in palliative care. *JAMA* 1978; 119: 1029-295.
71. Magee W. Music therapy in chronic degenerative illness: reflecting a dynamic sense of self. U: Aldridge D, ur. *Music therapy in palliative care*. London: New Voices. Jessica Kingsley, 1999, 82-95.
72. O'Callaghan C. Lyrical themes in songs written by palliative care patients. U: Aldridge D, ur. *Music therapy in palliative care*. London: New Voices. Jessica Kingsley, 1999, 43-59.
73. Curtis MJ. Good death is social construction. *BMJ* 2003; 327: 223-4.
74. Aldridge D. *Music therapy in palliative care*. London: New Voices. Jessica Kingsley, 1999, 105-25.
75. O'Kelly J. Multidisciplinary perspectives of music therapy in adult palliative care. *Palliat Med* 2007; 21: 235-41.
76. Demmer C. A survey of complementary therapy services provided by hospices. *J Palliat Med* 2004; 7: 510-6.
77. Hilliard RE. The effects of music therapy on the quality and length of life of people diagnosed with terminal cancer. *J Music Therapy* 2003; 40: 113-37.
78. Salmon D. Music therapy as psychospiritual process in palliative care. *J Palliat Care* 2001; 17: 142-6.
79. Hogan BE. Music therapy in palliative care: A state of the art. *Prog Palliat Care* 2002; 10: 108-112.
80. Clements-Cortes A. The use of music in facilitating emotional expression in the terminally ill. *Am J Hosp Palliat Care* 2004; 21: 255-60.
81. Gallagher LM, Lagman R, Walsh D, Davis MP, LeGrand SB. The clinical effects of music therapy in palliative medicine. *Support Care Cancer*; 2006; 14: 859-66.
82. Horne-Thompson A, Grocke D. The effect of music therapy on anxiety in patients who are terminally ill. *J Palliat Med* 2008; 11: 582-90.

S U M M A R Y

USE OF MUSIC IN PALLIATIVE CARE

D. ŠKRIBINA, D. ŠIMUNOVIĆ, V. ŠANTEK and T. NJEGOVAN-ZVONAREVIĆ

University of Applied Health Studies, Department of Occupational Therapy, Zagreb, Croatia

Man is mortal, which means that as the earthly body perishes being, final. Disease and death will always be an inevitable and integral part of human experience. The way in which we try to identify and respond to the unique and individual needs of the dying is an indication of our maturity as a society. The number of people requiring palliative care is growing. Palliative care does not intend to either accelerate or postpone death she emphasizes the life and looks at dying as a normal process. It is an active form of care for patients with advanced, progressive illness, with the aim of suppressing pain and other symptoms in addition to providing psychological, social and spiritual support which ensures the best possible quality of life for patients and their families. Therefore requires a coordinated and interdisciplinary contribution team. The variety of professions in a team, and determine the needs of patients should be ready to provide physical, psychological, social and spiritual support using methods that result from an interdisciplinary, collaborative team approach. Development of a holistic approach and awareness in the medical and allied professions has led to a renewal of interest in the inclusion of music and other expressive media in contemporary concepts of palliative care, which are consistent with problem areas, clinical manifestations and the needs of patients. Music offers a direct and uncomplicated medium of intimacy, living in a man who listens to her, has a place where words lose their power. Music is like our existence, constantly polarizing and emotionally stimulating, as it touches the medium of the earliest layers of our becoming. The use of music in palliative care has proved very effective for a variety of effects that music creates in patients. These effects are achieved through the use of various musical techniques, such as musical improvisation, songwriting, receiving creative techniques, guided by imagination and music. These techniques allow the diversity of objectives in treating patients such as reducing anxiety and stress, relaxation, pain control, reducing confusion spiritual, emotional expression, experience, self-awareness, encourage creative expression, causing mood swings - emotional, cognitive and behavioral, inducing the patient's imagination, enabling patient's chronological classification of life experiences, and the elaboration of unresolved pain, sorrow or errors. Adequate selection and use of musical techniques in palliative care in the service of achieving the best possible quality of life for patients at the end of life.

Key words: music, holistic approach, quality of life, palliative care

SIGNALNI PUT VISOKOAFINITETNOG IgE-RECEPTORA U LIJEČENJU ALERGIJSKIH BOLESTI

BRANKO PEVEC, MIRA RADULOVIĆ PEVEC, ASJA STIPIĆ MARKOVIĆ i IRENA BATIŠTA¹

*Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju i ¹Imunološki laboratorij,
Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb, Hrvatska*

Višegodišnji trend porasta prevalencije alergijskih bolesti u industrijaliziranim zemljama, kao i općenito sve veći broj oboljelih, zahtijeva stalno pronalaženje novijih i boljih načina liječenja. U nastanku alergijske upalne reakcije središnju ulogu ima aktivacija mastocita i bazofila, posredovana signaliziranjem putem visokoafinitetnog IgE-receptora, FcεRI. Signaliziranje započinje vezanjem alergena za IgE-protutijela vezana na receptor. Posljedično, unutar stanice nastaje signalna kaskada, koja dovodi do njene aktivacije i otpuštanja niza medijatora odgovornih za nastanak alergijske reakcije. Glavni nedostatak lijekova koji se tradicionalno koriste u liječenju alergijskih bolesti je njihova usmjerenost na pojedinačne medijatore, a ne na cjelokupan složeni niz zbivanja koji dovodi do pojave ranih i kasnih simptoma. Cilj je ovoga rada prikazati složeni niz zbivanja od vezanja alergena do pojave simptoma bolesti ukazujući pritom na važnost signalnog puta IgE-receptora u istraživanjima novih terapijskih modaliteta.

Ključne riječi: IgE-receptor, FcεRI, Syk, PI3K, SHIP, alergija, mastocit, bazofil

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Branko Pevec, dr. med.
Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju
Klinička bolnica Sveti Duh
Sveti Duh 64
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: +3851 3712 230; faks: +3851 3712 207
E-pošta: branko.pevec@gmail.com

Alergijske bolesti zahvaćaju sve veći broj ljudi širom svijeta, poprimajući gotovo pandemijske razmjere. Pritom su alergeni unutarnjeg okoliša, posebno grinje kućne prašine, vodeći rizični čimbenik (1). Također su značajne različite vrste peludi, koje karakterizira sezonska pojavnost. Novijim epidemiološkim istraživanjima potvrđena je i u našem području visoka prevalencija simptoma alergijskih bolesti (2), a među alergenima odgovornima za senzibilizaciju, najveću su učestalost pokazivali grinje i pelud trava, epitel psa i mačke te pelud ambrozije i stabala (3).

Senzibilizacija na bilo koji od spomenutih alergena može dovesti do pojave nekoliko kliničkih oblika alergijskih bolesti. Najčešći oblik je, ovisno o uzročnom alergenu, cjelogodišnji ili sezonski alergijski rinitis, često praćen očnim simptomima (4). U velikom broju bo-

lesnika javlja se alergijska astma, a nešto je rjeđi atopijski dermatitis. Poseban je oblik preosjetljivosti, alergija na hranu vezana uz senzibilizaciju na neki od inhalacijskih alergena, primjerice oralni alergijski sindrom pri konzumaciji voća ili povrća u bolesnika senzibiliziranih na pelud breze (5) ili čak teže anafilaktičke reakcije pri konzumaciji morskih plodova u bolesnika senzibiliziranih na grinje kućne prašine (6).

Opisani oblici bolesti pripadaju anafilaktičkom tipu preosjetljivosti, odnosno posredovani su IgE-protutijelima vezanim na membranu efektorskih stanica preko visokoafinitetnog receptora. Vezanjem alergena za protutijela nastaje aktivacijski signal koji se putem receptora prenosi u stanicu i odgovoran je za daljnja zbivanja tijekom alergijske reakcije.

SIGNALIZIRANJE PUTEM VISOKOAFINITETNOG IgE-RECEPTORA AKTIVIRA EFEKTORSKE STANICE ALERGIJSKE REAKCIJE

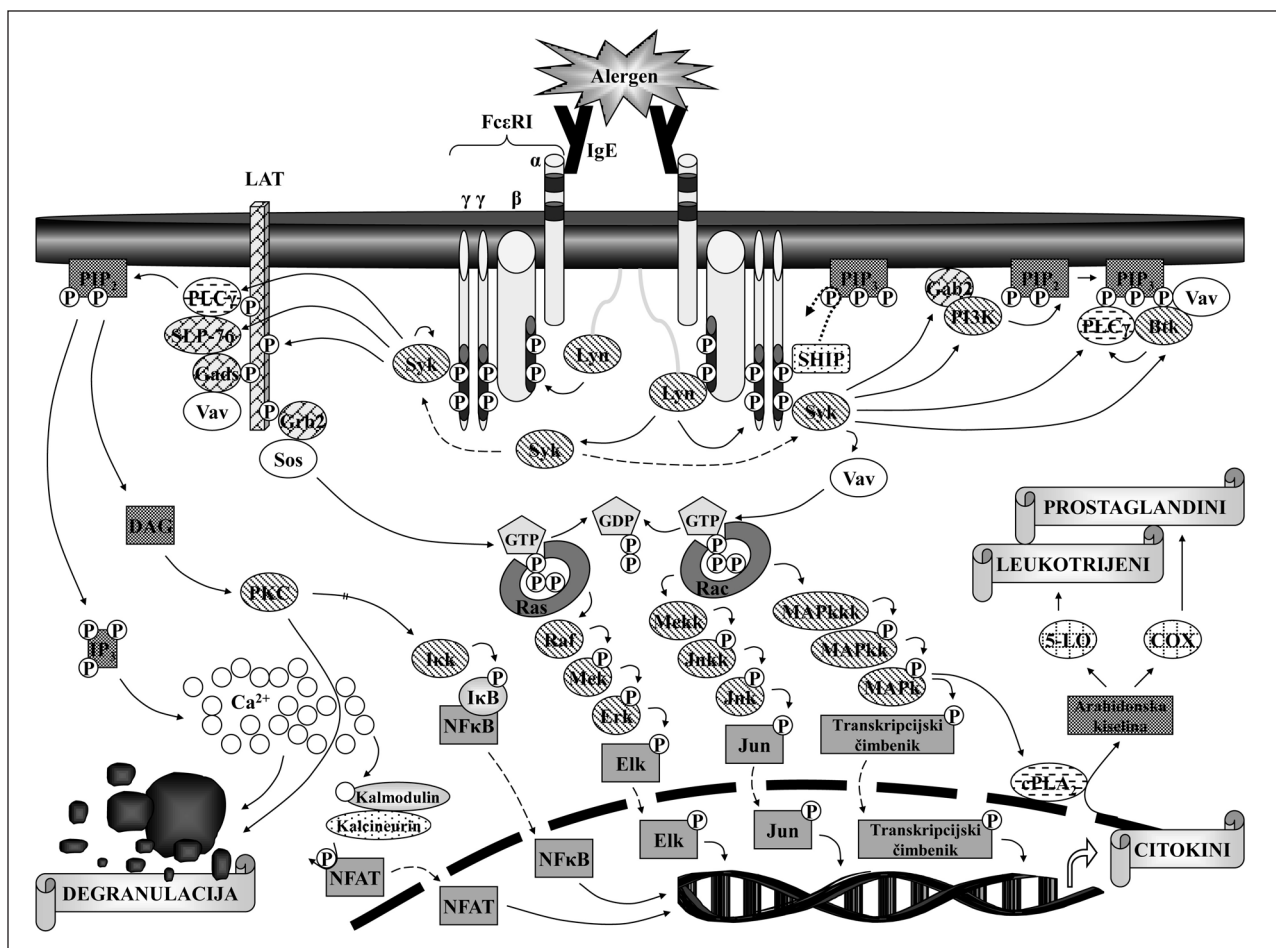
Simptomi alergijske bolesti posljedica su oslobađanja upalnih medijatora iz alergenom aktiviranih efektor-skih stanica, mastocita i bazofila.

Mastociti su stanice urođene imunosti prepoznatljive po citoplazmatskim granulama koje se karakteristično boje bazičnim bojama. Smješteni su u koži i sluznicama, što im kao efektor-skim stanicama omogućava brzi odgovor na podražaje iz okoliša (7). Biološka im se uloga sastoji u otklanjanju patogena poput bakterija i parazita, razgradnji potencijalno toksičnih peptida i komponenata otrova, kao i u imunomodulaciji koja podrazumijeva utjecaj na novačenje, preživljenje, razvoj, fenotip ili funkcije drugih imunoloških stanica (8). Prekursori mastocita (engl. *mast cell progenitors*), koji potječu od multipotentnih hematopoetskih stanica koštane srži, cirkulirajući krvlju dolaze u tkiva gdje se diferenciraju i sazrijevaju do zrelih mastocita (7-9).

Bazofili su stanice slične mastocitima, čija fiziološka uloga nije do kraja razjašnjena (10). Smatra se da poput

mastocita sudjeluju u otklanjanju različitih vrsta patogena iz organizma. Zbog mogućnosti brzog otpuštanja većih količina proalergijskih citokina (IL-4 i IL-13) nakon stimulacije, vjerojatna je i uloga bazofila u skretanju imunološkog odgovora u Th2-fenotip. Prekursori bazofila (engl. *basophil progenitors*) također potječu od multipotentnih hematopoetskih stanica koštane srži, ali za razliku od prekursora mastocita, diferenciraju se i sazrijevaju u koštanoj srži, dok se zrele stanice nalaze u krvi (8, 9). Postoje i dokazi koji govore u prilog zajedničkog podrijetla tih stanica: u slezeni miša nađeni su bipotentni prekursori (engl. *basophil and mast cell progenitors*) (9); sintetizirano je monoklonsko protutijelo 97A6 koje specifično reagira s mastocitima, bazofilima i njihovim progenitorima, ali niti s jednim drugim staničnim tipom; u bolesnika s astmom i alergijskim bolestima nađeni su bazofili s određenim fenotipskim karakteristikama mastocita (10).

Aktivacija mastocita i bazofila središnje je zbivanje u nastanku alergijske upale. Iz aktiviranih stanica oslobađaju se različiti upalni medijatori koji dovode do pojave rane, a ponekad i kasne alergijske reakcije. Rana reakcija nastaje unutar nekoliko minuta zbog procesa degranulacije, odnosno oslobađanja prethodno sintetiziranih i u granule pohranjenih upalnih medijatora



(vazoaktivni amini - histamin, proteoglikani - heparin, hondroitin sulfat E, neutralne proteaze - triptaza, kimaza), kao i zbog brze *de novo* sinteze lipidnih medijatora (metaboliti arahidonske kiseline - prostaglandini, leukotrijeni). Kasna reakcija, ako se razvije, nastaje nakon nekoliko sati zbog *de novo* sinteze i sekrecije različitih citokina i kemokina. Brojnim učincima oslobođenih medijatora razvija se upalna reakcija u okolnom tkivu. Tako histamin povećava propusnost krvnih žila, a triptaza razgrađuje komponente vezivnog tkiva, čime omogućavaju utok upalnih medijatora i stanica na mjesto reakcije. Prostaglandini, leukotrijeni, citokini i kemokini novače i aktiviraju druge upalne stanice, a određeni citokini mogu aktivirati i druge stanice

urođene imunosti te tako pomoći nastanku adaptivnih imunih odgovora (7).

Aktivacija mastocita i bazofila tijekom alergijskih reakcija posredovana je signaliziranjem putem visokoafinitetnog IgE-receptora, FcεRI (sl. 1). Signaliziranje započinje vezanjem alergena za Fab-fragmente IgE-protutijela vezanih na receptor. Pri tome je potrebno da alergen premosti barem dva IgE-protutijela i tako dovede do agregacije receptora u kolesterolom obojanim područjima stanične membrane (engl. *lipid rafts*), koja sadrže i mnoštvo signalnih molekula (11). Unutar stanice tada nastaje signalna kaskada koja u konačnici dovodi do otpuštanja medijatora.

Sl.1. Pojednostavljeni prikaz signaliziranja putem visokoafinitetnog IgE-receptora.

Vežanje alergena za kompleks IgE-FcεRI dovodi do agregacije receptora i aktivacije s receptorom povezane Lyn-kinaze koja započinje fosforilirati aktivacijske motive (tamno obojena područja) β i γ podjedinica receptora. Vežanje Lyn-kinaze za fosforilirane aktivacijske motive pojačava njenu aktivnost te ona nastavlja fosforilacijom receptora i počinje fosforilirati Syk-kinazu, koja se potom također veže za fosforilirane aktivacijske motive receptora. Tako aktivirana, Syk-kinaza pojačava svoju aktivnost autofosforilacijom, a zatim započinje fosforilirati druge molekule. Fosforilacijom adaptorskog proteina LAT nastaju multimolekularni signalni kompleksi koji sadrže adaptorske proteine Grb2, Gads i SLP-76, GTP izmjenjivače Sos i Vav te enzim PLCγ (LAT-ovisni put signalizacije). Fosforilacijom adaptorskog proteina Gab2 uz staničnu membranu veže se i aktivira PI3K-kinaza, koja fosforiliranjem PIP₂ stvara PIP₃, vezno mjesto za GTP izmjenjivač Vav i enzime PLCγ i Btk (LAT-neovisni put signalizacije). Fosforilacijom signalnih molekula PLCγ, SLP-76, Gab2, PI3K, Btk i Vav, djelovanjem Syk-kinaze dolazi do višestrukog pojačanja signala u oba puta signalizacije.

Oba puta mogu aktivirati signalnu kaskadu koja završava s tri konačna učinka: degranulacija, sinteza citokina te sinteza leukotrijena i prostaglandina. Aktivacija PLCγ dovodi do hidrolize PIP₂ u DAG i IP₃. DAG aktivira PKC, dok IP₃ podiže koncentraciju unutarstaničnog Ca²⁺. Oba učinka rezultiraju degranulacijom. Aktivirana PKC preko nekoliko međuprodukata (strelica prekinuta s dvije kose crte) dovodi do aktivacije kinaze inhibitora NFκB (Iκk) koja fosforilira inhibitor NFκB (IκB) nakon čega on disocira s transkripcijskog čimbenika NFκB i tako ga aktivira. Zbog povišene koncentracije unutarstaničnog Ca²⁺ nastaje kompleks kalcij-kalmodulin, koji aktivira kalcineurin, fosfatazu koja defosforiliranjem transkripcijskog čimbenika NFAT dovodi do njegove aktivacije. GTP izmjenjivači (Sos, Vav) zamjenom molekule GDP za molekulu GTP unutar veznog mjesta malih GTP-aza (Ras, Rac) dovode do njihove aktivacije i time pokreću kaskadnu aktivaciju nekoliko enzima sustava različitih MAP-kinaza. Male GTP-aze alosterički aktiviraju prvi enzim u nizu nazvan MAPkkk (kinazine kinaze kinaza), koji fosforilira drugi nazvan MAPkk (kinazina kinaza), a taj pak fosforilira treći nazvan MAPk (kinaza). MAPk (Erk, Jnk, itd.) konačno fosforilira i tako aktivira odgovarajući transkripcijski čimbenik (Elk, Jun, itd.). Svi aktivirani transkripcijski čimbenici prelaze iz citoplazme u jezgru, započinju transkripciju citokinskih gena te dovode do sinteze citokina. MAP-kinaze kao i PKC (nije prikazano) aktiviraju i cPLA₂ koja dovodi do oslobađanja arahidonske kiseline iz membranskih sustava stanice. Njenim metabolizmom putem 5-LO nastaju leukotrijeni, a putem COX prostaglandini.

Vežanje SHIP za fosforilirane aktivacijske motive receptora dovodi do defosforilacije PIP₃ u fosfatidilinozitol 3,4-bisfosfat. Time se smanjuje broj raspoloživih molekula PIP₃, što konačno dovodi do slabljenja aktivacijskih signala.

Kinaze (kose crte): Lyn - *V-yes-1 Yamaguchi sarcoma viral related oncogene homolog*, Syk - *Spleen tyrosine kinase*, PI3K - *Phosphatidylinositol 3-kinase*, Btk - *Bruton's tyrosine kinase*, PKC - *Protein kinase C*, Iκk - *IκB kinase*, MAPkkk - *Mitogen-Activated Protein kinase kinase kinase* (Mekk - *MAP/ERK kinase kinase*, Raf - *Rapidly accelerated fibrosarcoma*), MAPkk - *Mitogen-Activated Protein kinase kinase* (Jnkk - *Jnk kinase*, Mek - *MAP/ERK kinase*), MAPk - *Mitogen-Activated Protein kinase* (Jnk - *Jun N-terminal kinase*, Erk - *Extracellular-signal-regulated kinase*). Fosfataze (točke): SHIP - *Src Homology 2 domain-containing Inositol Phosphatase*, Kalcineurin. Fosfolipaze (isprekidane crte): PLCγ - *Phospholipase Cγ*, cPLA₂ - *Cytoplasmic Phospholipase A₂*. Oksigenaze (mrežasti uzorak): 5-LO - *5-Lipoxygenase*, COX - *Cyclooxygenase*. Adaptorski proteini (uzorak cigle): LAT - *Linker of Activated T cells*, Grb2 - *Growth factor receptor-bound protein 2*, Gads - *Grb2-related adaptor downstream of Shc*, SLP-76 - *SH2 domain-containing leukocyte protein of 76 kDa*, Gab2 - *Grb2-associated binder 2*. Produkti membrana (raster): PIP₂ - *Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate*, DAG - *Diacylglycerol*, IP₃ - *Inositol trisphosphate*, PIP₃ - *Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate*, Arahidonska kiselina. GTP izmjenjivači (bijela boja): Sos - *Son of sevenless*, Vav - *Vav proto-oncogene*. Gvanin nukleotidi (svijetlo siva boja): GTP - *Guanosine triphosphate*, GDP - *Guanosine diphosphate*. Male GTP-aze (tamno siva boja): Ras - *rat sarcoma*, Rac - *Ras-related C3 botulinum toxin substrate*. Transkripcijski čimbenici (siva boja): NFAT - *Nuclear factor of activated T-cells*, NFκB - *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells*, Elk - *Ets-like*, Jun - *Jun proto-oncogene*.

Strelice: puna crta - pozitivan učinak (aktivacija), istočkana crta - negativan učinak (inhibicija), iscrtkana crta - premještanje (translokacija).

KLJUČNE KOMPONENTE SIGNALNOG PUTA VISOKOAFINITETNOG IgE-RECEPTORA

Signalna kaskada visokoafinitetnog IgE-receptora sastoji se od nekoliko ključnih komponenata čija aktivacija omogućava daljnje prenošenje signala u stanicu (11-14). Aktivacija fosfolipaze $C\gamma$ (PLC γ) dovodi do hidrolize fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfata (PIP₂) u dva sekundarna glasnika, diacilglicerol (DAG) i inozitol 1,4,5-trifosfat (IP₃). DAG aktivira protein-kinazu C (PKC), dok IP₃ podiže koncentraciju unutarstaničnog Ca²⁺. Oba učinka dovode do degranulacije odnosno otpuštanja prethodno sintetiziranih upalnih medijatora. Proces degranulacije uključuje aktivaciju fosfolipaze D (PLD), koja mijenjajući svojstva membrana omogućava njihovu fuziju te egzocitozu sadržaja granula, ali točan mehanizam njenog djelovanja nije poznat (15). Aktivirana PKC također dovodi do aktivacije transkripcijskog čimbenika NF κ B (engl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells*), dok povišena koncentracija unutarstaničnog Ca²⁺ aktivira transkripcijski čimbenik NFAT (engl. *nuclear factor of activated T-cells*). Aktivacija malih GTP-aza dovodi do aktivacije nekoliko MAP-kinaza (engl. *mitogen-activated protein kinase*) koje dalje aktiviraju različite dodatne transkripcijske čimbenike. Nakon aktivacije transkripcijski čimbenici prelaze iz citoplazme u jezgru, gdje započinju transkripciju citokinskih gena odnosno sintezu i otpuštanje novostvorenih citokina i kemokina. Konačno, aktivacija citoplazmatske fosfolipaze A₂ (cPLA₂) dovodi do oslobađanja arahidonske kiseline čijim metabolizmom nastaju prostaglandini i leukotrijeni.

Visokoafinitetni IgE-receptor (Fc ϵ RI)

Fc ϵ RI pripada skupini imunoreceptora. Na mastocitima i bazofilima nalazi se u obliku tetramera građenog od α -lanca, β -lanca i dva γ -lanca, dok na drugim stanicama poput eozinofila, monocita, Langerhansovih i dendritičnih stanica ima oblik trimera i nedostaje mu β -lanac (11,12). Izvanstanični dio α -lanca sadrži dvije imunoglobulinu slične domene koje visokim afinitetom vežu Fc-fragment IgE-protutijela, dok unutarstanični dijelovi β -lanca i γ -lanca sadrže sljedeće aminokiseline nazvane aktivacijskim motivima (engl. *immunoreceptor tyrosine-based activation motif* - ITAM). Fosforilacija tirozinskih ostataka unutar ovih aktivacijskih motiva nužna je za započinjanje signalne kaskade.

Budući da receptor nema intrinzičnu enzimatsku aktivnost povezan je s tirozin-kinazom Src obitelji, Lyn-kinazom, čija je uloga fosforilacija tirozinskih ostataka aktivacijskih motiva nakon agregacije receptora alergenom (16). Fosforilirani tirozini postaju vezna mje-

sta za molekule koje sadrže SH2 (engl. *Src homology 2*) domenu. Tako vezanje SH2 domene Lyn-kinaze pojačava njenu aktivnost te ona počinje fosforilirati i druge signalne molekule, dok vezanje SH2 domene drugih kinaza (Fyn, Syk) dovodi do njihove aktivacije. Sve zajedno dovodi do prenošenja aktivacijskih signala u stanicu. Vezanje pak SH2 domene fosfataza (SHIP, SHP-1, SHP-2), kao enzima sa suprotnim učinkom, kontrolira nastanak i širenje aktivacijskih signala ograničavajući njihov intenzitet i trajanje (12, 16).

Syk-kinaza (Syk)

Syk-kinaza (engl. *spleen tyrosine kinase*) središnji je pozitivni regulator signaliziranja putem IgE-receptora (16, 17). Njena aktivacija započinje uzvodnim signalima, nakon čega se pojačava autofosforilacijom. Jednom tako aktivirana, Syk-kinaza fosforilira druge molekule. Najvažnija je fosforilacija uz staničnu membranu vezanih adaptorskih proteina LAT1 i LAT2 (engl. *linker of activated T cells* - LAT), koja dovodi do stvaranja multimolekularnih signalnih kompleksa. Stvoreni kompleksi sastoje se od različitih citosolnih adaptorskih proteina (Grb2, Gads, SLP-76), GTP izmjenjivača (Sos, Vav) i enzima (PLC γ 1, PLC γ 2), koji zajedno osiguravaju prostorno-vremensku sredinu za transdukciju signala. Syk-kinaza također fosforilira i tako aktivira različite nizvodno smještene signalne molekule, od kojih neke pripadaju LAT-ovisnom putu (SLP-76, PLC γ), dok su druge o njemu neovisne (Vav, Btk, PI3K, Gab2). Na taj način dolazi do višestrukog pojačanja signala djelovanjem Syk-kinaze.

PI3K-kinaza (PI3K)

PI3K-kinaza (fosfatidilinozitol 3-kinaza) ima ključnu ulogu u komplementarnom, LAT-neovisnom signalnom putu (15). Njeno djelovanje započinje vezanjem uz staničnu membranu preko adaptorskog proteina Gab2 te fosforilacijom putem Fyn- i/ili Syk-kinaze. Ovako aktivirana, PI3K-kinaza fosforilira PIP₂ pri čemu nastaje fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfat (PIP₃). PIP₃ ima sposobnost vezati različite molekule koje sadrže PH (engl. *pleckstrin homology*) domenu (PLC γ , Vav, Btk) te ih tako usmjeriti prema staničnoj membrani gdje dolazi do njihove aktivacije, a time i nizvodnog širenja signala.

SHIP-fosfataza (SHIP)

Inozitol-fosfataza koja sadrži SH2 domenu (engl. *Src homology 2 domain-containing inositol phosphatase* - SHIP) jedan je od najvažnijih negativnih regulatora signaliziranja putem IgE-receptora (12, 18, 19).

Usmjerava se prema staničnoj membrani istodobno s molekulama koje u stanicu prenose aktivacijske signale, kako bi svojim djelovanjem ograničila njihov intenzitet i trajanje. Djelovanje SHIP-fosfataze zasniva se na defosforilaciji PIP_3 pri čemu nastaje fosfatidilinozitol 3,4-bisfosfat. Tako se smanjuje broj raspoloživih molekula PIP_3 , a time i mogućnost vezanja i aktivacije molekula koje sadrže PH domenu, što konačno dovodi do slabljenja aktivacijskih signala. Na taj način SHIP sprječava degranulaciju mastocita vezanjem samog IgE-protutijela za receptor, ograničava degranulaciju do koje je dovelo premoštavanje IgE-protutijela vezanih na receptore alergenom te smanjuje *de novo* sintezu upalnih citokina (20).

EKSPRESIJA KOMPONENATA SIGNALNOG PUTA VISOKOAFINITETNOG IgE-RECEPTORA

Već je duže vrijeme poznato da broj raspoloživih molekula visokoafinitetnog receptora za IgE na površini bazofila ovisi o koncentraciji IgE-protutijela u serumu (21). Tako bazofili bolesnika s povišenom koncentracijom IgE-protutijela, neovisno o njenom uzroku (alergijska bolest, hipereozinofilni sindrom, hiper-IgE sindrom, infestacija helmintima i sl.), ekspimiraju veće količine receptora, odnosno postoji značajna podudarnost između broja receptora na bazofilima i koncentracije IgE u serumu (22). Dobivena je i značajna podudarnost između ekspresije FcεRI na mastocitima nosne sluznice bolesnika s cjelogodišnjim alergijskim rinitisom i njihovih serumskih koncentracija ukupnih odnosno specifičnih IgE-protutijela (23). Novija istraživanja pokazala su da IgE kontrolira ekspresiju receptora tako da svojim vezanjem sprječava njihov gubitak sa stanične površine, odnosno endocitozu i unutarstaničnu razgradnju slobodnih receptora putem lizosoma (24, 25). Pritom IgE ne djeluje na proces sinteze receptora te se čini da se ravnoteža njihove ekspresije u određenim uvjetima postiže regulacijom gubitka uz konstantnu sintezu (24). Sinteza receptora povećava se u prisustvu Th2 citokina poput IL-4 (23), a budući da je u takvim uvjetima pojačano i stvaranje IgE-protutijela u B-limfocitima, dolazi do pomaka ravnoteže ekspresije receptora na višu razinu. Na koji način dolazi do pomaka ravnoteže prema nižim vrijednostima pri sniženju koncentracije IgE, za sada nije razjašnjeno.

Regulacija ekspresije FcεRI putem IgE-protutijela, a time i reaktivnosti stanice prema alergenu, poznata je u bazofila, mastocita, monocita i plazmocitoidnih dendritičnih stanica. Suprotno tome, neutrofilni kao stanice koje imaju ulogu u određenim podtipovima alergijske astme, mogu ekspimirati FcεRI, ali je ta ekspresija minimalna i neovisna o koncentraciji IgE (26).

Postoje dokazi da razina genske ekspresije, odnosno količina stvorenih produkata gena za pojedine komponente signalnog puta IgE-receptora, utječe na funkcionalni odgovor mastocita i bazofila, a time i na težinu simptoma alergijske bolesti.

Bazofili u kojih nakon podražaja alergenom izostaje odgovor u obliku otpuštanja upalnih medijatora (engl. *non-releaser basophils*), imaju nemjerljivu ili vrlo nisku razinu ekspresije Syk-kinaze (27, 28). Nastanak takvog fenotipa smatra se posljedicom prisutnosti slabije potentnog oblika IL-3 (IL-3/P8, koji kao osmu aminokiselinu u slijedu ima prolin umjesto serina), budući da IL-3 regulira ekspresiju Syk-kinaze sprječavanjem njene razgradnje na proteasomima. Značajna je i podudarnost između količine otpuštenog histamina iz podraženih bazofila i razine ekspresije Syk-kinaze u njima (28). Istraživanje međudnosa tih dviju varijabli, pokazalo je da je ekspresija Syk-kinaze dobar prediktor sekretorne funkcije bazofila (29).

Podražaj bazofila alergenom dovodi do smanjenja ekspresije Syk-kinaze (30). Smanjenje je postupno i nastavlja se tijekom nekoliko sati nakon podražaja, čak i nakon prestanka izlučivanja upalnih medijatora. Smatra se da takav nestanak Syk-kinaze, a možda i drugih signalnih elemenata, dovodi do refraktornog stanja bazofila i mastocita, odnosno tolerancije daljnjih podražaja. Tim se procesom objašnjava nestanak kliničke reaktivnosti u bolesnika tijekom brze (engl. *rush*) desenzibilizacije.

Budući da inhibira signaliziranje putem PI3K-kinaze, SHIP-fosfataza pokazuje inhibitorski učinak na aktivaciju mastocita i bazofila. Taj je učinak posebno izražen kod viših (supraoptimalnih), ali je prisutan i kod nižih (optimalnih i suboptimalnih) koncentracija alergena (31). Inhibitorski učinak SHIP-fosfataze na aktivaciju mastocita potvrđen je i rezultatima *in vivo* pokusa: miševi koji ne ekspimiraju SHIP-fosfatazu (*Ship1^{-/-}*) imaju sistemsku hiperplaziju mastocita (kao posljedicu pojačanog stvaranja IL-6 i TNF, čimbenika važnih za razvoj mastocita) te pojačanu sklonost anafilaksiji, dok miševi kojima nedostaju mastociti (*Kit^{W-sh/W-sh}*) pri rekonstituciji *Ship1^{-/-}* mastocitima pokazuju teže oblike astmatskih reakcija nego pri rekonstituciji *Ship1^{+/+}* mastocitima (32). Iz tih je istraživanja vidljivo da i jačina signala koji nastaje nakon podražaja IgE-receptora alergenom i ekspresija signalnih enzima utječe na kinetiku stvaranja citokina, a time i na konačni stupanj stanične aktivacije.

Ranije spomenuto istraživanje Syk-kinaze kao dobrog prediktora sekretorne funkcije bazofila (29), pokazalo je također da ekspresija SHIP-fosfataze utječe na oslobađanje histamina, ali je njen doprinos kao prediktora nešto slabiji. U istraživanju bolesnika s kroničnom idio-

patskom urtikarijom, mastociti koji su nakon senzibilizacije IgE-protutijelima pokazivali pojačano spontano otpuštanje histamina, ekspimirali su veće količine Syk-kinaze te manje količine SHIP2-fosfataze u odnosu na mastocite koji nisu pojačano otpuštali histamin kao i na mastocite zdravih osoba (33). SHIP2 je fosfataza po strukturi i enzimatskoj aktivnosti vrlo slična SHIP-fosfatazi. U mastocitima također djeluje kao negativni regulator aktivacije stanica pri signaliziranju putem IgE-receptora, ali neovisno i različitim mehanizmima u odnosu na SHIP (34). Rezultati tih istraživanja ukazuju na važnost ravnoteže kinaza kao pozitivnih i fosfataza kao negativnih regulatornih elemenata signalnog puta IgE-receptora za normalnu aktivaciju mastocita i bazofila.

Nedvojbeno je da Syk, PI3K i SHIP imaju ključne uloge u signaliziranju putem IgE-receptora. Međutim, te su komponente signalnog puta rasprostranjene i u drugim hematopoetskim, pa čak i nehematopoetskim stanicama, gdje obavljaju niz različitih zadaća. Tako Syk-kinaza sudjeluje u signaliziranju putem različitih vrsta imunoreceptora, posredujući stanične procese poput proliferacije, diferencijacije i fagocitoze, kao i u signaliziranju putem integrinskih receptora, regulirajući odgovor fagocitnih stanica na okolišne podražaje (35). Među nehematopoetskim stanicama Syk-kinaza je pronađena u fibroblastima, epitelnim stanicama, hepatocitima, neuronima i stanicama endotela krvnih žila, gdje također ima još uvijek nedovoljno istražene uloge u diferencijaciji, proliferaciji, migraciji i staničnom preživljavanju (36). Syk i PI3K zajedno sudjeluju u aktivaciji trombocita putem receptora vezanih uz G protein (37). Prisutnost u različitim tipovima stanica i regulatorna uloga u procesima staničnog preživljavanja, kretanja staničnih vezikula, morfologije stanice, kemotaksije, proliferacije i diferencijacije dokazani su i za PI3K-kinazu (38, 39). Rasprostranjenost SHIP-fosfataze (SHIP1) ograničena je na stanice imunološkog, odnosno hematopoetskog sustava, dok je homologna SHIP2-fosfataza znatno šire rasprostranjena te se može naći i u nehematopoetskim stanicama (40). Vežanjem na fosforilirane tirozinske ostatke inhibicijskih motiva (engl. *immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif* - ITIM), različitih inhibitornih receptora, SHIP ostvaruje svoju ulogu negativnog regulatora proliferacije, diferencijacije, preživljavanja i aktivacije mijeloidnih stanica (40, 41). Dokazane su i uloge SHIP-fosfataze u diferencijaciji makrofaga u klasični M1-fenotip odgovoran za ubijanje mikroorganizama (41, 42), u regulaciji Th1/Th2 odgovora T-limfocita, kao i u izotipskom prekapčanju u B-limfocitima (42).

SIGNALNI PUT VISOKOAFINITETNOG IgE-RECEPTORA KAO ZAHVATNA TOČKA U LIJEČENJU ALERGIJSKIH BOLESTI

Budući da simptomi alergijske bolesti nastaju kao posljedica oslobađanja upalnih medijatora, u liječenju se tradicionalno koriste lijekovi koji blokiraju njihov učinak (antihistaminici, antileukotrieni), odnosno lijekovi koji inhibiraju njihovo stvaranje (kortikosteroidi). Nedostatak je usmjerenost spomenutih lijekova na jedan medijator ili jednu skupinu medijatora pa je za potpuni terapijski učinak često potrebna istodobna primjena više lijekova. Osim toga, kortikosteroidi vrlo potentno inhibiraju stvaranje čitavog spektra proupalnih citokina u mastocitima i bazofilima te blokiraju niz upalnih zbivanja u drugim efektorskim stanicama, ali ne djeluju na degranulaciju i posljedičnu ranu fazu alergijske reakcije. Početak djelovanja im je odgođen pa je za potpuni učinak potrebno nekoliko sati do nekoliko dana, a pri sistemskoj primjeni mogu dovesti i do ozbiljnih nuspojava. Noviji pristup liječenju je djelovanje na visokoafinitetni IgE-receptor i njegov signalni put, čime se nastoji postići inhibicija stvaranja i oslobađanja svih upalnih medijatora iz mastocita i bazofila.

Monoklonsko protutijelo omalizumab (anti-IgE)

Monoklonsko protutijelo omalizumab vezanjem za konstantnu regiju cirkulirajućih IgE-protutijela sprječava njihovo vezanje za IgE-receptor (43). Smanjuje se koncentracija IgE u serumu i posljedično ekspresija FcεRI na površini mastocita i bazofila (44, 45), ali i drugih FcεRI⁺ stanica, poglavito dendritičnih (46). Takav učinak na mastocite i bazofile smanjuje efektorsku fazu alergijske upale, dok učinak na dendritične stanice smanjuje fazu alergijske senzibilizacije (smanjena obrada i prezentacija alergena T-limfocitima i posljedično diferencijacija i aktivacija Th2-limfocitnog odgovora). Kombiniranjem djelovanju na obje faze imunološkog odgovora pripisuje se povoljan terapijski učinak lijeka u bolesnika s alergijskom astmom te sezonskim i cijelogodišnjim alergijskim rinitisom (43). Omalizumab se danas s potvrđenom učinkovitošću i sigurnošću primjenjuje u školske djece, adolescenata i odraslih osoba s umjerenom do teškom trajnom alergijskom astmom koja nije uspješno kontrolirana kombinacijom visoke doze inhalacijskog kortikosteroida i dugodjelujućeg β₂-agonista (47). Međutim, opisani mehanizmi djelovanja upućuju na moguću korist i kod drugih IgE-posredovanih alergijskih bolesti poput alergijskog rinitisa, alergije na hranu, urtikarije, alergije na otrove insekata i drugih. U tijeku su istraživanja kojima bi se indikacije za njegovu primjenu potencijalno proširile i na neka od tih stanja (48, 49).

Inhibitori Syk-kinaze

Među komponentama unutarstanične signalne kaskade, zbog svoje uloge središnjeg pozitivnog regulatora signaliziranja, Syk-kinaza bila je prvi izbor kao zahvatno mjesto prema kojemu će se usmjeriti djelovanje potencijalnih lijekova. Tako su se najprije razvili upravo inhibitori ovog enzima (50). Najbolje je upoznat R112, spoj iz skupine 2,4-diaminopirimidina, koji selektivno blokira aktivnost Syk-kinaze. U pokusima *in vitro* doveo je do potpune inhibicije degranulacije te stvaranja metabolita arahidonske kiseline i citokina u humanim mastocitima aktiviranim putem FcεRI receptora (51). Učinak na inhibiciju stvaranja citokina bio je prisutan i kada je R112 primijenjen nakon završene degranulacije. U kliničkim istraživanjima na bolesnicima s alergijskim rinitisom, izloženim alergenu tijekom provokativnog nazalnog testa (52) ili tijekom boravka u parku (53), lokalno primijenjen R112 doveo je do brzog i znatnog poboljšanja simptoma te značajnog smanjenja stvaranja upalnih medijatora. Međutim, zbog kratkoće djelovanja, ovaj spoj nije pogodan za kliničku upotrebu (50). U tijeku su istraživanja srodnih i još potentnijih inhibitora Syk-kinaze (54).

Inhibitori PI3K-kinaze i aktivatori SHIP-fosfataze

Regulacija količine PIP₃ u stanici, a time i nizvodnog širenja signala, ovisi o dinamičnom međuodnosu PI3K-kinaze odgovorne za njegovo stvaranje i fosfataza SHIP, SHIP2 i PTEN (engl. *Phosphatase and Tensin Homolog*) odgovornih za njegovu razgradnju. Tako se širenje aktivacijskog signala u stanicu može smanjiti inhibicijom PI3K-kinaze ili aktivacijom fosfataza. Među fosfatazama koje razgrađuju PIP₃, najbolji kandidat za aktivaciju potencijalnim lijekovima je SHIP. Zbog njene ograničene rasprostranjenosti unutar hematopoetskog sustava, djelovanje lijekova biti će usmjereno upravo na ciljne stanice, dok će neželjeni učinci na druga tkiva biti minimalni (55).

Inhibitor PI3K-kinaze LY294002 istražen je na modelu astme u miša (56). Primijenjen intratrahealno nakon provokacije alergenom, LY294002 doveo je do smanjenja količine Th2 citokina (IL-5, IL-13, ali ne i IL-4), eotaksina i posljedično broja eozinofila u bronhoalveolarnom lavatu, smanjenja tkivne eozinofilije i produkcije sluzi te smanjenja bronhalne hiperreaktivnosti na udahnuti metakolin. Klasični inhibitori PI3K-kinaze, LY294002 i vortmanin, nisu se uspjeli razviti za kliničku primjenu (57). Mogućim razlogom neuspjeha smatra se činjenica da neselektivno inhibiraju sve izooblike ovog široko rasprostranjenog enzima. U tijeku su istraživanja inhibitora specifičnih za pojedine izooblike PI3K.

Nedavno su sintetizirana dva selektivna aktivatora SHIP-fosfataze, AQX-016A i AQX-MN100 (55). Oba spoja su u pokusima *in vitro* inhibirala alergenom potaknutu aktivaciju mastocita, dok su u mišjim modelima *in vivo* pokazala protuupalno djelovanje. Inicijalni pokusi toksičnosti pokazali su njihovu dobru podnošljivost. Dodatna istraživanja su u tijeku.

Specifična imunoterapija

Važnost signalnog puta IgE-receptora dokazana je i prilikom istraživanja mehanizama specifične imunoterapije, jedinog uzročnog oblika liječenja alergija. Rezultati naše istraživačke skupine pokazali su da uspješna specifična imunoterapija smanjuje bazalnu ekspresiju gena za pozitivne i povećava ekspresiju gena za negativne regulatorne elemente signaliziranja, a postignute promjene odgovaraju razini ekspresije opaženoj u zdravoj populaciji (58). Takvi rezultati u skladu su s ranijim opažanjima da razina ekspresije pojedinih gena signalnog puta IgE-receptora utječe na funkcionalni odgovor mastocita i bazofila te posredno i na težinu simptoma alergijske bolesti.

ZAKLJUČAK

Farmakološko liječenje alergijskih bolesti usmjereno je na supresiju upalnih medijatora efektorskih stanica. Nastoje se pronaći lijekovi koji bi učinkovito inhibirali kompletnu kaskadu stvaranja i oslobađanja medijatora tijekom alergijske reakcije, pri čemu istraživanja usmjerena na signalni put IgE-receptora zauzimaju važno mjesto. Za buduća istraživanja važna je i spoznaja da specifična imunoterapija dovodi do promjena genske ekspresije pojedinih komponenata ovoga puta.

LITERATURA

1. Barnes C, Tuck J, Simon S, Pacheco F, Hu F, Portnoy J. Allergenic materials in the house dust of allergy clinic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 517-23.
2. Stipić-Marković A, Pevec B, Radulović Pevec M, Čustović A. Prevalencija simptoma astme, alergijskog rinitisa i ko-njunktivitisa te atopijskog ekcema: ISAAC u populaciji školske djece u Zagrebu. *Acta Med Croatica* 2003; 57: 281-5.
3. Stipić-Marković A, Pevec B, Radulović Pevec M, Turkalj M, Zimić L, Čvorišćec B. High prevalence of skin sensitization to inhalant allergens in school children from Zagreb, Croatia. *Period Biol* 2007; 109: 161-4.

4. Bachert C, van Cauwenberge P, Khaltaev N; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. 7-10 December 1999, Geneva, Switzerland. *Allergy* 2002; 57: 841-55.
5. Pevec B, Radulović Pevec M, Stipić Marković A, Batišta I. Alergija na hranu biljnog podrijetla: jabuka kao model. *Acta Med Croatica* 2008; 62: 481-91.
6. Mikita CP, Padlan EA. Why is there a greater incidence of allergy to the tropomyosin of certain animals than to that of others? *Med Hypotheses* 2007; 69: 1070-3.
7. Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA. Mast cells. *Physiol Rev* 1997; 77: 1033-79.
8. Galli SJ, Grimaldeston M, Tsai M. Immunomodulatory mast cells: negative, as well as positive, regulators of immunity. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 478-86.
9. Okayama Y, Kawakami T. Development, migration, and survival of mast cells. *Immunol Res* 2006; 34: 97-115.
10. Falcone FH, Haas H, Gibbs BF. The human basophil: a new appreciation of its role in immune responses. *Blood* 2000; 96: 4028-38.
11. Rivera J, Fierro NA, Olivera A, Suzuki R. New insights on mast cell activation via the high affinity receptor for IgE. *Adv Immunol* 2008; 98: 85-120.
12. Abramson J, Pecht I. Regulation of the mast cell response to the type 1 Fcε receptor. *Immunol Rev* 2007; 217: 231-54.
13. Kambayashi T, Koretzky GA. Proximal signaling events in FcεRI-mediated mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 544-52.
14. Kopeć A, Panaszek B, Fal AM. Intracellular signaling pathways in IgE-dependent mast cell activation. *Arch Immunol Ther Exp* 2006; 54: 393-401.
15. Rivera J, Olivera A. Src family kinases and lipid mediators in control of allergic inflammation. *Immunol Rev* 2007; 217: 255-68.
16. Gilfillan AM, Rivera J. The tyrosine kinase network regulating mast cell activation. *Immunol Rev* 2009; 228: 149-69.
17. Siraganian RP, de Castro RO, Barbu EA, Zhang J. Mast cell signaling: The role of protein tyrosine kinase Syk, its activation and screening methods for new pathway participants. *FEBS Lett* 2010; 584: 4933-40.
18. Kalesnikoff J, Baur N, Leitges M i sur. SHIP negatively regulates IgE + antigen-induced IL-6 production in mast cells by inhibiting NF-κB activity. *J Immunol* 2002; 168: 4737-46.
19. Huber M, Helgason CD, Damen JE, Liu L, Humphries RK, Krystal G. The src homology 2-containing inositol phosphatase (SHIP) is the gatekeeper of mast cell degranulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 11330-5.
20. Huber M, Kalesnikoff J, Reth M, Krystal G. The role of SHIP in mast cell degranulation and IgE-induced mast cell survival. *Immunol Lett* 2002; 82: 17-21.
21. Malveaux FJ, Conroy MC, Adkinson NF Jr, Lichtenstein LM. IgE receptors on human basophils. Relationship to serum IgE concentration. *J Clin Invest* 1978; 62: 176-81.
22. Saini SS, Klion AD, Holland SM, Hamilton RG, Bochner BS, MacGlashan DW Jr. The relationship between serum IgE and surface levels of FcεR on human leukocytes in various diseases: correlation of expression with FcεRI on basophils but not on monocytes or eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 514-20.
23. Pawankar R, Okuda M, Yssel H, Okumura K, Ra C. Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the FcεRI, CD40L, IL-4, and IL-13, and can induce IgE synthesis in B cells. *J Clin Invest* 1997; 99: 1492-9.
24. MacGlashan D Jr, Xia HZ, Schwartz LB, Gong J. IgE-regulated loss, not IgE-regulated synthesis, controls expression of FcεRI in human basophils. *J Leukoc Biol* 2001; 70: 207-18.
25. MacGlashan DW Jr. Endocytosis, recycling, and degradation of unoccupied FcεRI in human basophils. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 1003-10.
26. Mora J, Riggs EK, Fu J i sur. Expression of the high affinity IgE receptor by neutrophils of individuals with allergic asthma is both minimal and insensitive to regulation by serum IgE. *Clin Immunol* 2009; 132: 132-40.
27. Kepley CL, Youssef L, Andrews RP, Wilson BS, Oliver JM. Syk deficiency in nonreleaser basophils. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 279-84.
28. Kumar P, Singh B, Lal R, Rembhotkar GW, Singh AB. Histamine releasability and expression of Lyn and Syk kinases in Indian subjects and role of less potent IL-3 in non-releaser basophils. *Cytokine* 2007; 37: 200-5.
29. MacGlashan DW Jr. Relationship between spleen tyrosine kinase and phosphatidylinositol 5' phosphatase expression and secretion from human basophils in the general population. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 626-33.
30. MacGlashan D Jr, Miura K. Loss of syk kinase during IgE-mediated stimulation of human basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1317-24.
31. Gibbs BF, Rätthling A, Zillikens D, Huber M, Haas H. Initial FcεRI-mediated signal strength plays a key role in regulating basophil signaling and deactivation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1060-7.
32. Haddon DJ, Antignano F, Hughes MR i sur. SHIP1 is a repressor of mast cell hyperplasia, cytokine production, and allergic inflammation *in vivo*. *J Immunol* 2009; 183: 228-36.
33. Saini SS, Paterniti M, Vasagar K, Gibbons SP Jr, Sterba PM, Vonakis BM. Cultured peripheral blood mast cells from chronic idiopathic urticaria patients spontaneously degranulate upon IgE sensitization: Relationship to expression of Syk and SHIP-2. *Clin Immunol* 2009; 132: 342-8.
34. Leung WH, Bolland S. The inositol 5'-phosphatase SHIP-2 negatively regulates IgE-induced mast cell degranulation and cytokine production. *J Immunol* 2007; 179: 95-102.
35. Berton G, Mócsai A, Lowell CA. Src and Syk kinases: key regulators of phagocytic cell activation. *Trends Immunol* 2005; 26: 208-14.
36. Yanagi S, Inatome R, Takano T, Yamamura H. Syk expression and novel function in a wide variety of tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288: 495-8.
37. Yanagi S, Sada K, Tohyama Y i sur. Translocation, activation and association of protein-tyrosine kinase (p72syk) with phosphatidylinositol 3-kinase are early events during platelet activation. *Eur J Biochem* 1994; 224: 329-33.

38. Anderson RA, Boronenkov IV, Doughman SD, Kunz J, Loijens JC. Phosphatidylinositol phosphate kinases, a multifaceted family of signaling enzymes. *J Biol Chem* 1999; 274: 9907-10.
39. Rameh LE, Cantley LC. The role of phosphoinositide 3-kinase lipid products in cell function. *J Biol Chem* 1999; 274: 8347-50.
40. Krystal G. Lipid phosphatases in the immune system. *Semin Immunol* 2000; 12: 397-403.
41. Rauh MJ, Kalesnikoff J, Hughes M, Sly L, Lam V, Krystal G. Role of Src homology 2-containing-inositol 5'-phosphatase (SHIP) in mast cells and macrophages. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 286-91.
42. Leung WH, Tarasenko T, Bolland S. Differential roles for the inositol phosphatase SHIP in the regulation of macrophages and lymphocytes. *Immunol Res* 2009; 43: 243-51.
43. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 459-65.
44. MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC i sur. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during *in vivo* treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997; 158: 1438-45.
45. Lin H, Boesel KM, Griffith DT i sur. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 297-302.
46. Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, Lin H, Foster B, Casale TB. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεRI expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1147-54.
47. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011; 139: 28-35.
48. Ben-Shoshan M. Omalizumab for asthma: indications, off-label uses and future directions. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2010; 4: 183-92.
49. Kopp MV. Omalizumab: Anti-IgE therapy in allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 101-6.
50. Masuda ES, Schmitz J. Syk inhibitors as treatment for allergic rhinitis. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 461-7.
51. Rossi AB, Herlaar E, Braselmann S i sur. Identification of the Syk kinase inhibitor R112 by a human mast cell screen. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 749-55.
52. Guyer B, Shimamoto S, Bradhurst A, Grossbard E, Dreskin SC, Nelson HS. The effect of a novel inhibitor of mast cell activation on mediators, symptoms, and nasal patency in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113 (Supl.): S28-9.
53. Meltzer EO, Berkowitz RB, Grossbard EB. An intranasal Syk-kinase inhibitor (R112) improves the symptoms of seasonal allergic rhinitis in a park environment. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 791-6.
54. Matsubara S, Li G, Takeda K i sur. Inhibition of spleen tyrosine kinase prevents mast cell activation and airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 56-63.
55. Ong CJ, Ming-Lum A, Nodwell M i sur. Small-molecule agonists of SHIP1 inhibit the phosphoinositide 3-kinase pathway in hematopoietic cells. *Blood* 2007; 110: 1942-9.
56. Duan W, Aguinaldo Datiles AMK, Leung BP, Vlahos CJ, Wong WSF. An anti-inflammatory role for a phosphoinositide 3-kinase inhibitor LY294002 in a mouse asthma model. *Int Immunopharmacol* 2005; 5: 495-502.
57. Rückle T, Schwarz MK, Rommel C. PI3Kγ inhibition: towards an 'aspirin of the 21st century'? *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 903-18.
58. Pevec B, Radulovic Pevec M, Stipic, Markovic A i sur. House dust mite-specific immunotherapy alters the basal expression of T regulatory and FcεRI pathway genes. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; u tisku.

S U M M A R Y

THE HIGH-AFFINITY IgE-RECEPTOR SIGNALING PATHWAY IN THE TREATMENT OF ALLERGIES

B. PEVEC, M. RADULOVIĆ PEVEC, A. STIPIĆ MARKOVIĆ AND I. BATIŠTA¹

*Department of Clinical Immunology, Pulmology and Rheumatology, and
¹Immunological Laboratory, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia*

The rise in a prevalence of allergic diseases observed in industrialized countries over many years, and generally a rising number of the patients, require constant searching for newer and better ways of treatment. The central event in the formation of the allergic inflammation, the activation of mast cells and basophils, is mediated by signaling through the high-affinity IgE receptor, FcεRI. The signaling starts by cross-linking of receptor-bound IgE with an allergen. This initiates a cascade of signaling events that activates the cell and ultimately causes the release of mediators responsible for allergic responses. The major flaw of medications traditionally used for the treatment of allergies is their orientation to single mediators, and not to the whole sequence of complex events leading to the onset of early and late symptoms. The aim of this paper was to review a complex sequence of events from the allergen binding to the onset of symptoms, highlighting the importance of the IgE-receptor signaling pathway in searching for new therapeutic modalities.

Key words: IgE-receptor, PI3K, FcεRI, SHIP, allergy, mast cell, basophil

AKUTNI SINDROM TIJESNOG FASCIJALNOG ODJELJKA DONJIH EKSTREMITETA KAO KOMPLIKACIJA DUGOTRAJNIH KIRURŠKIH ZAHVATA U LLOYD DAVIES POLOŽAJU

VIVIANA MRŠIĆ, ŽARKO RAŠIĆ¹, DAVORIN VELNIĆ¹, VIŠNJA NESEK ADAM,
ELVIRA GRIZELJ STOJČIĆ i ALEKSANDRA SMILJANIĆ

*Klinika za anesteziologiju reanimatologiju i intenzivno liječenje i Klinika za kirurške bolesti,
Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska*

Akutni sindrom tijesnog fascijalnog odjeljka stanje je povišenog tkivnoga tlaka unutar relativno neelastičnog fascijalnog mišićnog odjeljka koji izaziva smetnje kapilarne cirkulacije i tkivne perfuzije ispod vrijednosti koja je potrebna za život stanica. Uz niz različitih čimbenika koji ga izazivaju, ovaj sindrom može nastati i kao komplikacija dugotrajnih kirurških, ginekoloških i uroloških operacija koje se izvode u za cirkulaciju donjih ekstremiteta nepovoljnom Lloyd Davies položaju. Iako se kao komplikacija tog položaja ovaj sindrom javlja rijetko važan je klinički entitet zbog razarajućih posljedica koje može izazvati kao što su teški lokalni deformiteti s trajnim invaliditetom visokog stupnja i teški za život opasni akutni sustavni poremećaji (zatajenje bubrežne funkcije i teški poremećaji srčanog ritma). Nakon sažetog prikaza patofiziologije, kliničke slike i dijagnostičkih postupaka prikazana je bolesnica u koje se sindrom tijesnog fascijalnog odjeljka desne potkoljenice razvio tijekom endoskopskog kirurškog zahvata zbog proširene zdjeljčne endometrioze. Zahvat izveden u Lloyd Davies položaju trajao je 6,5 sati. U raspravi je prikazan niz rizičnih čimbenika Lloyd Davies položaja i drugih okolnosti koje mogu nastati tijekom takvog kirurškog zahvata a pogoduju nastanku sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka donjih ekstremiteta. Uz to su sažeto prikazani postupci koje treba poduzeti kako bi se spriječilo razvoj tog sindroma tijekom liječenja bolesnika koji se podvrgavaju dugotrajnim kirurškim zahvatima u Lloyd Davies položaju.

Ključne riječi: Lloyd Davies položaj, sindrom tijesnog fascijalnog odjeljka donjih ekstremiteta, sprječavanje komplikacija

Adresa za dopisivanje: Viviana Mršić, dr. med.
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
KB "Sveti Duh"
Ul. Sveti Duh 64
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 01 3712210; mob: 091 3712127;
E-pošta: vivianamrsic0@gmail.com

UVOD

Tjelesni mišići pojedinačno ili više njih zajedno s pripadajućim krvnim i limfnim žilama te živcima nalaze se u tijelu odijeljeni jedni od drugih fascijalnom ovojnicom u zasebnim zatvorenim odjeljcima. Neelastična priroda fascijalne ovojnice čini da ti odjeljci imaju ograničeni volumen. Kada tkivni tlak unutar fascijalnog odjeljka naraste iznad vrijednosti kapilarnog tlaka uzrokuje smanjenje ili prekid kapilarne cirkulacije i tkivne perfuzije s posljedičnom hipoksijom do anoksije tkiva i nastaje sindrom tijesnog fascijalnog odnosno mišićnog odjeljka (1). Najčešće opisivani uzroci toga sindroma donjih ekstremiteta su direktne lezije krvožilnog, mekotkivnog ili koštanog sustava (2,3). Kontraktura ekstremiteta kao trajne posljedice ishemijskih lezija tkiva

zbog uznapredovalog neprepoznatog sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka prvi je opisao Von Wolkman 1872. godine te su po njemu i dobile naziv Wolkmanove kontrakture (4). O povezanosti toga sindroma s različitim položajima bolesnika na operacijskom stolu među prvima je pisao Gordon 1953. godine (5). Left i Shapiro prvi su opisali taj sindrom kao komplikaciju Lloyd Davies položaja 1979. godine i to nakon dugotrajne urološke operacije (6). Kasnije se opisuje kod ginekoloških i kolorektalnih operacija, kako klasičnih, tako i endoskopskih kirurških tehnika (7). Iako se taj sindrom kao posljedica položaja na operacijskom stolu javlja rijetko, zbog težine komplikacija koje iz njega proizlaze (zatajenje bubrega, poremećaji srčanog ritma ili lokalne lezije sa trajnim oštećenjima), važan je klinički entitet bez obzira na rijetko pojavljivanje.

Cilj ovog članka je prikaz rizičnih čimbenika Lloyd Davies položaja koji mogu prouzročiti sindrom tijesnog fascijalnog odjeljka donjih ekstremiteta tijekom operacijskog zahvata u tom položaju i u ranom poslijeoperacijskom razdoblju. Prikazujemo i postupke kojima je cilj smanjivanje negativnih učinaka toga položaja i time nastanka sindroma. Uz prikaz bolesnice dajemo i kratak osvrt na patofiziologiju, kliničku sliku, dijagnostičke i terapijske postupke kod sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka donjih ekstremiteta u operiranih bolesnika.

LLOYD DAVIES POLOŽAJ

Lloyd Davies položaj bolesnika na operacijskom stolu je standardni litotomni položaj uz Trendelenburgov nagib. Koristi se poradi lakšeg prikaza zdjeličnih organa i organa perineuma tijekom kirurških, ginekoloških i uroloških operacija. Osmislio ga je i njegove prednosti prvi objavio 1939. godine Lloyd Davies po kojem je i dobio naziv (8). Kod ovog položaja bolesnik leži na leđima tako da je donjim dijelom tijela postavljen na sam rub stola. Noge su raširene i podignute na pomične nastavke ili držače na visinu prema potrebama kirurškog zahvata (9,10). Ovisno o visini na koju su podignuti ekstremiteti iznad razine srca četiri su osnovna litotomna položaja: niski, standardni, visoki i jako visoki položaj (10,11). U Trendelenburgov nagib, odnosno nagib cijeloga tijela sa glavom prema dolje, bolesnik se postavlja pod određenim kutom, prema potrebama tijekom samog kirurškog zahvata.

PATOFIZIOLOGIJA

Sindrom tijesnog odjeljka fascije donjih ekstremiteta koji se razvija pri Lloyd Davies položaju bolesnika na operacijskom stolu posljedica je ishemijsko-reperfuzijsko-ishemijskih lezija tkiva unutar fascijalnih odjeljka. Patofiziologija ovoga procesa uključuje više mehanizama koji djeluju istodobno a dovode do smanjenja protoka krvi kroz opskrbe kapilare ispod vrijednosti koja je potrebna za održavanje normalnog staničnog metabolizma. Teorija arterio-venske razlike tlakova, koja je jedan od ključnih čimbenika lokalnog protoka krvi zasniva se na činjenici da je protok krvi izravno proporcionalan vrijednosti arterijskog tlaka, a neizravno proporcionalan vrijednosti venskoga tlaka i otporu u krvnim žilama (12). To znači da svako povećanje tkivnoga tlaka ali i povećanje tlaka u venulama, smanjenje tlaka u kapilarama ili povećanje otpora u kapilarama i arteriolama mijenja odnose arterio-venske ravnoteže i može izazvati smanjenje lokalnog protoka krvi s posljedičnom ishemijom do anoksijom tkiva (13). Kada perfuzija tkiva padne ispod vrijednosti koja je potreb-

na za zadovoljavanje oksidacijskih metaboličkih procesa stanice tkiva unutar odjeljaka prelaze s aerobnog na anaerobni metabolizam uz stvaranje okolne metaboličke acidoze (14). Ako takvo stanje potraje dovoljno dugo, hipoksijom i acidozom oštećene stanične membrane gube sposobnost održavanja ravnoteže elektrolita i postaju propusne za tekućinu i proteine plazme. Kada se nakon određenog razdoblja ishemije cirkulacija ponovno uspostavi proces se može nastaviti u dva pravca: postupnim uspostavljanjem prvobitne ravnoteže ili ako je ishemija trajala dovoljno dugo, zbog oštećenja staničnih membrana dolazi do istjecanja tekućine i elektrolita kroz stijenke kapilara u intersticij i mišiće. To dovodi do stvaranja intersticijskog otoka te bubrenja i razgradnje mišićnih stanica (15). Raspadnuti dijelovi mišićnih stanica osmotski su aktivni te dodatno privlače vodu i dalje povećavaju tkivni otok (16). Tkivni tlak tako ponovno raste i protok krvi se kroz stiješnjene kapilare ponovno usporava ili prekida. Time je začarani krug ishemije-reperfuzije-ishemije zatvoren. Ako se taj krug pravodobno ne prekine, oštećenja u strukturi i funkciji stanica dovode do njihovog odumiranja i nekroze tkiva s trajnim lokalnim oštećenjima. Lokalna stanična razgradnja ima i svoj sustavni odgovor. Oslobođeni mioglobini iz mišićnih stanica taloženjem u tubulima bubrega može prouzročiti akutno bubrežno zatajenje. Zbog poremećaja u ravnoteži elektrolita, koji nekontrolirano ulaze u cirkulaciju kroz oštećene membrane stanica, mogu nastati teški, za život opasni poremećaji srčanog ritma.

KLINIČKA SLIKA

Po trajanju, visini tkivnoga tlaka i stupnju oštećenja tkiva sindrom tijesnog odjeljka fascije može se podijeliti na prijeteći odnosno početni, akutni koji ima svoju ranu i kasnu fazu i kronični koji se razlikuje po mehanizmu nastanka i kliničkoj slici i najčešće nije predmetom kirurškog zbrinjavanja i intenzivnog liječenja (11) (tablica 1). Kako su osjetljiva vlakna živaca najosjetljivija na nedostatak kisika, u ranoj fazi bolesti kliničkom slikom dominira jaka bol koju se ne može ukloniti uobičajenim analgeticima koji se koriste za liječenje i jake poslijeoperacijske boli, uz parestezije i umanjen osjet u dermatomima živaca koji prolaze kroz odjeljak (18-20) (tablica 2). Bol se pojačava pasivnim povlačenjem ili pomicanjem ekstremiteta iznad ili ispod razine srca. Kod fizikalnog pregleda mišići su napeti, tvrdi, bolni na palpaciju. Koža iznad odjeljaka je napeta, sjajna i može biti hladnija od okolne kože. U kasnoj fazi bolesti javlja se potpuni gubitak osjeta i motorike, odnosno paraliza i anestezija oboljelog ekstremiteta. Periferni arterijski puls gubi se također tek u kasnoj fazi bolesti, kada se tkivni tlak izjednači s dijastoličkim tlakom, dok je u ranoj fazi u pravilu prisutan (20).

Tablica 1

Klasifikacija sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka potkoljenice (11)

<p>Nadolazeći sindrom tijesnog fascijalnog odjeljka potkoljenice To je stanje tkivne hipertenzije koje po visini tlaka i kliničkoj slici ne zadovoljava sve kriterije za taj sindrom ali postoji visoki rizik za njegov nastanak ako se ne spriječi dalji rast tkivnoga tlaka. Nema trajnih oštećenja tkiva a kliničkom slikom dominira jaka bol i otok tkiva. Vrijednosti tkivnoga tlaka su ispod 30 mm Hg.</p>
<p>Akutni sindrom tijesnog fascijalnog odjeljka potkoljenice Tkivni tlak je u vrijednostima kod kojega započinju hipoksično anoksična oštećenja tkiva, koja mogu biti trajna ako takvo stanje potraje dovoljno dugo. Vrijednosti tkivnoga tlaka su 30 mm Hg i više. Rana faza - visoki tkivni tlak traje kraće od 8 sati. Anaerobni procesi koji vode trajnim oštećenjima stanica su započeli ali još ne postoje opsežna trajna funkcionalna i strukturna oštećenja. Nakon rasterećenja od visokog tlaka stanice se mogu vratiti u prvobitno stanje. Kasna faza - visoki tkivni tlak traje duže od 8 sati. Kao posljedica produžene ishemije postoje opsežna trajna nekrobiotska oštećenja tkiva. Volkmanove kontrakture - zadnji stupanj koji obilježava nadomjesno fibrozno tkivo koje stvara značajne kontrakture i gubitak strukture i funkcije organa.</p>
<p>Kronični sindrom tijesnog fascijalnog odjeljka potkoljenice Razlikuje se po načinu nastanka i tijeku bolesti. Javlja se nakon prekomjerne tjelesne aktivnosti sa simptomima jake boli, gubitka mišićne snage i osjeta te oporavkom nakon faze mirovanja. Ponavlja se kod ponovljene neumjerene tjelesne aktivnosti. Uglavnom ne zahtijeva hitno kirurško zbrinjavanje i najčešće nije predmetom intenzivnog liječenja.</p>

Tablica 2.

Klinički simptomi akutnog sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka potkoljenice

<p>Prednji odjeljak - bol na aktivno i pasivno pregibanje gležnja prema dorzumu i planti stopala. Promijenjen osjet dodirnih strana prvog i drugog prsta na dorzumu stopala.</p>
<p>Postranični odjeljak - bol na aktivno i pasivno okretanje stopala prema van i prema unutra. Promijenjen osjet postranične strane potkoljenice i dorzuma stopala i to prvog i drugog prsta, unutarne strane trećega prsta do srednje falange, vanjske strane trećega i četvrtoga prsta i unutarne strane petoga prsta. Stražnji duboki odjeljak - bol na pregibanje prstiju stopala prema dorzumu i pri okretanju stopala prema van. Promijenjeni osjet plantarne strane stopala, prstiju i stražnje strane potkoljenice.</p>
<p>Stražnji površni odjeljak - bol na aktivno i pasivno pregibanje potkoljenice i stopala prema dorzumu i plantarnoj strani stopala. Promijenjeni osjet dijela stražnje strane potkoljenice, vanjske strane stopala i petoga prsta.</p>

DIJAGNOZA

U bolesnika od kojih se mogu dobiti pouzdani podaci o simptomima bolesti, a imaju jasnu kliničku sliku, dijagnoza sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka može se postaviti na osnovi kliničkog pregleda i bez dodatne obrade. U bolesnika od kojih se ne mogu dobiti točni podaci o simptomima bolesti kao što su bolesnici na mehaničkoj ventilaciji, djeca, osobe s lezijama perifernog ili središnjeg živčanog sustava, kao pomoćno sredstvo u postavljanju dijagnoze koristi se najčešće direktno mjerenje tkivnoga tlaka u mišićnim odjeljcima. To je jednostavna iako invazivna metoda koja se izvodi pomoću igle ili katetera koji se za jednokratno ili kontinuirano mjerenje postavljaju u mišićni odjeljak (20). Normalne vrijednosti tkivnoga tlaka unutar odjeljaka iznose od 0 do 8 mm Hg, a visina tlaka u kapilarama iznosi oko 24 mm Hg. Kod 30 mm Hg fascija je maksimalno rastegnuta i popustljivost joj naglo pada. Zbog

toga najniža vrijednost izmjerenog tlaka unutar mišića koja upozorava na sindrom tijesnog mišićnog odjeljka iznosi 30 mm Hg i više (17). Kako nastanak sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka ovisi i o vrijednosti sistemskog krvnog tlaka, vrijednost od 25 mm Hg ili niža, koja se dobije oduzimanjem izmjerene vrijednosti tlaka unutar mišićnog odjeljka od srednje vrijednosti arterijskog tlaka bolji je i točniji pokazatelj koji upozorava na razvoj sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka (20). Međutim, te izmjerene vrijednosti imaju kliničko značenje samo ako se uklapaju u opću kliničku sliku bolesti, jer osim o visini izmjerenih vrijednosti tlaka razvoj toga sindroma ovisi i o drugim čimbenicima kao što su, trajanje ishemije, osobna izdržljivost svakog pojedinca s obzirom na ishemiju, stanje perifernog krvotoknog sustava. Zbog toga se u nejasnim situacijama dijagnoza postavlja procjenom rizičnih čimbenika, dostupnih kliničkih pokazatelja, ponavljanim kliničkim pregledima i ponavljanim mjerenjima tkivnih tlako-

va unutar odjeljaka u zadanim vremenskim razmacima (21). Oslanjanje samo na kliničku sliku ili samo na izmjerene vrijednosti tlakova može dati netočne podatke u odnosu na stvarno stanje (22). Mjerenje vrijednosti zasićenja tkiva kisikom, mjerenje temperature kože uređajima s infracrvenim svjetlom kao i mjerenje venskog protoka ultrazvučnom tehnikom također mogu biti od pomoći u postavljanju dijagnoze. Međutim, te metode nisu tako pouzdani pokazatelji kao direktno mjerenje tkivnoga tlaka. Pomoćne metode kao što su, ultrazvuk, magnetska rezonancija, elektromiografija, evocirani somatosenzorni potencijali također nisu dovoljno pouzdani (24-26). Kreatinin fosfokinaza u serumu od 2000 U/L ili više nakon kirurških zahvata važan je indikator koji upozorava na stupanj mišićne lezije i mioglobinuriju, koja posebno u uvjetima metaboličke acidoze može prouzročiti akutno bubrežno zatajenje (27).

PRIKAZ BOLESNICE

Dvadesetidevetogodišnja bolesnica zaprimljena je na Kliniku za kirurške bolesti zbog kirurškog endoskopskog liječenja duboke zdjelčne endometrioze. Kod anesteziološkog pregleda bila je urednog kliničkog statusa bez pridruženih bolesti, tjelesne težine 65 kg, visine 168 cm, sistemskog krvnog tlaka 115/65 mm Hg, perifernog arterijskog pulsa 80/min. Večer prije kirurškog zahvata dobila je Dalteparin za tromboembolijsku zaštitu, a za sedaciju Midazolam. Za uvod u endotrahealnu anesteziju koristili smo Propofol, Sulfentanyl i Vecuronium bromide, a za održavanje anestezije Sulfentanyl, Sevoflurane, Vecuronium bromide te mješavinu kisika i zraka. Nakon uvoda u anesteziju donji ekstremiteti su povijeni elastičnim povojima a potom obloženi oko listova i gležnjeva pamučnom vatom i podignuti na pomične držače pod kutem od 45 stupnjeva. U trbušnu šupljinu je insufliran ugljični dioksid pod tlakom od 15 mm Hg. Prema potrebama kirurškog zahvata bolesnicu smo postavljali u Trendelenburgov nagib pod kutom 15-30 stupnjeva. Laparoskopskom tehnikom odstranjene su promijenjena lijeva ovarijska tuba, ciste lijevog jajnika, više endometriotičnih žarišta u zdjelici i dio debelog crijeva. Neinvazivno mjeren krvni tlak tijekom zahvata kretao se od 120/70 do 95/60 mm Hg, puls 68-90/min, a tlak kisika mjeren pulsним oksimetrom na prstu ruke 97-100%. Pri kraju zahvata započeli smo kontinuiranu venoznu analgeziju Tramadolom i Metamizolom. Kirurški zahvat trajao je 6 sati i 35 minuta. Nakon završetka operacije sediranu i intubiranu premjestili smo je u Jedinicu intenzivnog liječenja. Dva sata nakon operacije probudili smo je, skinuli s mehaničke ventilacije i uklonili endotrahealni tubus. Bila je urednog stanja svijesti, respiracijski i hemodinamski stabilna. Nije

se žalila na bolove u predjelu operacijskog polja, ali je i uz pojačanu analgeziju osjećala jaku bol, trnce, i napetost u području cijele desne potkoljenice, a ponajviše lista, gležnja i stopala. Bol se pojačavala pasivnim povlačenjem ili pomicanjem ekstremiteta. Motorička snaga i pokretljivost mišića bili su održani. U neurološkom statusu našli smo umanjen osjet između prvog i drugog prsta, dorzuma i lateralne strane stopala. U laboratorijskim nalazima najviša vrijednost kreatinin fosfokinaze iznosila je 4520 U/L (n=0-153 U/L) uz umjerenu metaboličku acidozu i leukocitozu. Na osnovi kliničkih simptoma i kliničkog pregleda postavili smo dijagnozu rane faze akutnog sindroma tijesnog mišićnog odjeljka, koji je nastao kao posljedica nepovoljnog položaja na operacijskom stolu tijekom izvođenja zahvata. Kirurško liječenje fasciotomijom je najsigurniji i najučinkovitiji način zbrinjavanja tog sindroma. Konzervativno liječenje je rijetko uspješno i to samo u fazi nadolazećeg sindroma ako se prepoznaju i žurno uklone svi čimbenici koji izazivaju povećanje tkivnoga tlaka. Kako je postavljanjem bolesnice u ravni položaj uklonjen osnovni uzrok bolesti, uz učestale kontrole kliničkog statusa svakog sata, primijenili smo konzervativno liječenje do odluke o mogućem kirurškom liječenju. Cilj liječenja bio je žurno smanjenje tkivnoga tlaka unutar mišićnih odjeljaka i uklanjanje svih čimbenika koji su mogli utjecati na dalje napredovanje bolesti. Noga je postavljena u stanje mirovanja u razini desne srčane pretkljetke čime smo postigli najbolju preostalu cirkulaciju. Normalizirali smo vrijednosti arterijskog tlaka, korigirali anemiju i povećali koncentraciju kisika u udisanom zraku. U terapiju smo uključili 20%-tni manitol koji je kao osmotski diuretik utjecao i na smanjenje otoka tkiva. Normalizacijom acidobaznog statusa dodavanjem 1-molarne otopine natrijevog bikarbonata uz stimulaciju diureze spriječili smo negativne učinke mioglobina na funkciju bubrega. Unutar šest sati od početka terapije klinički nalaz se značajno poboljšao. Prvi poslijeoperacijski dan bolesnica je još osjećala bolove u lisnim mišićima, ali manjeg intenziteta i uz manje doze analgetika, uz još prisutan umanjeni osjet vanjske strane stopala, dorzuma stopala i između prva dva prsta. Četrnaesti dan nakon operacije otpuštena je iz bolnice urednog kirurškog nalaza i urednog nalaza desne potkoljenice bez motoričkih i osjetilnih poremećaja u funkciji ekstremiteta.

RASPRAVA

Učestalost sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka kao komplikacije Lloyd Davies položaja kreće se u rasponu od 1:3500 do 1:500 (10,11,28). Iako se javlja rijetko zbog težine trajnih lokalnih i akutnih sustavnih komplikacija koje nastaju iz tog sindroma, važno je dobro poznavanje čimbenika rizika Lloyd Davies položaja

ja koji mogu prouzročiti sindrom tijesnog fascijalnog odjeljka (tablica 3). Može se razviti za vrijeme, ali i nakon kirurškog zahvata, a klinički simptomi mogu biti nejasni i nastati tiho uz odgođeno pojavljivanje čak i više od 15 sati (21,29). Može nastati samo u jednom, ali češće se javlja u više mišićnih odjeljaka istodobno (20). Od četiri mišićna odjeljka potkoljenice najčešće se javlja u prednjem, potom u postraničnom, dok su stražnji kako duboki tako i površni odjeljci rjeđe izloženi tom sindromu (18,30).

Tablica 3.

Čimbenici rizika za nastanak sindrom tijesnog fascijalnog odjeljka tijekom operacijskih zahvata u Lloyd Davies položaju

- litotomni položaj
- visina uzdignuća ekstremiteta iznad razine srca
- stupanj pregiba natkoljenica, koljena, listova i gležnjeva
- nagib tijela po Trendelenburgu
- način i mjesto pridržavanja ekstremiteta za držače na operacijskom stolu
- načini mehaničke zaštite od duboke venske tromboze
- trajanje kirurškog zahvata više od 6 sati
- hemodinamski status bolesnika prije, za vrijeme i nakon kirurškog zahvata
- osobne karakteristike svakog pojedinog bolesnika
- dob
- spol
- tjelesna težina
- arteriosklerotske bolesti perifernog krvožilnog sustava
- pogreške u postavljanju ekstremiteta na držače operacijskog stola
- utjecaj anestezije i poslijeoperacijske analgezije
- utjecaj CO₂ pneumoperitoneja na hemodinamiku

Čimbenici rizika

Litotomni položaj dovodi do snižavanja sistemskog krvnog tlaka i povećanja tkivnog tlaka u mišićnim odjeljcima donjih ekstremiteta i jedan je od najvažnijih čimbenika za nastanak sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka potkoljenice (31). Neka ranija istraživanja ukazivala su da litotomni položaji do 45 stupnjeva nagiba ekstremiteta ne izazivaju značajan pad krvnog tlaka u donjim ekstremitetima i da smanjenje perfuzije nastaje tek primjenom nagiba po Trendelenburgu (32,33). Međutim, novija istraživanja upozoravaju da se sindrom tijesnog fascijalnog odjeljka javlja i kod niskog litotomnog položaja, čak i ako se ne koristi Trendelenburgov nagib (13,31). Tkivni tlak unutar odjeljaka počinje rasti odmah nakon postavljanja bolesnika u taj položaj i dalje raste s vremenom (13). Stupanj povećanja tkivnog tlaka i smanjenja arterijskog, a time i perfuzijskog tlaka, u najvećoj mjeri ovisi o visini na koju su podignuti ekstremiteti iznad razine srca (21,28,32,34). Istraživanja na budnim, zdravim dobrovoljcima i anesteziranim bolesnicima pokazala su da

pri podizanju ekstremiteta za svaki centimetar iznad razine srca tlak u arteriolama donjih ekstremiteta pada za 0,78 do 0,8 mm Hg (31,33,34). U osoba s bolestima perifernog krvožilnog sustava te su promjene još izraženije (11,31,34). Kod visokog i jako visokog litotomnog položaja sistolički tlak u potkoljenicama može biti i niži od tlaka tkiva unutar odjeljaka što može prouzročiti i potpuni prekid cirkulacije (11). Moguće jako presavijanje vena u tom položaju dodatni je čimbenik koji podiže venski tlak povećavajući time i rizik za razvoj sindroma (35).

Trendelenburgov nagib olakšava prikaz i pristup zdjelničnim organima i organima perineuma i drugi je važan čimbenik Lloyd Davies položaja koji može dovesti do sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka (10). Istraživanja srednjeg arterijskog tlaka i perfuzijskog tlaka u mišićima donjih ekstremiteta pokazala su da već Trendelenburgov nagib od 10% do 15% izaziva pad srednjeg arterijskog tlaka i tkivne perfuzije kroz potkoljenice i taj pad je sve veći povećanjem nagiba (32,33).

Stupanj pregiba natkoljenice, potkoljenice i gležnja su važni čimbenici koji podupiru nastanak sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka donjih ekstremiteta (11). Jako savijanje gležnjeva prema dorzumu stopala povećava tkivni tlak u sva četiri odjeljka potkoljenice, dok pasivno pregibanje prema plantarnoj strani stopala može čak umanjiti tlak tkiva u dubokom stražnjem odjeljku potkoljenice (7,11,30). Pregibanje ili istezanje koljena mijenja tlakove uglavnom u stražnjem površnom i postraničnom odjeljku (30).

Način i mjesto pričvršćivanja ekstremiteta na operacijskom stolu također mogu izazvati ili poduprijeti razvoj sindroma tijesnog odjeljka fascije. Pfeffer sa suradnicima u studiji na budnim dobrovoljcima dobio je rezultate po kojima pričvršćivanje ekstremiteta oko gležnjeva izaziva manje i sporije povećanje tkivnog tlaka unutar odjeljaka u odnosu na pričvršćivanje oko lisnih mišića, donjih dijelova bedara i koljena (39). Međutim, radovi iz kliničke prakse opisuju pojavu toga sindroma kod svih načina pričvršćivanja ekstremiteta na držače operacijskog stola (31). Pri tome prejako savijanje gležnjeva prema dorzumu stopala stvara rizik za nastanak sindroma u kraćem razdoblju (7,13,30). Kod pretilih osoba, ali i osoba normalne tjelesne težina, u kojih su noge listovima postavljene u posebne udloge, listovi samom svojom težinom stvaraju preduvjete za nastanak sindroma i to češće u stražnjim mišićnim odjeljcima (37,42).

Vrijeme provedeno u litotomnom položaju jedan je od najvažnijih čimbenika za razvoj sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka, a direktno je povezan s visinom na koju su podignuti ekstremiteti i stupnjem pregiba pojedinih dijelova donjih ekstremiteta (32). Još uvijek ne

postoji ujednačeno mišljenje o vremenu unutar kojeg počinje ishemija i javljaju se oštećenja tkiva. Chase i sur. proveli su direktno mjerenje tkivnoga tlaka kate-terima postavljenima u prednje odjeljke potkoljenica kod skupine bolesnika u Lloyd Davies položaju. Kod početnog postavljanja ekstremiteta u litotomni položaj tkivni tlak se tek neznatno povisio uz dodatni porast kod postavljanja u Trendelenburgov nagib, ali se vremenom nastavio povećavati. Razdoblje unutar kojega su tkivni tlakovi dosegli vrijednost od 30 mm Hg, koja se uglavnom smatra početnom kritičnom vrijednosti za nastanak sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka, kretalo se između 3,5 i 6 sati (35). Najviša izmjerena vrijednost tkivnoga tlaka u tom vremenu iznosila je 70 mm Hg. Ubrzo nakon postavljanja bolesnika u ravni položaj u svih su se bolesnika vrijednosti tkivnih tlakova ubrzo vraćale u granice normalnih vrijednosti. Međutim, vrijednosti reperfuzijskih tlakova ovisno o vremenu provedenom u Lloyd Davies položaju i trajanju ishemije ostajale su još neko vrijeme povišene. Povišene vrijednosti reperfuzijskih tlakova ovisno o visini reperfuzijskog tlaka, njegovom trajanju i stupnju oštećenja tkiva mogu prouzročiti nastajanje reperfuzijskog sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka (36,37).

U kraćim vremenskim razmacima oštećenja tkiva su rjeđa i češće nisu trajna. U eksperimentalnim uvjetima mišići uglavnom mogu izdržati ishemiju više od 3 sata prije pojave mišićnih nekroza, a po nekim autorima i 6-8 sati.(40) Međutim, u studiji Simmsa i sur. od 65 bolesnika koji su razvili sindrom tijesnog fascijalnog odjeljka, u 2 su bolesnika kirurški zahvati trajali kraće od 4 sata (28). U studiji Vaillancourta i sur. u 76 bolesnika sa simptomima sindroma tijesnog mišićnog odjeljka mišićne nekroze su dokazane i unutar uvjetno sigurnog trosatnog razdoblja (39). U istoj je studiji, međutim, čak u 11 bolesnika od dijagnoze do liječenja prošlo od 6 do 24 sata, a nije bilo znakova mišićnih nekroza. Ove studije upozoravaju da osobna izdržljivost svakog pojedinca na ishemiju ima važan učinak na vrijeme unutar kojega će se pojaviti sindrom tijesnog mišićnog odjeljka i da u kliničkim uvjetima ne postoji potpuno sigurno razdoblje unutar kojega se neće pojaviti (39).

Mehanička tromboembolijska zaštita koja se u različitim oblicima koristi za sprječavanje duboke venske tromboze kao dodatno sredstvo uz medikamentnu zaštitu također može biti čimbenik rizika. Elastični povoji su kod nas još uvijek najčešći. Učinkovitost tog načina ovisi o jačini stezanja povoja. Preslabo stegnuti povoji nisu od učinka, dok prejako stegnuti povoji mogu izazvati smetnje kapilarne cirkulacije i perfuzije. Kako jačina stezanja povoja ovisi o subjektivnoj procjeni takav način zaštite zahtijeva poseban oprez. Graduirane elastične čarape proizvode tlak od oko 25 mm Hg koji, iako se u potpunosti ne prenosi u mišić-

ne odjeljke, može u slučajevima niskih vrijednosti arterijskog tlaka tijekom određenog razdoblja doprinijeti stvaranju sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka (13). Uređaji koji omogućuju izmjenično stezanje osiguravajući dobar venski povrat krvi za sada su najpouzdanija metoda u sprječavanju nastanka duboke venske tromboze i njezinih komplikacija. Međutim, ti uređaji proizvode izmjenični tlak na ekstremitete čak viši od 40 mm Hg tijekom 12 sekundi svake minute i također mogu biti čimbenici rizika za razvoj sindroma tijesnog mišićnog odjeljka (41). Neki autori navode da samo podizanje ekstremiteta olakšava venski povrat krvi prema srcu i da takav način zaštite i nije potreban, a kod dugih zahvata može biti i štetan (37).

Hemodinamski status bolesnika odnosno vrijednosti sistemskog krvnog tlaka tijekom kirurškog zahvata također su bitni čimbenici u sprječavanju ishemije tkiva. Hipovolemija i hipotenzija zbog gubitka krvi tijekom kirurškog zahvata, vazokonstrikcija zbog pothlađenosti bolesnika ili primjene vazokonstriktorskih lijekova, acidoza, hipotenzija izazvana simpatičkom blokadom zbog regionalne anestezije ili analgezije također pogoduju nastanku sindroma tijesnog mišićnog odjeljka (19,41).

Osobne značajke svakog pojedinca mogu povećati ili smanjiti rizik za razvoj toga sindroma. Češće se javlja u muškaraca mlađe životne dobi, najčešće u tridesetim godinama, koji zbog svog načina života češće imaju hipertrofičnu mišićnu masu unutar fascijalnog odjeljka koji se zbog ograničene rastezljivosti fascije ne može značajno širiti prestankom rasta osobe. Starije osobe češće imaju hipotrofičnu muskulaturu koja dopušta veće povećanje volumena prije pojave sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka (32). Dodatni rizični čimbenici pri kirurškim zahvatima na pretilim osobama su teži pristup i zbog toga obično duže trajanje operacije i jače krvarenje (34). Početne vrijednosti arterijskog tlaka također su važne. U osoba s višim vrijednostima krvnog tlaka hipertenzija može biti zaštitni čimbenik i takvi bolesnici mogu izdržati više vrijednosti tkivnoga tlaka prije pojave sindroma (43). U osoba s arteriosklerotskim promjenama perifernog krvožilnog sustava početni pad arterijskog tlaka donjih ekstremiteta kod stavljanja u litotomni položaj može biti izraženiji (19).

Pogreške osoblja kod nepažljivog postavljanja ekstremiteta na držače mogu prouzročiti prejaki pritisak držača na pojedine dijelove ekstremiteta. Također i nesvjesno, prejako i predugo oslanjanje na ekstremitete bolesnika od strane osoblja koje sudjeluje u izvođenju dugotrajnih operacija može izazvati smetnje perfuzije tkiva kroz pojedine dijelove donjih ekstremiteta.

Anestezija koja se najčešće koristi kod operacijskih zahvata u Lloyd Davies položaju je kombinirana opća

i regionalna anestezija. Taj oblik anestezije ima svoje prednosti i nedostatke. Smanjena je učestalost tromboembolijskih komplikacija, posebno duboke venske tromboze i manji je rizik krvarenja. Međutim, vazodilatacija krvnih žila zbog spinalnog bloka može izazvati dodatno smanjenje krvnog tlaka potkoljenica kod podizanja ekstremiteta u litotomni položaj (44). Neočekivano produženi učinak epiduralne anestezije nakon kirurškog zahvata također može ometati pravodobno prepoznavanje simptoma bolesti u ranom poslijeoperacijskom razdoblju (45).

Poslijeoperacijska analgezija često se prikazuje uzrokom neprepoznatog sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka zbog mogućeg prikrivanja kliničke slike sindroma (28). Iako je bol zbog svoje subjektivnosti nepouzdan pokazatelj sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka, ipak je jedan od njegovih glavnih simptoma. Zbog toga uvijek treba imati na umu da određeni modaliteti venozne ili regionalne analgezije mogu prikriti simptome sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka potkoljenica (44,46). Većina autora, međutim, navodi da pravilnim doziranjem analgetika u optimalnim dozama uz dobro poznavanje farmakoloških učinaka lijekova i odgovarajući klinički nadzor bolesnika epiduralna analgezija ili venozna multimodalna analgosedacija nisu smetnja za postavljanje dijagnoze sindroma (14,22,23,47). Mar i sur. su proveli sustavnu obradu podataka u kojoj su povezali poslijeoperacijsku analgeziju s odgođenom dijagnozom sindroma tijesnog mišićnog odjeljka. Međutim, nisu uspjeli dokazati da različiti ispravno primijenjeni modaliteti analgezije mogu uzrokovati kasno postavljanje dijagnoze kod pravilno nadziranih bolesnika (24). Kod epiduralne analgezije uz dobro postavljen epiduralni kateter koji osigurava zadovoljavajuću analgeziju u području operacijskog polja, uz optimalnu dozu analgetika i stalni nadzor bolesnika mala je opasnost od analgezijom uzrokovane kasno postavljene dijagnoze (22,40,41,46). Međutim, svaki od modaliteta analgezije pogrešno primijenjen, u previsokim dozama, može uvjetno biti povezan s kasno postavljenom dijagnozom, iako se kasno postavljena dijagnoza često pogrešno pripisuje analgetskom režimu liječenja. Ispravno primijenjeni analgetski postupci mogu čak olakšati postavljanje dijagnoze. Tako naglo povećana potreba za analgeticima ili nemogućnost smanjivanja doze analgetika u očekivanom razdoblju mogu biti prvi znaci sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka (13,22,42).

CO₂ pneumoperitoneum se ne smije zanemariti kao čimbenik rizika za nastanak sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka. Insuflacija ugljičnog dioksida (CO₂) u trbušnu šupljinu olakšava izvođenje endoskopskih kirurških zahvata. Uobičajeni radni tlak CO₂ pneumoperitoneja od 15 do 20 mm Hg može ometati venski povrat krvi iz donjih ekstremiteta prema srcu izazivajući

vajući venski zastoj i smanjenje arterio-venske razlike tlakova jednog od najvažnijeg čimbenika za nastanak sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka (48).

SPRJEČAVANJE I LIJEČENJE SINDROMA

Najbolji način liječenja sindroma tijesnog mišićnog odjeljka potkoljenica koji nastaje kao komplikacija kirurških zahvata u Lloyd Davies položaju je njegovo sprječavanje. To zahtijeva prepoznavanje rizičnih čimbenika, visoki stupanj svijesti u pripremi i nadzoru bolesnika prije i tijekom kirurškog zahvata te u ranom poslijeoperacijskom vremenu. Prije postavljanja bolesnika na držače operacijskog stola noge treba zaštititi od prejakog pritiska mekanim oblogama posebno na mjestima gdje se očekuje najveći pritisak držača na ekstremitete (33). Držači kod kojih se ekstremiteti pridržavaju u litotomnom položaju u predjelu gležnjeva najmanje povećavaju tlakove u mišićima potkoljenica te su pogodniji za upotrebu. Važno je izbjegavati i jako pregibanje gležnjeva. Treba koristiti najniži litotomni položaj i najniži Trendelenburgov nagib koji su dostatni za neometano izvođenje kirurškog zahvata i to u što kraćem razdoblju (28). Kada ti položaji nisu neophodni bolesnika treba odmah vratiti u ravni položaj (26). Kratkotrajno vraćanje bolesnika u ravni položaj svakih dva sata tijekom operacije, kod operacija očekivanog trajanja dužeg od 4 sata, može pomoći u sprječavanju nastanka tog sindroma (29,42). Danas dostupni usavršeni hidraulični stolovi s držačima omogućuju jednostavnu i brzu promjenu položaja tijela bolesnika kada litotomni položaj nije neophodan. Tako se kratkotrajne promjene položaja svakih dva sata u svrhu sprječavanja sindroma mogu izvesti bez znatnog produžavanja kirurškog zahvata (28). Skupina autora iz Leuvena je zbog svojih osobnih iskustava 2004. godine osmislila modificirani položaj kod uobičajeno dugih endoskopskih operacijskih zahvata dubokih zdjeličnih endometrioz. Bolesnice se postavljaju na hidraulični operacijski stol u ravni položaj na leđima s nogama na pomičnim nastavcima tako da se noge cijelom dužinom pričvršćuju za nastavke. Pomični nastavci omogućuju odmicanje ekstremiteta i tako dobar pristup perinealnoj regiji. Kada se bolesnice stavljaju u Trendelenburgov nagib natkoljenice se lagano pregibaju u stražnji položaj izbjegavajući tako što je više moguće podizanje ekstremiteta iznad razine srca a istodobno osiguravajući zadovoljavajući pristup zdjeličnim organima (7).

Iako većina istraživača preporučuje upotrebu mehaničke zaštite od duboke venske tromboze, postoje i različita mišljenja o njezinoj korisnosti ili štetnosti. Nekoliko je u literaturi opisanih slučajeva koji upozoravaju na povezanost te zaštite sa sindromom tijesnog

fascijalnog odjeljka (34). Neki autori navode kako ta zaštita u litotomnom položaju i nije potrebna, jer već sam položaj olakšava vensku i limfnu drenažu (15,34). Raza i sur. ne preporučuju upotrebu izmjenične kompresije kod operacija kod kojih je očekivano trajanje zahvata duže od 4 sata (49). Međutim, još uvijek je veća zastupljenost mišljenja o korisnom djelovanju mehaničke zaštite od duboke venske tromboze. Uza sve to treba imati na umu da svaki od tih oblika zaštite umanjuje i inače ograničenu popustljivost mišićnih odjeljaka i može imati negativne učinke na perfuziju tkiva (37).

Različita događanja tijekom operacijskog zahvata mogu povećati već ionako visoki rizik za nastanak ishemije unutar mišićnih odjeljaka. Hipotenziju izazvanu bilo gubitkom krvi, učinkom primijenjenih anestetika ili drugih lijekova koji dovode do snižavanja krvnog tlaka treba izbjegavati i pravodobno korigirati kao i primjenu vazokonstriktorskih lijekova. Potrebno je izbjegavati prejako pregibanje ekstremiteta a također je potrebno voditi računa o mogućem nehotičnom pritisku na određene dijelove tijela od strane osoblja tijekom dugotrajnih kirurških zahvata.

Kod razvijenog sindroma tijesnog mišićnog odjeljka glavni cilj liječenja je žurno smanjivanje tkivnog tlaka u mišićnim odjeljcima što se učinkovito postiže hitnom kirurškom fasciotomijom koju je potrebno napraviti unutar 12 sati od početka ishemije kako bi se izbjeglo trajna oštećenja tkiva (50). Ovaj zahvat brzo vraća vrijednosti tkivnog tlaka u granice normalnih vrijednosti. Međutim, treba imati na umu da nakon obnove cirkulacije nakon produžene ishemije izvan funkcije može ostati i do 50% kapilarne mreže. Posljedica je to otvaranja spojeva između arteriola i venula. Oštećenju mikrocirkulacije doprinose i aktivirani čimbenici sustavnog upalnog odgovora i čimbenici aktivacije koagulacije koji podupiru sljepljivanje trombocita na oštećene stijenke kapilara. Na taj način oštećena mikrocirkulacija može podržavati pojedine zone ishemije unutar odjeljaka i nakon što je cirkulacija ponovo uspostavljena (13).

Samo kod početnog sindroma s kraćim vremenom ishemije i očekivano manjim reperfuzijskim odgovorom ili kod faze nadolazećeg sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka i ako je moguće jednostavno ukloniti čimbenike koji izazivaju povećanje tkivnog tlaka i smanjenje tkivne perfuzije može se konzervativnim metodama pokušati vratiti vrijednosti tkivnog tlaka u granice normalnih vrijednosti. Učestali klinički pregledi s pažljivim procjenama stanja ekstremiteta pri tome su najvažniji kako se ne bi propustilo vrijeme pravodobne odluke o kirurškom zahvatu. Nakon uklanjanja čimbenika koji su izazivali simptome sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka a do odluke o kirurškom zahvatu

ekstremiteti se postavljaju u stanje mirovanja u razini desne pretklijetke srca što osigurava najbolju ostatnu cirkulaciju. U terapiju se uključuje 20%-tni manitol koji kao osmotski diuretik lokalno smanjuje otok tkiva i ima pozitivne učinke na funkciju bubrega. Stimulacijom diureze i alkalizacijom urina 1-molarnom otopinom natrijevog bikarbonata povećava se topivost mioglobina u tubulima bubrega i time značajno umanjuje njegova toksičnost za bubrege i sprječava nastanak akutnog zatajenja bubrežne funkcije. Terapija kisikom pod visokim tlakom u hiperbaričnim komorama može biti od koristi, jer povećava parcijalni tlak kisika u tkivima a vazokonstriktorskim djelovanjem može umanjiti negativne učinke jake vazodilatacije kod reperfuzijske faze sindroma (19). Potrebne su i česte kontrole kreatinin fosfokinaze, ureje i kreatinina radi procjene oštećenja mišića i funkcije bubrega kao i kontrole serumskih elektrolita prije svega kalija, kalcija i magnezija uz ciljano liječenje njihovih poremećaja koji mogu biti životno opasni.

ZAKLJUČAK

Lloyd Davies položaj bolesnika na operacijskom stolu olakšava izvođenje niza kirurških zahvata boljim prikazom organa zdjelice i perineuma. Uz veliku prednost koju taj položaj ima ne smijemo zanemariti i negativne učinke tog za cirkulaciju donjih ekstremiteta nepovoljnog položaja. Sindrom tijesnog fascijalnog odjeljka donjih ekstremiteta svakako je najteža komplikacija Lloyd Davies položaja tijekom i nakon operacije. Krajnji ishod tog sindroma mogu biti teški trajni deformiteti ekstremiteta do smrtnog završetka. Dobro educirano osoblje u prijeoperacijskoj pripremi bolesnika i tijekom zahvata najvažniji je čimbenik u sprječavanju nastanka sindroma tijesnog fascijalnog odjeljka donjih ekstremiteta u Lloyd Davies položaju. Pažljivo nadziranje rizičnih skupina bolesnika sa ciljem pravodobnog prepoznavanja simptoma nakon operacije najvažniji su čimbenici dobrog ishoda liječenja.

L I T E R A T U R A

1. Schwartz JT, Brumbark RJ, Lakatos R, Poka A, Bath On GH, Burgess AR. Acute compartment syndrome of thigh. *J Bone Joint Surgery* 1989; 71-A: 392-9.
2. McQuine MM, Gaston P, Court-Brown CM. Acute compartment syndrome. Who is at risk. *J Bone Joint Surg (Br)* 2000; 82-B: 200-3.
3. Arato E, Kurthy M, Sinay L, Kasza G, Menyhei G, Masoud S. Pathology and diagnostic options of lower limb compartment syndrome. *Clin Haemorrhol Microcirc* 2009; 41: 1-8.
4. Von Volkman R, Verletzungen und Krankheiten der bewegungsorgane. U: Von Pitha F, Billroth T, ur. *Handbuch der Allgemeinen und Speciellen Chirurgie. Band 2, Abteilung 2, Hälfte 1.* Stuttgart: Enke, 1882; 234-920.
5. Gordon BS, Newman W. Lower nephron syndrome following prolonged knee position. *J Bone Joint Surg Am* 1953; 35: 764-7.
6. Leff RG, Shapiro SR. Lower extremity complications of the lithotomy position: Prevention and management. *J Urol* 1979; 122: 138-9.
7. Beraldo S, Dodds SR. Lower Limb Acute Compartment syndrome after colorectal surgery in prolonged lithotomy position. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1772-80.
8. Lloyd-Davies OV. Lithotomy position for resection of rectum and lower pelvic colon. *Lancet* 1939; 237: 74-6.
9. Thorlakson RH, A description of the use of the Lloyd Davies stirrups in restorative resection by stapling and abdominalopereineal excision of the rectum. *Dis Colon Rectum*, 1984; 27: 627-9.
10. Mumtaz FH, Chew H, Gelister JS. Lower limb compartment syndrome associated with the lithotomy position: concepts and perspectives for urologist. *BJUI* 2002; 90: 792-9.
11. Halliwell JR, Hewitt SA, Joyner MJ, Warner MA. Effect of various lithotomy positions on lower-extremity blood pressure. *Anesthesiology* 1988; 89: 1373-76.
12. Tollens T, Janzing H, Brooks P. The pathophysiology of the acute compartment syndrome. *Acta Chir Belg* 1998; 98: 171-5.
13. Turnbull D, Mills GH. Compartment syndrome associated with the Lloyd Davies position. Three case report and review of the literature. *Anaesthesia* 2001; 56: 980-87.
14. Tomassetti C, Meuleman C, Vanacker BD, Hooghe T. Case report. Lower limb compartment syndrome as complication of laparoscopic laser surgery for severe endometriosis. *Fertil Steril* 2009; 92(6):2038.e9-2038.e12.
15. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994; 81: 637-47.
16. Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovasc Surg* 2002; 10: 620-30.
17. Seiler JG III, Casey PJ, Binford SH, Salem WS. Compartment syndrome of the upper extremity. *J South Orthop Assoc* 2000; 9: 233-47. <http://www.medscape.com/SMA/JSOA/v09.n04/soa0904.01seil/soa0904.01.seil-01.html>
18. Mubarak SJ, Hargens AR. Acute compartment syndromes. *Surg Clin North Am* 1983; 63:539-65.
19. Schofield PF, Grace RH. Acute compartment syndrome of the legs after colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2004; 6: 285-7.
20. Wallace S, Goodman S. Compartment Syndrome, Lower Extremity. *Emedicine from WebMD Updated 21 feb, 2009.* Dostupno na URL <http://emedicine.medscape.com/article/1270542-overview>
21. Chin KJ, Hemington-Gorse SJ, Darcy CM. Bilateral Well Leg Compartment Syndrome Associated with Lithotomy (Lloyd Davies) Position During Gastrointestinal Surgery: A case report and Review of Literature. *Open Access J Plastic Surg* 2009; 9: 443-8.
22. Ulmer T. The Clinical Diagnosis of Compartment Syndrome of the Lower Leg: Are Clinical Findings Predictive of the Disorder? *J Orthop Trauma* 2002; 16: 552-77.
23. Katz L, Nauriyal V, Nagaraj S, Finch A, Pearlstein K, Szymanowski A. Infrared imaging of trauma patients for detection of acute compartment syndrome of the leg. *Crit Care Med* 2008; 36: 1756-61.
24. Jones WG, Perry MO, Bush HL Jr. Changes in tibial venous blood flow in the evolving compartment syndrome. *Arch Surg* 1989; 124: 801-4.
25. Kirsten G.B.E, Johnstone J.A. Diagnosing Acute Compartment Syndrome. *J Bone Joint Surg (Br)* 2003; 36: 992-98.
26. Shadgan B, Menon M, O'Brien Preid WD. Diagnostic Techniques in Acute Compartment Syndrome of the Leg. *JOT* 2008; 8: 581-87.
27. Lampert R, Weih EH, Breuckin E, Kirchhoff S, Lazica B, Lang K. Postoperative bilateral compartment syndrome resulting from prolonged urological surgery in lithotomy position. Serum creatinin kinase activity (CK) as a Warning signal in sedated, artificially respired patients. *Anesthesist* 1995; 44: 43-7.
28. Simms MS, Terry TR. Well Leg Compartment Syndrome after Pelvic and Perineal Surgery in the Lithotomy Position. *Postgrad Med J* 2005; 81: 534-6.
29. Tuckey J. Bilateral compartment syndrome complicating prolonged lithotomy position. *Br J Anaesth* 1966; 77: 546-49.
30. Mumtaz FH, Chew H, Gelister JS, Lower Limb Compartment Syndrome Associated with the Lithotomy Position: concepts and perspectives for the urologist. *BJUI* 2002; 90: 792-9.
31. Turnbull D, Farid A, Hutchinson S, Shorthouse A, Mills GH. Calf compartment pressures in the Lloyd Davies position: a cause for concern? *Anaesthesia* 2002; 57: 905-8.
32. Horgan AF, Geddes S, Finlay IG. Lloyd Davies position with Trendelenburg- a disaster waiting to happen? *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 916-20.
33. Peters P, Baker Sr, Leopold PW, Taub NA, Bumand KG.. Compartment syndrome following prolonged pelvic surgery. *Br J Surg* 1994; 81: 1128-31.
34. Canterbury TD, Wheeler WE, Scott-Conner CE. Effects of the lithotomy position on arterial blood flow in the lower extremities. *W V Med J* 1992; 88: 100-1.
35. Chase J, Harford F, Pinzur MS, Zussman M. Intraoperative lower extremity compartment pressures in lithotomy positioned-patients. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 678-80.

36. Thorlakson HR. A description of the use of the Lloyd Davies stirrups in restorative resection by stapling and abdominoperineal excision of the rectum. *Dis Colon Rectum*. 1984; 27: 627-9.
37. Ryland Scott J, Danker G, Lumsden AB. Prevention of management compartment syndromes associated with intermittent pneumatic compression. *Am Surg* 1997; 63: 801-6.
38. 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.
39. Pfefer SD, Halliwill JR, Warner M, Effects of lithotomy position and external compression on lower leg muscle compartment pressure. *Anesthesiology* 2001; 95: 632-6.
40. Verdolin MH, Toth AS, Schroeder R. Bilateral lower extremity compartment syndrome following prolonged surgery in the lithotomy position with serial compression stockings. *Anesthesiology* 2000; 92: 1189-91.
41. Scott JR, Daneker G, Lumsden AB. Prevention of Compartment syndrome associated with dorsal lithotomy position. *Am Surg* 1997; 63: 801-6.
42. Tan V, Pepe MD, Glaser DL, Selders RM, Heppenstall RB, Esterhai JL. Well leg compartment pressures during hemilithotomy position for fracture fixation. *J Orthop Trauma* 2000; 14: 157-61.
43. McQuine MM, Gaston P, Court-Brown CM. Acute compartment syndrome Who is at risk. *J Bone Joint Surg (Br)* 2000; 82-B: 200-3.
44. Strecker WB, Wood MB, Bieber EJ. Compartment syndrome masked by epidural anesthesia for postoperative pain. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68: 1447-48.
45. Mar GJ, Barrington MJ, McQuirk BR. Acute compartment syndrome of the lower limb and effect of postoperative analgesia on diagnosis. *BJA* 2009; 102: 3-11.
46. Beerle BJ, Rose RJ. Lower extremity compartment syndrome from prolonged lithotomy position not masked by epidural bupivacaine and fentanyl. *Reg Anesth* 1993; 18: 189-90.
47. Richards H, Langston A, Kulkarni R, Downes EM. Does patient controlled analgesia delay the diagnosis of compartment syndrome following intramedullary nailing of the tibia? *Injury* 2005; 36: 296-8.
48. Nesek-Adam V, Mršić V, Smiljanić A, Oberhofer D, Grizelj-Stojčić E. Pathophysiologic effects of CO₂-pneumoperitoneum in laparoscopic surgery. *Acta Med Croatica* 2007; 61: 165-70.
49. Raza A, Byrne D, Townel N, Lower limb ("well leg") compartment syndrome after urological pelvic surgery. *J Urol* 2004; 171: 5-11.
50. Lagerstrom CF, Reed RL, Rowlands BJ. Early fasciotomy for acute clinically evident compartment syndrome. *Am J Surg* 1989; 158: 36-9.

SUMMARY

ACUTE COMPARTMENT SYNDROME AS A COMPLICATION OF PROLONGED SURGERY IN THE LLOYD DAVIES POSITION

V. MRŠIĆ, Ž. RAŠIĆ¹, D. VELNIĆ¹, V. NESEK ADAM, E. GRIZELJ STOJČIĆ and A. SMILJANIĆ

University Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care and ¹University Department of Surgery Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia

Acute compartment syndrome of the muscle is condition in which prolonged increase of tissue pressure in closed unyielding fascial compartments reduces capillary perfusion below a level necessary for tissue viability leading to muscle and nerve ischaemia for few hours. There are wide variety different clinical settings associated with compartment syndrome. Acute lower limb compartment syndrome that occur during and after prolonged surgical procedures in Lloyd Davies position is rare but potentially devastating complication that can lead serious local complications and life threatening situations as, rhabdomyolysis, kidney failure and death. In this article we summarize pathophysiology, clinical staging and diagnostic procedures of acute compartment syndrome in Lloyd Davies position. We present female patient developed limb compartment syndrome after surgical procedure which lasted 6,5 hours in the Lloyd Davies position for extensive rectovaginal endometriosis. In this article we review different contributing factors that may predispose to compartment syndrome during Lloyd Davies position and underscore importance of recognise the risk factor and prevent the establishment of acute compartment syndrome during and after surgery in the Lloyd Davies position.

Key words: Lloyd Davies position effects, acute compartment syndrome of lower limb, complication, prevention

HOSPITALIZACIJA DJECE S TRAUMATSKIM OZLJEDAMA MOZGA NA PODRUČJU BRODSKO-POSAVSKE ŽUPANIJE

JOSIP MIHIĆ, KREŠIMIR ROTIM¹, MILAN BITUNJAC², JOSIP SAMARDŽIĆ i LIDIJA ŠAPINA²

Odjel za kirurgiju, Opća bolnica "Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod, ¹Klinika za neurokirurgiju, Klinički bolnički centar «Sestre milosrdnice», Zagreb i ²Odjel za neurologiju, Opća bolnica "Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod, Hrvatska

Traumatske ozljede mozga (TOM) su jedan od vodećih uzroka stečene nesposobnosti i smrti djece. Retrospektivnom analizom utvrđeno je 350 djece, 128 (36,6%) djevojčica i 222 (63,4%) dječaka, hospitalizirane zbog ozljeda neurokranija u 5-godišnjem-razdoblju u Općoj bolnici «Josip Benčević» u Slavonskom Brodu. Najviše je ozlijeđene djece imalo istodobno kontuziju i komociju (46,8%), zatim samu kontuziju glave (12,5%), te frakture kosti lubanje (10,5%). Rjeđa su bila krvarenja i hematomi (epiduralni, subduralni, subarahnoidna hemoragija) (3,2%). Analiza obrade je pokazala da je u gotovo sve djece učinjena rentgenska pretraga (99,7%). Najčešće je učinjen RTG glave (kraniogram) i/ili vratne kralježnice, zatim CT, EEG, UZV, te NMR. Pojava komplikacija zabilježena je u samo 2% ozlijeđene djece (epileptički napadi, sinkopa, febrilne konvulzije). Praćenje kirurških zahvata pokazalo je da je u većine djece (89,6%) liječenje provedeno konzervativno. Dužina liječenja ozlijeđene djece najčešće je iznosila 2 dana (34,5%) ili 3 dana (32,5%), dok je duže liječenje bilo rjeđe. S obzirom na dodatnu konzultaciju drugih specijalista (uz neurokirurga) najčešće je konzultiran pedijatar, kirurg/traumatolog, specijalist ORL/maksilofacijalne kirurgije, neuropedijatar, dječji kirurg, oftalmolog i dr. Može se reći da prognoza TOM u djece ovisi o dobi, neurološkom statusu i vrsti ozljede, te kvaliteti skrbi koja uključuje dostupnost neurokirurga i drugih specijalista.

Ključne riječi: traumatska ozljeda mozga, djeca, hospitalizacija, ozljeda glave

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. Josip Mihić, dr. med.
Opća bolnica "Dr. Josip Benčević"
Odjel za kirurgiju
Andrije Štampara 42
35000 Slavonski Brod, Hrvatska
Tel: 035 201 201; e-pošta: j_mihic@yahoo.com

UVOD

Traumatske ozljede mozga (TOM) su jedan od vodećih uzroka stečene nesposobnosti i smrti djece (1,2). Dosadašnja istraživanja su pokazala da ishod traume glave dječje dobi varira među pojedinim centrima, ovisno o dostupnosti modernih neurokirurških i neuro-radioloških ustanova i kvalificiranog osoblja (3).

Utvrđeno je da ozljede glave uzrokuju četvrtinu do trećinu svih smrti u raznim oblicima nesreća te dvije trećine smrti u bolnicama također zbog raznih oblika nesreća (4,5). Analizirajući ozljede djece pokazalo se u SAD-u da godišnje TOM u toj dobi (0-19 g.) uzrokuju do 7.000 smrti, 60.000 hospitalizacija, te više od 500.000 posjeta hitnoj službi (6,7). Može se reći da su TOM vodeći uzrok smrti ili invaliditeta ljudi u SAD-u, s procjenom da 2% ljudi živi s invaliditetom nast-

lim zbog TOM-a (8). Uočava se da su u djece do 19 g. ozljede vodeći uzrok smrti i čine 62% svih smrti u toj populaciji pri čemu je do 50% smrti posljedica TOM-a (9). Prema tim podacima TOM u djece dosta doprinosi ekonomskom opterećenju zdravstva tako da je procijenjeno da godišnji bolnički troškovi iznose 1 milijardu dolara (6). U Hrvatskoj nema dovoljno medicinskih podataka o učestalosti TOM-a u djece i njihovoj hospitalizaciji.

ISPITANICI I METODE

Studija je provedena u djece hospitalizirane zbog ozljeda neurokranija u pododjelu za neurokirurgiju u sklopu Odjela za kirurgiju u Općoj bolnici «Josip Benčević» u Slavonskom Brodu. Obuhvaćena su djeca (od 1.

mj. do 18. g. života) hospitalizirana u razdoblju od 01. 01. 2003. g. do 31. 12. 2008. g. tijekom kojeg je bilo hospitalizirano 350 ozljeđene djece - 128 (36,6%) djevojčica i 222 (63,4%) dječaka. Iz ispitivanja su isključeni slučajevi djece s kranio-cerebralnim ozljedama zadobivenim tijekom porođaja i djece s TOM koja su bila liječena isključivo u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL). Radi se o retrospektivnoj studiji, pa stoga pojedini podaci nisu bili dostupni (zato je sveukupni broj ispitanika različit kod pojedinih parametara, ali je za pojedini parametar naveden broj nepoznatih podataka).

Ova se retrospektivna studija temelji na zabilježenoj medicinskoj dokumentaciji (povijest bolesti, protokoli, bolesničke liste). Svi podaci koji su korišteni u studiji su dobiveni uz suglasnost roditelja ili skrbnika. Svaki je bolesnik dijagnostički obrađen i ispitani su sljedeći parametri: vrsta neurokirurških ozljeda, komplikacije, kirurški zahvati, dužina liječenja i konzultacija specijalista.

Podaci prikupljeni u istraživanju uneseni su u relacijske tablice i obrađeni su pomoću računalnog programa za statističku raščlambu podataka. Ispitivane su razlike među skupinama ispitanika odgovarajućim ne-parametrijskim testovima. Pri analizi pojedinih parametara u ozljeđene djece korišten je hi-kvadrat test. S obzirom da raspodjelu brojčanih podataka rezultati su analizirani odgovarajućom mjerom relativnih odnosa (%). Kvalitativni podaci prikazani su kontingencijskim tablicama. Statistički značajnim smatrale su se vrijednosti $p < 0,05$. Rezultati koji su statistički značajni istaknuti su u tablicama (oznaka *).

Cilj rada bio je ispitati učestalost ozljeda glave (neurokranija) u djece u području Brodsko-posavske županije, te dobivene rezultate usporediti s onima iz drugih područja.

REZULTATI

Prema vrsti neurokirurških ozljeda najviše ozljeđene djece imalo je istodobno udarac u glavu i potres mozga (46,8%), zatim udarac u glavu – neurokranij (12,5%), nakon čega slijede frakture kosti lubanje (10,5%). Nadalje, slijedi komocija ili kontuzija neurokranija s *vulnus lacerocontusum* (VLC) ili drugim ozljedama glave ili ostalih dijelova tijela (9,0%), te komocija i/ili kontuzija neurokranija s VLC glave (7,8%), zatim distorzija vrata ili distenzija paravertebralnih mišića uz kontuziju i/ili potres mozga (6,1%). Rjeđa su bila krvarenja i hematomi (epiduralni, subduralni, SAH) (3,2%), komocijski sindrom (3,2%), intracerebralni hematoma s frakturom kosti lubanje (0,3%) i ostala patologija (0,6%) (tablica 1).

Tablica 1.
 Vrste neurokirurških ozljeda u djece

Vrsta	N (%)
Kontuzija i potres mozga	161 (46,8)
Kontuzija glave	43....(12,5)
Frakture kosti lubanje	36 (10,5)
Komocija i/ili kontuzija s VLC ili drugim ozljedama glave ili ostalih dijelova tijela	31 (9,0)
Komocija i/ili kontuzija s VLC	27 (7,8)
Distorzija vrata ili distenzija paravertebralnih mišića uz kontuziju i/ili komociju	21 (6,1)
Hematomi (epiduralni, subduralni); subarahnoidna hemoragija	11 (3,2)
Komocijski sindrom	11 (3,2)
Intracerebralni hematoma s frakturom kosti lubanje	1 (0,3)
Ostalo	2 (0,6)
Ukupno	346
Nepoznato	4
Sveukupno	350

S obzirom na frakture, u odnosu na ukupan broj ozljeđene djece u našoj studiji frakture kosti lubanje uočene su u 10,5% djece (tablica 2). Od ukupnog broja ozljeđene djece frakture okcipitalne kosti su utvrđene u 2,3% djece, frakture parijetalne ili frontalne kosti u 2,0%, impresivne frakture u 1,7%, prijelom dviju ili više kostiju lubanje u 1,5% i dr.

Tablica 2.
 Broj djece koja su imala frakture kosti lubanje od djece s ozljedama neurokranija
 (N = 36)

Frakture kosti lubanje	N (%)
Impresivne frakture	6 (1,7)
Baza lubanje	3 (0,9)
Parijetalna/frontalna kost	7 (2,0)
Okcipitalna kost	8 (2,3)
Dvije ili više kostiju	5 (1,5)
Ostale kosti glave	7 (2,1)

S obzirom na krvarenja i hematome kod ozljeda neurokranija djece u našoj studiji uočeni su različiti hematomi (uključujući epiduralni, subduralni hematom i SAH)(3,2%), te intracerebralni hematom s frakturom kosti lubanje (0,3%) (tablica 3). Od tih hematoma najčešći je bio epiduralni hematom (1,7%), zatim SAH (0,9%), subduralni hematom (0,3%), SAH i subduralni hematom (0,3%) te intracerebralni hematom (0,3%).

Tablica 3.

Broj djece s ozljedama neurokranija koja su imala krvarenja (hematomi-subduralni, epiduralni), subarahnoidna hemoragija (SAH), intracerebralni hematom (ICH)

Hematomi	N (%)
Epiduralni hematom	6 (1,7)
SAH	3 (0,9)
Subduralni hematom	1 (0,3)
SAH + subduralni hematom	1 (0,3)
Intracerebralni hematom	1 (0,3)

Učinjena je obrada pokazala da je u gotovo sve djece učinjena rentgenska pretraga (99,7% djece)(tablica 4). Pri tom je samo RTG glave (kraniogram) i/ili vratne kralježnice učinjen u 83,3% djece, dok su RTG i CT učinjeni u 13,5% djece, a RTG i EEG u 1,4% djece, RTG i UZV u 1,2% djece te RTG i NMR u 0,3%.

Pojava komplikacija je zabilježena u samo 2% ozljeđene djece (tablica 4). Tako su epileptički napadi uočeni u 0,6%, sinkopa u 0,6% djece, zatim zajedno sinkopa i epileptički napad u 0,6%, febrilne konvulzije u 0,3% djece.

Praćenje operativnih zahvata pokazalo je da je u većine djece (89,6%) liječenje provedeno konzervativno (tablica 4). Šivanje rane (suture) učinjeno je u 5,8% djece, ostali zahvati (osteoplastička i osteoklastička kraniotomija te evakuacija i dr.) u 2,9%, a samo obrada rane (toaleta bez šivanja) u 1,7% djece.

Dužina liječenja ozljeđene djece prikazana je u tablici 5; najčešće je iznosila 2 dana (34,5%) ili 3 dana (32,5%).

Tablica 5.

Dužina liječenja naših bolesnika (u danima)

Dužina liječenja (dani)	Br. bolesnika (%)
1	2 (0,6)
2	119 (34,5)
3	112 (32,5)
4	43 (12,5)
5	17 (4,9)
6	15 (4,3)
7-9	13 (3,8)
10-12	16 (4,6)
13-15	5 (1,4)
Ostalo	3 (0,9)
Ukupno	347
Nepoznato	3
Sveukupno	350

Tablica 4.

Učinjena obrada, pojava komplikacija, kirurški zahvati u djece s ozljedama neurokranija (RTG = kraniogram i/ili snimka vratne kralježnice; EPI = epileptički napad; FK = febrilne konvulzije)

Obrada	Komplikacije	Kirurški zahvati
RTG 289 (83,3%) RTG + CT 47 (13,5%)	2% EPI 2 (0,6%) Sinkopa 2 (0,6%)	Bez kirurškog zahvata 311 (89,6%) Šivanje rane 20 (5,8%)
RTG + EEG 5 (1,4%) RTG + UZV 4 (1,2%) RTG + NMR 1 (0,3%)	Sinkopa + EPI 2 (0,6%) FK 1 (0,3%) Bez komplikacija 329 (98,0%)	Obrada rane (bez šivanja) 6 (1,7%) Ostali zahvati 10 (2,9%)
Ukupno 346 Nepoznato 4 Sveukupno 350	Ukupno 346 Nepoznato 4 Sveukupno 350	Ukupno 347 Nepoznato 3 Sveukupno 350

S obzirom na dodatnu konzultaciju drugih specijalista (uz neurokirurga) pokazalo se da su konzultirani u 18,9% ozljeđene djece (tablica 6). Najčešće je konzultiran pedijatar (3,2%) te kirurg/traumatolog (3,2%), specijalist ORL/maksilofacijalne kirurgije (3,2%), neuropedijatar (2,0%), dječji kirurg (1,4%), oftalmolog (1,4%) i dr.

Tablica 6.
 Konzultacije drugih specijalista kod djece s ozljedama neurokranija

Konzultirani specijalist	Br. djece (%)
Pedijatar	11 (13,2)
Kirurg/traumatolog	11 (3,2)
ORL/maksilofacijalni kirurg	11 (3,2)
Neuropedijatar	7 (2,0)
Dječji kirurg	5 (1,4)
Oftalmolog	5 (1,4)
Anesteziolog	3 (0,9)
Ostali	13 (3,7)
Bez konzultacija	283 (81,1%)
Ukupno	349
Nepoznato	1
Sveukupno	350

RASPRAVA

U pedijatrijskim nenamjernim neurotraumama je posebno značajna kategorija ozljede glave (neurokranija) nagnječenjem (10). Prema rezultatima provedenih studija ozljede glave nagnječenjem relativno su česte u pedijatrijskoj dobnoj skupini. Kratki padovi s visina manjih od tri metra dovode primarno do fokalnih kontaktnih ozljeda (kao što su laceracije kože ili kontuzije), a u većine pacijenata se uopće ne nalazi ozljeda. Oko 1-3% kratkih padova mlađe djece uzrokuje prijelome lubanje koji su većinom jednostavne linearne frakture bez udruženog intrakranijskog krvarenja ili neurološkog deficita. U rijetkim slučajevima moguće je epiduralno, subduralno krvarenje ili fokalna ozljeda mozga koja je locirana u blizini frakture ili je vezana uz nju. Isto tako, krvarenje može nastati i na mjestu udarac od mjesta udarca.

Prilikom nastanka TOM-a u djece mogući su različiti tipovi ozljeda. Najčešće nastaju manje kontaktne ozljede, kao što su hematomi i laceracije, što se pokazalo i u našoj studiji. Ispitivanja su pokazala da se u 2-3% padova javlja jednostavna linearna fraktura lubanje te većinom nema neuroloških ispada niti intrakranijskih krvarenja. Kod približno 1% fraktura, javlja se epiduralno ili subduralno krvarenje. Mora se reći da je kod TOM-a ključno ustanoviti mehanizam ozljede i provođenjem dijagnostičkog postupka postaviti ispravnu dijagnozu (10).

U dječjoj dobi su ipak rjeđe teže ozljede neurokranija, npr. teža krvarenja s hematomima (epiduralno krvarenje, subduralno krvarenje, intracerebralno krvarenje, traumatski SAH). Slični rezultati su dobiveni u našoj studiji gdje su različiti hematomi uočeni u 3,2% djece, te intracerebralni hematoma s frakturom kosti lubanje u 0,3%. Od navedenih hematoma najčešći su bili epiduralni hematomi (1,7%), rjeđe SAH i subduralni hematoma. Uvijek treba ispitati jesu li ozljede glave djeteta stvarno posljedica pada (u heteroanamnezi koju daju roditelji ili skrbnici) ili je riječ o nanesejoj ozljedi. U našem istraživanju nismo imali slučajeva zlostavljanja, ali je potrebno i to imati na umu.

Prema novijoj studiji Casea i sur. epiduralno krvarenje se javlja u oko 3% svih ozljeda glave, s najvećom incidencijom u dobi između 10. i 30. g. života (10). Prema tim podacima ta krvarenja nisu uobičajena u prve 2 g. života i nakon 60. g., zato što je dura čvrsto priljubljena uz unutarnju plohu kostiju lubanje (11). S druge strane, Hahn i sur. su (analizom 738 ozljeda glave) utvrdili da su djeca mlađa od 16 g. u 44% slučajeva intrakranijskog krvarenja imala epiduralno krvarenje, te da se 75% tih krvarenja pojavilo u djece mlađe od 3 g. (12).

Epiduralno krvarenje je kontaktna ozljeda i podrazumijeva udarac u glavu. U male djece epiduralno krvarenje najčešće nastaje nakon padova, dok je rjeđe nakon udarca u glavu, koji će prije uzrokovati akceleraciju glave i difuzne ozljede mozga. Ipak, moguće je da zadavanje udarca u glavu koja je stacionirana uzrokuje epiduralno krvarenje. Najčešće se javlja na cerebralnim konveksitetima, i to u parijetalnim i temporalnim regijama, iako je moguće u frontalnoj i okcipitalnoj regiji, kao i stražnjoj jami. Krvarenje u stražnjoj fosi uglavnom je venskog porijekla, tako da male količine krvi mogu označavati masivne lezije (10).

S obzirom na frakture neurokranija, u našoj studiji (provedenoj na području Brodsko-posavske županije) lomovi kosti lubanje zabilježeni su u 10,5% djece. Od ukupnog broja ozlijeđenih, češći su bili lomovi okcipitalne kosti (2,3%), frakture parijetalne ili frontalne kosti (2,0%), impresivna fraktura (1,7%), rjeđe frakture ostalih kostiju.

Svjetski rezultati prikupljeni tijekom razdoblja 1990.-2000.g. pokazuju znatno smanjenje stope hospitalizacije djece zbog blažih TOM-ova uz stabilizaciju broja posljednjih godina (6,13,14). Praćenjem hospitalizacija svih dobnih skupina utvrđen je i trend smanjivanja broja hospitalizacija zbog blažih TOM-ova, vjerojatno zbog strožih kriterija prijma u bolnicu (14). Bolja prognoza i smanjenje stope smrtnosti može se djelomično pripisati uspjesima prevencije ozljeda, unaprijeđenju pružene skrbi prije dolaska, tijekom boravka u bolnici i razvoju sustava zbrinjavanja ozljeda u bolnicama

(6,15,16). Uočeno je da pojačanje preventivnih mjera sigurnosti u prometu (sigurnost automobila, povećana upotreba dječjih sigurnosnih pojaseva, upotreba dječjih stolica, poboljšane ceste) doprinosi manjoj smrtnosti na licu mjesta i boljoj prognozi ozljeda, osobito djece. Za potvrdu takvog objašnjenja potrebni su noviji podaci o smrtnosti zbog TOM-a. Smanjenje hospitalizacija ozlijeđene djece koje su posljedica biciklističkih nesreća podupiru mjere obveznog nošenja zaštitnih kaciga u djece. Posljednjih 15-tak godina smanjene su hospitalizacije djece zbog blažih TOM-ova, ali to se smanjenje ne zapaža za hospitalizacije djece s umjerno teškim i teškim TOM-om (6).

Nekoliko je istraživača ustanovilo da je kod TOM-a dobar prediktor smrtnosti dob (17). Pokazalo se da mlađe osobe imaju veću vjerojatnost preživljenja i podnose dulje razdoblje kome u odnosu na starije te imaju manje životno ugrožavajućih komplikacija (17,18). Međutim, prema nekim istraživanjima utjecaj dobi na ishod teške ozljede glave među djecom je kontroverzan (18,19-21). U našoj smo studiji utvrdili da su djeca s TOM-om imala uglavnom dobru prognozu, što je u skladu s prethodnim podacima, ali treba naglasiti da smo obuhvatili samo djecu koja su primljena na odjel kirurgije, dok nisu uključena pojedina djeca koja su boravila samo u JIL-u.

U pristupu djeci s ozljedom neurokranija osnovno je kliničko stanje ozlijeđenog djeteta i provedena obrada, kako bi se što prije poduzele odgovarajuće mjere. U obradi ozlijeđenog djeteta svakako su od najveće važnosti anamneza, neurološki status te nalaz rentgenske obrade, a ponekad i druge metode obrade. Također je potrebno pratiti pacijenta, jer se vremenom razvija klinička slika koja zahtijeva daljnju obradu.

U jednoj novijoj studiji koju su proveli Yattoo i sur. u 547 pacijenata s TOM-om (među kojima su bila i djeca) uočeno je da je RTG lubanje učinjen u svih pacijenata (100%), a CT u 84,2% pacijenata (4). Naši su rezultati pokazali da je u gotovo sve djece učinjena neka od RTG pretraga (u 99,7% djece). Pri tom je RTG glave (kranioogram) i/ili vratne kralježnice učinjen u 83,3% djece; RTG i CT učinjeni su u 13,5% djece, dok su ostale pretrage bile rjeđe. Naši se podaci podudaraju s rezultatima iz svjetske literature. To ukazuje na važnost učinjene RTG pretrage kao lako dostupne i jeftine metode.

Yattoo i sur. su u svom praćenju pacijenata s TOM-om dokazali da je većina imala laceracije kože glave (40,4%), zatim kontuzije neurokranija (8,8%), ekstraduralni hematom (3,2%), subduralni hematom (4,2%), te impresivnu frakturu (3%) (4). S obzirom na vrste neurokirurških ozljeda u našoj je studiji uočen najveći broj ozlijeđene djece s istodobnom kontuzijom gla-

ve i komocijom (46,8%), zatim sama kontuzija glave (12,5%), fraktura kosti lubanje (10,5%). Dalje po učestalosti slijedi komocija ili kontuzija s VLC ili drugim ozljedama glave ili ostalih dijelova tijela (u 9,0% djece) te komocija i/ili kontuzija glave s VLC glave (7,8%), dok su ostale ozljede bile rjeđe. Rezultati ukazuju da je u djece s TOM-om najčešća laceracija glave, dok su teže ozljede s posljedicama rjeđe. Evidentno je da pravodobno prepoznavanje intrakranijskog krvarenja te prijeloma lubanje poboljšava ishod liječenja tih pacijenata zbog ranije kirurške intervencije.

Praćenje kirurških zahvata u našoj studiji pokazalo je da u većine djece (89,6%) nisu bili nužni. Takvi podaci su logični budući da su u studiju bila uključena samo djeca zaprimljena i liječena na odjelu kirurgije (isključeni su prijmovi u JIL).

Uvijek treba imati na umu moguće komplikacije ozljeda. Rane komplikacije nakon ozljede glave su kortikalna sljepoća, epileptički napadi, sinkopa, lezije kranijalnih živaca (najčešće VI), sindrom neprikladne sekrecije antidiuretskog hormona, posttraumatske migrene, te okluzija karotide. Kasne komplikacije uključuju posttraumatske aneurizme, disfunkciju hipofize, epilepsije (5%), likvoreje, meningitis, hidrocefalus, te na kraju i neurokognitivni, socijalni i bihevioralni ispadi (1). Pojava komplikacija u našoj je studiji zabilježena u svega 2% ozlijeđene djece (epileptički napadi, sinkopa, febrilne konvulzije).

S obzirom na dužinu liječenja u bolnici, prema našim rezultatima razdoblje liječenja ozlijeđene djece najčešće je iznosilo 2 dana (34,5%) ili 3 dana (32,5%), dok su duži boravci bili rjeđi. Ti su kraći boravci rezultat hospitalizacije značajno većeg broja djece s lakšim ozljedama. Tijekom hospitalizacije djece konzultirani su drugi specijalisti što ukazuje na nužnost multidisciplinarnog pristupa liječenju. U našoj smo studiji tražili konzultacije drugih specijalista (uz neurokirurga) u 18,9% ozlijeđene djece (najčešće pedijatra; kirurga/traumatologa, specijalista ORL/maksilofacijalne kirurgije i dr.).

O ozljedama neurokranija u Europi postoji tek mali broj studija, iako je TOM ozbiljan javnozdravstveni problem u svim zemljama Europe. Jedno novije istraživanje proveli su Mauritz i sur. koji su u europskim regijama s različitim ekonomskim statusom istraživao epidemiologiju, liječenje i ishod pacijenata nakon teških TOM-ova (22). Procijenjeno je da je u Europskoj Uniji TOM uzrok 1 milijuna hospitalnih prijmovi u godini i ujedno najveći uzrok traumatskih smrti (22,23). Kada se osvrne na studije o ozljedama neurokranija u Republici Hrvatskoj, može se reći da se radi samo o pojedinim studijama u kojima su tek dijelom obuhvaćena djeca. Prema novijim studijama na početku 21. stoljeća, kao i u svim industrijaliziranim zemljama, i u Hr-

vatskoj je trauma najčešći uzrok smrti djece (24). Kada se analizira hospitalizacija zbog traume, 1998. g. je bilo primljeno 5.125 djece školske dobi. Pritom po učestalosti, odmah nakon najčešćih fraktura distalog dijela ruke (17,0%), slijede intrakranijske ozljede (13,6%) i površinske ozljede glave (12,7%); nadalje frakture ramena i proksimalnog dijela ruke (7,0%); frakture distalnog dijela noge, uključujući gležanj (5,1%) (24,25).

Može se reći da su djeca osjetljiva skupina u prometu, i kao pješaci i kao putnici u vozilu, pri čemu su moguće ozljede, posebice u zemljama u razvoju (26-30). Česte su ozljede u prometnim nesrećama, a pretpostavlja se da će do 2020. g. one postati šesti vodeći uzrok smrti, te treći uzrok invaliditeta (31,32). Dok su u bogatijim regijama bitno smanjene prometne ozljede zbog dobro osmišljenih aktivnosti, uspješnih intervencija i prioriteta u zakonodavstvu, u mnogim se siromašnijim zemljama stope prometnih ozljeda povećavaju (33). U sprječavanju i prognozi ozljeda glave u djece najvažnije je poboljšati prehospitálnu njegu, spremnost i dostupnost multidisciplinarnih timova, uspostavljanje regionalnih trauma centara, te prevencija i smanjivanje broja nesreća uzrokovanih motornim vozilima (34-36).

Može se zaključiti da se kao bitni čimbenici TOM-a u djece ističe više parametara. Ishod TOM-a ovisi o dobi, neurološkom statusu, ozbiljnosti ozljede, te o kvaliteti skrbi koja ovisi o ekonomskom statusu regije, pri čemu regije s većim prihodima pružaju kvalitetniju skrb. Strogo pridržavanje preporuka i smjernica za zbrinjavanje TOM-a povezano je s boljim ishodom i češće je primijećeno u regijama s visokim prihodima. Uspješno primjenjivanje smjernica za zbrinjavanje TOM-a zahtijeva dobro organizirani zdravstveni sustav.

L I T E R A T U R A

1. Bruce DA. Pediatric head injury. U: Robert H, Wilkins, Setti S, Rengachary, ur. Neurosurgery, second edition. New York, St. Louis, San Francisco *et al*: McGraw-Hill, Health Professions Division. 1996, 2079-714.
2. Mihić J, Rotim K, Marcikić M, Smiljanić D. Head injury in children. Acta Clin Croatica 2011 (u tisku).
3. Bahloul M, Hamida CB, Chelly H i sur. Severe head injury among children: Prognostic factors and outcome. J Care Injured 2008; 12: 1-9.
4. Yattoo GH, Tabish A. The profile of head injuries and traumatic brain injury deaths in Kashmir. J Trauma Manag Outcomes 2008; 2: 5. doi:10.1186/1752-2897-2-5
5. Janett B. Epidemiology of head injury. Arch Dis Child 1998; 78: 403-6.

6. Bowman SM, Bird TM, Aitken ME, Tilford JM. Trends in hospitalization associated with pediatric traumatic brain injuries. Pediatrics 2008; 122: 988-93.
7. Langlois JA, Rutland-Brown W, Thomas KE. Traumatic brain injury in the United States. Atlanta. GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2006.
8. Thurman DJ, Alverson D, Dunn KA, Guerrero J, Sniezek JE. Traumatic brain injury in the United States: a public health perspective. J Head Trauma Rehabil 1999; 14: 602-15..
9. National Center for Injury Prevention and Control. Web based Injury Statistics Query and Reporting System. Available at: http://webappa.cdc.gov/sasweb/ncipc/mortrate10_sy.html. Accessed 2007
10. Case ME. Accidental traumatic head injury in infants and young children. Brain Pathol 2008; 18: 583-9.
11. Jamieson KG, Yelland JD. Extradural hematoma: report of 167 cases. J Neurosurg 1968; 29: 13-23.
12. Hahn YS, Chung C, Barthel MJ, Balies J, Flannery AM, McLone DG. Head injuries in children under 36 months of age. Childs Nerv Syst 1988; 4: 34-40.
13. Case MES. Head injury in child abuse. Chapter 5. U: Brodner AE, Monteleone JA, ur. Child Maltreatment. St. Louis, MO: GW Medical; 1994, 75-87.
14. Thurman D, Guerrero J. Trends in hospitalization associated with traumatic brain injury. JAMA 1999; 282: 954-7.
15. Adekoya N, Thurman DJ, White DD, Webb KW. Surveillance for traumatic brain injury deaths: United States, 1989-1998. MMWR Surveill Summ 2002; 51: 1-14.
16. Tiesman H, Young T, Torner JC, McMahon M, Peek-Asa C, Fiedler J. Effects of a rural trauma system on traumatic brain injuries. J Neurotrauma 2007; 24: 1189-97.
17. Luerssen TG, Klauber MR, Marshall LF i sur. Outcome from head injury related to patient's age. A longitudinal prospective study of adult and pediatric head injury. J Neurosurg 1988; 68: 409-16.
18. Tilford JM, Simpson PM, Yeh TS i sur. Variation in therapy and outcome for pediatric head trauma patients. Crit Care Med 2001; 29: 1056-61.
19. Campbell CG, Kuehn SM, Richards PM i sur. Medical and cognitive outcome in children with traumatic brain injury. Can J Neurol Sci 2004; 31: 213-9.
20. Ewing-Cobbs L, Fletcher JM, Levin HS i sur. Longitudinal neuropsychological outcome in infants and preschoolers with traumatic brain injury. J Int Neuropsychol Soc 1997; 3: 581-91.
21. Johnson DL, Krishnamurthy S. Severe pediatric head injury myth. magic. and actual fact. Pediatr Neurosurg 1998; 28: 167-72.
22. Mauritz W, Wilbacher I, Majdan M i sur. Epidemiology treatment and outcome of patients after severe traumatic brain injury in European regions with different economic status. Eur J Public Health 2008; 18: 575-80.
23. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P i sur. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. Neuro-Rehabilitation 2007; 22: 341-53.
24. McKee M, Orešković S. Childhood injury: call for action. Croat Med J 2002;43(4):375-8.

25. Vorko-Jović A, Kovačić L. Koprivnica area as the first Croatian safe community for accident prevention. *Croat Med J* 1997; 38: 348-54.
26. Nantulya VM, Reich MR. The neglected epidemic: road traffic injuries in developing countries. *BMJ* 2002; 324: 1139-41.
27. Hyder AA, Peden M. Inequality and road-traffic injuries: call for action. *Lancet* 2003; 362: 2034-5.
28. Garg N, Hyder AA. Road traffic injuries in India: a review of the literature. *Scand J Public Health* 2006; 34: 100-9.
29. Otero W, Garner P, Zwi A. Road traffic injuries in developing countries: a comprehensive review of epidemiological studies. *Trop Med Int Health* 1997; 2: 445-60.
30. Roberts I. Injuries to child pedestrians. *BMJ* 1995; 310: 413-4.
31. Donroe J, Tincopa M, Gilman RH, Brugge D, Moore DAJ. Pedestrian road traffic injuries in urban Peruvian children and adolescents: case control analyses of personal and environmental risk factors. *PLoS ONE* 2008; 3: e3166.
32. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1498-504.
33. Ameratunga S, Hajar M, Norton R. Road-traffic injuries: confronting disparities to address a global-health problem. *Lancet* 2006; 367: 1533-40.
34. Xiao B, Wu FF, Zhang H, Ma YB. Safety and efficacy of symptom-driven CT decision rule in fully conscious paediatric patients with symptoms after mild closed head trauma. *Emerg Med J* 2012 Feb 14. [in print]
35. Moran LM, Taylor HG, Rusin J i sur. Quality of life in pediatric mild traumatic brain injury and its relationship to postconcussive symptoms. *J Pediatr Psychol* 2011 Oct 12. [in print]
36. Rickels E, von Wild K, Wenzlaff P. Head injury in Germany: a population-based prospective study on epidemiology, causes, treatment and outcome of all degrees of head-injury severity in two distinct areas. *Brain Inj* 2010; 24): 1491-504.

SUMMARY

HOSPITALIZATION OF CHILDREN WITH TRAUMATIC BRAIN WOUNDS IN BROD-POSAVINA COUNTY

J. MIHIĆ, K. ROTIM¹, M. BITUNJAC², J. SAMARDŽIĆ and L. ŠAPINA²

Department of Surgery, Dr. Josip Benčević General Hospital, Slavonski Brod, ¹University Department of Neurosurgery, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb and ²Department of Neurology, Dr. Josip Benčević General Hospital, Slavonski Brod, Hrvatska

Traumatic brain injury (TBI) is the most common cause of acquired disability and death in children. Retrospective analysis showed 350 children, 128 (36.6%) girls and 222 (63.4%) boys who were hospitalized for injury of neurocranium in a 5 year-period in Dr. Josip Benčević General Hospital in Slavonski Brod. Most of them had both contusion and commotion (46.8%), followed by just contusion of the head (12.5%) and fractures of the skull (10.5%). The haemorrhages and hematomas were less common (epidural, subdural, SAH) (3.2%). The procedures performed showed that in almost all children X-rays had been performed (99.7%). The most commonly X-rays performed were those of the head (craniogram) and/or cervical spine, followed by CT, EEG, ultrasound and NMR. The occurrence of complications was recorded in only 2% of injured children (seizure, syncope, febrile convulsions). Analysis of treatment methods showed that in most children (89.6%) therapy was conservative. The injured children were hospitalized mostly for 2 days (34.5%) or 3 days (32.5%), while longer hospitalization was less common. Regarding extra consultation of other specialists (besides neurosurgeons), the most commonly consulted were pediatrician, surgeon/traumatologist, specialist of ENT/maxillofacial surgery, neuropediatrician, pediatric surgeon, ophthalmologist and others. It can be said that the prognosis of TBI in children depends on the age, neurological status and kind of injury, and on the quality of care, which involves availability of neurosurgeons and other specialists.

Key words: traumatic brain injury, children, hospitalization, head injury

100 GODINA HASHIMOTOVA TIREOIDITISA, BOLESTI KOJA JOŠ UVIJEK INTRIGIRA - PRIKAZ BOLESNICE

MAJA BARETIĆ

Zavod za endokrinologiju, Interna klinika, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Prije 100 godina japanski liječnik Hakaru Hashimoto opisao je 4 bolesnika s kroničnom bolešću štitnjače u čijem su patohistološkom nalazu navedeni limfocitna infiltracija, fibroza, atrofija parenhima te eozinofilne promjene nekih acinarnih stanica. Radi se o godinama poznatoj bolesti čija je patofiziologija u tančine opisana, a koja i dalje često iznenađuje raznolikim kliničkim slikama. Prepoznato je niz antigena štitnjače na koje su usmjerena tireoidna antitijela (TSH, tireoglobulin, tireoperoksidaza), te je dokazano da je tireocit ujedno stanica koja prezentira antigen. Etiološki se navode genetski i okolišni čimbenici. Genetski čimbenici utječu sa 80% na pojavu autoimunosti (HLA i ne-HLA geni), a okolišni (pušenje, jod, selen, onečišćenje, infektivna stanja, fizički i emocionalni stres) i fiziološka stanja (pubertet, rast, trudnoća, menopauza, starenje, ženski spol) sa 20%. Prikazan je slučaj bolesnice s dugogodišnjom hipotireozom koja u postpartalnom razdoblju, uz komplikaciju septičkog endometritisa, razvila hipertireozu. Etiologija hipertireoze bila je nejasna uz tri moguća objašnjenja: reziduom placentne produljena stimulacija β HCG-om, sepsom promijenjena specifičnost antitijela usmjerenih prema TSH receptoru ili izostanak imunosupresivnog učinka trudnoće. Odgovor je dala ponovna trudnoća koja je bila bez komplikacija, ali se postpartalna hipertireoza ponovila. Hashimotov tireoiditis pokazao je dva lica: dugotrajnu hipotireozu i postpartalni tireoiditis s hipertireozom.

Ključne riječi: Hashimotov tireoiditis, postpartalni tireoiditis, autoimuna bolest štitnjače

Adresa za dopisivanje: Maja Baretić, dr. med.
Zavod za endokrinologiju
Interna klinika
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva ul. 12
Tel 098 41 22 84
e-pošta: maja.simek@zg.t-com.hr

Hashimotov tireoiditis jest jedna od najčešćih autoimunih bolesti, ali i endokrinoloških bolesti današnjice. To je bolest koja je poznata godinama i čija je patofiziologija u tančine opisana, ali i dalje često iznenađuje raznolikim kliničkim slikama. Štitnjača je žlijezda koja regulira niz različitih metaboličkih procesa u organizmu pa se i manji poremećaji njene funkcije u različitoj životnoj dobi očituju na potpuno drugačije načine. Kako štitnjača utječe na neuralni i somatski razvoj te rast kostiju, njen slabiji rad u djetinjstvu dovodi do ireverzibilnih psihičkih i somatskih retardacija. Ona je bitna i u regulaciji bazalnog metabolizma pa promjena njene funkcije dovodi do promjene tjelesne težine. Štitnjača utječe i na niz fizioloških procesa (poboljšava inotropiju miokarda, pojačava motilitet crijeva, utječe na brzinu mišićne kontrakcije snage) koji su svi pogodni promjenama razine hormona. Ta žlijezda je organ izrazito podložan imunološkim promjenama, a njena su najčešća patologija autoimune bolesti u područjima uredne saturacije jodom. Trudnoća i postpartalno razdoblje vezani su uz čestu pojavu poremećenog rada

štitnjače zbog imunološkog poremećaja. U ovom su radu opisani patofiziološki imunološki mehanizmi koji dovode do Hashimotovog tireoiditisa te klinički slučaj bolesnice u kojem je ova bolest pokazala nekoliko svojih oprečnih lica.

HASHIMOTOV TIREOIDITIS

Davne 1912., točno prije 100 godina, japanski liječnik Hakaru Hashimoto opisao je 4 bolesnika s kroničnom bolešću štitnjače u čijem su patohistološkom nalazu navedeni limfocitna infiltracija, fibroza i atrofija parenhima te eozinofilne promjene nekih acinarnih stanica (1). Međutim, povezanost tih promjena štitnjače i autoimunosti prepoznata je tek 40-tak godina kasnije. Najprije je zamijećeno da postoji veći titar gamaglobulina u osoba koje se liječe od hipotireoze (2), a tek je 1956. g. je po prvi puta opisana dugotrajnija hipotireoza s autoimunim poremećajem (3). Daljnja ispitiva-

nja pokazala su da autoimuna hipotireoza nije tipična samo za ljudsku vrstu nego se spontano javlja i u drugih živih vrsta (npr. pilići, glodavci) (4). Autoimuna bolest štitnjače, koja se histološki prikazuje limfocitnom infiltracijom tireocita, u čast autoru koji ju je prvi opisao, naziva se *Morbus Hashimoto*. Taj oblik autoimnog tireoiditisa može imati više kliničkih oblika: hipotireozu, eutireozu sa strumom, hipertireozu, bezbolni tireoiditis te postpartalni tireoiditis. Opisuje se zasebni entitet idiopatskog miksedema koji je vjerojatno završna faza Hashimotovog tireoiditisa, tj. atrofija autoimno destruirane štitnjače.

Imunološki poremećaj kod Hashimotovog tireoiditisa obilježen je stvaranjem autoantitijela koja dovode do razaranja epitela folikula, imunološke upale sa stvaranjem citokina, posljedica čega je razaranje tkiva. Autoantitijela su usmjerena na nekoliko tipičnih tireoidnih antigena, najčešće na tireoglobulin, protein 670 kD koji se sintetizira u tireocitima. Antitijela prepoznaju konfiguraciju velikog segmenta tireoglobulina, dok T stanice prepoznaju samo peptidni segment (5). Tireoidna peroksidaza (TPO), poznata i kao mikrosomalni antigen, drugi je autoantigen od najveće vrijednosti za kliničku praksu. Interakcijom humanog anti-TPO antiseruma i monoklonskih antitijela nađena su dva epitopa B stanica, A i B. Pokazalo se da je B epitop odgovaran za imunološku reaktivnost, te da je vjerojatno genetski određen (6). TSH receptor je treći autoantigen, glikoprotein sa 764 aminokiselina. Antitijela na taj receptor imitiraju funkciju samog TSH, tj. uzrokuju stimulaciju ili supresiju funkcije žlijezde (7). Stoga se razlikuju TSI ili TSA (engl. *Thyroid Stimulating Immunoglobulins*, *Thyroid Stimulating Antibodies* - antitijela koja stimuliraju štitnjaču) te TBII (engl. *Thyrotrophin Binding Inhibitory Immunoglobulins* - antitijela koja blokiraju štitnjaču). Identificirani su i drugi autoantigeni u štitnjači kao npr. Na/I simporter, pendrin, apikalni protein koji regulira ulaz joda iz folikula u tireocit itd. U štitnjači se uz humoralnu imunološku reaktivnost razvija i stanični oblik imunološke reaktivnosti. Sam tireocit je specifičan jer je ujedno i stanica koja prezentira antigen (*antigen presenting cell*), te je u ekspresiji HLA molekule učinkovite kao npr. makrofag. T stanični interferon gama stimulira ekspresiju HLA klase II na tireoidnim stanicama. Kada dođe do ekspresije klase I tireoidne stanice prepoznaju i od citotoksične CD8+ T stanice te nastaje autoimunost.

Na pitanje je li autoimuna bolest štitnjače određena genetski ili okolišno, odgovorila je velika danska studija s monozigotnim blizancima, obavljena 2000. godine. U ispitivanje je iz nacionalnog registra uključeno 2945 parova blizanaca, žena rođenih između 1953. i 1972. Rezultati su pokazali je da je dominantna genetska osnova bolesti jer je pojavnost hipotireoze, tj. autoimu-

nog tireoiditisa veća u monozigotnih nego dizigotnih blizanaca (8).

Neki HLA geni su prepoznati u autoimunim bolestima štitnjače. HLA-DR3 povećava 2-6x vjerojatnost od Grawesove bolesti ili Hashimotovog tireoiditisa, HLA-DR4 i DR5 povećavaju 5x šansu od strumogene hipotireoze, HLA-DR5 je vezan uz postpartalni tireoiditis, HLA-DQA10501 je noviji pokazatelj rizika za Grawesovu bolest. Nasuprot njima HLA-DRB107 je moguće protektivno za pojavu autoimunosti. Osim HLA-DR genskog lokusa izolirano je i nekoliko drugih ne-HLA gena, kao npr. gen za citotoksični T limfocitni antigen (CTLA-4), gen za molekulu CD40, gen za protein tirozin fosfatazu -22 (PTPN22), gen za tireoglobulin i za TSH (9). Pitanje je li autoimunost isključivo nasljedna ili su bitni i učinci okoliša, postavlja se godinama u nizu rasprava. Naime, sve osobe koje imaju genetsku predispoziciju ne razviju autoimunost štitnjače. Iako genetski faktori dominiraju (izračunato je da sa 80% utječu na pojavu autoimunosti štitnjače), i okolišni čimbenici imaju svoj veliki utjecaj (10). Od okolišnih čimbenika na koje se može utjecati identificirani su pušenje, veliki unos joda, nedostatak selena, onečišćenje, infektivna stanja, fizički i emocionalni stres, a od fizioloških stanja pubertet, nagli rast, trudnoća, menopauza, starenje i ženski spol (11).

Hipotireoza je učestala bolest, nerijetko se otkriva u supkliničkom obliku u ranoj fazi, ali i slučajnim probirom. Javlja se 10-20 puta češće u žena. Njena se incidencija procjenjuje na 19-27 slučajeva na 1000 žena godišnje, te 1,6-2,3 na 1000 muškaraca godišnje, dok je povišenje TSH (>6mU/l) zamijećeno je u 7,5% žena i 2,8% muškaraca svih dobnih skupina (12).

PRIKAZ BOLESNICE

Prikazujem 32-godišnju bolesnicu koja je niz godina liječena zbog hipotireoze. Citološki nalaz potvrdio je limfocitni tireoiditis, a ehosonografski je bio tipičan za hipotireozu (hipoehogen homogen parenhim neravnih kontura štitnjače) uz pozitivna antimikrosomalna antitijela (13). Hipotireoza bila je supstituirana malim dozama (50 mcg) levotiroksina. Nakon termiskog poroda u bolesnice je zaostala rezidua placente koja je otkrivena 4 tjedna nakon poroda uz popratni septički endometritis te relaps endometritisa nakon 2 tjedna. Klinički loše stanje, bez febriliteta perzistira, javlja se sinus tahikardija, učestale proljevaste stolice i emocionalna labilnost. Kontrolom hormona štitnjače 5 tjedna postpartalno nađen je u potpunosti suprimiran TSH 0,015 mIU/L (normala od 0,4 do 4,2 mIU/L) s visokim slobodnim frakcijama T3 i T4. U terapiju je uveden tireostatik, beta blokator, sedativ te bolesnica

brzo ulazi u eutireozu i dolazi do porasta TSH na 30 mIU/L. Nastavljena je supstitucija levotiroksinom u dozi od 50 i 75 mcg alternativno, te daljnji tijek bolesti u potpunosti odgovara limfocitnom tireoiditisu s hipotireozom.

U ove bolesnice etiologija novonastale hipertireoze, nakon niz godina dokazane hipotireoze s limfocitnim tireoiditisom, nije bila jasna. Postojalo je nekoliko mogućih objašnjenja. Jedno od njih jest da sama trudnoća djeluje supresivno ne postojeću imunološku bolest koja se postpartalno manifestirala atipično (14). Drugo je objašnjenje bilo da je bolesnica prolongirano imala stimulaciju beta HCG-om zbog rezidua placente, a taj je hormon poznati stimulator štitnjače te npr. u molarim trudnoćama dovodi do hipertireoze (15). Treće objašnjenje da je samo septično stanje koje se u kratko vrijeme dogodilo u dva navrata, potencijalno promijenilo specifičnost antitijela štitnjače modulirajući citokinom TSH antitijela iz blokirajućih u stimulirajućih (16). Međutim, objašnjenje za novonastalu hipertireozu u trudnoći u te je bolesnice dao "biološki pokus", ponovna trudnoća. Tijekom druge trudnoće trajno je supstituirana levotiroksinom. Porod je protekao bez komplikacija u smislu sepse ili rezidua placente. Međutim, ponovno je registrirana tranzitorna hipertireoza nakon čega je bolesnica opet kontinuirano u hipotireozu. Dakle, epizode hipertireoze potaknute su kolebanjem spolnih hormona koji interferiraju s imunološkim procesom (17).

RASPRAVA

Prigodom 100. obljetnice prvog opisa autoimunog tireoiditisa namjera mi je bila pokazati utjecaj mijene spolnih hormona na kroničnu autoimunu bolest štitne žlijezde u bolesnice koja je prethodno imala dugogodišnju hipotireozu. Utjecaj spolnih hormona općenito ilustrira prevalencija hipotireoze u trudnoći sa 0,3-0,5%, supkliničkih oblika bolesti od 2-3%, te nalaz antitireoidnih antitijela u 5-15% žena reproduktivne dobi (18). Činjenica da je u prikazane bolesnice u dva navrata u postpartalnom razdoblju došlo do relapsa hipertireoze ukazuje na tzv. postpartalni tireoiditis, bolest koja je destruktivne naravi. Klinički se manifestira prolaznom hipertireozom (medijan pojave 13. tjedna) a potom hipotireozom (medijan pojave 19. tjedana). Javlja se u oko 8% trudnoća, ali i nakon pobačaja, kada nestane immunosupresivni učinak trudnoće (19). Postpartalni tireoiditis je model slike pogoršanja autoimune bolesti, koji je morfološki je sličan Hashimotovom tireoiditisu s fokalnom limfocitnom infiltracijom, a ultrazvukom se prezentira multifokalnim hipoehogenostima. Postpartalni tireoiditis se ponekad teško razlikuje od pogoršanja dotada neprepo-

znate Grawesove bolest, međutim za razliku potonje radiojod uptake u postpartalnog tireoiditisa je nizak (20). Kako je destrukcija osnovni patofiziološki mehanizam tireostatici zapravo nemaju veći utjecaj na tijek postpartalnog tireoiditisa, pa bi vjerojatno došlo do rezolucije hipertireoze i bez tireostatika. Dokazano je da je postpartalni tireoiditis manifestacija autoimune bolesti štitnjače. Na koji način trudnoća utječe na imunološki odgovor pokazala je studija limfocitne subpopulacije antiTPO pozitivnih i antiTPO negativnih žena. Žene koje su razvile postpartalni tireoiditis imale su veći omjer CD4+/CD8+ te su bile antiTPO pozitivne, što upućuje da je nedostatak očekivane supresije imune funkcije u trudnoći razlog nastanka bolesti (21). Zanimljivo je i ispitivanje u kojem se pokazalo da primjena selena u antiTPO pozitivnih trudnica značajno reducira pojavu antitijela (22). Žene koje imaju pozitivna antitijela na tireoperoksidazu imaju 6 puta, a one koje imaju tip 1 dijabetesa 3 puta češće postpartalni tireoiditis (23). Kako se navodi u smjernicama Radne grupe za bolesti štitnjače u trudnoći i postpartumu Američkog društva za štitnjaču, trudnoća je "stres test" za žene koje prekonceptivno imaju eutireoidno stanje, ali smanjenu rezervu štitnjače zbog Hashimotovog tireoiditisa. Takvo stanje tokom trudnoće dovodi do pojave hipotireoze, a nakon nje do postpartalnog tireoiditisa (24).

ZAKLJUČAK

Trudnoća može kao okidač razotkriti dotada neprepoznati autoimuni poremećaj ili pak modificirati njegov tijek iz hipotireoze u hipertireozu. Hashimotova bolest 100 godina nakon prvog otkrića može iznenaditi jednim od svojih mnogih lica te uz određenu fiziološku stimulaciju (kao npr. u ovom slučaju uz trudnoću) alternirati od hipofunkcije do hiperfunkcije.

LITERATURA

1. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatosen Veränderung der Schilddrüse (struma lymphomatosa). Arch Clin Chir 1912; 97: 219-48.
2. Fromm GA, Lascano EF, Bur GE, Escalenta D. Tireoiditis cronica inespecifica. Rev Ass Med Arg 1953; 67: 162-70.
3. Luxton RW, Cooke RT. Hashimoto's struma lymphomatosa; diagnostic values and significance of serum-flocculation reactions. Lancet 1956; 271: 105-9.
4. Ludgate M, Costagliola S, Vassat G. Animal models of Grawes' disease. U: Rapoport B, McLachlan SM, ur. Grawes' disease: pathogenesis and treatment. Norwell, MA: Kluwer Academic Publishers, 2000, 127-38.

5. Vali M, Rose NR, Caturegli P. Thyroglobulin as autoantigen: structure-function relationship. *Rev Endocr Met Dis* 2000; 1: 69-77.
6. Jaume JC, Guo J, Pauls DL i sur. Evidence for genetic transmission of thyroid peroxidase autoantibody epitopic "fingerprints". *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1424-31.
7. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The thyrotropin (TSH)-releasing hormone receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocrine Rev* 1998; 19: 673-716.
8. Brix TH, Kyrik KO, Hegedus L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 536-9.
9. Jacobson EM, Tomer Y. The genetic basis of thyroid autoimmunity. *Thyroid* 2007; 17: 949-61.
10. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga MW. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 605-18.
11. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 454-60.
12. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R i sur. The spectrum of thyroid disease in a community. The Whickam Survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7: 481-93.
13. Baretić M, Balić S, Troskot R, Galić E, Rudan D. Prikaz slučaja: postpartalna hipotireoza u bolesnice sa dugogodišnjim limfocitnim tireoiditisom. U: Solter M, ur. 3. hrvatski endokrinološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem. Knjiga sažetaka. Zagreb, Studiohrg, 2003.
14. Führer D. Thyroid illness during pregnancy. *Internist (Berl)* 2011; 52: 1158-66.
15. Walkington L, Webster J, Hancock BW i sur. Hyperthyroidism and human chorionic gonadotrophin production in gestational trophoblastic disease. *Br J Cancer* 2011; 104: 1665-9.
16. Bassi V. Remission of Graves' Disease in a female patient with isolated methimazole-dependent febrile agranulocytosis. Hot Thyroid HT03/09 dostupno online http://www.hotthyroidology.com/editorial_193.html
17. Baretić M. Imunološka oluja i štitna žlijezda. U: Stipičić Marković A, ur. Zbornik radova znanstvenog simpozija Imunološka oluja. Zagreb: Hrvatsko društvo za alergologiju i kliničku imunologiju, 2011, 23-31.
18. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD i sur. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 41-8.
19. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001; 22: 605-30.
20. Gluck FB, Nusynowitz ML, Plymate S. Chronic lymphocytic thyroiditis, thyrotoxicosis, and low radioactive iodine uptake: Reports of four cases. *N Engl J Med* 1975; 292: 624-8.
21. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH i sur. A prospective study of lymphocyte-initiated immunosuppression in normal pregnancy: evidence of a T-cell etiology for postpartum thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 645-71.
22. Negro R, Greco G, Mangieri T i sur. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1263-8.
23. Nicholson WK, Robinskon KA, Smollridge RC, Ladenson PW, Powe NR. Prevalence of postpartum thyroid dysfunction: a quantitative review. *Thyroid* 2006; 16: 573-82.
24. The American Thyroid Association: Taskforce on Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081-1125.

S U M M A R Y

100 YEARS OF HASHIMOTO THYROIDITIS, STILL AN INTRIGUING DISEASE

M. BARETIĆ

*Department of Endocrinology, University Department of Medicine,
Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia*

Introduction: In 1912 Japanese physician Hashimoto Hakaru described 4 patients with chronic thyroid disease. The histopathology findings exactly 100 years ago described lymphocyte infiltration, fibrosis, parenchymal atrophy and eosinophilic changes of some acinar cells. Those findings are typical for the autoimmune thyroid disease named by the author Hashimoto thyroiditis or lymphocytic thyroiditis. *Hashimoto thyroiditis:* The pathophysiology of thyroid autoimmunity during the past decades was described in details. Many thyroid antigens were identified (thyroid - stimulating hormone or TSH, thyroglobulin, thyreoperoxidase) and antibodies are directed towards them. Thyrocyte is also able to function as antigen presenting cell. It presents antigen on its surface and expresses MHC class II and class I molecules. Etiology of autoimmune thyroiditis combines genetic and environmental factors. Genetic factors dominate, and influence with about 80% on the occurrence of immunity. Some HLA genes (HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DR5 and HLA-DQA) and some non-HLA genes (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 -CTLA-4, CD40 gene, gene for protein tyrosine phosphatase 22 -PTPN22, thyroglobulin and TSH gene) are involved. 20% of etiology is attributed to environmental factors (smoking, iodine intake, selenium deficiency, pollution, infectious conditions, physical and emotional stress) and physiological states (puberty, rapid growth, pregnancy, menopause, aging, female gender). Although Hashimoto thyroiditis is known for many years, it is still sometimes presented with surprisingly diverse clinical entities and frequently astonishes many physicians.

Case report: A case of a female patient with long-standing hypothyroidism (fine needle aspiration showed lymphocytic infiltration, thyreoperoxidase antibodies were positive) is presented. During the postpartum period, complicated with septic endometritis a new onset of hyperthyroidism appeared. The etiology of hyperthyroidism was unclear, with three possible explanations. The first one was that residual placental mass could cause prolonged exposure to β -HCG. β -HCG causes hyperthyroidism mimicking action of TSH. The second explanation was that sepsis changes the nature of antibodies directed to the TSH receptor - thyrotrophin binding inhibitory antibodies become thyroid stimulating antibodies. The last explanation pointed to the pregnancy as a trigger itself that influenced on the immune events. Hyperthyroidism was followed by hypothyroidism and substitution with previous dosage of levothyroxine was continued. The answer of the sudden hyperthyroidism was given in subsequent pregnancy that happened 2,5 years later. The following one was free of complications, but postpartum hyperthyroidism occurred again. Further course of disease suited to lymphocytic thyroiditis with hypothyroidism, and she is substituted with levothyroxine until now. **Discussion:** During normal pregnancy it is expected to have decreased ratio of CD4 + / CD8 + lymphocyte subpopulation. Studies showed that women who developed postpartum thyroiditis had a higher ratio of CD4 + / CD8 + and they were generally anti-TPO positive. It is considered that the lack of the expected suppression of immune function during pregnancy leads to postpartum thyroiditis. In this case Hashimoto thyroiditis showed two different faces: it was presented with long term hypothyroidism, but in postpartum period it converted to hyperthyroidism – a typical picture of postpartum thyroiditis. **Conclusion:** Pregnancy as a trigger can reveal till then unrecognized autoimmune disorder, or modify its course from hypothyroidism to hyperthyroidism. Hashimoto disease even 100 years after the discovery may surprise with one of its many faces.

Key words: Hashimoto thyroiditis, postpartum thyroiditis, autoimmune thyroid disease

“VRAĆANJE SUNCU” ANTUNA BRANKA ŠIMIĆA

VLATKA PANDŽIĆ JAKŠIĆ i DRIJENKA PANDŽIĆ KULIŠ¹

Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava i ¹Pliva Hrvatska, Zagreb, Hrvatska

Antun Branko Šimić, jedan od najvećih hrvatskih pjesnika, umro je vrlo mlad, u 27. godini od tuberkuloze. Povijest njegove bolesti nije bila rekonstruirana osam desetljeća premda se time mogao otvoriti i jasniji pogled na njegovo umjetničko djelo. Nakon pronalaska originalnih dokumenata njegova se bolest i smrt mogu smjestiti u povijesni, društveni i kulturni kontekst. Pokazalo se da su uglavnom griješili oni koji su isticali presudan utjecaj bolesti na njegovo cjelokupno književno djelo. Dvojbe nema da je pisao i pod utjecajem svoje bolesti, ali to se može odnositi samo na nevelik broj pjesama i kritičkih tekstova. Ponajprije je pisao u skladu sa svjetskim pjesništvom svoga doba – ekspresionizmom koji je značajno inspiriran bolesničkim i socijalnim nevoljama.

Ključne riječi: Antun Branko Šimić, književnost, tuberkuloza, životopis, povijest bolesti, uzrok smrti

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

UVOD

Premda Antun Branko Šimić, jedan od najvećih hrvatskih pjesnika, nije dugo živio, ostavio je za sobom iznimno književno djelo. O slavnome mladom pjesniku u svijetu je stvorena legenda. Njegovi stihovi, poput pjesme *Opomena*, pripadaju vrhuncima hrvatskoga i europskog kulturnog naslijeđa, a danas su izazov istraživačima na svjetskim sveučilištima kao primjer hrvatskog pjesnika koji je bio u suglasju s naj-suvremenijim svjetskim pjesničkim izrazom svog doba (1). Njegov život, bolest, smrt i književna ostavština zanimali su mnoge, ali nesretne povijesne okolnosti nametnule su da nije bilo sustavnijih znanstvenih istraživanja. Površnim pristupom izdvojila se pojednostavljena perspektiva o velikom pjesniku koji je bio teško bolestan, pa je svoje iskustvo prenosio u svoja djela. Međutim, nikada se nije ni pokušao provjeriti tijekom njegove bolesti nakon čega bi se mogli prosuditi međuodnosi njegova života, bolesti i književnog djela (2).

OPOMENA

*Čovječe pazi
da ne ideš malen
ispod zvijezda!*

*Pusti
da cijelog tebe prođe
blaga svjetlost zvijezda!*

*Da ni za čim ne žališ
kad se budeš zadnjim pogledima
rastajo od zvijezda!*

*Na svom koncu
mjesto u prah
prijedi sav u zvijezde!*

Sudbina Šimićeva iznimnoga književnog djela prelama se kroz nedaće hrvatskoga društva 20. stoljeća. Mladi pjesnik za života bio je svoj, tvrdoglavo neovisan, u potpunosti posvećen književnosti. Nije bio pjesnik ideologije, pa nije bio po volji ni jednoj političkoj struji. Legenda mladog pjesnika izazivala je ljubomoru kod onih koji uz dug život i sve povlastice nedemokratskih režima nisu uspjeli zaslužiti ni djelić njegove slave. Našlo se Šimićevo beskompromisno umjetničko djelo tako u vrtlogu: s jedne strane komunisti koji su željeli propisivati, primjerice, kako treba pisati “prave” socijalne pjesme, a s druge strane desnica koji su htjeli odlučivati kako se treba moliti Bogu. U nedostatku provjerljivih povijesnih činjenica pokušavali su legendu nadograditi i preurediti ne bi li je umanjili. Takvi su pokušaji, nažalost, završili i u nekim poznatijim izdanjima Šimićevih pjesama (2). Suprotstavljena svjedočenja o njegovu životu i djelu nama su bila presudan poticaj u nastojanju pronalazjenja i objavljivanja originalnih dokumenata o njegovoj bolesti.

ŽIVOT I BOLEST ANTUNA BRANKA ŠIMIĆA

Antun Branko Šimić rođen je 18. studenoga 1898. u Drinovcima u Hercegovini kao drugorođeno dijete u svojih roditelja. Prvo je umrlo odmah nakon rođenja, pa je postojao veliki strah i za njegovu sudbinu. Obitelj je bila bogata, a njegov otac je darovao drinovačkoj župnoj crkvi kip Sv. Antuna kao zavjet da mu sin ostane živ (1). Roditelji su nadživjeli sina. Otac Martin je cijeli život bio čvrstoga zdravlja, a umro je kao devedesetogodišnjak (1961.) od moždanog udara. Majka Vida je umrla nakon što je napunila devedeset pet godina (1967.), a gotovo do kraja života pokazivala je čudesnu verbalnu inteligenciju. A. B. Šimić je prohodao prije prvog rođendana, a progovorio je kasno, nakon što je napunio dvije godine. U četvrtoj godini postao je neobično razgovorljiv, a pamtio i ponavljao je sve što se u njegovoj blizini govorilo. U dječjoj dobi bio je vrlo brz, nemiran i ispodprosječne težine, s izrazito slabim tekom (1). Premda je bio slabašan, nije bio boležljiviji od ostale djece. Četiri razreda pučke škole završio je u rodnim Drinovcima, a u jedanaestoj godini života nastavlja školovanje u Franjevačkoj gimnaziji na Širokom Brijegu. Dok je bio sjemeništarač na Širokom Brijegu, o njemu je izrijekom zabilježeno da je lijep dječak, što je tada podrazumijevalo da je i zdrav te dobro uhranjen (1). Nakon tri završena razreda gimnazije na Širokom Brijegu, u četvrtom napušta sjemenište, odlazi u Mostar te Vinkovce u kojima završava četvrti i peti razred. Šesti i sedmi razred završava u Donjogradskoj gimnaziji u Zagrebu, ali 1917. napušta osmi razred jer mu ravnateljstvo zabranjuje izdavanje vlastitoga književnog časopisa *Vijavica*. Nema podataka da je ikada bio ozbiljno bolestan tijekom školovanja na Širokom Brijegu, Mostaru, Vinkovcima i Zagrebu premda je bilo teških ratnih i gladnih godina te vrlo opasnih epidemija. Objavio je prvu pjesmu kao četrnaestogodišnjak (krajem 1912.), a zatim je iz godine u godinu objavljivao pjesme, prozu, feljtone i kritičke tekstove. Književni časopis *Vijavica* pokreće krajem 1917., a u njemu objavljuje pjesme s ekspresionističkom tematikom, unosi u hrvatsku književnost slobodni stih, a nastavlja tiskati oštroumne i beskompromisne književne kritike koje su mu pribavile mnoge neprijatelje. Tijekom 1919. izdao je tri broja svoga časopisa *Juriš* u kojem je afirmirao svoje ekspresionističke pjesničke koncepcije i avangardnu književnu kritiku. U svibnju 1920. objavljuje zbirku pjesama *Preobraženja* koja se općenito smatra najboljom hrvatskom pjesničkom knjigom u 20. stoljeću. U četverogodišnjem razdoblju (1921-1925) objavljivao je najbolje hrvatske socijalne pjesme (ciklus *Siromasi*), a najveću je pozornost izazivao svojim kritikama književnih, likovnih i drugih umjetničkih djela. Zbog napuštanja gimnazijskog školovanja bio je u sukobu s ocem i nije imao prikladnu njegovu novčanu potporu sve do prosinca 1923. Pratila ga je materijalna oskudica, ali bio je potpuno posvećen pisa-

nju i živio je od skromnih književnih honorara. Moglo bi se zaključiti da je od svoje 20. godine počeo živjeti na način koji je u svojim tekstovima osuđivao: slabo se hranio, malo spavao, boravio u dimljivim kavanama, ali nikada nije upao u boemstvo (3).

Oduvijek sitne građe i mršav, ali 1923. godine, s nepunih dvadeset pet godina toliko je oslabio (na oko 50 kilograma), pa je i to bio razlog za višemjesečni povratak u obiteljsku kuću u Drinovcima, a ne samo posjet bolesnoj majci (4). Tijekom boravka u obiteljskom domu od početka prosinca 1923. do sredine veljače 1924. toliko je ojačao da je bio "neprepoznatljiv". Dobro je jeo i pio crno vino u nevelikim količinama. Rijetko je pušio, a nikada nije kašljao. Svakodnevno je desetak sati čitao i pisao, boravio nekoliko sati na zraku, a i odlazio na višednevne izlete očevim fijakerom u Mostar, Široki Brijeg i Imotski iako je bilo zimsko doba (4). Na povratku u Zagreb, zbog velikoga snježnog zanosa vlak je ostao dva dana na Ivan-planini (na uskotračnoj pruzi Konjic-Sarajevo) te je - kao i ostali putnici - jako promrzao. Njegov brat Jerko i sestra Anđela dočekali su ga u Sarajevu i bili su zaprepašteni groznicom koja ga je tresla (1). Nekoliko tjedana uglavnom je bolestan ležao u stanu u Zagrebu. U travnju je bio pokretan, ali nije se dobro osjećao. Njegov brat Stanislav, također književnik, zabilježio je da je dok su priređivali časopis *Književnik* u svibnju 1924. ponovno dobio visoku temperaturu i obolio od upale pluća i porebrice (5). Te dijagnoze po svemu sudeći postavio mu je dr. Lujo Thaller u Bolnici Sestara milosrdnica, gdje je bio primarni liječnik i šef dispanzera za plućne bolesti u Zagrebu (2). Je li tada već postavljena sumnja na tuberkulozu, ne može se sigurno reći, ali ako i jest, dijagnoza je zatajena u skladu s tadašnjim običajima jer je bolest bila neizlječiva (3). Uglavnom nije izlazio iz svoga prizemnog stana na Opatovini, "poprilično mračnog i nezdravog" premda naša istraživanja pokazuju da je ta kuća, koja je i danas nastanjena, tada bila novosagrađena (4). Ležao je u bolesničkoj postelji oko četiri mjeseca, pa je prizdravio (5). U kolovozu 1924. Stanislav je bio kod zabrinutih roditelja u Drinovcima i objašnjavao im da će Ante, kako su ga u obitelji zvali, brzo ozdraviti iako roditeljima nije bilo jasno kako nakon pola godine nije ozdravio od "prikale" (prehlade). Kad se početkom rujna Stanislav vratio u Zagreb, bio je toliko uplašen bratovim izgledom, pa je to odmah javio ocu, uz napomenu da mu pošalje novac za liječenje (1).

Ubrzo se A. B. Šimić odlučio na odlazak u Dubrovnik na oporavak, klimatsko liječenje oboljelih pluća. Neprijeporno je u listopadu 1924. stigao parobrodom iz Sušaka u Dubrovnik gdje ga je prihvatio dr. Đuro Orlić, a "pri ruci" mu je bio i dr. Jovanović te se s njima i sprijateljio. U pismima spominje i dr. Katića i dr. Murvara. Tijekom boravka u bolnici prvi put mu je "vađen eksudat", a žali što i prije u Zagrebu nije pristao na to.

Četrdesetak dana se dobro oporavljao u dubrovačkoj bolnici, a kad su krenule velike kiše i jugo, bivao je sve bolesniji. Kako je jako zahladilo, a te godine državna bolnica u Dubrovniku nije "dobila kredita od vlade pa ne može ložiti po sobama", A. B. Šimić je razmišljao i o ranijem povratku u Zagreb. Pisao je svojoj zaručnici da traži savjet dr. Thallera (4). Krajem studenoga 1924. dr. Orlić mu je u dogovoru s dr. Vlahom Novakovićem, vlasnikom lječilišta Tiha u Cavtatu, preporučio nastavak liječenja u tom sanatoriju, ustanovi otvorenog tipa gdje su ponajviše boravili imućni Česi (1).

Iako je odlazak u Dubrovnik vjerojatno bio trenutak njegova definitivnog prihvaćanja činjenice o teškoj bolesti, A. B. Šimić još uvijek je u znatnoj mjeri umanjivao ozbiljnost dijagnoze. Na Novu godinu 1924. u pismu objašnjava: "... vi nepravdo mislite o mojoj bolesti. Ja ne bolujem direktno od pluća nego od pleuritisa (upaljenja porebrice). Pluća su mi dosada sasvim zdrava, kako je pokazao dva-tri puta Röntgen i takođe neke vrlo precizne analize (koje je radio jedan mladi doktor koji se specijalno bavio na klinici tim stvarima). Ono što sam malo stao izbacivati krvi u Zagrebu, nije bilo u vezi s plućima i samo smo se bili bez razloga prepali – upravo drugi više nego ja. Inače je ova moja bolest dosta teška – što se vidi i po toliko dugom bolovanju...", ali tvrdi: "... nemam više one bolesničke boje u licu i izgledam mnogo bolje nego i prije bolesti." (4). U siječnju se navodno "prilično izbavio bolesti" te mu je i optimistični dr. Novaković predlagao povratak u Zagreb. Premda su ga roditelji nagovarali da dođe u Drinovce, stigao je početkom veljače u Sarajevo. Brat Jerko i sestra Anđela bili su šokirani njegovim stanjem, pa se sestra i rasplakala. Zadržao se jedan dan u Sarajevu, a zatim je preko Slavenskog Broda, gdje ga je čekala zaručnica, otputovao u Zagreb (1). Po povratku piše da se "bolest razvila strahovito". Prihvaćao je samo posjete liječnika i najboljih prijatelja jer nije trpio samilosne poglede i pričljive tješitelje (5). U vrlo teškom stanju primljen je 19. travnja 1925. u Kužnu bolnicu (Bolnicu na Zelenom Brijegu), gdje je ostao samo dva tjedna do svoje prerane smrti (4).

Rekonstruirajući podatke o bolesti te rasplićući tumačenja njegove smrti izdvojili smo ključne podatke iz anamneze A. B. Šimića: gubitak težine koji je zamijećen 1923. godine, teška prehlada nakon promrzavanja u veljači 1924. s vjerojatnim neposrednim utjecajem na pad otpornosti organizma te nakon toga dokumentirana upala porebrice u svibnju 1924. Tada se zasigurno razbuktavao aktivni tuberkulozni proces koji se tijekom posljednje godine života nije uspio zaliječiti (2). Prof. dr. Vladimir Čepulić objašnjava čestu kliničku sliku tuberkuloze toga doba: "Tuberkulozno oboljenje počinje često s eksudativnom upalom porebrice. Upala porebrice pojavi se nenadano, ili u nekim slučajevima su se bolesnici već prije nešto lošije osjećali. Akutni znaci upale porebrice kao vrućica, probadanje, izgube se za

nekoliko tjedana. Bolesnik se iza nekoliko tjedana vrlo brzo oporavi i obično se misli da je time bolest izliječena. Međutim, to je potpuno krivo mišljenje. Upala porebrice je znak težeg oboljenja organizma od tuberkuloze i nakon što je izliječena upala porebrice, nije još izliječen tuberkulozni proces (...) Bolesnici kod kojih se misli da je nestankom akutnih simptoma upale porebrice sve svršeno i bolest izliječena, obično postanu kasnije iznenađeni teškom plućnom tuberkulozom. Svakodnevna je pojava, koju liječnici susreću kod bolesnika sa plućnom tuberkulozom da su najprije oboljeli od upale porebrice, a na to se iza godinu dana i više razvila plućna tuberkuloza." (10).

Nedavno pronađena dokumentacija nedvojbeno pokazuje uzrok smrti A. B. Šimića. Istraženi su podatci iz *Knjige umrlih* Kužne bolnice u Zagrebu koja se čuva u Državnom arhivu u Zagrebu (2). Nalaze se pod imenom: Šimić, Anton Branko. Primljen je u bolnicu 19. 4. 1925., ležao je u Paviljonu I, a umro 2. 5. 1925. u 12,30 sati. Među općim podacima je naznačena njegova vjera (rimokatolička), rodno mjesto (Drinovci, Ljubuški). Upitnikom je označen njegov "stališ", "bračno stanje" (ožen.?). Navedeno je da mu je "supruga Josipa r. Marinić", što je pogrešno, jer bila mu je samo djevojka (zaručnica). Jasno je naveden uzrok smrti: "Pleuritis haemorrhagica tbc" (hemoragična tuberkulozna upala porebrice). Povijesti bolesti Kužne bolnice iz 1925. nisu sačuvane (ali jesu od 1927.). Važno je navesti također bilješku "lijes vlastiti", bez naznake duga (u dinarima), što je navedeno za neke druge pokojnike, a što znači da je dvotjedno liječenje u Kužnoj bolnici uredno plaćeno (2).

KONTROVERZE O SMRTI ANTUNA BRANKA ŠIMIĆA

Velik je odjek imala vijest o smrti A. B. Šimića, a potaknula je sućut velike većine ljudi koji su čitali njegova književna djela. Objavljen je cijeli niz nekrologa koji odaju počast i slave A. B. Šimića, a spominjali su samo uzgredice uzrok njegove smrti. Nisu ulazili u pojediničnosti, vjerojatno smatrajući da to i nije književnokritički i novinarski posao. Tako je Frane Alfirević istaknuo "kako je mnogo nestalo s njime, kako je koban za našu literaturu dan 2. svibnja 1925., kad je jedna od najbistrijih inteligencija Hrvatske u 27. godini ugašena od tuberkuloze, već preveć banalne i literarne bolesti u nas..." (11). Upravo na dan ukopa (4. svibnja 1925.) - u *Obzoru* je vrlo emotivno žalio za njim istaknuti kritičar Vladimir Lunaček proglašavajući ga "najbistrijom glavom i najjačim talentom", a nekrolog je zaključio jačkom: "Nesreća nas je stigla, nas Hrvate!" (12). Među mnogima je o njegovoj preranoj smrti pisao i Dobriša Cesarić prisjećajući se njihovih prijateljskih susreta

i slutnji da ljudi koji cijelog sebe posvete umjetnosti ne mogu dugo živjeti (13). Mostarac Hamza Humo spominjao je u svome nekrološkom tekstu njegove velike oči koje su odavale da podugo nije bio dobra zdravlja (14). Ivan Nevistić je odlazak A. B. Šimića nazvao tužnim događajem koji najavljuje i nove žrtve od teške bolesti "u hrvatskoj kulturi" (15). J. K-ć (Josip Kulundžić) napada bogataše koji ne žele pomoći oboljelim pjesnicima (16). Živeći u Beogradu, Gustav Krklec je malo znao o posljednjim danima bivšeg zagrebačkog prijatelja, ali naveo je uzrok njegove smrti (17). Kritičar Tetan u vrlo dojmljivome tekstu nije izrijeком apostrofirao tuberkulozu, ali je istaknuo da je njegovo tijelo "osušeno od groznica (...), njegov glas slab, njegova duša velika i vjera u život i ozdravljenje tako sablasna, da si mogao zakričati od očajja" (18).

Nakon mnogobrojnih sućutnih nekrologa i javnih žaljenja zbog smrti genijalnoga hrvatskoga pjesnika te korektnih navođenja uzroka njegove smrti – revanšistički se javio bivši prijatelj Ilija Jakovljević, skroman pisac, kontroverzan novinar i neobičan političar. U časopisu *Hrvatska prosvjeta* objavio je navodni, tzv. "reality" prikaz Šimićeve smrti: "Ne mislite, da je on možda bolovao od kuge ili kolere. Ne, njegova je bolest bila posve obična, a na Zeleni Brijeg je otišao, jer ga nijedna druga bolnica nije htjela primiti. Diagnoza je njegovih bolesti dugačka, ali je svaka od tih bolesti bila dosta jaka, da ga osposobi za stanovnika mirogojskog perivoja, što miriše na fosfor. Bolovao je od zapaljenja porebrice s ek-sudatom, tuberkuloze pluća, kostiju i mozga (meningitis tbc) i od proširenja jetara. Jedna ruka i noga bile su mu uzete, a radi kljenuti jednog očnog živca (nervus oculomotorius) vidio je u posljednje vrijeme stvari dvostruko..." (19). A. B. Šimić je jedan od rijetkih književnika koji su imali zlorade pisce nekrologa poput I. Jakovljevića. Na prvi pogled čini se da je riječ o vrlo dobro obaviještenom izvoru s izravnim uvidom u medicinsku povijest bolesti pacijenta, ali ubrzo se zamjećuje u nastavku teksta koji spominje navodni gubitak razuma i "bogohuljenje", previše znakovita bijesa i bezobzirne nakane za obračun s mrtvim čovjekom. "Precizno medicinski" I. Jakovljević ponudio je verziju svoga maštovitog viđenja posljednjih dana velikoga pjesnika i književnog kritičara, ali istodobno je i javno posvjedočio svoje osvetničke namjere: izdvojiti navodni Šimićev gubitak razuma te analogijom to prenijeti na njegov život i književno djelo. Očito je bilo da je nakon smrti A. B. Šimića trebalo umanjiti njegove književne uspjehe i zaustaviti rast njegove popularnosti. Donijelo je to samo privremene prednosti pojedincima koji su planirali ostvarivanje slave na području umjetnosti (osobito književnosti) borbom za političke položaje (20). Ovakav postupak je u suprotnosti s temeljnim etičkim načelima, pa je zaslužio samo osudu, ali činjenica je da su upravo te rečenice, istrgnute iz svoga nemilosrdnoga konteksta, citirane kao navodni relevantni opis Šimi-

ćeva umiranja (21). Bez obzira što dobro poznati urednici kao medicinski nestručnjaci nisu možda znali o čemu se radi, ne mogu se odreći odgovornosti za prezimanje neistina.

Smrt A. B. Šimića najvjerojatnije je nastupila u okolnostima teške respiratorne insuficijencije koja se razvija u sklopu eksudativne upale porebrice. Respiratorna insuficijencija tek je u posljednjim danima njegova života mogla utjecati prvo intermitentno, a zatim i trajno na njegovu svijest. Treba istaknuti da razvoj navodnoga tuberkuloznog meningitisa neposredno i brzo dovodi do smrti sa svojom specifičnom kliničkom slikom tako da bi ta dijagnoza bila zasigurno navedena kao uzrok smrti. Neprijeporan je dokaz što se kod drugih bolesnika u *Knjizi umrlih* Kužne bolnice tijekom 1925. dijagnoza "Leptomeningitis tbc." redovito bilježi kao uzrok smrti (2). Napokon, niz neuroloških ispada koje kao dominantne u kliničkoj slici bolesti A. B. Šimića navodi I. Jakovljević, pod uvjetom da su duže trajali, nespojivi su s nedvojbeno bistrim razumom čovjeka koji je upravo tada (krajem travnja 1925.) u bolnici izdiktirao sljedeće pjesme:

VRAĆANJE SUNCU

*Evo me svega svlada težina
Ko potege s nategom, jedva pomaknem ude
Evo me svega svlada vrućina
Ohladit bi me mogla samo hladna zemlja.*

*I glas mi usahnu u grlu suhom
Nikad ga više neću čuti svojim uhom.*

*Zanavijek pustih težini trup i trudne mi ude
Usijanim tijelom grijem oko sebe uzduh žestinom jula*

*Bez glasa gorim, u tjeskobi
Vraćam suncu sve što od njega dobih.*

SMRTNO SUNCE

*Odavno mi se tijelo krije
od sunca, svoje pogibije
Životvorno sunce
mene bonika plaši smakom
Dođem li poda nj, u istom trenu
oborit će me jednom zrakom
Past ću bez krika na svoju sjenu.*

A. B. Šimić o svojoj bolesti nije ostavio puno podataka, ali ove pjesme ne samo da su vrhunski umjetnički prikaz već i medicinski informativnije od svih pronađenih i nenađenih originalnih dokumenata. Pred ovakvim djelima medicinska dokumentacija čini se suvišnom, posebice u smislu procjene Šimićeve sposobnosti razumnog prosuđivanja.

SMRT OD TUBERKULOZE – STIGMA OBITELJI

Jakovljevićev pamflet - objavljen u vrlo čitanom časopisu *Hrvatska prosvjeta* - najteže je podnosila obitelj A. B. Šimića u prvoj polovici 20. st. U kakvom okruženju su živjeli mogao bi ilustrirati uvodni tekst prof. dr. Vladimira Čepulića *Naša narodna bolest* u prosvjetiteljskoj knjižici koju je objavio 1934: "*Milijuni ljudskih života padaju u ralje bijele kuge – tuberkuloze. Svojim razornim djelovanjem ne uništava ona samo ljudske živote, već otimajući hranitelja oca, otimajući odgojiteljicu majku, ubijajući ljude onda kad je u njih uložen kapital za uzgoj i odgoj imao da odbacuje korist, zadire ta neman duboko u društvenu strukturu i narodno tijelo. Bijela kuga poremećuje prirodni tok propadanja. Umjesto da individuum propada u starosti ispunivši svoj biološki i ljudski zadatak, propada u najljepšim godinama, u najproduktivnijoj dobi, u početku svojih stvaralačkih mogućnosti, ne ostavljajući ništa iza sebe potomstvu ili bar ni izdaleka onoliko, koliko se obzirom na uloženi trud i materijalne žrtve uzgoja i odgoja uložilo, pogiba, ne doprinesavši svoj obol izgradnji napretka zajednice. Ili, ako i ostavlja iza sebe potomstvo, zatruje ga u neznanju klicama svoje bolesti i sigurno, ali polako, neopazice, podmuklo, zatire se trag njegovoj lozi, izumire obitelj. Propadaju tako najveći kapitali, ljudsko zdravlje i ljudski životi. (...) Tuberkuloza se u širokim krugovima još uvijek smatra nasljednom bolesti. Članovi obitelji u kojima hara tuberkuloza, smatraju se još uvijek neizbježnim žrtvama tuberkuloze. Za takve se obitelji misli, da je tuberkuloza kod njih nasljedna...*" (10).

Obitelji A. B. Šimića nijekala je čak i službenu dijagnozu njegove bolesti - tuberkulozu pluća. Razumljiva može biti ta odluka u kontekstu očite teške povijesne stigme koju je ova bolest tada još donosila. Šimićev otac Martin izjavljivao je da mu je najstariji sin umro od "upale pluća" koju je dobio u vlaku koji je zameo snijeg 1924. Odlučio se promišljeno za takav način predstavljanja bolesti i smrti svoga sina jer ju je doživio i kao najavu crnih dana za cijelu obitelj. Bilo mu je vrlo važno da se ne prošire glasine kako mu je cijela "kuća sušičava" i naredio je cijeloj svojoj obitelji da tako uvijek tvrdi. Unuk Vlado Pandžić se sjeća kako je Gustav Krklec - u razgovoru s Vidom Šimić, trideset osam godina nakon njegove smrti - spomenuo tuberkulozu od koje je umro njezin sin, a ona ga je blago korigirala go-

voreći da se ništa ne može protiv "jake prikale" (prehlade) (2). Njegova kći Mila, najmlađa sestra A. B. Šimića, slikovito je obrazlagala očeve postupke: "*Nigdje nije bilo kao u Hercegovini, gdje se ponajprije cijenila tjelesna snaga i dobro zdravlje kao jamstvo opstanka i budućnosti neke obitelji, pa zato nitko nije htio priznati da mu je netko 'u kući' zaražen tuberkulozom.*" (22). U samo nekoliko mjeseci od smrti svoga najstarijeg sina, otac je praktično bankrotirao. Javna objava (19) o tuberkulozi u obitelji bila je znak za uzbunu i pokretanje bankarskih hipoteka što je uzrokovalo gubitak velikoga dijela njegovih nekretnina (1).

Ostaje nejasno zašto je nakon Šimićeve smrti prešućen dokument o primanju Svetih sakramenata umirućih koji je fra Ante Marić pronašao nakon osamdesetak godina u pismohrani Župnog ureda Drinovci (23). Onodobno je bio iznimno važan za obitelj kao dokaz da A. B. Šimić kao bivši pripadnik pokreta katoličke mladeži nije umro kao nevjernik, nego se svjesno odlučio na ispovijed pred hercegovačkim franjevcem dva dana prije svoje smrti. To je bio neoboriv dokaz protiv "bogohuljenja" koje je izmislio I. Jakovljević (19). Martin Šimić zahtijevao je javnu objavu na pučkoj Sv. misi tog dokumenta poslanog iz Župe sv. Ivana Krstitelja u Zagrebu, što je itekako moglo olakšati život njegovoj već dovoljno stigmatiziranoj obitelji u onodobnim hercegovačkim okolnostima.

Nakon što je Matica hrvatska (1933.) objavila Šimićeve *Izabrane pjesme*, tada moćni kritičar Kerubin Šegvić pozvao je da tu "zbirku ne smije uzeti u ruke ni djevojka ni mladić, koji imadu krvi u obrazu", tj. stida (24), a paradoksalno je da su te iste pjesme za četrdesetak godina počele puniti katoličke vjeronaučne udžbenike u Hrvatskoj i Bosni i Hercegovini, ali i u drugim europskim zemljama (25,26). Ti dugo traženi dokazi mogli su istodobno potkrijepiti Šimićevu religioznost, ali ponuditi i medicinske dokaze o stanju njegove svijesti. Naime, katolici mogu primiti *Svete sakramente umirućih* samo kao bolesnici koji su toga svjesni, a A. B. Šimić ih je u skladu sa svojim zahtjevom primio od hercegovačkog franjevca fra Martina Sopte. O tome je pisao fra Ante Marić u *Motrištima*: "*Nije mu dana samo 'absolutio' ili Papin Blagoslov, već i ispovijed i pričest i bolesničko pomazanje, a to se događa samo kod bolesnika koji su pri punoj svijesti i koji su tražili svećenika.*" (23). Iznimno je znakovito da je A. B. Šimić izriječno zatražio (najvjerojatnije u večernjim satima 30. travnja 1925., dva dana prije smrti) da ga ispovjedi hercegovački franjevac, a ne neki drugi svećenik. Ta činjenica svjedoči o visokom stanju i njegova racionalnoga rasuđivanja i njegovih emocija na kraju ovozemaljskog života kada traži one koji su ga odgajali u vjeri. Slijedeći podatke koje je naveo fra Ante Marić, pronašli smo *Maticu umrlih* iz Župe sv. Ivana Krstitelja na Novoj Vesi u Zagrebu, još od 1945. konfisciranu u Matičnom uredu

u Ilici 25 (Zagreb). U njoj je ponovljena dijagnoza u kraćem obliku iz *Knjige umrlih* Kužne bolnice u Zagrebu: "Pleuritis Tbc" (2).

S druge strane, počevši od smrti A. B. Šimića (1925.), ucjenjivali su obitelj otuđenim rukopisima i književnom ostavštinom onodobni komunisti – kojima je pripadala i njegova zaručnica Tatjana Marinić – smatrajući da njegov otac ima velike novce. Otušeni rukopisi i književna ostavština protuzakonito su skrivani, a nakon više sudskih procesa tijekom triju desetljeća – Dragutin Tadijanović je morao vratiti književnu ostavštinu obitelji A. B. Šimića (1957.) prema sudskom pravorijeku (27,28). Desetljećima su također krivotvorene njegove pjesme i drugi rukopisi kako bi se prikriji oštri kritički tekstovi o nekim književnicima i političkim ideolozima (21,29). Premda je A. B. Šimić ponos cjelokupne hrvatske književnosti, može se zaključiti kako je iza kulisa bilo strašnih događanja.

POVEZNICE KNJIŽEVNOSTI I TUBERKULOZE

Budući da su o bolesti A. B. Šimića stvarane legende, slabije obaviješteni kritičari netočno su isticali da je većina njegovih pjesama inspirirana vlastitom bolešću, tj. da su teme i motivi njegovih pjesama bili vlastito bolesničko iskustvo. Poticaji za takve pretpostavke temeljili su se na uzroku njegove smrti, ali bez poznavanja povijesti njegove bolesti. Rekonstrukcija povijesti bolesti A. B. Šimića i obrazlaganje njegovo pjesničke inspiracije samo su djelomice sukladni jer ga je bolest izrazito zanimala, dok je bio zdrav. Pri kraju života, kad je već bolovao od tuberkuloze, motiv bolesti bio je podjednako prisutan kao i u prijašnjim stvaralačkim fazama. U zanimljivom i poticajnom radu Marija-Ana Dürrigl i Stela Fatović-Ferenčić izdvojile su pjesme: *Bakterije, Molitva na putu, Bolesnica, Tijelo i mi, Molitva za preobraženje, Podne i bolesnik, Smrt i ja i Opomena*. Više puta su se ogradile zbog interpretacije tih pjesama s pretpostavkom da je bio "terminalno" bolestan kada ih je napisao (30). Mudro su to učinile jer istraživanja pokazuju da ni jednu od tih pjesama nije napisao dok je bio "terminalno" bolestan. Budući da je živio u doba epidemija, posebno španjolice, tuberkuloze, ali i drugih zaraznih bolesti, A. B. Šimić je mogao steći važna iskustva o različitim bolestima. Ne može se zaobići činjenica da je kao i većina ljudi strahovao od bolesti. Budući da je bio mršave, krhke konstitucije, vjerojatno je i sumnjao da bi mogao oboljeti od tuberkuloze, ali nije vjerovao da je neizlječivo bolestan ni kad je otputovao u listopadu 1924. u Dubrovnik.

A. B. Šimić pisao je pjesme u skladu s onodobnim avangardnim europskim pjesništvom. Nema dvojbe da je često razmišljao o bolesti, pa je i postala jedan

od važnijih motiva u njegovim pjesmama: "Bolest čini da čovjek otkrije u sebi nekog drugog, različitog od onog 'zdravog' čovjeka. Mnoge osobine neslućene i skrivene iziđu na vidjelo, uopće sav duševni život se pojača. Čovjek vidi sebe u odnosima (naprimjer prema svojoj sudbini, prema smrti i životu, i prema svojim bližnjima) u kojima se inače nije imao prilike vidjeti. I sama bolest nekoga od bližnjih djeluje na nas u tom smislu. I neregiozan čovjek postaje 'pobožniji', osjeća mistiku života mnogo dublje."

Stare tvrdnje su da je tuberkuloza bolest u kojoj oboljeli, unatoč tjelesnoj onemoćalosti, gotovo do kasnih stadija bolesti zadržavaju intelektualnu i stvaralačku snagu (10). *Spes phthisica* pojam je kojim su još u staroj Grčkoj nazivali kreativnu energiju oboljelih, a u razdoblju romantizma (kraj 18. i prva polovica 19. st.), tuberkulozni bolesnici "nosili su auru posebnosti", pa se i razvio "mit o kreativnosti povezanoj s bolešću" jer je "romantički duh uzdizao sve što je bilo povezano s neobičnošću" (7). Bolest se tada prikazivala kao ambivalentni događaj, najava približavajuće smrti, ali i mogućnost osjećaja slobode i posvećivanja najdražoj aktivnosti: književnosti. Premda se ta umjetnost nerijetko spominjala kao način izražavanja tuberkuloznih, ne treba zaboraviti da su mnogi bolovali od tuberkuloze, kao i A. B. Šimić, pa pojedinačni umjetnički uspjeh ne može biti pokazatelj da su oboljeli od tuberkuloze uspješniji od ostalih u stvaranju književnih djela, samo su bolje razumjeli tu bolest koja ih je "konzimirala" (7). Tuberkulozni umjetnici nisu bili stigmatizirani te izolirani iz društva do kraja 19. i početka 20. st. kada je romantički uzorak iskustva bolesti zamijenjen naturalističkom vizijom (7), a što je kulminiralo na završetku prve četvrtine 20. st. kada je obolio A. B. Šimić. "Stigme i predrasude" prema tuberkuloznim bolesnicima nastale su nakon spoznaja o zaraznoj prirodi bolesti, straha od njezine neizlječivosti i još uvijek velike tajanstvenosti (7). Smatralo se da od tuberkuloze obolijevaju najčešće ljudi koji boemski (neuredno) žive te kontaktiraju s tuberkuloznim bolesnikom. Osim izolacije iz društvenog života - bolesnici su proživljavali još težu "razdvojenost tijela i duha" (7). Stanislav Šimić navodi kako je njegov brat sve do svibnja 1924. vrlo aktivno stvarao, a u dotadašnjim njegovim kritikama i polemikama nema znakova raspoloženja bolesnog čovjeka već su plod iznimne umjetničke darovitosti i promišljanja iskustava (31). Bolest je, ipak, u svojim kasnim stadijima utjecala na dovršenost njegovih djela jer se počeo žuriti, "utrkvati" s preostalim danima. Nije više imao vremena za stilsko usavršavanje, kako napominje S. Šimić: "Nijedan od tih posljednjih napisa koje je A. B. Š. pisao u Dubrovniku u jesen 1924., dok je bolovao, i djelomice nakon toga u Zagrebu, u početku 1925. – i to olovkom, čime je malo kada prije bolesti običavao pisati – nije dovršen. Ostali su nepotpuni: u njima – kako mi je on govorio – nisu sve misli koliko ih je imao u činjenica-

ma koje su mu ih pobudile, a one, koje je napisao, ostale su kao stil nesvršene." (31).

Kada je Frano Alfirević došao vidjeti "mrtvog pjesnika" A. B. Šimića, pet-šest sati nakon smrti, zamijetio je uz uzglavlje knjigu *Ubijeni pjesnik* glasovitoga francuskog pjesnika i prozaika Guillaumea Apollinairea (11). Upravo ta knjiga kratkih priča i novela simbolizira i smrt pjesnika A. B. Šimića, a i simbolično naznačuje relacije društva, književnosti i tuberkuloze koja je bila uzrok smrti više desetaka vrlo značajnih svjetskih umjetnika u prvoj polovici 20. st. (9).

ZAKLJUČAK

Iako smo uspjeli rasvijetliti istinu o uzroku njegove smrti, neotkriveni su ostali precizniji podaci o tijeku same bolesti i metodama liječenja. Sâm A. B. Šimić ni u svojim djelima niti u korespondenciji nije puno otkrio. U izobilju smo imali obiteljskih svjedočenja, ali bez dvojbe smo smatrali da je funkcionalnije prikupljanje medicinske povijesne građe za objektivne zaključke. Potkrjepljivanje dokazima bilo bi cjelovitije da su pronađeni još neki dokumenti. Ponajviše nedostaje povijest bolesti iz Kužne bolnice u kojoj je proveo posljednja dva tjedna života. Nismo odgonetnuli ni utjecaj dr. Berislava Borčića, st., s kojim je nekoliko puta razgovarao tijekom rujna 1924. - vjerojatnije o svom zdravlju nego o zaposlenju svoje zaručnice (4). Nedostaju također podaci o njegovu izboru Dubrovnika za nastavak liječenja u listopadu 1924., ali postoji još uvijek mogućnost da bi se nešto moglo pronaći u privatnim pismohranama obitelji dubrovačkog liječnika dr. Đure Orlića ili vlasnika cavtatskog lječilišta dr. Vlahe Novakovića.

Nakon osamdesetak godina – u kojima su bila tri strašna rata – nismo ni očekivali da su sačuvani svi dokumenti do kojih smo željeli doći. Pronašli smo međutim dovoljno povijesnih izvora da se može konačno zaključiti na temelju neospornih dokaza da je A. B. Šimić umro od hemoragične tuberkulozne upale porebrice. U svojim posljednjim danima stvarao je pjesme i donosio svjesne odluke.

L I T E R A T U R A

1. Pandžić V. Kronološki pregled života i književnoga rada Antuna Branka Šimića. U: Šimić AB. Pjesme. Sarajevo: Matica hrvatska i FMC Svjetlo riječi, 2009, 239-45.
2. Pandžić Jakšić V. Antun Branko Šimić o bolesti i u bolesti. U: Pandžić V, ur. Zbornik radova s Međunarodnoga znanstvenog skupa o hrvatskom književniku Antunu Branku Šimiću. Drinovci: Matica hrvatska Grude, 2008, 451-72.
3. Šimić AB. Donadini. U: Šimić AB. Sabrana djela II. Zagreb: Znanje, 1960, 335-40.
4. Šimić AB. Pisma. U: Šimić AB. Djela, 2. Zagreb: August Cesarec, 1988, 515-79.
5. Šimić S. Zapis o životu. U: Šimić AB. Sabrana djela I. Zagreb: Znanje, 1960, 413.
6. Belicza B. Lujo Ljudevit pl. Thaller (1891-1949). Utemeljitelj i promotor povijesti medicine kao akademske discipline u Hrvatskoj. *Medicus* 1998; 2: 277-85.
7. Porto A. Social representations of tuberculosis: stigma and prejudice. *Rev. Saude Publica* 2007; 41 (Supl 1): 43-9.
8. Dobrinić L. Zagrebački Kaptol i Gornji grad – nekad i danas. Zagreb: Školska knjiga, 1988.
9. Sontag S. *Illness as Metaphor*. New York: Farrar, Straus & Giroux, 1978.
10. Čepulić V. Tuberkuloza. Zagreb, 1934.
11. Alfirević F. Antun Branko Šimić. *Jugoslavenska njiva* 1925; 10: 229.
12. Lunaček V. Antun Branko Šimić (In memoriam). *Obzor* 1925 May 4; 24.
13. Cesarić D. O A. B. Šimiću. *Književna republika*, Zagreb 1925; 7: 310.
14. Humo H. A. B. Šimić. *Reč* 1925; 323: 2.
15. Nevistić I. Antun Branko Šimić. *Vijenac* 1925; 11: 321-6.
16. K-ć J. Smrt pjesnika A. B. Šimića. *Slobodna tribina* 1925; 607: 4.
17. Krklec G. Antun Branko Šimić. *Srpski književni glasnik* 1925; 2: 119.
18. Tetan. Antun Branko Šimić. *Reflektor* 1925; 1-2: 43-5.
19. Jakovljević I. Antun Branko Šimić. *Hrvatska prosvjeta* 1925; 6: 149-52.
20. Pandžić V. Borba za rukopise Antuna Branka Šimića. U: Pandžić V, ur. Zbornik radova s Međunarodnoga znanstvenog skupa o hrvatskom književniku Antunu Branku Šimiću. Drinovci: Matica hrvatska Grude, 2008, 83-106.
21. Jelčić D. ABŠ, Curriculum vitae. U: Antun Branko Šimić. Djela, 2. Zagreb: August Cesarec, 1988, 678-719.
22. Šešelj S. Antun Branko Šimić – I smrt će biti sasvim nešto ljudsko. U: Zbornik radova i pjesama, Kijevo: 2005, 207-32.
23. Ante Marić. Ante Branko Šimić u maticama i Pismohrani rodne župe Drinovci. *Motrišta* 2000; 18: 185-90.
24. K(erubin) Š. Antun Branko Šimić: Izabrane pjesme. *Hrvatska smotra* 1933; 8-9: 269.

25. Pieniżek-Marković K. Krajolici, putovi, mjesta, vrijeme – neki vidovi Šimićeve prostorne imaginacije u Preobraženjima. U: Pandžić V, ur. Zbornik radova s Međunarodnoga znanstvenog skupa o hrvatskom književniku Antunu Branku Šimiću. Drinovci: Matica hrvatska Grude, 2008, 431-50.

26. Lukács I. Siromašni pjesnici o siromasima (Attila József i A. B. Šimić). U: Pandžić V, ur. Zbornik radova s Međunarodnoga znanstvenog skupa o hrvatskom književniku Antunu Branku Šimiću. Drinovci: Matica hrvatska Grude, 2008, 301-24.

27. Tadijanović D. O književnoj ostavštini Antuna Branka Šimića. Život 1972; 5-6: 523-6.

28. Šimić J. Tko je vlasnik književne ostavštine Antuna Branka Šimića (Odgovor na članak Dragutina Tadijanovića). Život 1972; 9: 326-30.

29. Šimić AB. Sabrana djela, I-III, Zagreb: Znanje, 1960.

30. Dürriegl MA, Fatović-Ferenčić S. I am living in my own corpse" - the experience of tuberculosis in poems by A B Šimić. Medical Humanities 2006; 32: 4-6.

31. Šimić S. Pogovor o djelu A. B. Šimića. U: Šimić AB. Sabrana djela I, Zagreb: Znanje, 1960, 291-412.

S U M M A R Y

"RETURNING TO THE SUN" OF ANTUN BRANKO ŠIMIĆ

V. PANDŽIĆ JAKŠIĆ and D. PANDŽIĆ KULIŠ¹

Department of Internal Medicine, Dubrava University Hospital and ¹Pliva Hrvatska, Zagreb, Croatia

Antun Branko Šimić, one of the greatest Croatian poets, died very young, at the age of 27, from tuberculosis. The history of his disease has not been reconstructed for eight decades although that could also open a more accurate view on his literary work. By uncovering the original documents, his disease and death could be positioned in historical, social and cultural context. It was shown that those who emphasized the crucial impact of disease on his entire literary work were wrong. No doubt that A. B. Šimić has written under the influence of his disease but that can refer only to the small number of poems and essays. First of all he wrote in line with world poetry of his time – expressionism, which was significantly inspired by patients' and social sufferings.

Key words: Antun Branko Šimić, literature, poetry, biography, history of disease, tuberculosis, cause of death

Prof. dr. Nastja Kučišec-Tepes
Acta Medica Croatica, AMZH
Zagreb, Praška ul. 2/III.

Poštovana kolegice!

Već dosta dugo sam namjeravao da Vam napišem ovo pismo, ali sam to morao odgoditi zbog toga što sam u dva navrata ležao u Internoj klinici Rebro zbog ozbiljnih zdravstvenih problema. No, sada kada se bolje osjećam odlučio sam da Vam napišem pismo kao urednici "Acta Medica Croatica". Odkako ste Vi postali glavna urednica časopis je postao znatno bolji, kvalitetniji i zanimljiviji. Izbor tema i osobito tematskih cjelina je vrlo dobar, radovi raznovrsniji, dobro recenzirani i izabrani iz raznih medicinskih područja. Osobito mi je drago što objavljujete kvalitetne radove autora izvan Hrvatske i na taj način podržavate veze sa državama nastalim nakon raspada bivše države. Time nikako ne želim reći da i ranije časopis nije bio dobar, ali je sada znatno bolji. Jasno je da jer to Vaša zasluga i čitavog uredničkog odbora i ja Vam na tome iskreno čestitam. Iako sam već dugo u mirovini i dalje sam pretplaćen na još neke naše i inozemne časopise (NEJM), a pratim i preko interneta što se u medicinskom svijetu događa. Drago mi je da je i u Hrvatskoj medicina napredovala, posebno na području transplantacije organa. No, taj veliki tehnološki napredak ima i svoju drugu, manje ismpatičnu stranu, a to je sve zapušteniji odnos liječnika i pacijenta, koji je također vrlo bitan za uspješno liječenje brojnih bolesnika. Ne samo da predugo čekaju na dijagnostičke pretrage i terapijske zahvate, nego liječnici imaju sve manje vremena da razgovaraju sa svojim bolesnicima. Odnos liječnika i pacijenta je vrlo suptilan proces o kome treba misliti i koga treba njegovati. Za uspješno liječenje bolesti i bolesnika najvažnije je stručno znanje i iskustvo, ali i lijepa riječ, osmjech i podrška koji bolesnici trebaju i očekuju od svojih liječnika. O tome sam kao profesor i dekan Medicinskog fakulteta često govorio studentima medicine i mladim liječnicima, koje sam sretao i kojima sam predavao i s njima surađivao. Pacijenta treba pažljivo slušati kod uzimanja anamneze, jer on često iznosi važne detalje o svojim tegobama koje će dobar liječnik znati protumačiti, što može biti od velike koristi za postavljanje točne dijagnoze. Možda bi Vaš časopis mogao i trebao ponovon potaknuti ovu problematiku i sačiniti jednu tematsku cjelinu za koju, vjerujem, da bi bilo širokog interesa. No, to je samo jedna sugestija koju ćete Vi ocijeniti i odlučiti hoćete li je prihvatiti.

Uz srdačne kolegijalne pozdrave

Prof. dr. Nijaz Hadžić

Zagreb, 23. lipnja 2011.

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE
raspisuje

NATJEČAJ za dodjelu nagrada

Nagrada "Ante Šercer"

autoru iz Hrvatske za najbolji znanstveni rad objavljen u 2011. godini

Nagrada "Borislav Nakić"

autoru iz Hrvatske mlađem od 35 godina za najbolji znanstveni rad objavljen u 2011. godini

Kandidate mogu predlagati:

1. Kolegiji AMZH
2. Glavni odbor AMZH
3. Znanstveno-nastavna vijeća zdravstvenih fakulteta
4. Hrvatski liječnički zbor i njegova strukovna društva

Prijedlozi trebaju sadržavati:

- životopis kandidata
- publikaciju koja se predlaže za nagradu
- temeljito obrazloženje i prijedlog za jednu od navedenih nagrada

Prijedloge s kompletnom dokumentacijom **u tri primjerka** šaljite na adresu:

**Akademija Medicinskih Znanosti Hrvatske
– Odboru za nagrade i priznanja AMZH
Praška 2/III, 10 000 Zagreb**

Natječajni rok traje od 17. svibnja do 31. kolovoza 2012.

O rezultatima natječaja kandidati će biti obaviješteni u roku od 60 dana nakon isteka natječajnog roka.

Sve obavijesti možete dobiti u Tajništvu AMZH,
tel. 01/ 4640 586 ili 4828 662, fax 01/ 4828 038,
e-mail; amzh@zg.t-com.hr ili office@amzh.hr
www.amzh.hr

PREDMETNO I AUTORSKO KAZALO ZA VOLUMEN 65/2011

PREDMETNO KAZALO

Akutni sindrom tijesnog fascijalnog odjeljka donjih ekstremiteta kao komplikacija dugotrajnih kirurških zahvata u Lloyd Davies položaju 435

Alergijske bolesti – epidemiologija 147

Alergijske bolesti i pušenje 141

Alergijske bolesti- liječenje 189

Alergijske bolesti – patofiziološki mehanizmi u nastanku i liječenju ???

Alergijske bolesti profesionalne – dijagnostički kriteriji 203

Alergijske bolesti – signalni put visokoafinitetnog IgE-receptora u liječenju 425

Alergijske bolesti – uloga imunoterapije u prevenciji 195

Alergologija i dermatovenerologija – hitna stanja, dijagnostički i terapijski postupci 111

Alergologija i klinička imunologija u Hrvatskoj – kronološki osvrt na razvoj 87

Alograft bubrežni – evolucija arteriovenske fistule renalne arterije i vene nakon perkutane nefrostomije u bolesnika s transplantiranim bubregom 371

Amiloidoza sekundarna (AA) bubrega i koštane srži u bolesnice s reumatoidnim artritisom 217-I

Amiloidoza sekundarna (AA) u bolesnika s Crohnovom bolešću 271

Anderson-Fabryeva bolest i transplantacija bubrega 377

Anemija kronične bubrežne bolesti – liječenje željezom u bolesnika na kroničnom programu hemodijalize 45-III

Anemija kronične bubrežne bolesti – liječenje u bolesnika na programu kronične dijalize u OB Bjelovar u razdoblju od 2007. do 2010. godine 49-III

Angioedem bez urtikarije – trend povećane incidencije, kliničke osobitosti 119

Angiotenzin konvertaza – utjecaj genskog polimorfizma na vrijednosti krvnog tlaka u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti 14-III

Artritis reumatoidni – sekundarna amiloidoza (AA) bubrega i koštane srži u bolesnice reumatoidnim artritisom 217-I

Artroza i hipertenzija – prednosti paracetamola u liječenju 55

Aspergiloza diseminirana u bolesnice s transplantiranim bubregom i gušteračom 203-I

Astma – fenotipovi i poremećaj homeostaze imunološkog sustava 129

Astma u djece 169

Atopijski *patch* test – kada je koristan? 97

Biljeg CD45 – dijagnostičko i prognostičko značenje izražaja u hematološkim zloćudnim bolestima s posebnim osvrtom na akutne leukemije 45-I

Biljeg CD34 – povezanost izražaja s morfološkim značajkama blasta u akutnoj promijeloblastnoj leukemiji i kliničkim značajkama oboljelih: iskustvo jednog centra 67-I

Bolest bubrega kronična – kako spriječiti, usporiti i liječiti: povijest i pogled u budućnost 1-III

Bronhitis akutni odljevni – prikaz bolesnika 127-I

I – suplement I “55 godina kliničke citologije u Kliničkoj bolnici Merkur”

II – suplement II “Kronične rane – lokalno liječenje izazov za kliničare”

III – suplement III “Kronična bolest bubrega”

Cervikovaginalni razmazi – nezadovoljavajući uzorci i njihova učestalost 115-I
 Ciklosporin – ishod transplantacije bubrega nakon prevođenja s takrolimusa na ciklosporin 311
 Citologija – 50 godina Laboratorija za ginekološku citologiju i kliničku genetiku 15-I
 Citologija – 55 godina u KB Merkur Zagreb – 55 razloga za obljeticu 11-I
 Citologija – pogled kroz naočale kliničara 5-I
 Citologija klinička – osvrt na povijest KB Merkur i razvoj kliničke citologije u KB Merkur 3-I
 Citologija klinička – sjećanja na razvoj u KB Merkur 89-I
 Citologija – zašto je citologija struka, a ne metoda? Deset pravila za uspješnost citološke struke 17-I
 Citometrija protočna i akutno odbacivanje bubrega dokazano patohistološkim nalazom 75-I
 Citotehnolozi – edukacija – jesmo li zadovoljni s onim što smo imali, što imamo, a što bismo željeli? 101-I
 Crohnova bolest- sekundarna (AA) amiloidoza u bolesnika 271
 CT peritoneografija – uloga u dijagnostici propuštanja dijalizata u pacijenta s peritonejskom dijalizom 95-III

Debriđement 63-II

Dijaliza kronična – liječenje anemije kronične bubrežne bolesti u bolesnika na programu u OB Bjelovar u razdoblju od 2007. do 2010. godine 49-III
 Dijaliza peritonejska u KB Sveti Duh – 30-godišnje iskustvo liječenja 41-III
 Dijaliza peritonejska – uloga CT peritoneografije u dijagnostici propuštanja dijalizata u pacijenta s peritonejskom dijalizom 95-III
 Dijaliza - utjecaj tipa dijalize na pojavnost ranih infekcija nakon transplantacije bubrega 58-III
 Dijalizi kateteri trajni – postavljanje u KB Merkur 54-III
 Dokumentacija sestrinska – značenje i važnost 53-II

Eritroblasti u perifernoj krvi odraslog bolesnika kao nepovoljan prognostički predznak – prikaz bolesnika 183-I

Eritrociti u urinu – podrijetlo određivano svjetlosnim mikroskopom kod bolesnika s karcinomom mokraćnog mjehura 121-I
 Eritrocitoza nakon transplantacije bubrega 331

Fenotipizacija stanica – punktati limfnog čvora kao analitički uzorak 81-I

Fistula arteriovenska renalne arterije i vene bubrežnog alografta – evolucija nakon perkutane nefrostomije u bolesnika s transplantiranim bubregom 371
 Fotoalergijske reakcije na lijekove 107

Glazba – upotreba u palijativnoj skrbi 415

Hashimotov tireoiditis, bolest koja još uvijek intrigira – 100 godina 453

HDL2 kolesterol sniženi – povezan je s mikroalbuminurijom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 243
 Hemangioendoteliom jetre multifokalni epitelioidni liječen ortotopnom transplantacijom jetre – prikaz bolesnika 155-I
 Hematologija laboratorijska – standardizacija sudjelovanjem programima vanjske procjene kvalitete 53-I
 Hemodijaliza – evaluacija vaskularnih kalcifikata pacijenata neinvazivnim dijagnostičkim metodama 24-III
 Hemodijaliza – liječenje anemije kronične bubrežne bolesti željezom u bolesnika na kroničnom programu 45-III
 Hemodijaliza kronična intermitentna – vrijednosti NT-proBNP i visoko osjetljivog cTnI kod bolesnika na programu 36-III
 Hemodijaliza kronična – kalcifikacije srčanih zalistaka kod pacijenata 11-III
 Hemodijaliza kronična – rizik za sindrom apneje u spavanju i prekomjerna dnevna pospanost u bolesnika 30-III
 Hemodijaliza – novi protokol vakcinacije pacijenata protiv hepatitisa B – iskustvo jednog centra 405
 Hemoglobinopatija – sindrom hiperhemolize u bolesnice bez hemoglobinopatije 223-I
 Hemolitička bolest fetusa i novorođenčeta – važnost antenatalne imunoprofilakse u prevenciji 49
 Hemostaza – poremećaj u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem i nakon transplantacije bubrega 337
 Hepatitis B – novi protokol vakcinacije pacijenata na hemodijalizi – iskustvo jednog centra 405

Hepatitis virusni kronični – ishod transplantacije bubrega u bolesnika 315
 Hidrofiber tehnologija u suportivnim oblogama s ionskim srebrom i bez njega – mehanizmi djelovanja 117-II
 Hiperhemoliza – sindrom hiperhemolize u bolesnice bez hemoglobinopatije 223-I
 Hipertenzija arterijska – uloga u nastanku kroničnog zatajenja bubrega 78-III
 Hipertonija i artroza – prednosti paracetamola u liječenju 55
 HLA-senzibilizirane bolesnice – priprema za transplantaciju srca: prvi slučaj u RH 301
 Hospitalizacija djece s traumatskim ozljedama mozga na području Brodsko-posavske županije 445

IgE-receptor visokoafinitetni – signalni put u liječenju alergijskih bolesti 425
 Ileus izazvan metastazom kožnog malignog melanoma: prikaz bolesnika 279
 Ileus visoki uzrokovan uglavljenim žučnim kamenom u silaznom dvanaesniku kao posljedica kolecistoduodenalne fistule – Bouveretov sindrom 63
 Imobilizacija rasteretna 95-II
 Imunološki sustav – porenećaj homeostaze i fenotipovi astme 129
 Imunoprofilaksa antenatalna – važnost u prevenciji hemolitičke bolesti fetusa i novorođenčeta 49
 Imunosupresivi novi u transplantaciji bubrega 361
 Imunoterapija – uloga u prevenciji alergijskih bolesti 195
 Izljev pleuralni kao prva manifestacija multiplog mijeloma 207-I

Karcinom dojke – maligni miješani mezodermalni tumor jajnika (MMMT) – drugi primarni tumor u bolesnice s karcinomom dojke 229-I

Karcinom endometralni svijetlih stanica u atrofičnom endometralnom polipu – prikaz bolesnice 143-I
 Karcinom hepatocelularni – presađba uzduž bioptičkog kanala igle nakon transplantacije jetre 189-I
 Karcinom hepatocelularni primarno dijagnostificiran citološkom punkcijom metastatskog procesa u zdjeličnoj kosti 149-I
 Karcinom jajovoda – preoperativna citološka dijagnoza – prikaz bolesnika 161-I
 Karcinom mokraćnog mjehura – podrijetlo eritrocita u urinu određivano svjetlosnim mikroskopom 121-I
 Karcinom štitnjače u Dalmaciji: neke epidemiološke osobitosti 219
 Kardiolozi- kako potaknuti nefrologe da više misle kardiološki, a nefrologe da više razmišljaju kardiološki? 85-III
 Klinička bolnica Merkur Zagreb – 55 godina citologije – 55 razloga za obljetnicu 11-I
 Klinička bolnica Merkur – osvrt na povijest i razvoj kliničke citologije 3-I
 Klinička bolnica Merkur – post-transplantacijska limfoproliferativna bolest u bolesnika s transplantacijom jetre 37-I
 Klinička bolnica Merkur – sjećanja na razvoj kliničke citologije 89-I
 Kolorni poremećaji vida kongenitalni – komparativna studija neselektirane muške populacije kontinentalne i mediteranske Hrvatske 19
 Kronična opstruktivna plućna bolest – ispitivanje komorbiditeta 25
 Kronične bolesti jetre u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega 349

Laboratorij klinički – značenje akreditacije u transplantacijskoj medicini 23-I

Laboratorij za ginekološku citologiju i kliničku genetiku – 50 godina 15-I
 Lepra – danas zaboravljena u Hrvatskoj? 251
 Limfocele i transplantacija bubrega 305
 Leukemija akutna limfoblastna u djece Tuzlanske županije – epidemiološke značajke 263
 Leukemija akutna promijelocitna – povezanost izražaja biljega CD34 s morfološkim značajkama blasta i kliničkim značajkama oboljelih: iskustvo jednog centra 67-I
 Leukemija kronična limfocitna – akutno zatajenje burega kao prva manifestacija 179-I
 Leukemija kronična limfocitna dugogodišnja – multipli mijelom u bolesnika 173-I
 Leukemije akutne – dijagnostičko i prognostičko značenje biljega CD45 45-I
 Limfom pleomorfni plaštene zone s multiplim krosomosomskim abnormalnostima – dugogodišnji indolentni tijek 197-I

Limfoproliferativna bolest post-transplantacijska u bolesnika s transplantacijom jetre 37-I
 Ljestvica ocjena semikvantitativna – histološka procjena cijeljenja zglobne hrskavice 227

Marker nealkoholne bolesti jetre – povezanost s parametrima bubrežne funkcije u tipi 1 šećerne bolesti 6-III
 Masaža srca izravna reanimacija u povijesti kirurgije i anestezije bjelovarske bolnice 285
 Melanom kožni maligni – ileus izazvan metastazom – prikaz bolesnika 279
 Melanom žilnice u splitskom području u Hrvatskoj – kliničko-epidemiološka analiza 257
 Mezoteliom pleure – prikaz bolesnika 213-I
 Mijelom multipli – ekstramedularna infiltracija kolona – prikaz bolesnika i pregled literature 167-I
 Multipli mijelom- bilateralni pleuralni izljev kao prva manifestacija 207-I
 Multipli mijelom u bolesnika s dugogodišnjom kroničnom limfocitnom leukemijom – prikaz bolesnika i pregled literature 173-I
 Mijeloproliferativna neoplazma neklasificirana – morfološke, citogenetske i kliničke karakteristike 31-I
 Molekularna dijagnostika – značenje sudjelovanja u programima vanjske procjene kvalitete – vlastita iskustva 105-I
 Moždani udar u osoba s kroničnom bolesti bubrega – čimbenici rizika 67-III

Nefrolozi – kako ih potaknuti da više misle kardiološki, a kardiologe da više razmišljaju nefrološki? 85-III
 Nefrostomija perkutana u bolesnika s transplantiranim bubregom – evolucija arteriovenske fistule renalne arterije o vene bubrežnog alografta nakon nefrostomije 371
 Non-polio enterovirusne infekcije u hrvatskoj tijekom desetogodišnjeg razdoblja (2000.-2009-): virološke i epidemiološke značajke 237
 NPWT – terapija negativnim tlakom 81-II
 NT-proBNP i visoko osjetljivi cTni – vrijednost kod bolesnika na programu liječenja kroničnom intermitentnom hemodijalizom 36-III

Obloga pjenasta Biatain – prvi izbor u zbrinjavanju kroničnih rana 101-II
 Obloge potporne – pregled 69-II
 Obloge suportivne s ionskim srebrom i bez njega – mehanizmi djelovanja hidrofiber tehnologije 117-II
 Oksigenoterapija hiperbarična – uloga u liječenju kroničnih rana 33-II

P16INK4A stanični protein – ekspresija kod premalignih promjena vrata maternice 53-I
 Palijativna skrb – upotreba glazbe 415
 Paracetamol – prednosti u liječenju osoba s hipertenzijom i artrozom 55
Patch test atopijski – kada je koristan? 97
 Patofiziologija cijeljenja rane 5-II
 Patografija – “Vraćanje suncu” Antuna Branka Šimića 459
 Perkutana koronarna intervencija kod bolesnika s trombocitopenijom – antiagregacijska terapija 139-I
 PICO™ (Smith & Nephew) – evolucija u naprednoj terapiji rana 113-II 467
 Pisma Urednici 67, 291, 381, 383, 467
 Položaj Lloyd Davies – akutni sindrom tijesnog fascijalnog odjeljka donjih ekstremiteta kao komplikacija dugotrajnih kirurških zahvata 435
 Povijest kirurgije i anestezije bjelovarske bolnice – reanimacija izravnom masažom srca 285
 Preosjetljivost na hranu u dječjoj dobi 155
 Primatelj bubrega potencijalni – zloćudna bolest kao dijagnostički i terapijski izazov 365
 Pristup bolesniku – psihološki aspekti 57-II
 Profesionalne alergijske bolesti – dijagnostički kriteriji 203
 Pušenje i alergijske bolesti 141

Rana – evolucija u naprednoj terapiji – PICO™ (Smith & Nephew) 113-II

Rana – patofiziologija cijeljenja 5-II

Rana – program za automatsku analizu tkiva WoundManager 47-II

Rana – zbrinjavanje – terapija negativnim tlakom. Jedna jedinica. Jedna terapija. Jedno ime: Vivano 107-II

Rana kronična – podjela i algoritam diferencijalno-dijagnostičkih postupaka 5-II

Rana kronična – prevencija nastanka 21-II

Rana kronična – smjernice u liječenju 25-II

Rana kronična – uloga hiperbarične oksigenoterapije u liječenju 33-II

Rana kronična zbrinjavanje – prvi izbor pjenasta obloga Biatain 101-II

Rana kronična – značajke infekcije 87-II

Reakcije na ubode i ugrize insekata 137

Reanimacija izravnom masažom srca u povijesti kirurgije i anestezije bjelovarske bolnice 285

Rinitis alergijski u djece – osobitosti 163

Rinitis u odraslih 181

Salmoneloze – epidemiološke karakteristike u Novom Zagrebu od 1990. do 2009. godine 41

Sarkom medijastinuma izolirani mijeloidni 133-I

Simpozij 22. međunarodni komparativne patologije “Ljudevit Jurak” – vijest 293

Sindrom akutni tijesnog mišićnog odjeljka u bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja 31

Sindrom akutnog tjelesnog mišićnog odjeljka donjih ekstremiteta kao komplikacija dugotrajnih kirurških zahvata u Lloyd Davies položaju 435

Sindrom apneje u spavanju – rizik i prekomjerna dnevna pospanost u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi 30-III

Sindrom Bouveretov – visoki ileus uzrokovan uglavljenim žučnim kamenom u silaznom dvanaesniku kao posljedica kolecistoduodenalne fistule 63

Šećerna bolest tipa 1 – povezanost markera nealkoholne bolesti jetre s parametrijma

Šećerna bolest tipa 1 – sniženi HDL2 kolesterol je povezan s mikroalbuminurijom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 243

Šećerna bolest tipa 2 – utjecaj genskog polimorfizma za angiotenzin konvertazu na vrijednosti krvnog tlaka bolesnika 14-III

Šimić Antun Branko – patografija 459

Štitnjača – karcinom štitnjače u Dalmaciji 219

Takrolimus – ishod transplantacije bubrega nakon prevođenja na ciklosporin 311

Terapija kompresijska 75-II

Tijesni fascijalni odjeljak – akutni sindrom donjih ekstremiteta kao komplikacija dugotrajnih kirurških zahvata u Lloyd Davies položaju 435

Tireoiditis Hashimotov – 100 godina bolesti koja još uvijek intrigira 453

Tlak negativni – terapija NPWT 81-II

Tlak negativni – terapija. Jedna jedinica. Jedna terapija. Jedno ime: Vivano 107-II

Transplantacija bubrega – eritrocitoza nakon transplantacije 331

Transplantacija bubrega i Anderson-Fabryeva bolest 377

Transplantacija bubrega i limfocele 305

Transplantacija bubrega – ishod nakon prevođenja s takrolimusa na ciklosporin 311

Transplantacija bubrega – ishod u bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom 315

Transplantacija bubrega – kirurški postupak i urološke komplikacije nakon 922

transplantacije: naše iskustvo 20-iii

Transplantacija bubrega – novi imunosupresivi 361

Transplantacija bubrega – poremećaj hemostaze u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem i transplantacijom bubrega 337

- Transplantacija bubrega – povezanost virusnih bolesti i tumora nakon transplantacije 355
- Transplantacija bubrega – povijest u Bolnici na Sušaku 323
- Transplantacija bubrega – utjecaj tipa dijalize na pojavnost ranih infekcija 58-III
- Transplantacija i doniranje organa – stavovi u maturanata osječke matematičke gimnazije 63-III
- Transplantacija jetre ortotopna – multifokalni epiteloidni hemangioendoteliom liječen transplantacijom – prikaz bolesnika 155-I
- Transplantacija jetre – post-transplantacijska limfoproliferativna bolest u bolesnika s transplantacijom – iskustvo KB Merkur 37-I
- Transplantacija jetre – presadba hepatocelularnog karcinoma uzduž bioptičkog kanala igle nakon transplantacije 189-I
- Transplantacija srca – priprema visoko HLA-senzibilizirane bolesnice. prvi slučaj u SH 301
- Transplantacijska medicina – značenje akreditacije kliničkih laboratorija 23-I
- Traumatska ozljeda mozga djece – hospitalizacija na području Brodsko-posavske županije 445
- Trombocitopenija – antiagregacijska terapija nakon perkutane koronarne intervencije – prikaz bolesnika 139-I
- Tuberkuloza - “Vraćanje suncu” Antuna Branka Šimića 459
- Tuberkuloza – epidemiološki aspekti stare bolesti u djece 21. stoljeća 3
- Tuberkuloza – značenje laboratorijskih podataka u nadzoru u Međimurskoj županiji 11
- Tumor jajnika maligni miješani mezodermalni (MMMT) – drugi primarni tumor u bolesnice s invazivnim karcinomom dojke 229-I

Vivano – zbrinjavanje rana – terapija negativnim tlakom. Jedna jedinica. Jedna terapija. Jedno ime 107-II

Vrijed venski – uloga neutralnih pripravaka u njezi okolne kože 41-II

Zatajenje bubrega akutno kao prva manifestacija kronične limfocitne leukemije 179-I

Zatajenje bubrega kronično – uloga arterijske hipertenzije u nastanku 78-III

Zglobna hrskavica – histološka procjena cijeljenja upotrebom semikvantitativne ocjenske ljestvice 227

Zloćudna bolest u potencijalnog primatelja bubrega – dijagnostički i terapijski izazov 365

Vakcinacija pacijenata na hemodijalizi protiv hepatitisa B – iskustvo jednog centra 405

Web portal o problemu bubrežnih oboljenja – prijedlog projekta 90-III

WoundManager – program za automatsku analizu tkiva rane 47-II

KAZALO IMENA

Aćamović B. 167-I

Ahel J. 305

Ajanović S. 24-III, 405

Aleraj B. 147, 237

Alpeza-Dunato Z. 19

Andrić D. 33-II

Anić V. 81-I, 101-I, 121-I

Antonić D. 47-II

Avdić E. 405

Avdičević M. 14-III

Bačak-Kocman I. 311, 337

Bakija-Konsuo A. 251

Ban B. 41

Barbić J. 14-III

Baretić M. 453

Bartolek D. 127-I

Bašić-Jukić N. 301, 311, 315, 331, 355, 361, 365, 371, 377, 45-III, 49-III, 67-III, 78-III, 85-III

Bašić-Kes V. 67-III

Batišta I. 391, 425

Bečiragić A. 24-III

Bitunjac M. 445

Blašković D. 189-I

Bojić L. 19, 257

Borovečki A. 31-I

Bradić T. 37-I, 183-I

Brajković I. 36-III

Brajković-Bralić M. 36-III

Brunetta-Gavranić B. 301, 78-III

Bubić-Filipi Lj. 311, 315, 355

Bučan K. 257

Budi S. 25-II

Budimir J. 37-I

Bukvić Mokos Z. 107

Bulimbašić S. 271, 217-I

Bulum T. 243, 271, , 217-I, 6-III

Cavrić G. 271, 127-I, 183-I, 213-I, 223-I

Cerovečki I. 227

Crvenković D. 63

Čeljuska Tošev E. 189

Čolić-Cvrlje V. 37-I, 155-I, 189-I

Čolović Z. 219

Čorić A. 24-III, 405

Črepinko I. 89-I

Čvorišćec B. 75

Čorić M. 377

Čorović-Arneri E. 167-I

Didolić I. 219

Dodig J. 41

Dominis M. 31-I

Dragičević M. 213-I

Duić Ž. 53-I

Duplančić D. 19

Duvančić T. 195

Duvnjak L. 243, 271, 6-III

Džapo M. 45-III, 49-III

Džebro S. 127-I

Đogaš Z. 30-III

Đorđijevski E. 15-I

Đurović D. 271

Fajdić J. 279

Fenzl V. 161-I

Fiala D. 45-I, 203-I

Filipeć-Kanižaj T. 37-I, 127-I, 149-I, 155-I, 167-I

Filipović M. 113-II

Flegar-Meštrić Z. 23-I, 59-I, 75-I, 105-I,

Franjić F. 117-II

Fučkar Ž. 305, 323, 95-III

Gagro A. 169

Gajić A. 63/II

Galešić Ljubanović D. 179-I

Gašparov S. 133-I, 167-I, 197-I, 229-I

Gavranović Lj. 115-I

Glavaš-Obrovac Lj. 14-III

Glavaški M. 25

Goluža E. 337

Gotovac N. 271

Gracin S. 203-I

Gredelj-Šimec Nj. 45-I, 67-I, 133-I

Gregurić S. 87, 111

Grizelj Stojšić E. 31, 435

Grković Topalović M. 337

Grudić R. 113-II

Gverić T. 81-II

Gugić D. 271

Gulin M. 315

Habek D. 285

Hadžić N. 467

Hadžiselimović A. 263

Helać-Cvijetić D. 405

Hrستیć I. 349

Hudetz D. 227

Hudolin T. 337, 377

Huljev D. 5-II, 47-II, 63-II, 81-II, 113-II

Hundrić-Hašpl Ž. 223-I

Ivanac Janković R. 45-III, 49-III

Ivančan V. 301

Ivanišević M. 257

Ivanišević P. 247

Ivković A. 227

Jadrijević S. 155-I, 189-I

Jakić M. 365

Jakšić B. 5-I, 45-I, 67-I, 133-I, 197-I

Janković N. 41-III

I – suplement I “55 godina kliničke citologije u Kliničkoj bolnici Merkur”

II – suplement II “Kronične rane – lokalno liječenje izazov za kliničare”

III – suplement III “Kronična bolest bubrega”

- Janžeković M. 119
 Jelić-Puškaric B. 45-I, 65-I, 121-I, 127-I, 133-I, 173-I, 183-I, 197-I
 Jerkić H. 139-I, 213-I
 Jerončić I. 219
 Ježek D. 227
 Jordan O'Brien J. 69-II
 Jurakić Tončić R. 97
 Jurčev-Savučević A. 3
 Jurenec F. 58-III
 Jurenec S. 223-I
 Juretić D. 105-I
 Jurić I. 67-III
 Jurić K. 127-I
 Jurina H. 41-III
 Jušić A. 67
- K**
 Kaić B. 237
 Kalogjera L. 181
 Karaman K. 19
 Kardum Paro M. M. 31-I, 67-I, 75-I, 81-I, 105-I
 Kardum-Skelin I. 11-I, 17-I, 37-I, 45-I, 67-I, 81-I, 101-I, 121-I, 127-I, 133-I, 149-I, 155-I, 183-I, 189-I, 197-I, 203-I, 207-I, 219-I, 217-I, 223-I
 Kaštelan Ž. 311, 371, 377
 Katalenić Simon S. 53-I, 143-I, 229-I
 Katalinić-Janković V. 3, 11
 Katičić M. 37-I
 Kes P. 301, 311, 315, 331, 355, 361, 377, 1-III, 67-III, 78-III, 85-III
 Klarić D. 11-III
 Klarić V. 11-III
 Klišmanić Z. 3
 Klobučar H. 95-II
 Klobučar Ž. 21-II
 Knežević G. 121-I
 Knobloch M. 36-III
 Knotek M. 54-III, 58-III, 75-I, 203-I
 Kocman B. 37-I, 149-I,
 Kolaček S. 155
 Kolić M. 15-II
 Konosić S. 337
 Kontić M. 219
 Koščak Z. 107-II
 Kovačević-Vojtušek I. 58-III, 203-I
 Kozmar D. 139-I, 213-I
- Krajina-Andričević M. 14-III
 Kranjčević S. 139-I, 213-I
 Kreszinger M. 227
 Kristić I. 11-III
 Krištić A. 30-III
 Krivak Bolanča I. 11-I, 15-I, 53-I, 81-I, 115-I, 143-I, 161-I, 229-I
 Križaj B. 121-I
 Krnjeta D. 30-III
 Krpina K. 305. 95-III
 Kučišec-Tepeš N. 3-II, 81-II
 Kukavica N. 24-III, ???
 Kukura V. 53-I, 161-I, 229-I
 Kukuruzović M. 49
 Kurtović I. 45-III, 49-III
 Kuzmanić M. 55
- L**
 Lasan Trčić R. 31-I, 197-I
 Lazić Mosler E. 183-I, 213-I
 Lešin M. 257
 Letilović T. 139-I, 213-I
 Lipozenčić J. 75, 97, 107, 111, 137, 189, 41-II
 Lojo M. 63
 Lovčić P. 45-III, 49-III
 Lovčić V. 331, 355, 45-III, 49-III
 Lugović-Mihić L. 195
- Lj**
 Ljubin-Sternak S. 237
 Ljubojević S. 87, 137
 Ljutić D. 78-III
- M**
 Maksimović B. 54-III
 Mandac Rogulj I. 179-I, 207-I
 Marasović Šušnjara I. 90-III
 Maričić A. 305, 20-III, 95-III
 Marinković D. 36-III
 Marinović B. 111
 Marinović Kulišić S. 41-II
 Markić D. 305, 323, 20-III, 95-III
 Martić K. 25-II
 Martinez N. 301
 Marušić Z. 293
 Mašnić F. 24-III, 405
 Mataija M. 41
 Matica B. 41
 Matijević R. 49
- Mesar I. 311, 377
 Mesarić J. 223-I
 Meštrović T. 213-I
 Mihaljević D. 365
 Mihić J. 445
 Mihovilović K. 54-III, 58-III
 Milanović R. 25-II
 Miletić D. 95-III
 Miličić D. 85-III
 Mišetić-Dolić Z. 37-I
 Mišić-Majerus Lj. 291
 Mlinarić-Galinović G. 237
 Mokus I. 371
 Moore Z. 5-II, 69-II
 Mosler D. 127-I, 183-I, 213-I
 Mršić V. 31, ???
 Mrzljak A. 37-I, 189-I
 Mulić R. 3, 219, 251
 Mustapić Ž. 331
 Mužinić I. 57-II
 Mužinić Sabol J. 57-II
- N**
 Narančić Skorić K. 139-I, 213-I
 Naumovski-Mihalić S. 37-I, 127-I, 149-I, 183-I
 Nazor A. 23-I, 59-I, 75-I, 183-I
 Neretljak I. 58-III
 Neseck-Adam V. 31, 435
 Novinščak T. 81-II, 113-II
- Nj**
 Njegovan-Zvonarević T. 415
- O**
 Obad Kovačević D. 133-I
 Oberhofer D. 81-II
 Obrovac M. 11
 Oguić R. 305, 20-III
 Oršanić-Brčić D. 36-III
 Orlić P. 20-III
 Orlić Karbić V. 63-III
 Ostojić A. 45-I, 67-I, 197-I
 Ostojić R. 349
 Ostojić Kolonić S. 37-I, 81-I, 167-I, 173-I, 207-I
 Ožvald I. 23-I
- P**
 Paleček I. 75
 Pandžić Jakšić V. 459

- Pandžić Kuliš D. 459
Pavličević I. 25, 55
Pavlović I. 95-III
Pažur M. 67-I, 121-I, 133-I, 179-I, 197-I
Payerl-Pal M. 11
Parić I. 25
Parigros P. 121-I
Pasini J. 371
Perić M. 337
Pećina M. 227
Perkov S. 23-I
Pevac B. 391, 425
Piljac A. 203-I
Planinc-Peraica A. 167-I, 173-I, 207-I
Planinšek-Ručigaj T. 75-II
Plaščak J. 133-I
Pleština-Borjan I. 19, 257
Počanić D. 139-I, 213-I, 217-I
Podgajski G. 143-I
Poje Jelenić B. 11
Poljak N. K. 219
Popović Z. 63-III
Popović-Grle S. 141
Premužić Meštrović I. 127-I, 139-I, 183-I, 213-I
Prkačin I. 243, 271, 127-I, 179-I, 183-I, 203-I, 217-I, 223-I
Prohić N. 24-III, 405
Puretić Z. 315
- R**ački S. 95-III
Radić-Krišto D. 67-I, 133-I, 167-I, 173-I, 207-I
Radulović Pevac M. 391, 425
Raguž Lučić N. 63-III
Rahelić D. 95-III
Rakek Novak S. 105-I
Rašić Ž. 31, 63, 435
Ratković-Gusić I. 301, 355
Resić H. 24-III, 405
Richter D. 163
Rogošić V. 19, 291
Rotim H. 445
Rudman F. 25-II
Rumboldt M. 55
Rumboldt Z. 55
Rumenjak V. 36-III
- S**abljar-Matovinović M. 75-I, 179-I, 203-I
Samardžić J. 445
Sever M. 63
Skorić B. 139-I
Slaviček J. 315
Slišurić F. 279
Smerdelj A. 19
Smiljanić A. 31, 435
Smiljanić R. 371
Sobočan M. 271
Sobočan N. 37-I
Sokolić I. 75-I
Sotošek S. 305, 20-III
Sović D. 41
Stanec Z. 25-II
Stanić R. 257
Starčević M. 49
Stastny T. 279
Stipić Marković A. 75, 119, 129, 391, 425
Stojić-Brezak J. 387
Sviben M. 237
- Š**ahović V. 405
Šantek V. 415
Šapina L. 445
Šentija K. 53-I, 143-I, 229-I
Šiftar Z. 23-I, 45-I, 59-I, 67-I, 75-I, 81-I, 105-I
Šimunović D. 415
Šitum M. 15-II
Škegro D. 155-I, 189-I, 203-I
Škrbina D. 415
Škrtić A. 31-I, 143-I, 229-I
Škurla B. 271, 127-I, 217-I
Šoprek S. 237
Španjol J. 305, 323, 20-III
Štefanić M. 14-III
Štrok N. 53-II
Šunjić Stakor M. 11-I
Šurina B. 23-I
Šušterčić D. 37-I, 121-I, 127-I, 133-I, 179-I, 183-I, 203-I
Švenčbir V. 81-I
- T**ahirović H. 263
Titlić M. 19
Tomić B. 147
Tomić S. 257
Topolovec Ž. 53-II
Trajbar M. 63
Triller C. 5-II, 81-II
Tunuković S. 117-II
Turčić P. 111, 203
- V**alencić M. 305, 323, 20-III, 95-III
Valetić J. 53-I, 143-I
Vanjaka Rogošić L. 19
Varlaj-Knobloch V. 36-III
Vasilj M. 381
Velnić D. 435
Vidas Ž. 3-I, 23-I, 75-I, 155-I, 58-III
Vilibić-Čavlek Z. 237
Vince A. 37-I
Vlajčić Z. 25-II
Vnuk D. 227
Vodopija R. 41
Vraneš J. 53-I
Vrbanić L. 41-III
Vrhovac R. 45-I, 67-I, 133-I, 197-I, 207-I
Vršić Krištofić V. 11
Vujić J. 45-III, 49-III
Vukasović A. 227
Vukušić D. 63
- Z**adravec M. 11
Zavalić M. 203
Zeljko H. 213-I
Zibar I. 14-III, 30-III, 63-III
Zoričić I. 63
Zovko G. 53-I, 143-I
- Ž**agar Petrović M. 41
Žic R. 25-II
Židovec-Lepej S. 37-I
Živčić-Čosić S. 305, 95-III
Žulec M. 101-II

RECENZENTI RADOVA TISKANIH U 2011. GODINI

Neda Aberle (2 x)	Ika Kardum-Skelin (21 x)	Sanja Popović Grle
Željko Baklaić	Vladimir Katić	Drago Prgomet
Srđan Banac (2 x)	Petar Kes (23 x)	Neira Puzina Ivić
Nina Barišić	Hrvoje Klobučar	
Nikolina Bašić Jukić (12 x)	Višnja Kogler-Majerić	Sabina Rabatić
Mladen Belicza (2 x)	Ivana Kolčić	Sanjin Rački (9 x)
Ante Beus (2 x)	Josip Konja	Iva Ratković-Gusić (6 x)
Ernest Bilić	Marko Koprčina	Željko Reiner
Nevenka Bohaček	Dragutin Košuta (2 x)	Darko Richter (2 x)
Ana Borovečki	Nastja Kučičec-Tepes (9 x)	Nevenka Rudan
Romana Čeović (2 x)	Jasna Lipozenčić	Marinka Stipetić Mravak
Branimir Čvorišćec (5 x)	Liborija Lugović Mihić (2 x)	Asja Stipić Marković (4 x)
Iva Dekaris (2 x)	Suzana Ljubojević (2 x)	Marko Šarić
	Dragan Ljutić (8 x)	Mirna Šitum (5 x)
Aleksandar Džakula		Boris Šimunjak
	Ksenija Makar-Ašperger	Neda Štiglmajer
Alenka Gagro (2 x)	Višnja Milavec-Puretić (4 x)	
Magdalena Grce	Ranko Mladina	Neven Tudorić (2 x)
Franjo Gruber		Josip Turčić
	Lucijan Negovetić	Mirjana Turkalj
Miroslav Hašpl		
Dubravko Huljev (9 x)	Vlado Oberiter	Branko Vitale
Karmela Husar	Krešimir Oremuš	Arijana Vince
		Ivica Vučak
Nikola Janković (9 x)	Zrinjka Paštar	Slobodan Vukičević
Anica Jušić	Fadila Pavičić	
	Marina Payerl Pal	Ariana Znaor
Livije Kalodera	Vladimir Petrić	Ivka Zoričić Letoja
Božica Kanceljak Macan	Željko Poljak	Eugenija Žuškin

Uredništvo zahvaljuje recenzentima na uloženom trudu i promptno napisanim recenzijama.

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.

Uz rad je obvezno priložiti izjavu o suglasnosti koautoru a o publiciranju rada te o nepostojanju sukoba interesa.

Članak u časopisu (navedite sve autore ako ih je 6 ili manje; ako ih je 7 ili više, navedite prva tri i dodajte: i sur.:

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

Suplement časopisa

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

Knjige i monografije

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

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

Poglavlje u knjizi

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

Disertacija ili magistarski rad

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

Citiranje literature objavljene u elektroničkom formatu Web

Hoffman DI, St John's Wort. 1995; [4 stranice]. Dostupno na URL adresi: <http://www.healthy.net/library/books/hoffman/materiamedical/stjhns.htm>. Datum pristupa informaciji: 16. srpnja 1998.

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [elektronički časopis na internetu] 1995; [24 ekrana/stranice] Dostupno na URL adresi: <http://www/cdc/god/nsidoc/EID/eid.htm>. Datum pristupa informaciji 26. prosinca 1999.

Knjiga na CD-ROM-u

The Oxford English dictionary [knjiga na CD-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.

The manuscript must be accompanied by a statement on all authors' agreement on paper publication as well as on nonexistence of conflict of interest.

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

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

Supplement

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

Books and monographs

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

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

Chapter (of a book)

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

Disertation or MA Thesis

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

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

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

Manuscripts should be sent to the Address of the Editorial Board. Upon the receipt, the manuscript is forwarded by Editorial Board for anonymous review (two reviewers). If changes or 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. 5 • pp 389-480 Zagreb, December 2011.

Table of Contents

Leading Article

- 391 Pathophysiological mechanisms of allergic disease occurrence and treatment
B. Pevec, M. Radulović Pevec, A. Stipičić Marković, I. Batišta

Original Article

- 405 New vaccination protocol against hepatitis B for hemodialysis patients – a single-centre experience
H. Resić, N. Kukavica, F. Mašnić, N. Prohić, V. Šahović, S. Ajanović, A. Ćorić, E. Avdić, D. Helać-Cvijetić

Reviews

- 415 Use of music in palliative care
D. Škrbina, D. Šimunović, V. Šantek, T. Njegovan-Zvonarević
- 425 The high-affinity IgE-receptor signaling pathway in the treatment of allergies
B. Pevec, M. Radulović Pevec, A. Stipičić Marković, I. Batišta
- 435 Acute compartment syndrome as a complication of prolonged surgery in the Lloyd Davies position
V. Mršić, Ž. Rašić, D. Velnić, V. Nesek Adam, E. Grizelj Stojčić, A. Smiljanić

Clinical Observation

- 445 Hospitalization of children with traumatic brain wounds in Brod-Posavina County
J. Mihić, K. Rotim, M. Bitunjac, J. Samardžić, L. Šapina

Case Report

- 453 100 years of Hashimoto thyroiditis, still an intriguing disease
M. Baretić

Pathography

- 459 "Returning to the Sun" of Antun Branko Šimić
V. Pandžić Jakšić, D. Pandžić Kuliš
- 467 Letter to the Editor
N. Hadžić
- 469 Subjects and Authors Index for Volume 65/2011
- 478 Reviewers of articles published in 2011
- 480 Notes for Contributors

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med. Croatica • Vol. 65 Br. 5 • Str. 389-480 Zagreb, prosinac 2011.

Sadržaj

- 391 Uvodnik
Patofiziološki mehanizmi u nastanku i liječenju alergijskih bolesti
B. Pevec, M. Radulović Pevec, A. Stipić Marković, I. Batišta
- Izvorni rad
- 405 Novi protokol vakcinacije pacijenata na hemodijalizi protiv hepatitisa B – iskustvo jednog centra
H. Resić, N. Kukavica, F. Mašnić, N. Prohić, V. Šahović, S. Ajanović, A. Čorić, E. Avdić, D. Helać-Cvijetić
- Pregledi
- 415 Upotreba glazbe u palijativnoj skrbi
D. Škrbina, D. Šimunović, V. Šantek, T. Njegovan-Zvonarević
- 425 Signalni put visokoafinitetnog IgE-receptora u liječenju alergijskih bolesti
B. Pevec, M. Radulović Pevec, A. Stipić Marković, I. Batišta
- 435 Akutni sindrom tijesnog fascijalnog odjeljka donjih ekstremiteta kao komplikacija dugotrajnih kirurških zahvata u Lloyd Davies položaju
V. Mršić, Ž. Rašić, D. Velnić, V. Neseć Adam, E. Grizelj Stojčić, A. Smiljanić
- Kliničko zapažanje
- 445 Hospitalizacija djece s traumatskim ozljedama mozga na području Brodsko-posavske županije
J. Mihić, K. Rotim, M. Bitunjac, J. Samardžić, L. Šapina
- Prikaz bolesnika
- 453 100 godina Hashimotova tireoiditisa, bolesti koja još uvijek intrigira
M. Baretić
- Patografija
- 459 "Vraćanje suncu" Antuna Branka Šimića
V. Pandžić Jakšić, D. Pandžić Kuliš
- Pismo Urednici
- 467 N. Hadžić
469 Predmetno i autorsko kazalo za volumen 65/2011
478 Recenzenti radova tiskanih u 2011. godini
479 Upute autorima