



Acta

Medica



Croatica

Vol. 66 2012.
Broj 2
Zagreb

UDC 61 • AMCREf 66 (2)
93-148 (2012)
ISSN 1330-0164

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med Croatica • Vol. 66 Br. 2 • Str. 93-148 • Zagreb, svibanj 2012.
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
ILIJA KUZMAN

Tehnička urednica – Editor
DUNJA BERITIĆ-STAHULJAK

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

Predsjednica Uredničkog savjeta – Chief Council
JASNA LIPOZENČIĆ

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

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

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

The Journal is published five times a year. Orders can be placed directly to our Editorial Office.
The annual subscription in the country for institutions 350.00 kn, for individuals 150.00 kn to be paid to the account
No. 2360000-1101481831; abroad: the equivalent of US \$150.- to be paid to our foreign currency bank account
"Privredna banka Zagreb, d.d." No. 703109982800-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb,
Praška 2/III, Hrvatska (for Acta Medica Croatica).

Lektor – 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

ALERGIJA NA GRINJE KUĆNE PRAŠINE - ŽIVOT S NEVIDLJIVIM SUSTANARIMA

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*

Grinje kućne prašine su najčešći izvori alergijske senzibilizacije, ponajprije odgovorne za pojavu različitih kliničkih oblika alergijskih bolesti dišnog sustava i kože, ali i određenih oblika preosjetljivosti na hranu. Poznato je mnogo različitih vrsta grinja, od kojih se samo mali broj stalno ili povremeno pojavljuje u uzorcima kućne prašine. Za senzibilizaciju preosjetljivih osoba najčešće su odgovorne grinje iz porodice Pyroglyphidae, *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*. Druge, rjeđe prisutne vrste, mogu biti zasebni primarni izvori senzibilizacije ili pak mogu izazivati simptome bolesti zbog križne reaktivnosti. Izloženost raznim vrstama grinja u različitim zemljopisnim područjima odgovorna je za stvaranje različitih profila senzibilizacije. Poznavanje tih profila važno je za planiranje racionalne specifične imunoterapije, o čemu uvelike ovisi njena uspješnost. Ciljevi su ovog rada prikazati uvjete okoliša koji utječu na pojavnost grinja te kako se njihovim promjenama može kontrolirati količina alergena u domovima bolesnika, prikazati alergenski sastav i značenje križne reaktivnosti među pojedinim alergenima grinja i konačno, objasniti čimbenike koji omogućavaju stvaranje različitih profila senzibilizacije.

Ključne riječi: grinje kućne prašine, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, skladišne grinje, profili senzibilizacije

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

Brojnim istraživanjima dokumentiran je višegodišnji trend porasta prevalencije alergijskih bolesti u industrijaliziranim zemljama, pri čemu su alergeni unutar-njeg okoliša, a posebno grinje kućne prašine, vodeći rizični čimbenik (1). Novijim epidemiološkim istraživanjima potvrđena je i u našem području visoka prevalencija simptoma alergijskih bolesti (2), a među alergenima odgovornima za senzibilizaciju, grinje su pokazivale najveću učestalost (3).

PODJELA GRINJA I NJIHOVA ULOGA U ALERGIJSKIM BOLESTIMA

Od oko 50000 poznatih vrsta grinja samo je manji broj stalnih ili povremenih stanovnika kućne prašine. Naziv "grinje kućne prašine" tradicionalno se koristi za

samo nekoliko vrsta porodice Pyroglyphidae, koje se u kućnoj prašini mogu naći redovito (4). Za razliku od većine vrsta koje pripadaju ovoj porodici, a žive na pticama i u njihovim gnijezdima na ograničenim zemljopisnim područjima, vrste vezane uz kućnu prašinu rasprostranjene su širom svijeta. Tu spadaju tri roda potporodice Pyroglyphinae (*Euroglyphus*, *Hughesiella*, *Gymnoglyphus*) i četiri roda potporodice Dermatophagoidinae (*Dermatophagoides*, *Hirstia*, *Malayoglyphus*, *Sturnophagoides*) (tablica 1). Drugu skupinu čine grinje vezane ponajprije uz različita skladišta, farme, tla i druga slična staništa, tradicionalno nazvane "skladišne grinje" (4). Međutim, one se povremeno mogu naći i u kućnoj prašini ruralnih, ali i urbanih područja te se u novije vrijeme prepoznaje njihova važnost kao uzročnih čimbenika alergijskih bolesti (5). Sve skladišne grinje spadaju u četiri porodice. Porodica Acaridae zastupljena je s dva roda potporodice Acarinae (*Acarus*,

Tyrophagus), dok porodicu Glycyphagidae zastupaju četiri roda (*Austroglycyphagus*, *Glycyphagus*, *Gohieria*, *Lepidoglyphus*), porodicu Echimyopodidae jedan rod (*Blomia*) i porodicu Chortoglyphidae jedan rod (*Chortoglyphus*) (tablica 1).

Najčešći su izvori alergijske senzibilizacije grinje porodice Pyroglyphidae, *Dermatophagoides pteronyssinus* Trouessart i *Dermatophagoides farinae* Hughes. Među skladišnim grinjama najraširenije su *Acarus siro* Linné, *Tyrophagus putrescentiae* Schrank i *Lepidoglyphus destructor* Schrank. Sve ostale grinje koje se stalno ili povremeno nalaze u kućnoj prašini također mogu dovesti do senzibilizacije, no njihovo je značenje zbog ograničene rasprostranjenosti vezano uz pojedina zemljopisna područja.

Klinički oblici alergijskih bolesti koji nastaju kao posljedica senzibilizacije uključuju cjelogodišnji alergijski rinitis često praćen očnim simptomima, alergijski astmu i atopijski dermatitis. Senzibilizacija na skladišne grinje ponajprije je značajna za stanovnike ruralnih područja, poljoprivrednike, djelatnike skladišta i druge profesionalno izložene osobe. Budući da se skladišne grinje u uvjetima pojačane vlažnosti mogu naći i u kućnoj prašini, one su rizični čimbenik za pojavu alergijskih bolesti i u urbanim populacijama. Osim uobičajenih kliničkih oblika bolesti, opisani su i slučajevi sistemskih anafilaktičkih reakcija nakon konzumacije hrane pri skladištenju zagađene grinjama (5).

RASPROSTRANJENOST I UTJECAJI OKOLIŠA NA POJAVNOST GRINJA

Poznavanje životnog ciklusa grinja i uvjeta okoliša koji utječu na njihovu pojavnost pruža mogućnost kontrole količine alergena u domovima bolesnika, a time i smanjenja rizika pojave težih oblika alergijskih bolesti.

Grinje porodice Pyroglyphidae razmnožavaju se spolnim putem (6). Nakon parenja, ženka dnevno polaže 1-3 jajašca iz kojih se kroz nekoliko prijelaznih oblika razvijaju odrasle jedinke. Ovisno o temperaturi i relativnoj vlažnosti okoliša, razvoj traje 2-5 tjedana. Optimalni uvjeti za razvoj grinja su temperatura od +22°C do +25°C i relativna vlažnost zraka od 75-80%. Budući da svoju potrebu za vodom zadovoljavaju isključivo apsorpcijom vodene pare iz okoliša, relativna vlažnost zraka smatra se ključnim čimbenikom za njihovo preživljavanje. Razlikama u relativnoj vlažnosti zraka objašnjavaju se sezonske varijacije u pojavnosti grinja unutar jednog područja, kao i njihova različita rasprostranjenost među pojedinim zemljopisnim područjima (6).

U unutarnjem okolišu grinje se zadržavaju u krevetima, posteljini, tepisima, tapeciranom namještaju, zavjesama, plišanim igračkama, odjeći i sličnim mjestima (7,8). Čimbenici koji utječu na njihovu rasprostranjenost su odgovarajuća tekstilna podloga, optimalna kombinacija temperature i relativne vlažnosti zraka te dostupnost hrane. Suvremenim načinom života, ljudi su u svojim domovima stvorili idealne uvjete za suživot s grinjama. Obilje različitih tekstilnih materijala osigurava im potrebnu podlogu, centralno grijanje i odsustvo propuha odgovarajuću temperaturu, a različiti izvori vlage poput sudopera, tuševa, toaleta i perilica dovoljnu količinu vlažnosti zraka. Kućna prašina sadrži odljuštene epitelne stanice kože koje su odličan izvor hrane. Područja unutarnjeg okoliša s najboljom kombinacijom tih čimbenika su staništa grinja kućne prašine karakteristična za pojedini dom (7).

Količina alergena grinja u pojedinim domovima znatno se razlikuje čak i unutar istog zemljopisnog područja. Kako bi se mogli osmisliti učinkoviti načini njihove eliminacije, provedena su detaljna istraživanja obilježja domova u kojima su količine alergena bile veće. Pokazano je da su čimbenici povezani s većim količinama alergena prisustvo tepiha, odsustvo izolacije, stariji dom, stariji tepih, stariji madrac, veći broj stanara, vlaga te kondenzacija vodene pare na prozorima (9-12). Kontrola količine alergena nastoji se postići stvaranjem uvjeta nepovoljnih za život ili direktnim uništavanjem grinja te odstranjivanjem grinja odnosno njihovih alergena iz okoliša (13). Smanjivanje relativne vlažnosti zraka na manje od 51% pokazalo je značajno smanjenje količine grinja i njihovih alergena (14). Čišćenje suhom parom uz naknadno usisavanje ili samo intenzivno usisavanje značajno je smanjilo količinu alergena grinja u tepisima i tapeciranom namještaju, dok je omatanje madraca i jastuka omotačima nepropusnim za alergene te pranje neomotane posteljine značajno smanjilo njihovu količinu u krevetima (15). Pranje odjeće i posteljine u perilici na temperaturi do +38°C smanjilo je količinu grinja za 60-83%, dok je količina alergena bila smanjena za 84% nakon pranja u čistoj vodi ili detergentu, odnosno za 98% nakon pranja u detergentu s dodatkom izbjeljivača (16). Uspješno uništavanje grinja moguće je postići primjenom visokih ili niskih temperatura, primjerice pranjem rublja na +55°C ili više, smrzavanjem plišanih igračaka na -20°C, kao i primjenom akaricida (13). Primjena mjera kontrole grinja u unutarnjem okolišu, uključujući uporabu nepropusnih omotača za madrace i jastuke, redovito pranje odjeće i posteljine, održavanje niske relativne vlažnosti zraka, uklanjanje tepiha i učestalo usisavanje, dovela je do značajnog smanjenja količine grinja u domovima ispitanika (17). Budući da su alergeni grinja dokazani i na koži ispitanika, kao dodatna mjera kontrole preporuča se tuširanje ili kupanje nakon ustajanja iz kreveta, pogotovo u bolesnika s ato-

Tablica 1.

Taksonomija grinja koje se stalno ili povremeno mogu naći u kućnoj prašini

Natporodica	Porodica	Potporodica	Rod
Pyroglyphoidea	Pyroglyphidae	Pyroglyphinae	<i>Euroglyphus</i> <i>Hughesiella</i> <i>Gymnogyphus</i>
		Dermatophagoidinae	<i>Dermatophagoides</i> <i>Hirstia</i> <i>Malayogyphus</i> <i>Sturnophagoides</i>
Acaroidea	Acaridae	Acarinae	<i>Acarus</i> <i>Tyrophagus</i>
Glycyphagoidea	Glycyphagidae		<i>Austroglycyphagus</i> <i>Glycyphagus</i> <i>Gohieria</i> <i>Lepidogyphus</i>
	Echimyopodidae		<i>Blomia</i>
	Chortoglyphidae		<i>Chortoglyphus</i>

pijskim dermatitisom (18). Zbog mogućih sistemskih anafilaktičkih reakcija nakon konzumacije hrane zagađene grinjama, u tijeku su istraživanja količine grinja u hrani koje su rizik za pojavu anafilaksije (19).

ALERGENI GRINJA I NJIHOVA KRIŽNA REAKTIVNOST

Grinje sadrže više različitih proteina koji u preosjetljivih osoba mogu potaknuti stvaranje specifičnih IgE-protutijela. Ovi alergogeni proteini, odnosno alergeni, razvrstani su u nekoliko funkcionalnih skupina (20-22). Neki od njih karakteristični su za pojedinu vrstu grinja, dok se drugi mogu naći u više različitih vrsta. Primjerice, alergen skupine 12 karakterističan je za grinju *Blomia tropicalis* van Bronswijk, de Cock & Oshima (Blo t 12), a grinje roda *Dermatophagoides* ne sadrže njegove homologe. Suprotno tome, alergeni skupine 1 nalaze se u različitim vrstama grinja, uključujući *B. tropicalis* (Blo t 1), *D. pteronyssinus* (Der p 1) i *D. farinae* (Der f 1). Alergeni koji pripadaju istoj funkcionalnoj skupini strukturno su slični, a ta je sličnost jače izražena u filogenetski bližih vrsta. Stoga je i stupanj križne reaktivnosti specifičnih IgE-protutijela, potaknutih alergenima iste funkcionalne skupine, veći među filogenetski bližim vrstama grinja. Tako alergeni Der p 1 i Der f 1 pokazuju 80% identičnosti slijeda aminokiselina, dok slijedovi aminokiselina alergena Der p 1 i Blo t 1 imaju 34% identičnosti (23). Posljedično, *D. pteronyssinus* i *D. farinae*, pokazuju znatno veći stupanj križne reaktivnosti specifičnih IgE-protutijela nego *D. pteronyssinus* i *B. tropicalis* (24).

Alergeni grinja *D. pteronyssinus* i *D. farinae*, njihova molekularna težina, pripadnost funkcionalnim skupinama te postotak međusobne identičnosti slijeda aminokiselina prikazani su u tablici 2.

Alergeni skupina 1 i 2 odgovorni su za senzibilizaciju najvećeg broja bolesnika te su najvažniji alergeni grinja kućne prašine (25). Obje skupine pokazuju visok stupanj križne reaktivnosti specifičnih IgE-protutijela između grinja *D. pteronyssinus* i *D. farinae*, dok je reaktivnost prema filogenetski udaljenijim vrstama grinja manja. Alergeni skupine 2 najvažniji su alergeni skladišnih grinja, uključujući *A. siro* (Aca s 2), *T. putrescentiae* (Tyr p 2), *L. destructor* (Lep d 2) i *Glycyphagus domesticus* De Geer (Gly d 2). Međusobno pokazuju visok stupanj križne reaktivnosti, dok je križna reaktivnost prema homolognim alergenima grinja *D. pteronyssinus* (Der p 2) i *D. farinae* (Der f 2) te njima filogenetski bliskoj *Euroglyphus maynei* Cooreman (Eur m 2) znatno smanjena ili odsutna (26, 27).

Alergeni drugih skupina dovode do senzibilizacije manjeg postotka bolesnika, a stvorena IgE-protutijela obično su prisutna u niskim koncentracijama. Stoga je njihovo značenje za bolesnike preosjetljive na grinje roda *Dermatophagoides* manje (25). Dijagnostičko i terapijsko značenje senzibilizacije na neki od tih alergena može se povećati pri istovremenoj izloženosti nekoj drugoj vrsti grinja, ako homolog toga alergena predstavlja njen značajan alergen. Tako se u bolesnika istovremeno izloženih grinjama *D. pteronyssinus* i *B. tropicalis*, unatoč niskom stupnju križne reaktivnosti njihovih alergena Der p 5 i Blo t 5, može naći visok postotak senzibiliziranih na oba homologa (28).

Tablica 2.
 Alergeni grinja *D. pteronyssinus* i *D. farinae*

Skupina	<i>D. pter.</i>	Mol. tež. (kDa)	<i>D. far.</i>	Mol. tež. (kDa)	Funkcionalna skupina	Ident. (%)
1	Der p 1	25	Der f 1	25	Cistein-proteinaza	80
2	Der p 2	14	Der f 2	14	Epididimalni protein	88
3	Der p 3	25	Der f 3	25	Serin-proteinaza	81
4	Der p 4	56-63	Der f 4	56-60	Amilaza	
5	Der p 5	14	Der f 5	15	?	
6	Der p 6	25	Der f 6	25-27	Kimotriptična serin-proteinaza	
7	Der p 7	22-31	Der f 7	22-25	?	86
8	Der p 8	26	Der f 8	26	Glutation-transferaza	
9	Der p 9	24-28	Der f 9	30	Kolagenolitična serin-proteinaza	
10	Der p 10	33-37	Der f 10	33-37	Tropomiozin	98,5
11	Der p 11	103	Der f 11	98-103	Paramiozin	
13			Der f 13	15	Protein vezač masnih kiselina	
14	Der p 14	177	Der f 14	177	Vitelogenin	
15	Der p 15	98	Der f 15	98	Hitinaza	
16			Der f 16	55	Gelsolin	
17			Der f 17	30	Protein vezač kalcija	
18	Der p 18	60	Der f 18	60	Hitinaza	
20	Der p 20		Der f 20		Arginin-kinaza	

Mol. tež. - molekularna težina

Ident. - stupanj identičnosti slijeda aminokiselina

Posebno su značajni alergeni skupine 10, tropomiozini. Zbog široke rasprostranjenosti među različitim životinjskim vrstama i visokog alergogenog potencijala tropomiozini beskralježnjaka imaju obilježja panalergena (29). Filogenetski su očuvani, što znači da pokazuju visok stupanj identičnosti odnosno sličnosti slijeda aminokiselina, čak i među udaljenijim vrstama. Tropomiozini su izolirani iz grinja *D. pteronyssinus* (Der p 10) (30), *D. farinae* (Der f 10) (31), *B. tropicalis* (Blo t 10) (32), žohara *Blatella germanica* Linné (Bla g 7) (33), *Periplaneta americana* Linné (Per a 7) (34), *Periplaneta fuliginosa* Serville (Per f 7) (35), račića *Panaeus aztecus* Ives (Pen a 1) (36, 37) te mnogih drugih beskralježnjaka. Analiza manjih varijacija u slijedu aminokiselina, koje se mogu javiti unutar istog tropomiozina, pokazala je da one ne utječu na njegovu alergogenost (38). Specifična IgE-protutijela nastala podražajem imunološkog sustava jednom vrstom tropomiozina (npr. Der p 10) mogu križno reagirati i s drugim tropomiozinima (npr. Pen a 1, Per a 7, itd.) (39). Upravo prepoznavanje sličnih slijedova aminokiselina na homolognim epitopima različitih tropomiozina čini osnovu za križnu reaktivnost IgE-protutijela između rakova, mekušaca, puževa te paučnjaka u koje spadaju grinje kućne prašine (40). Križna reaktivnost s tropomiozinima kralježnjaka izostaje zbog drugačijeg načina njihove razgradnje u probavnom sustavu. Djelovanjem pepsina na tropomiozine kralježnjaka nastaju manje molekule pri čemu se gube epitopi za koje bi se vezala protutijela (41).

Ekstrakti grinja kućne prašine koji se koriste u dijagnostici i terapiji alergijskih bolesti sadrže visoke koncentracije alergena skupina 1 i 2. Budući da su upravo ovi alergeni odgovorni za senzibilizaciju najvećeg broja bolesnika, ekstrakti su standardizirani prema njihovom sadržaju. Drugi alergeni u ekstraktima su prisutni u niskim i obično nepoznatim koncentracijama (25). Mogući razlozi su njihova nestabilnost u vodenoj otopini, osjetljivost prema hidrolitičkoj enzimskoj aktivnosti drugih alergena te općenita neotpornost prema različitim utjecajima okoliša. Postavlja se pitanje značajnosti ovih alergena u alergenskim ekstraktima. Provokativni bronhalni testovi u bolesnika preosjetljivih na grinje kućne prašine pokazali su da je kasna faza astmatskog odgovora značajno jače izražena pri provokaciji alergenskim ekstraktom (*D. pteronyssinus*), u odnosu na provokaciju pojedinačnim alergenima (Der p 1 ili Der p 2) (42). Ovakav rezultat jasno pokazuje da se prisutnost sporednih alergena u alergenskim ekstraktima ne smije zanemariti.

EPIDEMIOLOGIJA I PROFILI SENZIBILIZACIJE

Brojna epidemiološka istraživanja pokazala su da se pri povišenoj vlažnosti zraka u unutarnjem okolišu, u uzorcima kućne prašine mogu naći veće količine grinja. Temperatura unutarnjeg okoliša i izvori hrane nisu ograničavajući čimbenici, budući da je uobičajeni ras-

pon temperature u ljudskim domovima optimalan za njihov razvoj te da se s jedne osobe dnevno odljušti 2-4 puta više epitelnih stanica nego što je potrebno za prehranu nekoliko tisuća grinja tijekom nekoliko mjeseci. Vlažnost zraka u unutarnjem okolišu ovisi o vlažnosti zraka u vanjskom okolišu, a ona pak o klimatskim uvjetima i nadmorskoj visini pa je jasno postojanje zemljopisnih i sezonskih razlika u pojavnosti grinja. Općenito, najveće količine grinja mogu se naći u vlažnim područjima i u vlažnije doba godine (43).

U skandinavskom području nađeno je sedam vrsta grinja porodice Pyroglyphidae (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. microceras* Griffiths & Cunningham, *D. evansi* Fain, Hughes & Johnston, *E. maynei*, *Gymnoglyphus longior* Trouessart, *Hirstia chelidonis* Hull) te različite vrste skladišnih grinja (*L. destructor*, *Acarus spp.*, *Tyrophagus spp.*, *G. domesticus* i druge). Dominantna vrsta u svim područjima bila je *D. pteronyssinus*, iza koje je u hladnijim skandinavskim područjima slijedila *D. microceras*, a u Danskoj *D. farinae*. U vlažnijim domovima nađene su veće količine vrste *G. domesticus* (44). Koncentracije grinja u Skandinaviji uglavnom su niske, osim u domovima s problemom povećane vlage. Tako se čini da u ovom području preosjetljivost na grinje kućne prašine ima nešto manju važnost u odnosu na druga zemljopisna područja (45).

Područja s umjerenom klimom karakteriziraju sezonske razlike u koncentraciji alergena grinja, čije su vrijednosti najveće tijekom jeseni (46). U većini domova mogu se naći koncentracije iznad razine mjerljivosti, a često dostižu i vrijednosti povezane s rizikom za alergijsku senzibilizaciju, odnosno akutni astmatski napad (47,48). Izrazito visoke koncentracije nađene su u području Novog Zelanda, koje uz umjerene temperature, karakterizira visoka vlažnost zraka tijekom cijele godine (49). Koncentracije se također značajno razlikuju ovisno o uvjetima unutarnjeg okoliša (50). Dominantnu vrstu često čini *D. farinae* (50-52), iza koje slijede *D. pteronyssinus* i *E. maynei* te u značajno manjim količinama različite vrste skladišnih grinja (51).

U tropskim i suptropskim područjima osim *D. pteronyssinus* i *D. farinae*, čije koncentracije često dostižu izrazito visoke vrijednosti (53), značajna je vrsta *B. tropicalis* (54,55). Osim njih, s relativno visokom učestalosti javljaju se *E. maynei*, *Cheyletus spp.* i *Gohieria fusca* Oudemans, a s nešto nižom različite vrste skladišnih grinja (56,57). Pokazano je da se *D. pteronyssinus* češće nalazi u krevetima dobrostojećih, a *G. fusca* u krevetima siromašnijih obitelji, što se pripisuje razlikama u načinu čišćenja kreveta između tih dviju skupina ispitanika (57).

Izloženost različitim vrstama grinja dovodi do pojave različitih profila senzibilizacije, karakterističnih za

pojedine zemljopisne regije. Čak i relativno niske koncentracije alergena prisutne u hladnom skandinavskom području mogu dovesti do senzibilizacije, koja je zadnjih godina u porastu (58). Budući da su grinje roda *Dermatophagoides* dominantni izvori senzibilizirajućih alergena u svim zemljopisnim regijama, u većine preosjetljivih osoba mogu se dokazati specifična IgE-protutijela na njihove alergene skupina 1 i 2. Tako je u većini europskih zemalja s umjerenom klimom, 90-100% bolesnika senzibilizirano na svaki od alergena tih dviju skupina. U oko 50% tih bolesnika može se naći dodatna senzibilizacija na neki od alergena skupina 4, 5, 7, 8, 10 i 14, pri čemu postoje značajne razlike u učestalosti senzibilizacije na svaki od tih alergena (59, 60). Osim roda *Dermatophagoides*, kao dodatni izvori senzibilizirajućih alergena u tropskim područjima dokazane su grinje *B. tropicalis*, *Austroglucyphagus malaysiensis* Fain & Nadchatram, *Sturnophagoides brasiliensis* Fain i *T. putrescentiae* (61), u suptropskim *B. tropicalis* i *E. maynei* (62,63), a u suptropskim područjima s velikom količinom vlage *G. domesticus* i druge vrste skladišnih grinja (64). Zbog istovremene izloženosti različitim potentnim izvorima senzibilizacije, u tim se područjima javljaju nešto drugačiji senzibilizacijski profili. Učestalost senzibilizacije na alergene skupina 1 i 2 roda *Dermatophagoides* nešto je niža i iznosi 65-80% (65, 66). Uz nju je često prisutna senzibilizacija na Blo t 5 (67), koja ukazuje u prilog dvostruke senzibilizacije na *Dermatophagoides* i *B. tropicalis*. Budući da su alergeni skupine 5 specifični za vrstu (68), manje je vjerojatno da se radi o križnoj reaktivnosti zbog primarne senzibilizacije na Der p 5. Senzibilizacija na druge skupine alergena također može biti posljedica višestruke senzibilizacije ili pak križne reaktivnosti, što ponekad nije moguće razlučiti (69).

Senzibilizacija na tropomiozin može nastati inhalacijskim putem, zbog izloženosti alergenima grinja ili žohara, odnosno putem probavnog sustava, konzumacijom hrane koja sadrži njegove homologe. Nastala specifična IgE-protutijela pokazuju visok stupanj križne reaktivnosti s ostalim tropomiozinima, čak i onima kojima osoba prethodno nije bila izložena (70).

Postojanje različitih profila senzibilizacije razlog je slabijeg uspjeha specifične imunoterapije u nekih bolesnika. Oko 20% senzibiliziranih osoba nema specifična IgE-protutijela reaktivna s alergenima skupina 1 i 2 (25) pa terapija standardnim alergenskim ekstraktima grinja kućne prašine u njih nije opravdana. U novije je vrijeme moguće točno utvrditi koji su alergeni odgovorni za senzibilizaciju (engl. *component-resolved diagnosis*). Takav način dijagnostike uključuje primjenu rekombinantnih alergena (71, 72). Proizvedeni su rekombinantni alergeni čija biološka aktivnost odgovara prirodnim alergenima Der p 1 (73), Der f 1 (74), Der p 2 (75), Der f 2 (76) te alergenima drugih skupina. Us-

poredbom imunološke reaktivnosti pojedinačnih rekombinantnih alergena s imunološkom reaktivnosti alergenskog ekstrakta potvrđeno je da posjeduju odgovarajuće epitope za vezanje specifičnih IgE-protutijela te ih je moguće koristiti u dijagnostici i terapiji (77). Na temelju dijagnostike rekombinantnim alergenima, bolesnici preosjetljivi na grinje kućne prašine mogu se podijeliti u dvije skupine: senzibilizirane samo na glavne alergene (alergeni skupina 1 i 2) te senzibilizirane na više alergena, uključujući one s visokim stupnjem križne reaktivnosti (alergeni skupine 10) (78). Najčešći alergeni koji dovode do senzibilizacije, nakon skupina 1 i 2, su alergeni skupina 4, 5 i 7 (60,79). Poznavanje profila senzibilizacije svakog bolesnika važno je radi planiranja racionalne specifične imunoterapije. Ona će se u budućnosti, osim ekstraktima grinja, moći provoditi mješavinama rekombinantnih alergena prilagođenim individualnim senzibilizacijskim profilima bolesnika.

ZAKLJUČAK

Grinje kućne prašine za većinu su ljudi bezazleni mikroorganizmi, koji s njima žive miran suživot, dijeleći blagodati suvremenog načina života. Nažalost, ovi su mirni sustanari prikrivena opasnost za osobe sklone alergijama. U alergološkom smislu, grinje su izvori brojnih alergena, koji mogu senzibilizirati i dovesti do pojave simptoma u preosjetljivih osoba. Postojanje različitih profila senzibilizacije dodatno otežava naša nastojanja da im se odupremo.

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. Stipičić-Marković A, Pevec B, Radulović Pevec M, Čustović A. Prevalencija simptoma astme, alergijskog rinitisa i konjunktivitisa te atopijskog ekcema: ISAAC u populaciji školske djece u Zagrebu. *Acta Med Croatica* 2003; 57: 281-5.
3. Stipičić-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. Colloff MJ. Taxonomy and identification of dust mites. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 7-12.
5. van Hage-Hamsten M, Johansson E. Clinical and immunologic aspects of storage mite allergy. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 49-53.
6. Hart BJ. Life cycle and reproduction of house-dust mites: environmental factors influencing mite populations. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 13-7.
7. Colloff MJ. Distribution and abundance of dust mites within homes. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 24-7.
8. Sidenius KE, Hallas TE, Brygge T, Poulsen LK, Mosbech H. House dust mites and their allergens at selected locations in the homes of house dust mite-allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1299-1304.
9. van Strien RT, Verhoeff AP, Brunekreef B, van Wijnen JH. Mite antigen in house dust: relationship with different housing characteristics in the Netherlands. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 843-53.
10. Luczynska C, Sterne J, Bond J, Azima H, Burney P. Indoor factors associated with concentrations of house dust mite allergen, Der p 1, in a random sample of houses in Norwich, UK. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1201-9.
11. Wickens K, Mason K, Fitzharris P i sur. The importance of housing characteristics in determining Der p 1 levels in carpets in New Zealand homes. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 827-35.
12. Simpson A, Simpson B, Custovic A, Cain G, Craven M, Woodcock A. Household characteristics and mite allergen levels in Manchester, UK. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1413-9.
13. de Boer R. Reflections on the control of mites and mite allergens. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 41-6.
14. Arlian LG, Neal JS, Morgan MS, Vyszenski-Moher DL, Rapp CM, Alexander AK. Reducing relative humidity is a practical way to control dust mites and their allergens in homes in temperate climates. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 99-104.
15. Vojta PJ, Randels SP, Stout J i sur. Effects of physical interventions on house dust mite allergen levels in carpet, bed, and upholstery dust in low-income, urban homes. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 815-9.
16. Arlian LG, Vyszenski-Moher DL, Morgan MS. Mite and mite allergen removal during machine washing of laundry. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1269-73.
17. Jeong KY, Lee IY, Lee J, Ree HI, Hong CS, Yong TS. Effectiveness of education for control of house dust mites and cockroaches in Seoul, Korea. *Korean J Parasitol* 2006; 44: 73-9.
18. Riley G, Siebers R, Rains N, Crane J, Fitzharris P. House-dust mite antigen on skin and sheets. *Lancet* 1998; 351: 649-50.
19. Olsen AR. Regulatory action criteria for filth and other extraneous materials. II. Allergenic mites: an emerging food safety issue. *Regul Toxicol Pharmacol* 1998; 28: 190-8.
20. Aalberse RC. Allergens from mites: implications of cross-reactivity between invertebrate antigens. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 47-8.
21. Thomas WR, Smith W. Towards defining the full spectrum of important house dust mite allergens. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1583-7.
22. Kawamoto S, Aki T, Yamashita M i sur. Toward elucidating the full spectrum of mite allergens - state of the art. *J Biosci Bioeng* 2002; 94: 285-98.
23. Cheong N, Soon SC, Ramos JDA i sur. Lack of human IgE cross-reactivity between mite allergens Blo t 1 and Der p 1. *Allergy* 2003; 58: 912-20.
24. Chew FT, Yi FC, Chua KY i sur. Allergenic differences between the domestic mites *Blomia tropicalis* and *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 982-8.

25. Thomas WR, Smith WA, Hales BJ. The allergenic specificities of the house dust mite. *Chang Gung Med J* 2004; 27: 563-9.
26. Gafvelin G, Johansson E, Lundin A i sur. Cross-reactivity studies of a new group 2 allergen from the dust mite *Glycyphagus domesticus*, Gly d 2, and group 2 allergens from *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Lepidoglyphus destructor*, and *Tyrophagus putrescentiae* with recombinant allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 511-8.
27. Smith AM, Benjamin DC, Hozic N i sur. The molecular basis of antigenic cross-reactivity between the group 2 mite allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 977-84.
28. Kuo IC, Cheong N, Trakultivakorn M, Lee BW, Chua KY. An extensive study of human IgE cross-reactivity of Blo t 5 and Der p 5. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 603-9.
29. Reese G, Ayuso R, Lehrer SB. Tropomyosin: an invertebrate pan-allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119: 247-58.
30. Asturias JA, Arilla MC, Gómez-Bayón N, Martínez A, Martínez J, Palacios R. Sequencing and high level expression in *Escherichia coli* of the tropomyosin allergen (Der p 10) from *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1397: 27-30.
31. Aki T, Kodama T, Fujikawa A i sur. Immunochemical characterization of recombinant and native tropomyosins as a new allergen from the house dust mite, *Dermatophagoides farinae*. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 74-83.
32. Yi FC, Cheong N, Shek PCL, Wang DY, Chua KY, Lee BW. Identification of shared and unique immunoglobulin E epitopes of the highly conserved tropomyosins in *Blomia tropicalis* and *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1203-10.
33. Jeong KY, Lee J, Lee IY, Hong CS, Ree HI, Yong TS. Expression of tropomyosin from *Blattella germanica* as a recombinant non-fusion protein in *Pichia pastoris* and comparison of its IgE reactivity with its native counterpart. *Protein Expr Purif* 2004; 37: 273-8.
34. Asturias JA, Gómez-Bayón N, Arilla MC i sur. Molecular characterization of American cockroach tropomyosin (*Periplaneta americana* allergen 7), a cross-reactive allergen. *J Immunol* 1999; 162: 4342-8.
35. Jeong KY, Hwang H, Lee J i sur. Allergenic characterization of tropomyosin from the dusky brown cockroach, *Periplaneta fuliginosa*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 680-5.
36. DeWitt AM, Mattsson L, Lauer I, Reese G, Lidholm J. Recombinant tropomyosin from *Panaxia aztecus* (rPen a 1) for measurement of specific immunoglobulin E antibodies relevant in food allergy to crustaceans and other invertebrates. *Mol Nutr Food Res* 2004; 48: 370-9.
37. Reese G, Schick Tanz S, Lauer I i sur. Structural, immunological and functional properties of natural recombinant Pen a 1, the major allergen of Brown Shrimp, *Panaxia aztecus*. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 517-24.
38. Jeong KY, Lee J, Lee IY, Ree HI, Hong CS, Yong TS. Analysis of amino acid sequence variations and immunoglobulin E-binding epitopes of German cockroach tropomyosin. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 874-8.
39. Santos ABR, Chapman MD, Aalberse RC i sur. Cockroach allergens and asthma in Brazil: identification of tropomyosin as a major allergen with potential cross-reactivity with mite and shrimp allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 329-37.
40. Ayuso R, Reese G, Leong-Kee S, Plante M, Lehrer SB. Molecular basis of arthropod cross-reactivity: IgE-binding cross-reactive epitopes of shrimp, house dust mite and cockroach tropomyosins. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129: 38-48.
41. 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.
42. van der Veen MJ, Jansen HM, Aalberse RC, van der Zee JS. Der p 1 and Der p 2 induce less severe late asthmatic responses than native *Dermatophagoides pteronyssinus* extract after a similar early asthmatic response. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 705-14.
43. Korsgaard J. Epidemiology of house-dust mites. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 36-40.
44. Mehl R. Occurrence of mites in Norway and the rest of Scandinavia. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 28-35.
45. Gaarder PI. Mite-allergen levels in Norwegian homes. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 58-9.
46. Chew GL, Higgins KM, Gold DR, Muilenberg ML, Burge HA. Monthly measurements of indoor allergens and the influence of housing type in a northeastern US city. *Allergy* 1999; 54: 1058-66.
47. Moscato G, Perfetti L, Galdi E, Pozzi V, Minoia C. Levels of house-dust-mite allergen in homes of nonallergic people in Pavia, Italy. *Allergy* 2000; 55: 873-8.
48. Arbes SJ Jr, Cohn RD, Yin M i sur. House dust mite allergen in US beds: results from the First National Survey of Lead and Allergens in Housing. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 408-14.
49. Wickens K, Siebers R, Ellis I i sur. Determinants of house dust mite allergen in homes in Wellington, New Zealand. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1077-85.
50. Fahlbusch B, Heinrich J, Gross I, Jäger L, Richter K, Wichmann HE. Allergens in house-dust samples in Germany: results of an East-West German comparison. *Allergy* 1999; 54: 1215-22.
51. Solarz K, Senczuk L, Maniurka H, Cichecka E, Peszke M. Comparisons of the allergenic mite prevalence in dwellings and certain outdoor environments of the Upper Silesia (southwest Poland). *Int J Hyg Environ Health* 2007; 210: 715-24.
52. Nam HS, Siebers R, Lee SH i sur. House dust mite allergen in domestic homes in Cheonan, Korea. *Korean J Parasitol* 2008; 46: 187-9.
53. Soplete MC, Silva DAO, Arruda LK, Chapman MD, Taketomi EA. *Dermatophagoides farinae* (Der f 1) and *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p 1) allergen exposure among subjects living in Uberlândia, Brazil. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 122: 257-63.
54. Medeiros M Jr, Figueiredo JP, Almeida MC i sur. Association between mite allergen (Der p 1, Der f 1, Blo t 5) levels and microscopic identification of mites or skin prick test results in asthmatic subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129: 237-41.
55. García Robaina JC, Sánchez Machín I, Fernández-Caldas E i sur. Skin tests and conjunctival and bronchial challenges with extracts of *Blomia tropicalis* and *Dermatophagoides pteronyssinus* in patients with allergic asthma and/or rhinoconjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131: 182-8.

56. Valdivieso R, Iraola V, Estupiñán M, Fernández-Caldas E. Sensitization and exposure to house dust and storage mites in high-altitude areas of Ecuador. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 532-8.
57. Baqueiro T, Carvalho FM, Rios CF, dos Santos NM, Alcântara-Neves NM; Medical Student Group. Dust mite species and allergen concentrations in beds of individuals belonging to different urban socioeconomic groups in Brazil. *J Asthma* 2006; 43: 101-5.
58. Munir AKM. Mite sensitization in the Scandinavian countries and factors influencing exposure levels. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 64-70.
59. Pittner G, Vrtala S, Thomas WR i sur. Component-resolved diagnosis of house-dust mite allergy with purified natural and recombinant mite allergens. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 597-603.
60. Weghofer M, Thomas WR, Kronqvist M i sur. Variability of IgE reactivity profiles among European mite allergic patients. *Eur J Clin Invest* 2008; 38: 959-65.
61. Chew FT, Lim SH, Goh DYT, Lee BW. Sensitization to local dust-mite fauna in Singapore. *Allergy* 1999; 54: 1150-9.
62. Kemp SF, Lockey RF, Fernández-Caldas E, Arlian LG. Skin test and crossreactivity studies with *Euroglyphus maynei* and *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 893-7.
63. Lai CL, Shyr SD, Wu CY, Chang CL, Chu SH. Specific IgE to 5 different major house dust mites among asthmatic children. *Acta Paediatr Taiwan* 2002; 43: 265-70.
64. Arias-Irigoyen J, Lombardero M, Arteaga C, Carpizo JA, Barber D. Limited IgE cross-reactivity between *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Glycyphagus domesticus* in patients naturally exposed to both mite species. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 98-104.
65. Trombone APF, Tobias KRC, Ferriani VPL i sur. Use of a chimeric ELISA to investigate immunoglobulin E antibody responses to Der p 1 and Der p 2 in mite-allergic patients with asthma, wheezing and/or rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1323-8.
66. Taketomi EA, Silva DAO, Sopelete MC, Gervásio AM, Alves R, Sung SJ. Differential IgE reactivity to Der p 1 and Der p 2 allergens of *Dermatophagoides pteronyssinus* in mite-sensitized patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 104-9.
67. Yeoh SM, Kuo IC, Wang DY i sur. Sensitization profiles of Malaysian and Singaporean subjects to allergens from *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Blomia tropicalis*. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 132: 215-20.
68. Simpson A, Green R, Custovic A, Woodcock A, Arruda LK, Chapman MD. Skin test reactivity to natural and recombinant *Blomia* and *Dermatophagoides* spp. allergens among mite allergic patients in the UK. *Allergy* 2003; 58: 53-6.
69. Hales BJ, Laing IA, Pearce LJ i sur. Distinctive immunoglobulin E anti-house dust allergen-binding specificities in a tropical Australian Aboriginal community. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1357-63.
70. Fernandes J, Reshef A, Patton L, Ayuso R, Reese G, Lehrer SB. Immunoglobulin E antibody reactivity to the major shrimp allergen, tropomyosin, in unexposed Orthodox Jews. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 956-61.
71. Chapman MD, Smith AM, Vailes LD, Arruda LK, Dhana-raj V, Pomés A. Recombinant allergens for diagnosis and therapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 409-18.
72. Valenta R, Kraft D. Recombinant allergen molecules: tools to study effector cell activation. *Immunol Rev* 2001; 179: 119-27.
73. Meno K, Thorsted PB, Ipsen H i sur. The crystal structure of recombinant proDer p 1, a major house dust mite proteolytic allergen. *J Immunol* 2005; 175: 3835-45.
74. Best EA, Stedman KE, Bozic CM i sur. A recombinant group 1 house dust mite allergen, rDer f 1, with biological activities similar to those of the native allergen. *Protein Expr Purif* 2000; 20: 462-71.
75. Mueller GA, Smith AM, Williams DC Jr i sur. Expression and secondary structure determination by NMR methods of the major house dust mite allergen Der p 2. *J Biol Chem* 1997; 272: 26893-8.
76. Johannessen BR, Skov LK, Kastrup JS i sur. Structure of the house dust mite allergen Der f 2: implications for function and molecular basis of IgE cross-reactivity. *FEBS Lett* 2005; 579: 1208-12.
77. Weghofer M, Thomas WR, Pittner G, Horak F, Valenta R, Vrtala S. Comparison of purified *Dermatophagoides pteronyssinus* allergens and extract by two-dimensional immunoblotting and quantitative immunoglobulin E inhibitions. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1384-91.
78. Iancovici-Kidon M, Tim CF. Component-specific immunoglobulin E in the diagnosis of allergic disease in childhood: more of the same or something more? *Isr Med Assoc J* 2007; 9: 476-8.
79. Hales BJ, Martin AC, Pearce LJ i sur. IgE and IgG anti-house dust mite specificities in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 361-7.

S U M M A R Y

HOUSE DUST MITE ALLERGY - LIVING WITH THE INVISIBLE ROOMMATES

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

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

House dust mites are the most common sources of allergic sensitization, primarily responsible for the occurrence of various clinical forms of respiratory and skin allergies, but also of certain forms of food allergy. There are many various mite species, of which only a small number are constantly or occasionally found in house dust samples. Mites from Pyroglyphidae family, *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* are most frequently responsible for sensitization of susceptible persons. Other less commonly found species may represent individual primary sources of sensitization, or may cause disease symptoms due to cross-reactivity. The exposure to various mite species within different geographical regions accounts for the generation of various sensitization profiles. Knowing these profiles is important for planning rational specific immunotherapy, which greatly determines its efficacy. The aims of this paper are to review the environment conditions that influence mite incidence and the ways their changes can control allergen amounts in patient homes, to review the allergenic content and the significance of cross-reactivity among mite allergens, and finally, to explain the factors that enable the generation of various sensitization profiles.

Key words: house dust mites, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, storage mites, sensitization profiles

ČIMBENICI RIZIKA ZA ASIMPTOMATSKU HIPERTENZIJU NA PODRUČJU OPĆINE POSUŠJE (FBiH)

JOZO BEŠLIĆ, NEDA PJEVAČ¹, VJERA ŠAKIĆ² i NADA PJEVAČ²

*Dom zdravlja Posušje, Posušje, FBiH, ¹Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet,
Škola narodnog zdravlja "Andrija Štampar", Zavod za nastavnu tehnologiju, Sveučilište u Zagrebu i
²Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska*

Arterijska hipertenzija je vodeći čimbenik rizika smrtnosti. Cilj rada je utvrditi stopu otkrivene asimptomatske hipertenzije među slučajno odabranim uzorkom pučanstva na području općine Posušje u odnosu na stupanj (blagi, srednji i teški) hipertenzije i u odnosu na čimbenike rizika. Analizirani čimbenici rizika su: konzumacija zasićenih masnih kiselina, alkohola, duhanskih proizvoda i crne kave. Asimptomatska hipertenzija otkrivena je u 532 od ukupno 2000 osoba ili 26,60% ispitanih. U tih je osoba utvrđena statistički značajno veća konzumacija zasićenih masnih kiselina, alkohola, duhanskih proizvoda i crne kave u odnosu na ostale ispitanike.

Ključne riječi: čimbenici rizika, hipertenzija asimptomatska

Adresa za dopisivanje: Jozo Bešlić, dr. med.
Dom zdravlja Posušje
88240 Posušje, FBiH
Mob: 098 9328 074
E-pošta: dr.jozo.beslic@gmail.com

UVOD

Pojava asimptomatske hipertenzije postaje sve veći javno-zdravstveni problem, jer je za kvalitetan nadzor potrebna dobro razvijena i dostupna zdravstvena zaštita kao i motiviranost pučanstva da stalno kontrolira krvni tlak (1). Asimptomatska hipertenzija obično nema znakova ili simptoma koji vode do oštećenja organa. Arterijski tlak ima unimodalnu raspodjelu u populaciji i pokazuje kontinuiranu povezanost s kardiovaskularnim rizikom do vrijednosti 115-110/75-70 mm Hg. Stoga je iz praktičnih razloga zadržan termin "hipertenzija", iako treba imati na umu da je prava granica za definiranje hipertenzije fleksibilna i ovisna o visini arterijskog tlaka i ukupnog kardiovaskularnog rizika. Uviđajući da je hipertenzija globalni problem, stručnjaci Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) usvojili su jedinstvene kriterije za kontrolu hipertenzije (1). Dijagnoza i stupanj asimptomatske hipertenzije određuju se na osnovi vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. Osobe sa sistoličkim krvnim tlakom

140-159 mm Hg i dijastoličkim krvnim tlakom 90-99 mm Hg svrstavaju se u oboljele od hipertenzije blagog stupnja. Osobe sa sistoličkim krvnim tlakom 160-179 mm Hg i dijastoličkim krvnim tlakom 100-109 mm Hg pripadaju hipertenziji srednjeg stupnja. Hipertenzija teškog stupnja dijagnosticira se kada je sistolički krvni tlak viši od 180 mm Hg i dijastolički krvni tlak viši od 110 mm Hg (2, 3).

Porast hipertenzije u svijetu posljedica je starenja populacije, 'epidemije' pretilosti, prekomjernog unošenja kuhinjske soli i nedovoljne tjelesne aktivnosti (4-7). Smatra se da je povišeni krvni tlak glavni uzročnik kardiovaskularnih bolesti, kongestivne srčane slabosti i perifernih vaskularnih bolesti, stoga se ispitivanje pojave hipertenzije, osobito asimptomatske, smatra jednom od najznačajnijih mjera prevencije navedenih bolesti.

Procjenjuje se da od hipertenzije u svijetu boluje oko milijarda ljudi (8).

ISPITANICI I METODE RADA

Dvije tisuće ispitanika iz općine Posušje odabrano je slučajnim odabirom iz naselja Posušja, Vira, Vinjana, Čitluka, Rakitna i Zagorja. Sve osobe u kojih su zdravstvena služba ili drugi subjekti ranije otkrili povišen krvni tlak ili su već koristili antihipertenzivne lijekove, isključene su iz ispitivanja.

Prema klasifikacijskim kriterijima Europskog društva za arterijsku hipertenziju i Europskog društva za kardiologiju (ESHESC) iz 2007. godine, naglasak je na individualnom pristupu i procjeni ukupnog kardiovaskularnog rizika. Arterijska hipertenzija definira se vrijednostima arterijskog tlaka iznad 140/90 mm Hg, koji je izmjeren u liječničkoj ordinaciji, metodom auskultacije živinim tlakomjerom. Optimalnim vrijednostima arterijskog tlaka smatraju se vrijednosti koje su niže od 120 mm Hg za sistolički i 80 mm Hg za dijastolički arterijski tlak. Normalnim vrijednostima arterijskog tlaka drže se vrijednosti između 120 i 129 mmHg za sistolički i između 80-84 mm Hg za dijastolički arterijski tlak. Visokim normalnim arterijskim tlakom smatra se vrijednosti između 130 i 139 mm Hg za sistolički i između 85 i 89 mm Hg za dijastolički arterijski tlak. Prvim stupnjem hipertenzije drže se vrijednosti između 140 i 159 mm Hg za sistolički i između 90 i 99 za dijastolički arterijski tlak. Drugim stupnjem hipertenzije smatraju se vrijednosti između 160 i 179 mm Hg za sistolički i između 100 i 109 mm Hg za dijastolički arterijski tlak. Trećim stupnjem hipertenzije smatraju se vrijednosti više od 180 mm Hg za sistolički i više od 110 mm Hg za dijastolički arterijski tlak (2).

Mjerenje krvnoga tlaka obavljeno je baždarenim živinim tlakomjerom, preuzetim iz metodologije Škole javnog zdravlja iz Helsinkija (2008.), namijenjenim za populacijska istraživanja hipertenzije. Dijagnoza arterijske hipertenzije se postavi nakon najmanje dva mjerenja tijekom jednog pregleda bolesnika, a potrebno je obaviti najmanje 2-3 pregleda. Ispitanik je prije mjerenja imao 5 minuta odmora. Mjerenje je izvedeno u mirnoj prostoriji. Ispitanik je sjedio tako da su obje noge potpuno dodirivale podlogu za vrijeme mjerenja tlaka. Oslobođena nadlaktica ovijena je orukvicom 2-3 cm iznad kubitalne jame, a stetoskop nježno prislonjen na arteriju. Obavljena su dva mjerenja između kojih je bila stanica od jedne minute. Mjerna vrijednost krvnoga tlaka bila je srednja vrijednost dvaju mjerenja. Svaki ispitanik bio je upozoren da najmanje 60 minuta prije mjerenja krvnoga tlaka ne pije crnu kavu i ne puši, ako je pušač.

Ranije ispitivanje ove populacije je pokazalo da nema statistički značajnih razlika u spolu i dobnim skupinama prema stupnjevima asimptomatske hipertenzije, te između gradske i seoske sredine općine Posušje (9).

Ispitanici su ispunili anketu o vrsti masnoće najčešće korištene u prehrani, dosoljavanju već soljene hrane, te o konzumaciji alkohola, duhanskih proizvoda i crne kave. Anketa za ispitivanje čimbenika rizika koja je korištena u ovim istraživanjima preuzeta je iz Europskog projekta za kontrolu zdravstvenih rizika (EHRM, 2008.) (10).

U svake osobe kod koje je otkrivena asimptomatska hipertenzija provedeno je ispitivanje čimbenika rizika za nastanak hipertenzije. Također im je izmjerena tjelesna visina i težina, te izračunat indeks tjelesne mase (BMI). Prema tom indeksu ispitanici su razvrstani u one s normalnom masom (19,5 do 24,9), s povišenom tjelesnom masom (25,1-29,9), debele (30,0 do 39,9) i izrazito debele osobe (40,0 i više).

REZULTATI

Ovo ispitivanje je otkrilo pojavu asimptomatske hipertenzije u 532 osobe ili 26,60%, što ukazuje da je hipertenzija među stanovnicima općine Posušje ozbiljan javno-zdravstveni problem.

Asimptomatska hipertenzija blagog stupnja sa sistoličkim krvnim tlakom 140-159 mm Hg i dijastoličkim krvnim tlakom i/ili 90-99 mm Hg je otkrivena u 249 (12,45%) osoba.

Asimptomatska hipertenzija srednjeg stupnja sa sistoličkim krvnim tlakom 160-179 mm Hg i dijastoličkim krvnim tlakom i/ili 100-109 mm Hg otkrivena je u 153 (7,65%) ispitanih.

Asimptomatska hipertenzija teškog stupnja sa sistoličkim krvnim tlakom jednakim ili višim od 180 mm Hg i dijastoličkim krvnim tlakom jednakim ili višim od 110 mm Hg otkrivena je u 130 (6,50%) ispitanih.

U tablici 1. prikazane su kategorije indeksa tjelesne mase prema stupnjevima asimptomatske hipertenzije. Prema indeksu tjelesne mase (BMI) ukupno gledajući nije bilo statistički značajne razlike između normotenzivnih ispitanika i onih s novootkrivenom asimptomatskom hipertenzijom ni ukupno ($p=0,9819$) niti prema stupnjevima ($p=0,9344$). U tablici 2. prikazana je dijagnosticirana asimptomatska hipertenzija u odnosu na vrste masnoće najčešće korištene u prehrani. U osoba koje pri kuhanju pretežno upotrebljavaju zasićene masne kiseline češće je uočena asimptomatska hipertenzija, a ta razlika je statistički značajna ($p<0,01$).

Tablica 1.

BMI (indeks tjelesne mase) prema stupnju asimptomatske hipertenzije (ASH)

BMI	Blaga	Srednja	Teška	ASH	bez ASH
Normalan	54	36	28	118	325
Povišen	72	44	37	153	421
Debljina	73	48	44	165	446
Izrazita debljina	50	25	21	96	276
	249	153	130	532	1468

Tablica 2.

Pojava asimptomatske hipertenzije u odnosu na vrstu masnoće najčešće korištene za kuhanje

Vrsta masnoće	Asimptomatska hipertenzija	Bez asimptomatske hipertenzije
Ulje	167	558
Mast	131	316
Mješavina ulja i masti	27	438
Ostalo	83	156
Ukupno	532	1468

$\chi^2 = 14,764$ D.F. = 3 $p = 0,0020$

Dosoljavanje hrane koja je umjereno slana prema stupnju asimptomatske hipertenzije i ukupno prikazana je u tablici 3. Pojava asimptomatske hipertenzije u odnosu na dosoljavanje hrane ukupno gledajući je statistički značajna ($p = 0,0026 < 0,01$), dok se tu razliku prema stupnjevima asimptomatske hipertenzije nije moglo utvrditi ($p = 0,222$).

Tablica 3.

Dosoljavanje hrane prema stupnju asimptomatske hipertenzije (ASH) i ukupno

Dosoljavanje	Blaga	Srednja	Teška	ASH	bez ASH
Da	198	123	106	427	1082
Ne	51	30	24	105	386
	249	153	130	532	1468

Konzumacija alkohola prema stupnju asimptomatske hipertenzije i ukupno prikazana je u tablici 4. Pojava asimptomatske hipertenzije češća je u ispitanika koji piju alkoholna pića u odnosu na one koji to ne čine i prema stupnju asimptomatske hipertenzije ($p = 0,0063 < 0,01$) i ukupno ($p = 0,004 < 0,01$).

Tablica 4.

Konzumacija alkohola prema stupnju asimptomatske hipertenzije (ASH) i ukupno

Alkohol	Blaga	Srednja	Teška	ASH	Bez ASH
Da	80	71	58	209	683
Ne	169	82	72	323	785
	249	153	130	532	1468

Pojava asimptomatske hipertenzije u odnosu na pušenje prikazana je u tablici 5. U ispitanika koji su konzumirali duhanske proizvode češće je dijagnosticirana asimptomatska hipertenzija i ta je razlika statistički značajna i prema stupnjevima i ukupno ($p < 0,001$).

Tablica 5.

Pušenje prema stupnju asimptomatske hipertenzije i ukupno

	Blaga	Srednja	Teška	ASH	Bez ASH
Da	151	98	110	359	851
Ne	98	55	20	173	617
	249	153	130	532	1468

Dijagnosticiranje asimptomatske hipertenzije s obzirom na konzumaciju crne kave prikazuje tablica 6. Ukupno gledajući statistički značajna razlika je značajna na razini od 0,01 dok je u odnosu na stupnjeve i broj konzumiranih šalica kave na dan ta razlika značajna na razini od 0,05 ($p = 0,0323$).

Tablica 6.

Konzumacija crne kave prema stupnju asimptomatske hipertenzije (ASH) i ukupno

Šalica crne kave na dan	Blaga	Srednja	Teška	ASH	Bez ASH
0-1	129	63	46	238	794
2-3	84	61	58	203	478
4 i više	36	29	26	91	196
	249	153	130	532	1468

RASPRAVA

U ispitivanjima čimbenika rizika hipertenzije sve se više pozornosti obraća utjecaju povećane tjelesne težine. Održavanje normalne tjelesne težine je ključna preventivna nefarmakološka mjera u kontroli krvnog tlaka. Dokazano je da 84% bolesnika u stadiju prehipertenzije ima višak tjelesne težine (11).

Prevalencija arterijske hipertenzije u odrasloj populaciji Hrvatske veća je u žena nego u muškaraca. Svjesnost i liječenje arterijske hipertenzije u Hrvatskoj su veći od podataka koje nalazimo u literaturi za razvijene zapadne zemlje. Slično se uočava i u nekim drugim zemljama u tranziciji, pa se tako u Češkoj liječi 49,3%, u Mađarskoj 63%, Sloveniji 40%, a u Engleskoj 24,8%. U Hrvatskoj se liječi veći broj žena, i veći broj žena postiže ciljne vrijednosti arterijskog tlaka u odnosu na muškarce. Prema rezultatima EH-UH studije prevalencija arterijske hipertenzije u osoba sa indeksom tjelesne mase (ITM) >30 nađena je u 65,1% muškaraca i 73,2% žena, dok je u osoba s ITM <25 registrirana u 29% muškaraca i 25,2% žena. S obzirom da je ITM <25 registriran u 34,1% ispitanika EH-UH studije, to je jedno od objašnjenja visoke prevalencije arterijske hipertenzije u Hrvatskoj (12). Prema podacima *Framingham Heart Study* u 78% muškaraca s hipertenzijom i 65% žena, hipertenzija se može pripisati povišenoj tjelesnoj težini (13). Ovo ispitivanje provedeno u Posušju potvrdilo je te podatke, jer 77,82% osoba s asimptomatskom hipertenzijom ima BMI iznad 25,1.

Provedena ispitivanja u Posušju potvrdila su da nedovoljna tjelesna aktivnost nosi rizik za nastanak asimptomatske hipertenzije. Osobe kojima je otkrivena asimptomatska hipertenzija svoje poslove najčešće obavljaju sjedeći (14).

Istraživanja rizičnih čimbenika za nastanak kardiovaskularnih bolesti u ruralnim područjima u Hrvatskoj pokazala su da ispitanici razumiju da njihov životni stil utječe na njihovo zdravlje, ali ne prihvaćaju promjenu vlastitog ponašanja, što se može objasniti složenim socio-ekonomskim okolnostima i tradicijskim vrijednostima povezanim s njihovim naslijeđem (15).

Ispitivanja su pokazala da riblje ulje utječe na smanjenje krvnog tlaka (16). Sva ispitivanja ističu značenje pravilne prehrane koja dovodi do povoljnog krvnog tlaka (17-19). Ispitivanje provedeno 2009. godine u općini Posušje potvrdilo je rezultate tih istraživanja, koja ukazuju da su prehrambene navike izuzetno značajne za nastanak asimptomatske hipertenzije.

Ispitivane osobe u kojih je otkrivena asimptomatska hipertenzija teškog stupnja za pripremu hrane koristile su svinjsku mast u 33,84% slučajeva, dok su osobe s otkrivenom asimptomatskom hipertenzijom srednjeg stupnja koristile mast u 22,52% slučajeva, a osobe s hipertenzijom blažeg stupnja koristile su mast u pripremi hrane u svega 20,48% slučajeva. Rezultati tih ispitivanja potvrdili su da navika korištenja dodatne soli za vrijeme jela uzrokuje povećani rizik od nastanka asimptomatske hipertenzije. Osobe s asimptomatskom hipertenzijom teškog stupnja dosoljavaju hranu u 84,13% slučajeva, osobe s hipertenzijom srednjeg stup-

nja u 80,39%, a osobe s hipertenzijom blagog stupnja najmanje dosoljavaju (u 36,14%). Ovi su rezultati potvrda mnogim epidemiološkim studijama koje su pokazale povezanost unosa soli i arterijske hipertenzije.

Navika pušenja veoma je značajan čimbenik u porastu broja osoba s hipertenzijom. O ozbiljnosti problema pušenja svjedoči i stav SZO prema čijoj je preporuci duhanska ovisnost, kao organski mentalni poremećaj službeno zavedena u Međunarodnu klasifikaciju bolesti i ozljeda. Duhanski dim sadrži više od 4000 različitih kemijskih sastojaka, a najpoznatiji je nikotin. Nikotin je psihoaktivna tvar, koja se veže za nikotinske receptore u mozgu i povećava otpuštanje neuroprijenosnika, uključujući dopamin, koji stvara osjećaj ugođe vezan za pušenje. Poslije samo jedne popušene cigarete dolazi do tranzitornog povišenja krvnog tlaka za 5 do 10 mm Hg (20,21). Sva ispitivanja potvrđuju da između pušenja i nastanka hipertenzije postoji velika povezanost (22-24). Prestanak pušenja umanjuje ne samo povišeni krvni tlak, nego i rizike srčanih i krvžilnih bolesti, te je stoga promocija javno zdravstvenih programa o štetnosti pušenja vrlo značajna u prevenciji nastanka hipertenzije (25-27).

Provedena ispitivanja asimptomatske hipertenzije u Posušju potvrdila su da je pušenje značajan čimbenik rizika za nastanak hipertenzije. Od ukupno 532 osobe u kojih je ovim ispitivanjima otkriven asimptomatski povišeni krvni tlak, 475 (89,28%) ispitanih osoba bili su pušači, a 57 (10,65%) bili su nepušači. Ovi su podaci suglasni s istraživanjima Zavoda za javno zdravstvo Federacije Bosne i Hercegovine koji su pokazali da je pušenje najveći pojedinačni rizik za zdravlje stanovništva u svim populacijskim skupinama, jer su 37,6% odrasloga stanovništva pušači, a u populaciji školske djece u dobi od 13 do 15 godina evidentirano je 13,8% pušača (22).

Ispitivanja su pokazala da crna kava, osobito ako se pije u većim količinama može utjecati na porast krvnog tlaka (29-31). Rezultati ispitivanja ukazuju da prekomjerno uživanje crne kave u određenog broja ljudi može izazvati i kardiovaskularne bolesti (32,33). Međutim, utjecaj uživanja kave na porast arterijskog tlaka i dalje ostaje upitan. Neka istraživanja su pokazala da konzumacija filtrirane kave ne utječe na porast arterijskog tlaka, a neki čak smatraju da ispijanje crne kave djeluje povoljno i ne utječe na porast arterijskog tlaka i to kod žena (34,35). Sukladno tome možemo navike naših ispitanika smatrati dijelom socio-ekonomskog naslijeđa gdje se na ispijanje kave gleda kao na ritual, a ne na možebitnu štetnost za zdravlje.

Prehrambene navike su također visoko povezane s rizikom nastanka hipertenzije (36).

Prema današnjim spoznajama nedvojbena učinak na održavanje normalne vrijednosti krvnoga tlaka ima smanjenje unosa soli, prestanak pušenja, smanjenje unosa zasićenih masnih kiselina, te smanjeno uzimanje alkohola (37-39).

ZAKLJUČAK

Ovim radom je ustanovljena statistički značajno veća konzumacija zasićenih masnih kiselina, alkohola, duhanskih proizvoda i crne kave u dijelu populacije s asimptomatskom hipertenzijom u odnosu na ostale ispitanike.

LITERATURA

1. WHO Expert Committee. Hypertension control. WHO Tech Rep Ser no. 862. Geneva: World Health Organization; 1996.
2. European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Guidelines Committee. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension ESH/ESSC. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
3. Kessler CS, Youdeh Y. Evaluation and treatment of severe asymptomatic hypertension. *Am Fam Physician* 2010; 81: 470-6.
4. Kannel B, Castelli P, McNamara PM, McKee PA, Feinleib M. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure: the Framingham heart study. *N. Engl J Med* 1972; 287: 781-7.
5. Savage J. Treatment of diabetes mellitus to reduce its chronic cardiovascular complications. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13: 131-8.
6. Reyes-Gibby CC, Aday LA. Prevalence of and risk factors for hypertension in a rural area of the Philippines. *J Community Health* 2000; 25: 389-99.
7. Hjerman I, Velje B, Halme I. Effect of blood pressure on the incidence of coronary heart disease. *J Hypertens* 2005; 12: 23-4.
8. Chobanian V, Bakris G, Black R. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
9. Bešlić J.: Ispitivanje prevalencije asimptomatske hipertenzije i čimbenika rizika (Magistarski rad). Mostar, FBiH: Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru, 2009.
10. Institute of Public Health. Croatian Health Indicators. Ministry of Health and Social Welfare of the Republic of Croatia, Croatian National Institute of Public Health. 2008; 40-49.
11. Aucot L, Poobalan A, Smith S. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension* 2005; 45: 1035-41.
12. Jelaković B, Željковиć-Vrkić T, Pečina I i sur. Arterijska hipertenzija u Hrvatskoj. Rezultati EH-UH studije. *Acta Med Croatica* 2007; 61: 287-92.
13. Garisson J, Kannel B, Stokes J, 3rd, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: The Framingham Offspring Study. *Prev Med* 1987; 16: 235-51.
14. Bešlić J, Pjevač N, Šakić V i Pjevač N. Utjecaj tjelesne aktivnosti na asimptomatsku hipertenziju. *Med Jad* 2012; 42: 55-8.
15. Crnica V, Bolić B, Džakula A, Vitale K, Pjevač N. Counseling on cardiovascular behavioral risk factors within the healthcare system: the CroHort study. *Coll Antropol* 2012; 36(Suppl.1): 251-55.
16. Knapp R. The antihypertensive effect in fish oil. *N Engl J Hypertens* 1989; 320: 1037-43.
17. Mori A, Burke V, Puddey B, Shaw JE, Beilin LJ. Effect of fish diets and weight loss on serum leptin concentration in overweight, treated hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004; 22: 1983-95.
18. Obersanek B, Velletri PA, Cutler JA. Dietary protein and blood pressure. *JAMA* 1996; 275: 1598-603.
19. Stamler R, Stamler J, Gosch C. Primary prevention of hypertension by nutritional-hygienic means. *JAMA* 1989; 262: 1801-10.
20. Freestone S, Ramsay LE. Effect of coffee and cigarette smoking on the blood pressure of untreated and diuretic-treated hypertensive weight loss. *Am J Med* 2000; 73: 348-52.
21. Lacerof H, Bornmyr S, Lilja B, De Pedis G, Hulthen UL. Acute effects of doxazosin and atenolol on smoking induced peripheral vasoconstriction in hypertensive habitual smokers. *J Hypertens* 1990; 8: 29-32.
22. Gropelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992; 10: 495-9.
23. Mikkelsen KL, Winberg N, Hoegholm A i sur. Smoking related to 24-h ambulatory blood pressure and heart rate: a study of 352 normotensive Danish subjects. *J Hypertens* 1997; 10: 483-91.
24. Green MS, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and nonsmokers: epidemiologic findings. *Am Heart J* 1999; 111: 932-40.
25. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from health survey for England. *J Hypertens* 2001; 37: 187-93.
26. Poulter NR. Interdependent effects of smoking on risk of hypertension: small, if present. *J Hypertens* 2002; 20: 171-2.
27. Kannel B, Higgins M. Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies. *J Hypertens* 1990; 8: 3-8.
28. Bulpitt J. Epidemiology of hypertension. *Handbook of hypertension*. London: Elsevier Science, 2000.
29. Robertson D, Wade D, Wokman R, Woosley RL, Oates JA. Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *J Clin Invest* 1991; 67: 1111-7.
30. Curatolo W, Robertson D. The health consequence of caffeine. *Ann Intern Med* 1993; 98: 642-9.
31. Sharp S, Benowitz L. Pharmacoepidemiology of the effect of caffeine on blood pressure. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 59-64.

32. Kleemola P, Joisilahti P, Pietinen P, Vartiainen E, Tumi-lehto J. Coffe consumption and coronary heart disease and death. Arch Intern Med 2000; 160: 3393-400.

33. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Appel I, Chen I. Coffe consumption and coronary heart disease in men and women: a prospective cohort study. Circulation 2006; 113: 2045-53.

34. Zhang Z, Hu G, Caballero B, Appel I, Chen I. Habitual coffe consumption and risk hypertension in Western populati-ons. Eur J Pub Health 2004; 14: 235-9.

35. Geleijnse JM. Habitual Coffe consumption and blood pressure: An epidemiological perspective. Vasc Health Risk Manag 2008; 4: 963-70.

36. Takahashi Y, Sasaki S, Okubo S, HaYashi M, Tsuqane S, Blood pressure changes in a freeliving population –based dietary modification study in Japan. J Hypertens 2006; 24: 451-2.

37. Geleijnse J, Kok F, Grobbee E. Impact of dietary and lyfe-style factors on the prevalence of hypertension in Western popu-lations. Eur J Pub Health 2004; 14: 235-9.

38. Lahti-Koski L, Vartiainen E, Manistro S, Pietinen P. Age, education and occupation as determinants of trends in body mass index in Finish from 1982 to 1997. Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24: 1669-76.

39. Ragano R. Overweight and obesity in Italy. Int J Obest Relat Metab Discord 1999; 18: 665-9.

S U M M A R Y

RISK FACTORS OF ASYMPTOMATIC HYPERTENSION ON THE TERRITORY OF POSUŠJE MUNICIPALITY (BOSNIA and HERZEGOVINA)

J. BEŠLIĆ, Ne. PJEVAČ¹, V. ŠAKIĆ² and Na. PJEVAČ²

Posušje Health Center, Bosnia and Herzegovina, ¹University of Zagreb, School of Medicine, Andrija Štampar School of Public Health, Department of Teaching Technology, and ²University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia

Arterial hypertension is the leading mortality risk factor. The aim of the study was to assess the rate of asymptomatic hypertension detected in a randomly selected population sample in Posušje Municipality according to the grade of hypertension (mild, moderate or severe) and risk factors. The following risk factors were analyzed: intake of saturated fatty acids, alcohol, tobacco products and black coffee. Asymptomatic hypertension was detected in 532 of 2000 (26.60%) subjects included in the study. In comparison to the rest of the study sample, these 532 subjects reported a statistically significantly higher consumption of saturated fatty acids, alcohol, tobacco products and black coffee

Key words: risk factors, asymptomatic hypertension

POVEZANOST FOLKODINA I PERIOPERATIVNE ANAFILAKSIJE

JELENA DUMANČIĆ i ASJA STIPIĆ MARKOVIĆ

Odjel za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska

Velik broj osoba u kojih je došlo do anafilaktičke reakcije na neuromuskularne blokatore nije bio s njima u prethodnom kontaktu. Ispitivanje mogućih senzibilizirajućih molekula dovelo je norveške i švedske znanstvenike do folkodina, antitusika koji se nalazi u širokoj upotrebi u Europi i svijetu. Folkodin sadrži amonijev ion, epitop koji je zajednički tom lijeku i neuromuskularnim blokatorima te koji je temelj njihove križne reaktivnosti. Nakon objavljenih rezultata istraživanja koja su dovela u vezu perioperativnu anafilaktičku reakciju i upotrebu folkodina došlo je do povlačenja folkodina sa tržišta u Norveškoj i u kasnijem istraživanju dokazanog smanjenja broja anafilaktičkih reakcija u toj zemlji. Europska agencija za lijekove u svom posljednjem izvještaju nije donijela odluku o povlačenju pripravaka folkodina s tržišta, ali je zatražila daljnja istraživanja koja bi trebala dodatno razjasniti ovu križnu reaktivnost između folkodina i neuromuskularnih blokatora.

Ključne riječi: folkodin, neuromuskularni blokatori, amonijev ion

Adresa za dopisivanje: Jelena Dumančić, dr. med.
Svetog Mateja 15,
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: jdumancic@gmail.com

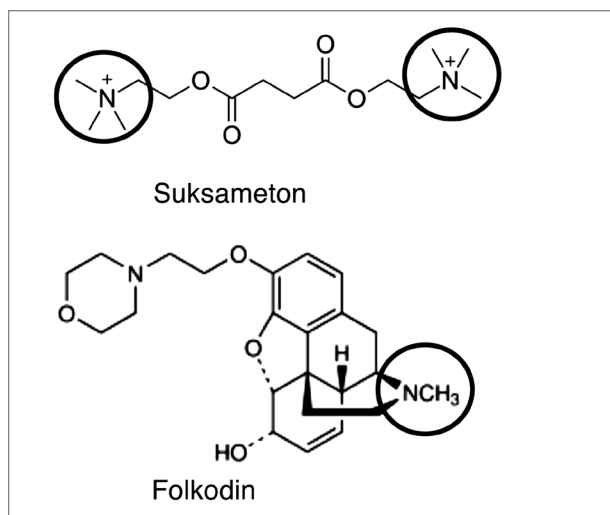
UVOD

Anafilaktička reakcija tijekom opće anestezije je rijedak, ali dramatičan događaj čija incidencija bilježi porast posljednjih desetljeća. Kao najčešći uzrok (u čak 58% slučajeva) prepoznati su neuromuskularni blokatori (1,2).

Zadnjih godina, epidemiološka istraživanja su pokazala da 15-50% pacijenata u kojih je došlo do IgE posredovane reakcije na blokatore neuromuskularnih veza nije bilo prethodno s njima u kontaktu (3). Ta zapažanja dovela su do razmišljanja o neprepoznatim tvarima koji mogu dovesti do križne reakcije s tom skupinom lijekova. Velika razlika u incidenciji anafilaktičkih reakcija tijekom opće anestezije između Norveške i Švedske (6:1), geografski i sociološki bliskim zemljama, potaknula je znanstvenike na istraživanja uzroka tako velike razlike (4).

ZNANSTVENA ISTRAŽIVANJA FOLKODINA U SVIJETU

Norveški znanstvenici proveli su istraživanje u kojem su testirali 84 različita kemijska spoja koji sadrže amonijev ion (epitop koji se nalazi na neuromuskularnim blokatorima) (sl.1), kojima su ispitanici u Švedskoj i Norveškoj svakodnevno izloženi (primjerice sredstva za negu kože i kose, paste za zube, sredstva za čišćenje, motorna ulja, sirupi protiv kašlja itd.). Jedina razlika koju su uočili bila je izloženost ispitanika iz Norveške proizvodu koji sadrži folkodin, dok su takvi proizvodi u Švedskoj povučeni s tržišta 80-ih godina prošlog stoljeća (4). To je potaknulo daljnje istraživanje u kojem je, u *in vivo* provokativnim testovima s folkodinom, u tri ispitanika s preosjetljivošću na folkodin, morfin i suksametonij utvrđen porast ukupnog IgE-a do 105%. U testu limfocitne transformacije pet puta je veći indeks proliferacije limfocita nakon stimulacije folkodinom. Kontrolna skupina bili su jedan bolesnik s atopijom i jedan zdravi ispitanik. Pokus je bio kontroliran placebom (noscipin i kodein). U ispitanika s atopijom i zdravog ispitanika nije zabilježen porast ukupnog i specifičnog IgE-a ni u provokacijskom testu kao niti u testu limfocitne transformacije(5). U nastavku su



Sl.1. Amonijev ion u strukturi suksametonija (neuromuskularnom blokatoru) i folkodina

ispitanici preosjetljivi na folkodin, morfin i suksametonij izloženi kemijskim tvarima koji se nalaze u svakodnevnoj upotrebi (boje za kosu, bomboni, pastile), nakon čega nije zabilježen porast IgE protutijela.

U kasnijem istraživanju dokazano je da u ispitanika s prethodnom anafilaktičkom reakcijom na neuromuskularne blokatore uzimanje trećine preporučene doze folkodina tijekom tjedan dana dovodi do povećanja razine poliklonalnog IgE protutijela u serumu za 18,7 puta, protutijela protiv folkodina za 39 puta, a protiv suksametonija za 93 puta (6). Sličan učinak na sintezu IgE protutijela viđen je jedino u bolesti odbacivanja presatka (GVHD, engl. *Graft Versus Host Disease*), nakon transplantacije koštane srži i u angioplastičnoj limfadenopatiji (7).

Folkodin kao alergen

Folkodin, derivat morfina, koristi se kao antitusik u djece i odraslih. Prve studije o njegovoj učinkovitosti provedene su 50-ih godina prošlog stoljeća te se on, kao lijek koji se propisuje na recept ili je u slobodnoj prodaji, već desetljećima nalazi na tržištu zemalja Europske unije. Folkodin je monovalentni hapten s dvije nezavisne determinante koje nisu križno-reaktivne (4). Jedan epitop je specifičan za morfin i folkodin, dok je drugi epitop kvarterni ili terciarni amonijev ion koji je zajednički folkodinu, morfinu i neuromuskularnim blokatorima.

IgE protutijelo za folkodin specifično je za dva antigena, amonijev ion te prema epitopu koji je specifičan za folkodin i morfin. Posljedica monovalencije folkodi-

na je da njegovo ponavljano korištenje rijetko dovodi do alergijske reakcije prema njemu samom. Zbog toga senzibilizacija prolazi neprimijećeno, a nakon ekspozicije neuromuskularnim blokatorima u općoj anesteziji, u senzibiliziranih osoba, može nastati neočekivana anafilaktička reakcija posredovana IgE protutijelima. Također, ako je senzibilizirana osoba dobrovoljni davatelj krvi, transfuzijom njegovih krvnih derivata, primatelj će se pasivno senzibilizirati te će mu se time povećati rizik za anafilaktičku reakciju induciranu neuromuskularnim blokatorima (8).

Zbog već spomenutog učinka folkodina na sintezu poliklonalnog IgE protutijela dolazi i do povećanja razine IgE protutijela protiv nutritivnih i/ili inhalacijskih alergena (6). Nadalje, brze promjene u razini IgE protutijela mogu imati učinak na liječenje bolesnika s anti-IgE protutijelima, primjerice omalizumabom, jer optimalna doza ovisi o stabilnoj razini IgE protutijela u serumu (9).

Posljedice rezultata istraživanja na tržište folkodina

Nakon rezultata navedenih istraživanja, u Norveškoj je pripravak koji sadrži folkodin povučen s tržišta u ožujku 2007. godine, a u Francuskoj su se takvi pripravci počeli izdavati samo na recept.

Godinu dana nakon povlačenja pripravka s folkodinom s tržišta došlo je do statistički značajnog pada IgE senzibilizacija na folkodin, morfin i suksametonij, a nakon dvije do tri godine također su se značajno smanjili i izvještaji o anafilaktičkim reakcijama tijekom anestezije (10). Za to vrijeme, prema Norveškoj agenciji za lijekove, prodaja blokatora neuromuskularnih veza bila je nepromijenjena. Slični učinci zabilježeni su u Švedskoj nakon povlačenja svih pripravaka s folkodinom s tržišta 80-ih godina prošlog stoljeća (11). Godine 2009. objavljeni su rezultati međunarodnog istraživanja provedenog u Švedskoj, Norveškoj, Danskoj, Finskoj, Francuskoj, Ujedinjenom Kraljevstvu, Njemačkoj, Nizozemskoj i SAD-u, koji samo djelomično podupiru ranije nađene poveznice između korištenja folkodina i anafilaktičkih reakcija na blokatore neuromuskularnih veza. Naime, dobiveni su podaci o visokoj prevalenciji IgE protutijela na folkodin i morfin u SAD-u i Nizozemskoj, iako su to zemlje u kojima se na tržištu, prema službenim podacima nacionalnih agencija za lijekove, ne nalaze proizvodi sa folkodinom (12). Dobiveni rezultati govore u prilog činjenici da postoje još neki, za sada neprepoznati, čimbenici u okolišu koji mogu dovesti do senzibilizacije na folkodin i suksametonij.

Prema izvještaju Europske agencije za lijekove pripravci folkodina se danas nalaze na tržištu deset zemalja

Europske unije (Belgija, Francuska, Litva, Irska, Litva, Luksemburg, Malta, Slovenija, Španjolska i Ujedinjeno Kraljevstvo) te se ovisno o zemlji mogu nabaviti uz recept ili bez njega (13).

PERIOPERATIVNA ANAFILAKSIJA U HRVATSKOJ

U Hrvatskoj je, prema Agenciji za lijekove i medicinske proizvode, na tržištu registriran jedan pripravak s folkodinom koji se izdaje na recept. Za sada, u Hrvatskoj nema epidemioloških podataka o učestalosti anafilaktičkih reakcija na neuromuskularne blokatore, već postoje pojedinačni opisi perioperativne anafilaksije, poput slučaja anafilaktičke reakcije na rokuronij koji su objavili Brozović i Kvolik iz Klinike za tumore u Zagrebu (14). U Referentnom centru za kliničku alergologiju Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske KB Sv. Duh bilježi se sve veći broj zahtjeva za ispitivanjem općih anestetika. Iz palete ispitivanih lijekova isključen je sukcinil-kolin koji je uz rokuronij, prema svjetskoj literaturi, najčešći induktor perioperativne anafilaksije (15, 16). Prema upitniku o uporabi sukcinil-kolina među anesteziolozima u Hrvatskoj, 30% ispitanika taj mišićni relaksans ne koristi u svakodnevnoj praksi (17).

ZAKLJUČAK

Ispitivanjem uzroka anafilaktičke reakcije tijekom anestezije norveški i švedski znanstvenici testirali su više kemijskih spojeva koji sadrže amonijev ion, epitop koji se nalazi na neuromuskularnim blokatorima. Izdvojen je antitusik folkodin kao mogući uzrok primarne senzibilizacije, koji zbog križne reaktivnosti s neuromuskularnim blokatorima dovodi do anafilaksije u bolesnika koji prethodno nisu bili izloženi tim mišićnim relaksansima. U *in vivo* i *in vitro* pokusima dokazano je da je folkodin jaki stimulator IgE sinteze.

Europska agencija za lijekove procijenila je da dokazi za križnu reakciju između folkodina i blokatora neuromuskularnih veza nisu u potpunosti dosljedni te smatra da je, na temelju trenutno dostupnih podataka, korist pripravaka koji sadrže folkodin u liječenju veća od rizika. Međutim, zatražila je da se provedu dodatna istraživanja kako bi se razjasnila moguća povezanost korištenja pripravaka koji sadrže folkodina i anafilaktičke reakcije na blokatore neuromuskularnih veza. I u Hrvatskoj bi bilo potrebno prikupiti podatke o prevalenciji perioperativne anafilaksije kao i o mogućoj povezanosti s primjenom folkodina.

LITERATURA

1. Thong BY, Yeow C. Anaphylaxis during surgical and interventional procedures. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 619-28.
2. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99: 536-45.
3. Mertes PM, Aimone-Gastin I, Gueant-Rodriguez RM i sur. Hypersensitivity reaction to neuromuscular blocking agents. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 2809-25.
4. Florvaag E, Johansson SGO, Oman H i sur. Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidence of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 437-44.
5. Florvaag E, Johansson SGO, Oman H, Harboe t, Nopp A. Pholcodine stimulates a dramatic increase of IgE in IgE-sensitized individuals. A pilot study. *Allergy* 2006; 61: 49-55.
6. Harboe T, Johansson SGO, Florvaag E, Oman H. Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. *Allergy* 2007; 62: 1445-50.
7. Ringde n O, Persson U, Johansson SGO i sur. Markedly elevated serum IgE levels following allogeneic and syngeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1983; 61: 1190-5.
8. Johansson SGO, Nopp A, van Hage M i sur. Passive IgE-sensitization by blood transfusion. *Allergy* 2005; 60: 1192-9.
9. Holgate S, Casale T, Wenzel S i sur. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J All Clin Immunol* 2005; 115: 459-65.
10. Florvaag E, Johansson SGO, Irgens A, de Pater GH. IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy* 2011; 66: 955-60.
11. Johansson SGO, Oman H, Nopp A, Florvaag E. Pholcodine caused anaphylaxis in Sweden 30 years ago. *Allergy* 2009; 64: 820-21.
12. Johansson SGO, Florvaag E, Oman H i sur. National pholcodine consumption and prevalence of IgE-sensitization: a multicentre study. *Allergy* 2010; 65: 498-502.
13. Demolis P. European medicines agency 2011; [16 stranica]. Dostupno na URL adresi: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Pholcodine_31/WC500124716.pdf. Pristupljeno 10. svibnja 2012.
14. Brozović G, Kvolik S. Anaphylactic reaction after rocuronium. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 72-3.
15. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiol* 2003; 99:536-45.
16. Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, Dybendal T, Florvaag E. Anaphylaxis during anaesthesia in Norway. *Anesthesiology* 2005; 102: 897-903.
17. Carev M, Karanović N, Ujević A i sur. Uporaba sukcinil-kolina među hrvatskim anesteziolozima - je li taj lijek zaista odbačen? *Lijec Vjesn* 2010; 132: 8-13.

S U M M A R Y

CORRELATION BETWEEN PHOLCODINE AND PERIOPERATIVE ANAPHYLAXIS

J. DUMANČIĆ and A. STIPIĆ MARKOVIĆ

*Department of Clinical Immunology, Pulmonology and Rheumatology,
University Department of Internal Medicine, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia*

A large number of individuals experiencing anaphylactic reaction to neuromuscular blocking agents have not previously been in contact with them. The search for a substance inducing sensitization to muscle relaxants has led Norwegian and Swedish scientists to pholcodine, a cough suppressant, which is widely used in Europe and worldwide. Ammonium ion is an epitope common to pholcodine and neuromuscular blocking agents and it is the basis of their cross-reactivity. Based on the results of published studies that pointed to a connection of the use of pholcodine and perioperative anaphylactic reaction, pholcodine was withdrawn from the Norwegian market and subsequent research revealed a reduction of anaphylactic reactions in that country. In its latest report, the European Medicines Agency made a decision not to withdraw pholcodine mixtures from the market but it urged further research with the aim to clarify the cross-reactivity between pholcodine and neuromuscular blocking agents.

Key words: pholcodine, neuromuscular blocking agents, ammonium ion

ALERGIJA NA GRINJE KUĆNE PRAŠINE - KAKO POBIJEDITI?

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*

Manifestacije preosjetljivosti na grinje kućne prašine obuhvaćaju cjelogodišnji alergijski rinitis često praćen očnim simptomima, alergijsku astmu te nešto rjeđi atopijski dermatitis. Senzibilizacija na tropomiozin grinja može se manifestirati preosjetljivošću na određene namirnice. Alergijska senzibilizacija i razvoj bolesti vezani su uz količinu alergena kojoj je osoba izložena te je poznavanje izloženosti alergenima grinja u kućnim uvjetima koristan pokazatelj rizika za bolesnike. Budući da je mogućnost izbjegavanja alergena ograničena, a raspoloživo farmakološko liječenje ima isključivo simptomatske učinke, jedina metoda uzročnog liječenja preosjetljivosti na grinje jest specifična imunoterapija. Njeni dobro dokumentirani klinički učinci obuhvaćaju smanjenje simptoma, sprječavanje napredovanja bolesti prema težim oblicima te sprječavanje senzibilizacije na nove alergene. Imunološki parametri tijekom liječenja pokazuju karakterističnu dinamiku koja se odražava i postupnim smanjenjem kožne reaktivnosti prema alergenima. Unatoč brojnim dokazima i stogodišnjoj primjeni u kliničkoj praksi, učinkovitost specifične imunoterapije se ponekad dovodi u pitanje. Cilj je ovog rada prikazati da se pri dobro postavljenoj indikaciji, uzimajući u obzir profil senzibilizacije, radi o veoma uspješnoj metodi liječenja.

Ključne riječi: grinje kućne prašine, cjelogodišnji rinitis, alergijska astma, atopijski dermatitis, alergija na hranu, količina alergena, gvaninski test, specifična imunoterapija

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

Alergijska senzibilizacija organizma alergenima grinja kućne prašine, obično dovodi do razvoja jednog ili više oblika alergijskih bolesti. Simptomi ovih bolesti posljedica su oslobađanja upalnih medijatora za vrijeme kontakta s alergenom. Stoga su danas raspoloživi farmakološki oblici liječenja usmjereni na blokiranje učinka već oslobođenih medijatora (antihistaminici, antileukotrieni) ili pak na inhibiciju njihove sinteze u upalnim stanicama (kortikosteroidi). Primjena takve terapije obično dovodi do smanjenja simptoma. Nažalost, poslije izostavljanja terapije, zbog izloženosti ubikvitarnim alergenima grinja, simptomi se ubrzo ponovo javljaju. Suprotno tome, specifična imunoterapija (engl. *specific immunotherapy* - SIT) alergenskim ekstraktima djeluje nizom složenih mehanizama modulirajući imunološki odgovor te konačno dovodi do stvaranja imunološke tolerancije odnosno kliničke neaktivnosti prema uzročnom alergenima.

KLINIČKI OBLICI ALERGIJE NA GRINJE I ČIMBENICI NJIHOVOG NASTANKA

Senzibilizacija na grinje kućne prašine može dovesti do pojave nekoliko kliničkih oblika alergijskih bolesti. Najčešći oblik je cjelogodišnji alergijski rinitis, često praćen očnim simptomima (1). U velikog broja bolesnika javlja se alergijska astma, a nešto je rjeđi atopijski dermatitis. Poseban je oblik preosjetljivosti alergija na hranu vezana uz senzibilizaciju na tropomiozin.

Epidemiološkim istraživanjima dokazana je jasna povezanost između izloženosti alergenima grinja i pojave alergijske senzibilizacije te posljedično alergijske bolesti (2, 3). Do senzibilizacije može dovesti čak i izloženost niskim koncentracijama alergena (4), a jednom nastala senzibilizacija, čak i kada je asimptomatska, važan je prognostički čimbenik za pojavu alergijske bolesti (5). Dalj-

nja izloženost alergenima grinja također je rizični čimbenik za pojavu simptoma alergijske bolesti (6,7).

Stupanj alergijske senzibilizacije, odnosno količina stvorenih specifičnih IgE-protutijela, utječe na parametre plućne funkcije u bolesnika s astmom (8,9). Tako bolesnici s većim stupnjem senzibilizacije imaju lošije parametre plućne funkcije. Suprotno tome, u bolesnika koji ne boluju od astme, stupanj senzibilizacije na grinje nema utjecaja na parametre plućne funkcije. Također su primijećene oscilacije plućne funkcije bolesnika s astmom ovisno o životnom ciklusu grinja i posljedičnim promjenama koncentracije njihovih alergena u unutarnjem okolišu (10).

Razlozi zbog kojih se senzibilizacija u nekih bolesnika očituje samo alergijskim rinitisom, dok se u drugih razvije i alergijska astma nisu razjašnjeni. U novije vrijeme, gornji i donji dišni putovi smatraju se nedjeljivom cjelinom, čemu u prilog ukazuje pojava upalne reakcije u bronhima nakon nazalne provokacije alergenom (11). Dokazano je da alergeni grinja dovode do proupalnog odgovora alveolarnih makrofaga te se smatra da bi to mogao biti važan mehanizam u nastanku alergijske upale bronha, ali i same senzibilizacije (12). Nadalje, smatra se da određeni ne-alergijski učinci alergena grinja mogu doprinijeti patogenezi. Nekoliko alergena ima enzimsku aktivnost proteinaze te je dokazano da Der p 1 upravo zbog te aktivnosti može povećati propusnost sluznice dišnih putova (13). Druge zahvatne točke djelovanja proteolitičke aktivnosti Der p 1 uključuju uklanjanje niskoafinitetnog receptora za IgE (CD23) s površine B-limfocita i posljedičnu promjenu regulacije sinteze IgE-protutijela, olakšavanje ulaska određenih virusa u stanice epitela dišnih putova te poticanje njihove uloge u nastanku astme i konačno, poticanje sinteze proalergijskih citokina u bazofilima (14).

Atopijski dermatitis javlja se u manjeg broja bolesnika senzibiliziranih na grinje kućne prašine i obično uz neki drugi oblik alergijske bolesti, rinitis i/ili astmu. Patogeneza nije razjašnjena, ponajprije zbog nedovoljnog poznavanja mjesta ulaska alergena u organizam. Provokativnim bronhalnim testovima potvrđeno je da inhalacijski put može dovesti do pojave kožnih simptoma, dok je mogućnost ulaska preko neoštećene kože upitna (15).

Nastanak alergijske senzibilizacije i razvoj klinički uočljive alergijske bolesti vezani su uz količinu alergena grinja kojoj je osoba izložena. Količina od ≥ 2 μg alergena skupine 1/g prašine smatra se rizičnim čimbenikom za nastanak alergijske senzibilizacije i razvoj astme, dok je količina od ≥ 10 μg alergena skupine 1/g prašine rizik za akutni astmatski napad (16-18). Odnos između izloženosti alergenima i pojave simptoma astme vrlo je složen i ovisi o dodatnim čimbenicima pa količina alergena koja bi mogla biti rizik za pojavu

simptoma za sada nije definirana (16). Novija istraživanja pokazuju da senzibilizacija može nastati i pri nižim količinama alergena, ali je u tom slučaju potrebna dugotrajnija izloženost (17). To znači da bi za uspješno izbjegavanje senzibilizacije osobe sa sklonošću alergijskim bolestima količina alergena u okolišu trebala biti nemjerljiva (18). S druge strane, programi eliminacije alergena iz unutarnjeg okoliša osoba s već razvijenom bolešću pokazali su značajnu korist za bolesnike s astmom i ekcemom (19,20). Poznavanje izloženosti alergenima grinja u kućnim uvjetima koristan je pokazatelj rizika za bolesnike te pomaže u planiranju i praćenju kontrole unutarnjeg okoliša (21). U procjeni izloženosti koriste se određivanje broja grinja, određivanje količine alergena specifičnim imunološkim testovima i gvaninski test (22,23). Broj grinja smatra se dobrim pokazateljem izloženosti, ali ne mora nužno odražavati količinu alergena, koja u okolišu može biti velika mjesecima nakon smanjenja broja grinja. Imunološki testovi su najbolji pokazatelj izloženosti, jer daju kvantitativnu procjenu određenog alergena u apsolutnim jedinicama. Gvaninskim testom semikvantitativno se određuje količina gvanina, glavnog dušikovog spoja sadržanog u otpadnim produktima paučnjaka. Tako je glavni nedostatak ovog testa što dio gvanina može potjecati iz drugih izvora (24). Međutim, u kućnim uvjetima gvanin ipak ponajprije potiče od grinja, a istraživanja su pokazala dobru podudarnost rezultata testa s drugim testovima koji mjere količinu alergena skupine 1 (25). Gvaninski test je jeftin, jednostavan za izvođenje i smatra se zadovoljavajućim za procjenu izloženosti alergenima grinja u unutarnjem okolišu (26).

U bolesnika s dugotrajnom preosjetljivošću na grinje kućne prašine mogu se pojaviti specifična IgE-protutijela na tropomiozin. Zbog visokog stupnja identičnosti različitih tropomiozina stvorena protutijela mogu križno reagirati s tropomiozinima račića, mekušaca, puževa i drugih beskralježnjaka te tako dovesti do pojave alergijskih reakcija prilikom konzumacije ovih namirnica. Težina mogućih reakcija varira od blagog peckanja i svrbeža u usnoj šupljini, nazvanog oralni alergijski sindrom, sve do teških sistemskih anafilaktičkih reakcija (27). Dijagnostičke teškoće u ovih bolesnika čini moguća primarna senzibilizacija na tropomiozine iz hrane putem probavnog sustava (28), kao i pojava križne reaktivnosti za koju su odgovorni drugi alergeni a ne tropomiozin (29).

SPECIFIČNA IMUNOTERAPIJA EKSTRAKTIMA GRINJA KUĆNE PRAŠINE

Specifična imunoterapija alergenima ekstraktima učinkovita je metoda liječenja alergijskih bolesti, koja se u kliničkoj praksi primjenjuje već sto godina. Meto-

da se sastoji u ponavljanoj primjeni alergena na koji je bolesnik preosjetljiv, odnosno koji je u organizmu potakao stvaranje specifičnih IgE-protutijela. Alergen se primjenjuje u obliku standardiziranog alergenskog ekstrakta, najprije u postupno rastućim dozama (početna faza), a nakon postizanja određene doze (tzv. doza održavanja), njenim ponavljanjem u određenim vremenskim razmacima (faza održavanja). Najčešći put primjene su potkožne injekcije, supkutana imunoterapija (engl. *subcutaneous immunotherapy* - SCIT), a u novije vrijeme koriste se i drugi načini unosa alergena, posebice kapi ili tablete koje se otapaju ispod jezika, sublingvalna imunoterapija (engl. *sublingual immunotherapy* - SLIT). Tijekom SIT-e u organizam se unose znatno veće količine alergena od onih kojima je bolesnik izložen u svakodnevnom životu. Dolazi do preusmjeravanja imunološkog odgovora iz Th2- u Th1-limfocitni fenotip, pri čemu regulatorni T-limfociti imaju ključnu ulogu. Konačni rezultat je postizanje imunološke tolerancije, odnosno kliničke ne-reaktivnosti prema dotičnom alergenu.

Klinički učinci

Klinički učinci specifične imunoterapije obuhvaćaju smanjenje simptoma alergijskih bolesti, sprječavanje napredovanja bolesti prema težim oblicima te sprječavanje senzibilizacije na nove alergene.

Liječenje alergijskog rinokonjunktivitisa u 20 bolesnika s preosjetljivošću na grinje kućne prašine dovelo je do značajnog smanjenja simptoma i reaktivnosti u provokativnom konjunktivalnom testu već nakon početne faze, odnosno 4-5 mjeseci SIT-e (*D. farinae*), a nakon godinu dana terapije uslijedilo je daljnje poboljšanje istih parametara (30).

U 30 bolesnika s alergijskim rinitisom i/ili astmom, trogodišnje praćenje učinaka SIT-e (*D. pteronyssinus* 50% + *D. farinae* 50%) pokazalo je značajno smanjenje simptoma alergijskih bolesti. Prvi dio istraživanja izveden je kao dvostruko slijepo, placebo kontrolirano istraživanje, u kojem je 16 bolesnika primalo SIT-u, a 14 placebo (31). Nakon godinu dana, simptomi rinitisa i reaktivnost u provokativnom konjunktivalnom testu u istraživanoj skupini bili su značajno manji u odnosu na početne vrijednosti te u odnosu na placebo skupinu, a nakon sljedećih šest mjeseci došlo je i do smanjenja simptoma astme te do smanjenja nespecifične bronhalne hiperreaktivnosti. Zbog pozitivnih učinaka SIT-e, u drugom dijelu istraživanja liječenje specifičnom imunoterapijom započeto je i u bolesnika koji su ranije bili u placebo skupini (32). Konačni rezultati dobiveni trogodišnjim praćenjem pokazali su daljnje progresivno smanjenje simptoma rinitisa i astme, daljnje smanjenje reaktivnosti u provokativnim testovima,

kao i smanjenje potrebe za istodobnom medikamentnom terapijom.

Praćenjem učinaka SIT-e u odraslih bolesnika i djece s astmom prouzročenom preosjetljivošću na grinje kućne prašine dobiveni su slični rezultati. U 11 odraslih bolesnika koji su primali SIT-u (*D. pteronyssinus*) u kombinaciji s inhalacijskim kortikosteroidom (engl. *inhalation corticosteroid* - ICS), došlo je do bržeg i izraženijeg poboljšanje simptoma i parametara plućne funkcije te smanjenja bronhalne hiperreaktivnosti u odnosu na 11 bolesnika liječenih samo ICS. Nakon prekida terapije ICS pogoršanje istih parametara bilo je znatno slabije izraženo u skupini bolesnika koji su primali SIT-u (33). U 15 djece koja su primala SIT-u (*D. pteronyssinus*), trogodišnje praćenje pokazalo je značajno progresivno smanjenje astmatskih tegoba i potrebe za uzimanjem lijekova (salbutamol i ICS), poboljšanje parametara plućne funkcije, smanjenje broja egzacerbacija te smanjenje bronhalne hiperreaktivnosti u odnosu na 14 djece koja nisu primala SIT-u (34).

Istraživanja učinkovitosti SIT-e u bolesnika s atopijskim dermatitisom i preosjetljivošću na grinje kućne prašine nisu dala tako jasne rezultate kao ona u bolesnika s alergijskim bolestima dišnog sustava. Iako novija istraživanja govore u prilog uspješnosti SIT-e i u tih bolesnika, još uvijek nije moguće dati konačne zaključke i preporuke (35).

Alergijski rinitis karakterizira postupno pojačavanje težine simptoma, s nerijetkom progresijom u alergijsku astmu. Tako su bolesnici koji uz alergijski rinitis imaju bronhalnu hiperreaktivnost pod povećanim rizikom za razvoj astme. Jedan od učinaka SIT-e je sprječavanje razvoja težih oblika alergijske bolesti što jasno pokazuje dvostruko slijepo, placebo kontrolirano istraživanje provedeno na 44 bolesnika s preosjetljivošću na *D. pteronyssinus*, alergijskim rinitisom i bronhalnom hiperreaktivnošću, ali bez simptoma astme (36). Bolesnici su na početku istraživanja podijeljeni u dvije skupine, od kojih je jedna primala SIT-u, a druga placebo. Nakon dvije godine 50% bolesnika koji su primali SIT-u više nije pokazivalo bronhalnu hiperreaktivnost, dok je u preostalim bolesnika bila značajno smanjena. Suprotno tome, u bolesnika iz placebo skupine nije bilo poboljšanja bronhalne hiperreaktivnosti, a 9% bolesnika razvilo je klinički jasne astmatske simptome.

Sprječavanje senzibilizacije na nove alergene također je dobro dokumentirani učinak SIT-e. Klinička istraživanja učinjena su u djece senzibilizirane isključivo na *D. pteronyssinus* i/ili *D. farinae*. Nakon završetka istraživanja, učestalost novih senzibilizacija bila je značajno manja u djece koja su primala SIT-u u odnosu na djecu kontrolnih skupina (37-39).

Rezultati prikazanih istraživanja jasno pokazuju da je SIT učinkovita metoda liječenja alergijskih bolesti čiji su klinički učinci prisutni za vrijeme i neposredno nakon primjene. Također je pokazano da postignuti klinički učinci mogu trajati i više od deset godina nakon završetka terapije (40). S druge strane, jedno istraživanje pokazalo je ponovnu pojavu simptoma bolesti u 55% bolesnika unutar tri godine od prekida SIT-e (41). Učestalost relapsa bila je znatno veća u bolesnika koji su SIT-u primali kraće od 3 godine (62%) u odnosu na bolesnike u kojih je terapija trajala duže od 3 godine (48%). Još uvijek nije sasvim razjašnjeno zašto u nekih bolesnika nakon određenog vremena dolazi do ponovne pojave simptoma, dok je u drugih postignuti učinak trajan. Jedan od čimbenika svakako je duljina trajanja terapije. Danas se smatra da je za postizanje dugotrajnijih kliničkih učinaka potrebno provoditi SIT-u minimalno tri godine (42). Budući da za sada ne postoje pouzdani testovi ili drugi parametri kojima bi se mogli jasno razlikovati bolesnici s povećanim rizikom za relaps bolesti od onih koji će ostati u dugotrajnoj remisiji, odluka o duljini trajanja terapije mora se donijeti pojedinačnom procjenom za svakog bolesnika (43).

Imunološki učinci

Imunološki parametri tijekom liječenja specifičnom imunoterapijom pokazuju karakterističnu dinamiku, koja odgovara postupnoj promjeni predominacije limfocitnog fenotipa iz Th2 u Th1.

Kinetika stvaranja citokina karakterističnih za Th2- (IL-4) odnosno Th1- (IFN- γ) limfocite pri podražaju bolesnikovih CD4⁺ T-limfocita specifičnim alergenom *in vitro*, mijenja se ovisno o fazi SIT-e. U početnoj fazi terapije dolazi do povećanog stvaranja IL-4, odnosno do povećanja omjera IL-4/IFN- γ , dok se tijekom faze održavanja stvaranje IL-4 i posljedično vrijednost omjera IL-4/IFN- γ smanjuje (44). Sličnu dinamiku pokazuju ukupna i specifična IgE-protutijela u serumu bolesnika, čija se koncentracija povećava tijekom početne faze SCIT-e, a zatim se postupno smanjuje tijekom faze održavanja (45-47). Pri oralnom putu primjene dobivena je identična dinamika specifičnih IgE-protutijela (48), dok tijekom SLIT-e, unatoč potvrđenoj kliničkoj učinkovitosti, nije došlo do promjena u koncentraciji sIgE (47,49). Koncentracija specifičnih IgG₄-protutijela u serumu bolesnika povećava se s početkom SIT-e te se zadržava na značajno višim vrijednostima u odnosu na one izmjerene prije početka terapije (45,46,48,49).

Rezultati istraživanja kojim se uspoređivao imunološki odgovor tijekom primjene SCIT-e odnosno SLIT-e (47) bili su djelomično drugačiji. Dok je u djece koja su primala SCIT-u dinamika sIgE- i sIgG₄-protutije-

la bila u skladu s opisanim istraživanjima drugih autora, u skupini djece koja su primala SLIT-u nije bilo značajnih promjena u koncentracijama tih protutijela. Unatoč tome, tijekom razdoblja praćenja ovih bolesnika došlo je do značajnog smanjenja omjera sIgE/sIgG₄, čime autori objašnjavaju u ovom istraživanju potvrđenu kliničku učinkovitost SLIT-e.

Opisana dinamika imunološkog odgovora dovodi do postupnog smanjenja kožne reaktivnosti prema alergenima tijekom SCIT-e (30,31,32,41,45,46), dok rezultati kožnih testova pri oralnoj i sublingvalnoj primjeni imunoterapije pokazuju blaže ali statistički neznačajno smanjenje reaktivnosti (48,49).

Eozinofilni kationski protein koristi se kao biljeg aktivacije eozinofila. U serumu djece uspješno liječene specifičnom imunoterapijom tijekom godine dana, njegove koncentracije bile su značajno smanjenje u odnosu na vrijednosti izmjerene prije početka liječenja te u odnosu na vrijednosti u djece koja nisu primala SIT-u (50). U bolesnika koji su primali SIT-u tijekom dviju godina dobiveno je značajno sniženje bazalnih vrijednosti ECP-a u ispirku nosne sluznice, kao i izostanak porasta njegove koncentracije u nosnom ispirku nakon provokacije nosne sluznice alergenom (51). Rezultati ovih istraživanja pokazali su da SIT osim na ranu djeluje i na kasnu fazu alergijske reakcije tijekom koje dolazi do nakupljanja eozinofila.

NAŠI REZULTATI PRAĆENJA BOLESNIKA S PReOSJETLJIVOŠĆU NA GRINJE KUĆNE PRAŠINE TIJEKOM DVIJE GODINE SPECIFIČNE IMUNOTERAPIJE

Istraživanu skupinu činilo je 56 bolesnika (18 žena i 38 muškaraca u dobi od 14 do 48 godina), u kojih je senzibilizacija na grinje *D. pteronyssinus* i *D. farinae* potvrđena kožnim testovima i dokazom specifičnih IgE-protutijela u serumu (FEIA razred ≥ 3). Alergijski rinitis bio je osnovna klinička dijagnoza u svih bolesnika, dok ih je prateće očne simptome imalo je 35 (62,5%), astmu 16 (28,6%), a atopijski dermatitis 8 (14,3%) bolesnika.

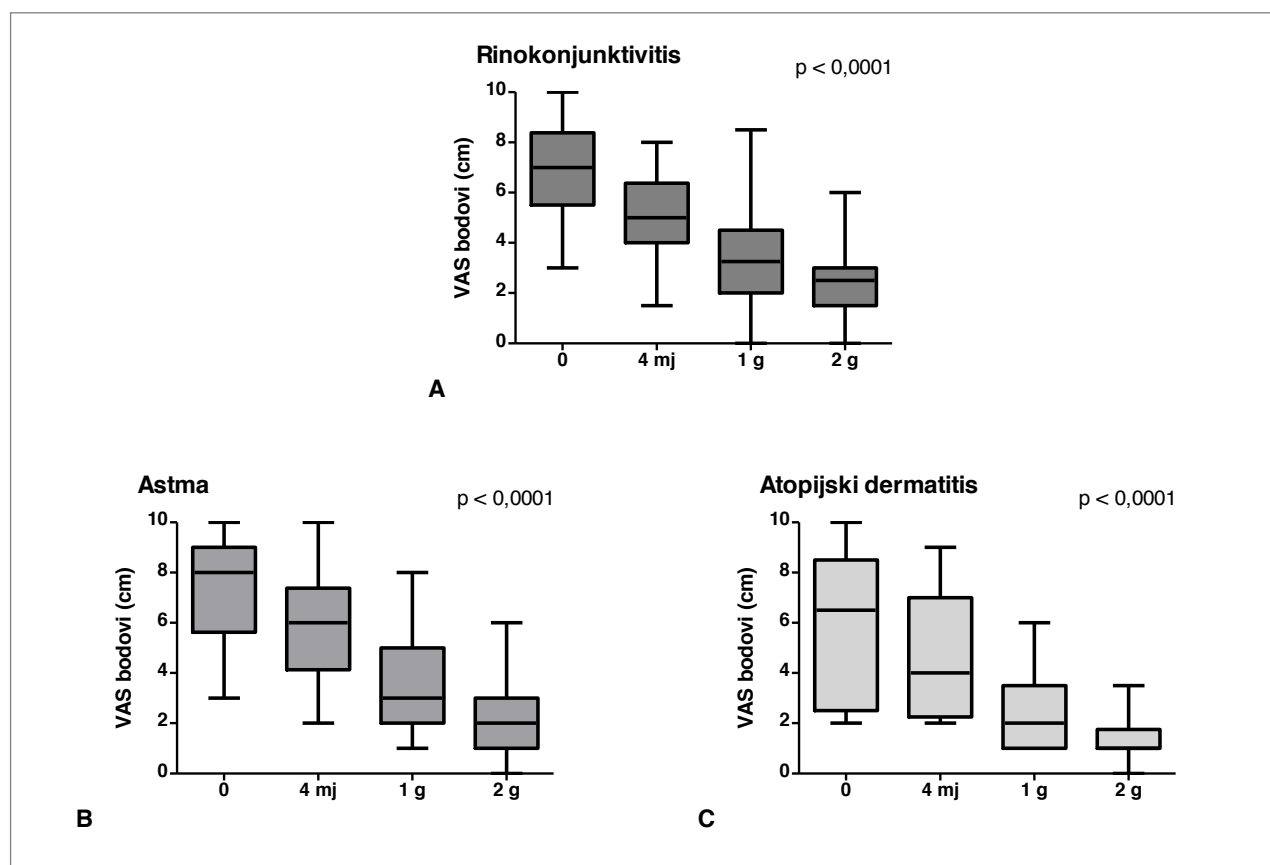
Specifična imunoterapija provedena je alergenskim pripravkom Novo-Helisen Depot (Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbek, Germany), koji sadrži ekstrakte grinja kućne prašine *D. pteronyssinus* i *D. farinae*. Omjer grinja u pripravku određen je za svakog bolesnika prema vrijednostima koncentracije odgovarajućih sIgE-protutijela u serumu prije početka terapije. Imunoterapija je primjenjivana u obliku potkožnih injekcija, prema standardnoj shemi preporučenoj od strane proizvođača.

Klinički učinci

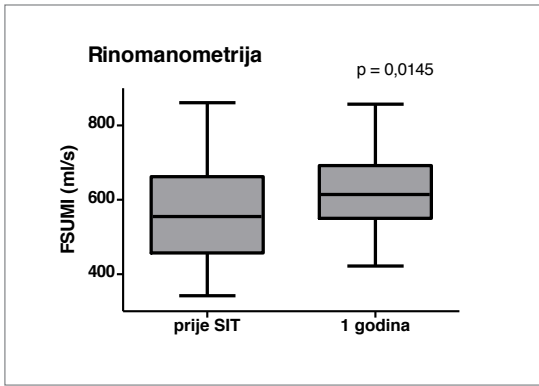
Težinu simptoma procijenili su sami bolesnici pomoću vizualno analogne ljestvice (engl. *visual analogue scale* - VAS) s bodovima od 0 (bez simptoma) do 10 cm (vrlo teški, izrazito neugodni simptomi). Na taj način procijenjena težina simptoma rinitisa/rinokonjunktivitisa, astme i atopijskog dermatitisa pokazala je značajno smanjenje tijekom liječenja (nakon početne faze od 4 mjeseca te nakon 1 i 2 godine SIT-e) u odnosu na početne vrijednosti (sl. 1).

Iako je u svojoj osnovi subjektivna, vizualno analogna ljestvica pokazala se pouzdanom u procjeni težine simptoma alergijskih bolesti. Prema smjernicama Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju, nazvanim alergijski rinitis i njegov utjecaj na astmu (engl. *allergic rhinitis and its impact on asthma* - ARIA), rinitis se dijeli na blagi i umjereni/teški (1). Vizualno analognom ljestvicom moguće je razlikovati ova dva oblika rinitisa, pri čemu VAS <5 cm odgovara blagom, a VAS >6 cm umjerenom/teškom rinitisu (52). Trenutno uzimanje oralnih antihistaminika i topič-

kih kortikosteroida ne utječe na procjenu. Ljestvica se pokazala veoma učinkovitom i u procjeni terapijskog učinka u bolesnika s rinitisom (53). U procjeni simptoma astme dobivena je značajna negativna podudarnost VAS i spirometrijskih parametara, forsiranog izdisajnog volumena u prvoj sekundi (engl. *forced expiratory volume of the first second* - FEV₁) i vršnog izdisajnog protoka (engl. *peak expiratory flow* - PEF), čije sniženje ukazuje na opstrukciju dišnih putova (54). Procjena simptoma atopijskog dermatitisa pomoću VAS pokazala je značajnu podudarnost s objektivnom skalom nazvanom SCORAD (engl. *severity scoring of atopic dermatitis*) (55). Rezultati navedenih istraživanja pokazuju vrijednost vizualno analogne ljestvice u stupnjevanju težine simptoma alergijskog rinitisa, astme i atopijskog dermatitisa. U našem istraživanju, težina simptoma svih triju oblika alergijskih bolesti procijenjena pomoću vizualno analogne ljestvice, pokazala je postupno smanjenje tijekom dvogodišnjeg liječenja specifičnom imunoterapijom. Prije početka liječenja većina bolesnika imala je simptome koji prema ARIA smjernicama odgovaraju umjerenom/teškom rinitisu. Već nakon početne faze SIT-e oni su se smanjili do ra-

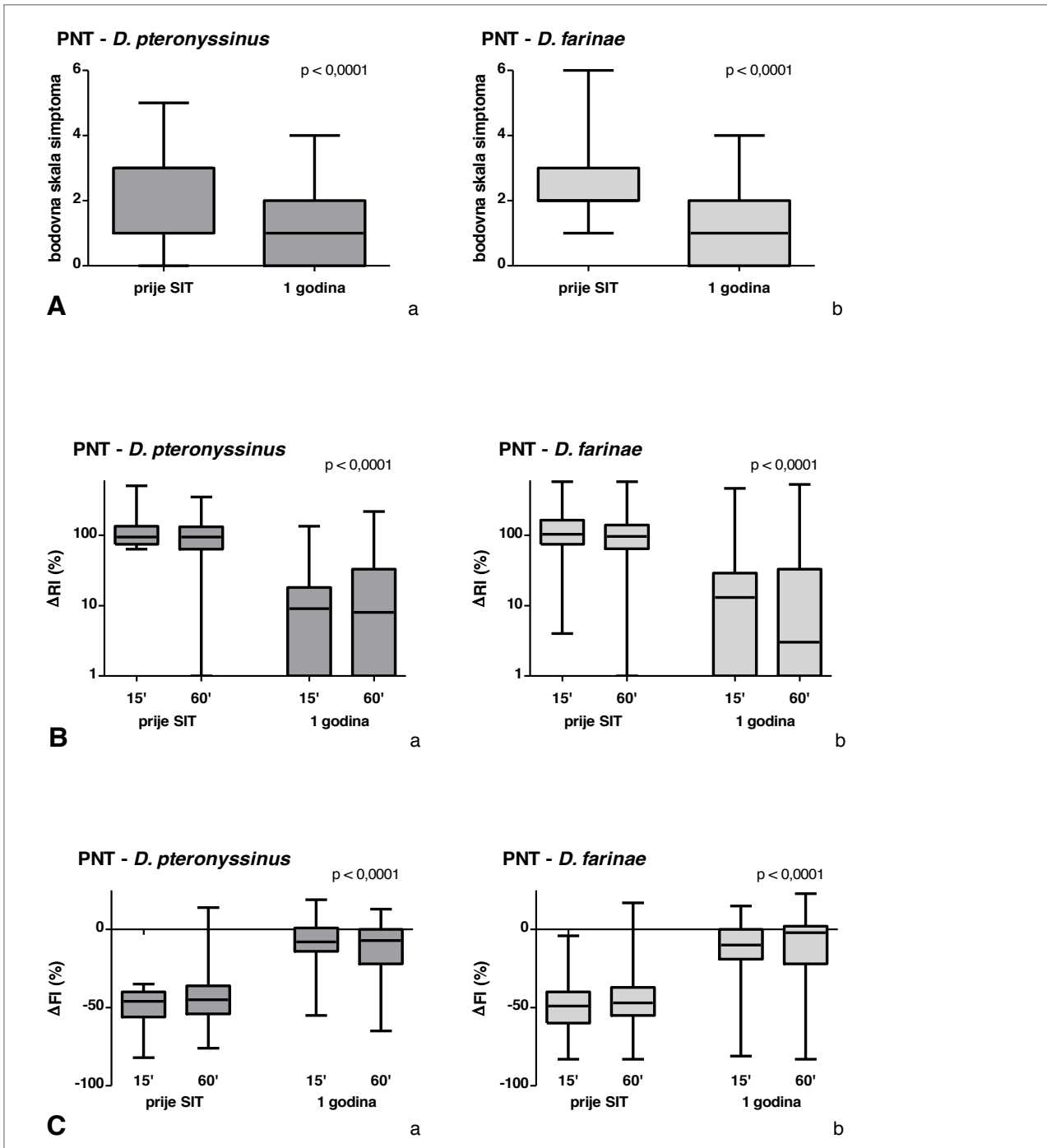


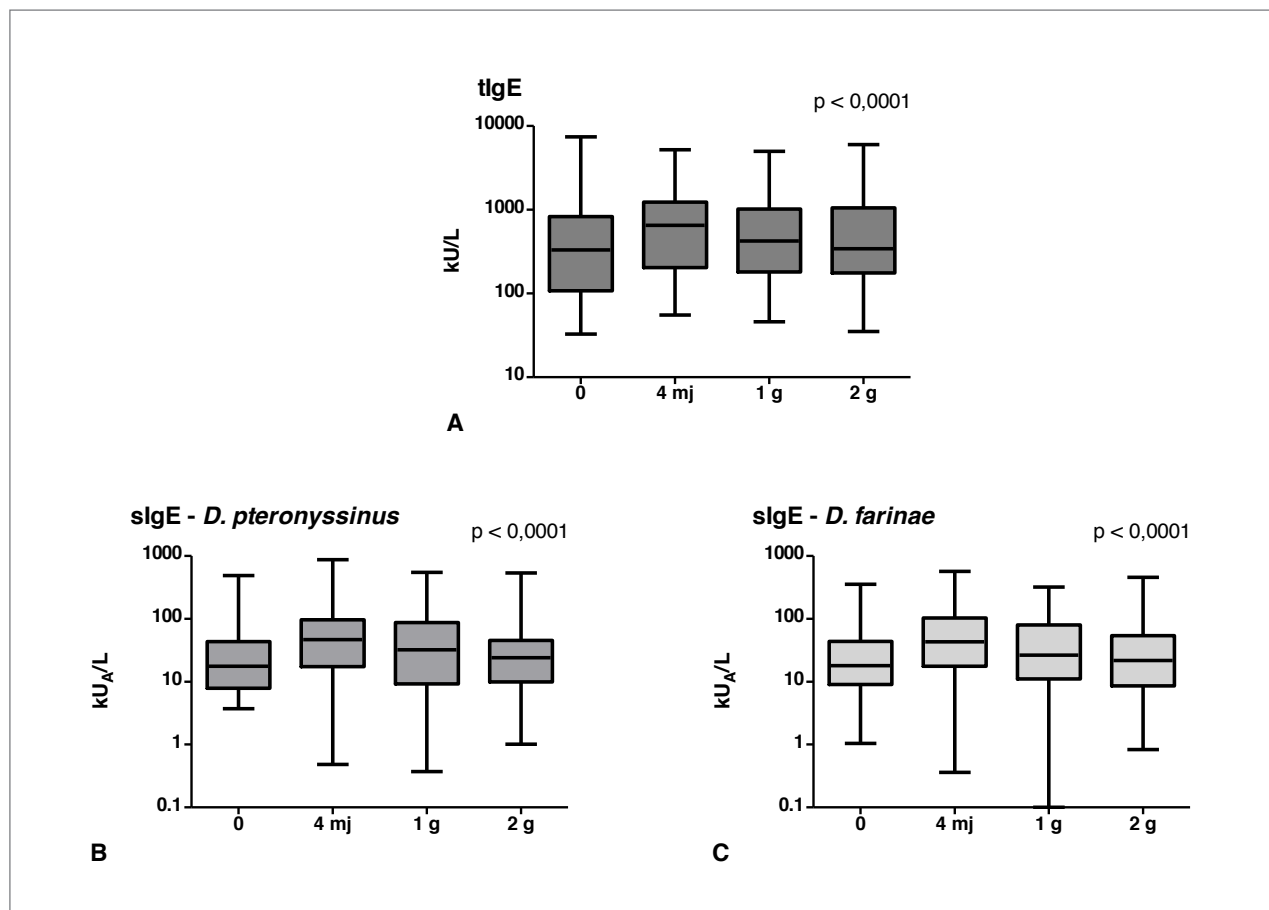
Sl. 1. Težina simptoma alergijskih bolesti. Težina simptoma rinitisa/rinokonjunktivitisa (A), astme (B) i atopijskog dermatitisa (C) procijenjena vizualno analognom ljestvicom (VAS) u 56, 16, odnosno 8 bolesnika, prije i za vrijeme (4 mjeseca, 1 i 2 godine) specifične imunoterapije ekstraktima grinja kućne prašine.



Sl. 2. (lijevo) Rinomanometrija. Prohodnost nosa izražena ukupnim udisajnim protokom zraka kroz obje nosnice (engl. summary inspiratory flow - FSUMI) u 39 bolesnika prije i nakon godinu dana specifične imunoterapije ekstraktima grinja kućne prašine.

Sl. 3. (dolje) Provokativni nazalni test (PNT). Rezultati provokativnih nazalnih testova procijenjeni klinički - bodovnom ljestvicom nosnih i udaljenih simptoma tijekom 15 minuta nakon provokacije (A) te rinomanometrijski - povećanjem udisajnog otpora (engl. inspiratory resistance change - ΔRI) (B) i smanjenjem udisajnog protoka (engl. inspiratory flow change - ΔFI) (C) u provociranoj nosnici 15 i 60 minuta nakon provokacije. Testovi su učinjeni grinjama *D. pteronyssinus* (a) i *D. farinae* (b) u 39 bolesnika prije i nakon godinu dana specifične imunoterapije ekstraktima grinja kućne prašine.





Sl. 4. IgE-protutijela u serumu. Prikazane su koncentracije ukupnih IgE-protutijela (tIgE) (A) te specifičnih IgE-protutijela (sIgE) na *D. pteronyssinus* (B) i *D. farinae* (C) u 56 bolesnika prije i za vrijeme (4 mjeseca, 1 i 2 godine) specifične imunoterapije ekstrakcima grinja kućne prašine.

zine blagog rinitisa, uz dodatno smanjenje nakon jedne i dvije godine liječenja. Slični rezultati dobiveni su i za simptome astme i atopijskog dermatitisa.

Kao objektivna metoda procjene prohodnosti nosa u bazalnim uvjetima te u provokativnom nazalnom testu (PNT) alergenom korištena je aktivna prednja rinomanometrija (56-58), a provokativni testovi su izvedeni alergenima *D. Pteronyssinus* i *D. farinae*, prema uputama proizvođača (Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbek, Germany) i smjernicama Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (59). Rezultati testiranja 39 bolesnika pokazali su nakon godinu dana liječenja značajno poboljšanje bazalne prohodnosti nosa (sl. 2), kao i značajno smanjenje reaktivnosti nosne sluznice prema alergenima (sl. 3).

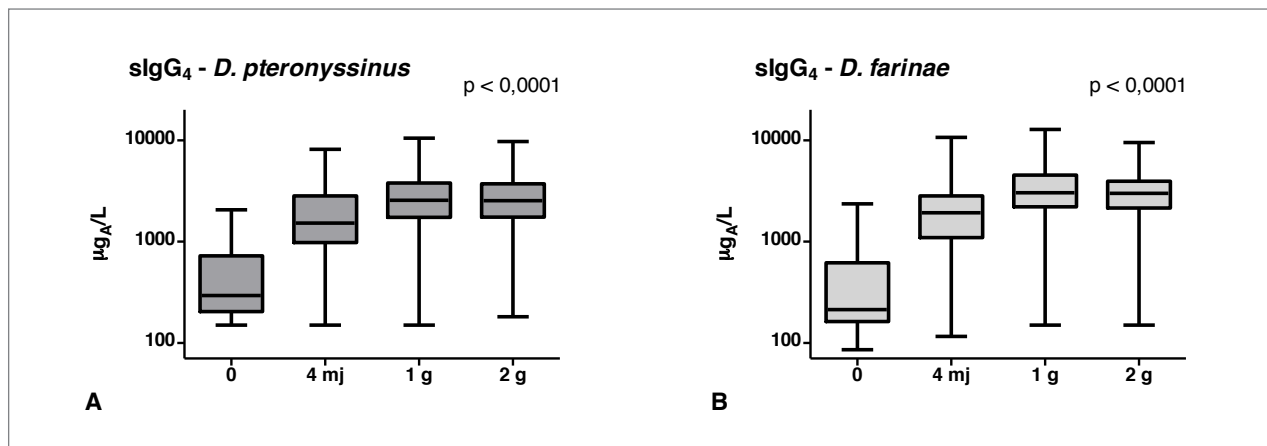
U 28 bolesnika učinjena je procjena izloženosti bolesnika alergenima grinja u kućnim uvjetima gvaninskim testom (Acarex® test, Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbek, Germany). Među njima, 7 (25,0%) je bilo

izloženo visokim, 9 (32,1%) srednjim, a 12 (42,9%) niskim koncentracijama grinja u kućnoj prašini. Mjesta s najvećom učestalošću visokih koncentracija grinja bila su krevet i tepih u spavaćoj sobi, a s nešto manjom tepih i kauč u dnevnom boravku.

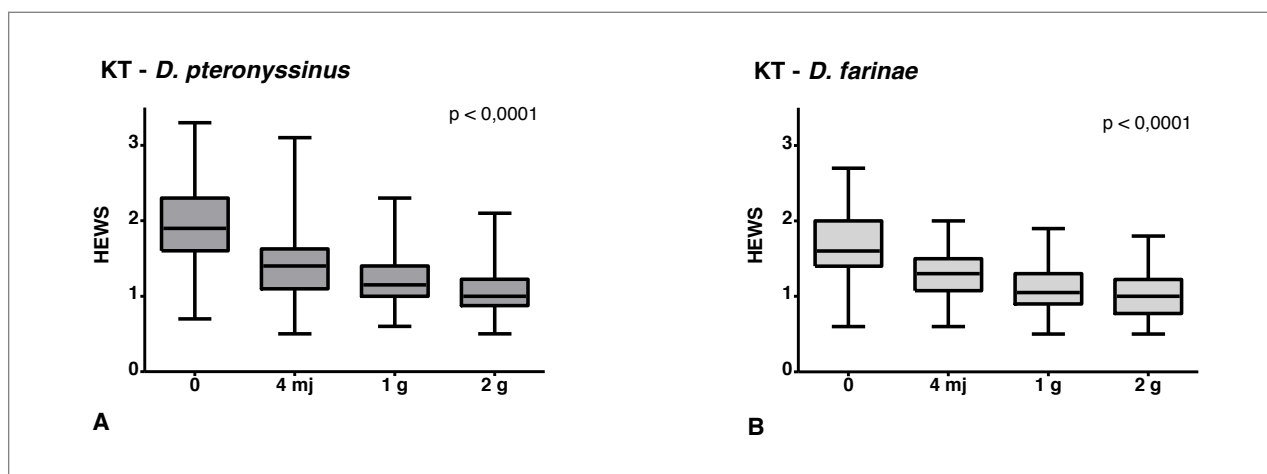
Smanjenje težine simptoma, poboljšanje bazalne prohodnosti nosa, kao i smanjenje reaktivnosti nosne sluznice prema alergenima tijekom liječenja, unatoč relativno visokim koncentracijama grinja u kućnom okolišu, jasno ukazuje u prilog kliničke učinkovitosti SIT-e u naših bolesnika.

Imunološki učinci

Ukupna IgE-protutijela, kao i IgE-protutijela specifična za *D. pteronyssinus* i *D. farinae* pokazala su značajan porast serumske koncentracije nakon početne faze SIT-e te postupan pad u sljedeće dvije točke praćenja (sl. 4).



Sl. 5. Specifična IgG₄-protutijela u serumu. Prikazane su koncentracije specifičnih IgG₄-protutijela (sIgG₄) na *D. pteronyssinus* (A) i *D. farinae* (B) u 56 bolesnika prije i za vrijeme (4 mjeseca, 1 i 2 godine) specifične imunoterapije ekstraktima grinja kućne prašine.



Sl. 6. Kožni testovi (KT). Rezultati kožnih testova u 56 bolesnika prije i za vrijeme (4 mjeseca, 1 i 2 godine) specifične imunoterapije ekstraktima grinja kućne prašine. Rezultati su izraženi kao relativna veličina urtike alergena *D. pteronyssinus* (A) i *D. farinae* (B) u odnosu na veličinu histaminske urtike (engl. histamine-equivalent wheal size - HEWS).

Serumska koncentracija specifičnih IgG₄-protutijela na obje grinje pokazivala je značajan porast tijekom prvih dviju točki praćenja (nakon početne faze te nakon godinu dana terapije). Postignute vrijednosti održale su se tijekom daljnjeg liječenja te se nisu bitno razlikovale od vrijednosti izmjerenih nakon dvije godine SIT-e (sl. 5).

Kožni testovi na obje grinje pokazali su postupno značajno smanjivanje veličine urtika tijekom promatranih točaka praćenja (sl. 6).

Postupno smanjenje kožne reaktivnosti, kao i dinamika ukupnih i specifičnih IgE- i specifičnih IgG₄-protutijela u serumu naših bolesnika, bili su u skladu s rezultatima ranijih istraživanja (30-32,41,45,46).

ZAKLJUČAK

Velika učestalost senzibilizacije na grinje kućne prašine i suvremeni način života uzrokuju pojavu sve većeg broja osoba s nekim klinički manifestnim oblikom bolesti, poglavito alergijskim rinitisom i astmom. Poznavanje izloženosti alergenima grinja u unutarnjem mikrookolišu i mjere njihove eliminacije, uz primjenu simptomatske farmakološke terapije, djelomično su rješenje problema. S druge strane, primjena specifične imunoterapije alergijskim ekstraktima ili u budućnosti rekombinantnim alergenima, vodeći pritom računa o ispravnom postavljanju indikacije i izboru adekvatne kombinacije alergena, čini nas korak bližima pobjedi nad nevidljivim neprijateljem.

L I T E R A T U R A

1. 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.
2. Custovic A, Simpson A, Woodcock A. Importance of indoor allergens in the induction of allergy and elicitation of allergic disease. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 115-20.
3. Korsgaard J. House-dust mites and asthma. A review on house-dust mites as a domestic risk factor for mite asthma. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 77-83.
4. Huss K, Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Dawson C, van Natta ML, Hamilton RG. House dust mite and cockroach exposure are strong risk factors for positive allergy skin test responses in the Childhood Asthma Management Program. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 48-54.
5. Schoefer Y, Schäfer T, Meisinger C, Wichmann HE, Heinrich J; KORA study group. Predictivity of allergic sensitization (RAST) for the onset of allergic diseases in adults. *Allergy* 2008; 63: 81-6.
6. Gehring U, Heinrich J, Jacob B i sur. Indoor Factors and Genetics in Asthma (INGA) Study Group. Respiratory symptoms in relation to indoor exposure to mite and cat allergens and endotoxins. *Eur Respir J* 2001; 18: 555-63.
7. Salo PM, Arbes SJ Jr, Crockett PW, Thorne PS, Cohn RD, Zeldin DC. Exposure to multiple indoor allergens in US homes and its relationship to asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 678-84.
8. van der Heide S, Dubois AEJ, Kauffman HF, de Monchy JGR. Allergy to mites: relation to lung function and airway hyperresponsiveness. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 104-7.
9. Lin YC, Su HJ, Hsiue TR, Lee CH, Chen CW, Guo YL. Levels of house dust mite-specific IgE and cockroach-specific IgE and their association with lower pulmonary function in Taiwanese children. *Chest* 2002; 121: 347-53.
10. Hallas TE, Korsgaard J. Peak expiration flow variations may reflect house-dust-mite exposure and patient reactivity. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 101-3.
11. Marcucci F, Passalacqua G, Canonica GW i sur. Lower airway inflammation before and after house dust mite nasal challenge: an age and allergen exposure-related phenomenon. *Respir Med* 2007; 101: 1600-8.
12. Chen CL, Lee CT, Liu YC, Wang JY, Lei HY, Yu CK. House dust mite *Dermatophagoides farinae* augments proinflammatory mediator productions and accessory function of alveolar macrophages: implications for allergic sensitization and inflammation. *J Immunol* 2003; 170: 528-36.
13. Roche N, Chinnet TC, Huchon GJ. Allergic and nonallergic interactions between house dust mite allergens and airway mucosa. *Eur Respir J* 1997; 10: 719-26.
14. Hewitt CRA, Foster S, Phillips C i sur. Mite allergens: significance of enzymatic activity. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 60-3.
15. Tupker RA, de Monchy JGR, Coenraads PJ. House-dust mite hypersensitivity, eczema, and other nonpulmonary manifestations of allergy. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 92-6.
16. Custovic A, Chapman M. Risk levels for mite allergens. Are they meaningful? *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 71-6.
17. Munir AKM. Risk levels for mite allergen: are they meaningful, where should samples be collected, and how should they be analyzed? *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 84-7.
18. Dreborg S. Mite allergens. Collection, determination, expression of results, and risk levels for sensitization and symptom induction. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 88-91.
19. Marks GB. House dust mite exposure as a risk factor for asthma: benefits of avoidance. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 108-14.
20. Friedmann PS, Tan BB. Mite elimination – clinical effect on eczema. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 97-100.
21. Chapman MD. Measuring allergen exposure in the home: who benefits? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 489-91.
22. Hill MR. Quantification of house-dust-mite populations. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 18-23.
23. Luczynska CM. Identification and quantification of mite allergens. *Allergy* 1998; 53 (Supl. 48): 54-7.
24. Hallas TE, Yi X, Schou C. Does guanine concentration in house-dust samples reflect house-dust mite exposure? *Allergy* 1993; 48: 303-5.
25. Chapman MD. Guanine – an adequate index of mite exposure? *Allergy* 1993; 48: 301-2.
26. Quoix E, Le Mao J, Hoyet C, Pauli G. Prediction of mite allergen levels by guanine measurements in house-dust samples. *Allergy* 1993; 48: 306-9.
27. 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.
28. Lopata AL, Lehrer SB. New insights into seafood allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 270-7.
29. van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH i sur. Asthma after consumption of snails in house-dust-mite-allergic patients: a case of IgE cross-reactivity. *Allergy* 1996; 51: 387-93.
30. Löfkvist T, Agrell B, Dreborg S, Svensson G. Effects of immunotherapy with a purified standardized allergen preparation of *Dermatophagoides farinae* in adults with perennial allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 1994; 49: 100-7.
31. Pichler CE, Marquardsen A, Sparholt S i sur. Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae* results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy* 1997; 52: 274-83.
32. Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ. Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and of nonspecific bronchial hyperreactivity. *Allergy* 2001; 56: 301-6.
33. Torres Costa JC, Plácido JL, Moreira Silva JP, Delgado L, Vaz M. Effects of immunotherapy on symptoms, PEF, spirometry, and airway responsiveness in patients with allergic asthma to house-dust mites (*D. pteronyssinus*) on inhaled steroid therapy. *Allergy* 1996; 51: 238-44.
34. Pifferi M, Baldini G, Marrazzini G i sur. Benefits of immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract in asthmatic children: a three-year prospective study. *Allergy* 2002; 57: 785-90.

35. Busmann C, Böckenhoff A, Henke H, Werfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1292-8.
36. Grembiale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CME, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2048-52.
37. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daurés JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 450-3.
38. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1392-7.
39. Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 85-91.
40. Cools M, Van Bever HP, Weyler JJ, Stevens WJ. Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen. *Allergy* 2000; 55: 69-73.
41. Des Roches A, Paradis L, Knani J i sur. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996; 51: 430-3.
42. Passalacqua G, Canonica GW. Long-lasting clinical efficacy of allergen specific immunotherapy. *Allergy* 2002; 57: 275-6.
43. Cox L, Cohn JR. Duration of allergen immunotherapy in respiratory allergy: when is enough, enough? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 416-26.
44. Benjaponpitak S, Oro A, Maguire P, Marinkovich V, DeKruyff RH, Umetsu DT. The kinetics of change in cytokine production by CD4⁺ T cells during conventional allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 468-75.
45. Tabar AI, Echechipía S, García BE i sur. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 109-18.
46. Guimarães Junqueira de Queirós M, Oliveira Silva DA, Alves R i sur. Mite-specific immunotherapy using allergen and/or bacterial extracts in atopic patients in Brazil. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18: 84-92.
47. Antúnez C, Mayorga C, Corzo JL, Jurado A, Torres MJ. Two year follow-up of immunological response in mite-allergic children treated with sublingual immunotherapy. Comparison with subcutaneous administration. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 210-8.
48. Giovane AL, Bardare M, Passalacqua G i sur. A three-year double-blind placebo-controlled study with specific oral immunotherapy to *Dermatophagoides*: evidence of safety and efficacy in paediatric patients. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 53-9.
49. Lue KH, Lin YH, Sun HL, Lu KH, Hsieh JC, Chou MC. Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 408-15.
50. Cevit O, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Specific allergen immunotherapy: effect on immunologic markers and clinical parameters in asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 286-91.
51. Branco Ferreira M, Silva S, Pereira dos Santos MC, Palma Carlos ML, Palma Carlos AG. Effect of specific immunotherapy in eosinophil cationic protein release after specific nasal provocation. *Clin Applied Immunol Rev* 2001; 1: 243-8.
52. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F i sur. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy* 2007; 62: 367-72.
53. Bousquet PJ, Combescure C, Klossek JM, Daurés JP, Bousquet J. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1349-54.
54. Gupta D, Aggarwal AN, Subalaxmi MVS, Jindal SK. Assessing severity of asthma: spirometric correlates with visual analogue scale (VAS). *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2000; 42: 95-100.
55. Holm EA, Wulf HC, Stegmann H, Jemec GBE. Life quality assessment among patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2006; 154: 719-25.
56. Schumacher MJ. Rhinomanometry. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 711-8.
57. Naito K, Iwata S. Current advances in rhinomanometry. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; 254: 309-12.
58. Clement PAR. Rhinomanometry. *Allergy* 1997; 52 (Supl. 33): 26-7.
59. Melillo G, Bonini S, Cocco G i sur. EAACI provocation tests with allergens. Report prepared by the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee on provocation tests with allergens. *Allergy* 1997; 52 (Supl. 35): 1-35.

S U M M A R Y

HOUSE DUST MITE ALLERGY - HOW TO WIN?

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

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

Manifestations of house dust mite allergy include perennial allergic rhinitis often accompanied by ocular symptoms, allergic asthma, and somewhat rarer atopic dermatitis. Sensitization to mite tropomyosin may lead to hypersensitivity to certain foodstuffs. Allergic sensitization and development of the disease are connected to the level of allergen exposure, indicating that the patients' home exposure to mite allergens is a useful indicator of their risk. Since the possibility of allergen avoidance is limited, and available pharmacological treatments have just symptomatic effects, the only causative treatment for mite allergy is specific immunotherapy. Its well-documented clinical effects include reduction of symptoms, prevention of the disease severity progression, and prevention of sensitization to new allergens. Immunological parameters show characteristic dynamics during treatment, which is also reflected in gradual reduction of the skin reactivity towards the allergen. Despite ample evidence and a hundred-year use in clinical practice, the efficacy of specific immunotherapy is sometimes still questioned. The aim of this paper is to show that, when properly indicated with due consideration of the person's sensitization profile, it is a very successful treatment method.

Key words: house dust mites, perennial rhinitis, allergic asthma, atopic dermatitis, food allergy, allergen quantity, guanine test, specific immunotherapy

STERKORALNA PERFORACIJA REKTOSIGMOIDNOG KOLONA S FEKALNIM PERITONITISOM

MARIJAN KOLOVRAT, MISLAV ČAVKA¹, VLATKA ČAVKA², ŽELJKO BUŠIĆ,
DOMAGOJ LEMAC, ZVONIMIR LOVRIĆ i NJEGOSLAV BUŠIĆ³

*Klinika za kirurgiju, ¹Klinički zavod za radiologiju, Klinička bolnica Dubrava,
²Klinička bolnica "Sestre milosrdnice", Zagreb i ³Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska*

Kronična opstipacija može dovesti do fekalne impakcije kolona i do katastrofalne komplikacije kao što je opstrukcija debelog crijeva, perforacija i fekalni peritonitis. Prikazujemo slučaj sterkorodne perforacije rektosigmoidnog kolona s pneumoperitoneumom i fekalnim peritonitisom. Bolesnik je primljen u hitnoj službi zbog kliničke slike akutnog abdomena i pneumoperitoneuma dijagnosticiranog nativnim radiogramom trbuha.

Ključne riječi: sterkoralna perforacija, peritonitis, opstipacija, fekalni peritonitis

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

UVOD

Sterkoralni peritonitis i fekalna kontaminacija trbušne šupljine najčešće su uzrokovani perforiranim karcinomom kolona i perforacijom divertikla kolona (1). Dostupna literatura o problemu kronične opstipacije s posljedičnom impakcijom i perforacijom je oskudna (2-6). Važno je rano postaviti dijagnozu (2,7). Impaktirani tvrđi fekalomi zbog pritiska na stijenku kolona dovode do ishemije, ulceracije i perforacije kolona. Sterkoralni peritonitis ima za posljedicu visoki morbiditet i mortalitet. Zbog toga je da bi se smanjile posljedice važna rana kirurška intervencija (2,8).

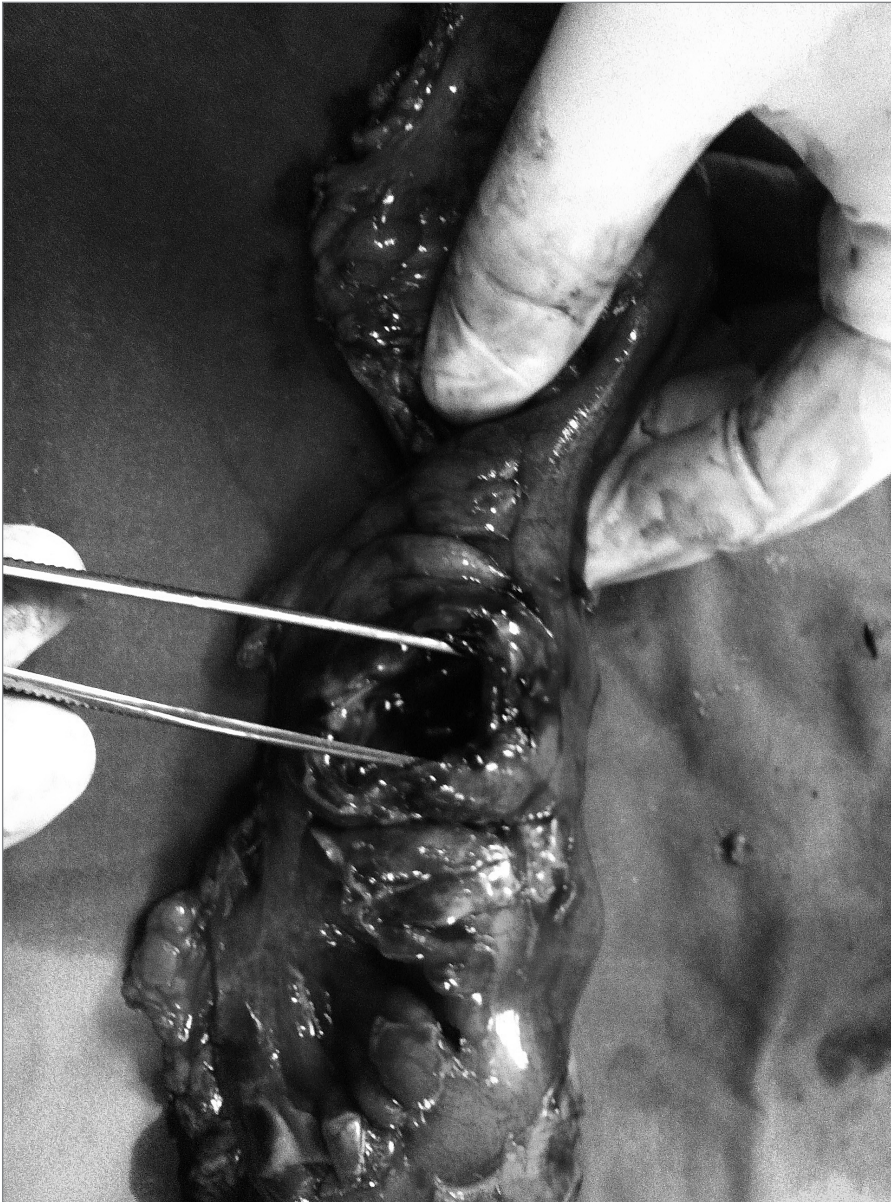
PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnik u dobi od 81 godine doveden u hitnu kirurgiju zbog kliničke slike akutnog abdomena. Od ranije ima ugrađen elektrostimulator srca, boluje od skolioze

torakalne kralježnice i ima paraparezu zbog protruzije i.v. diska L3-L5. Anamnestički se doznaje da zadnjih 4 dana nema stolicu. Na bolove u trbuhu se žali zadnja 3 dana i ima distendirani trbuh. Od laboratorijskih nalaza: L- 12,0. CRP- 221. GUK- 10; ureja-16; kreatinin-147. Trbuh je izrazito distendirani i palpatorno difuzno bolan. Auskultatorno peristaltika se ne čuje. Digitorektalno ampula istamponirana tvrđim fekalnim masama konzistencije kamena.

Na nativnoj snimci abdomena na boku vidi se veća količina slobodnog zraka u trbuhu.

Nakon preoperacijske pripreme pristupi se hitnom kirurškom zahvatu. Kod uvoda u anesteziju ordinirana je antibiotska profilaksa (Cefazolin à 1 gram i.v. te Metronidazol à 500 mg. i.v). U OET anesteziji trbuh je otvoren srednjom medijanom laparotomijom. Na prednjoj antimezenteričnoj strani u rektosigmoidnom prijelazu nađena je perforacija kolona za oko 3 cm s fekalnim masama u zdjelici i sterkoralnim peritonitisom (sl. 1).



Sl. 1. Mjesto perforacije kolona na reseciranom preparatu

Cijeli kolon je istamponiran čvrstim fekalnim masama koje se čvrsto drže za stijenku kolona te ih je bilo nemoguće manualno isprazniti. Učinjena je totalna kolektomija i unipolarna ileostoma (sl. 2). Za totalnu kolektomiju smo se odlučili jer je cijeli kolon bio istamponiran fekalnim masama tvrdim poput kamena koje nije bilo moguće niti instrumentom mehanički odstraniti, sterkoralni peritonitis je bio evidentan, te da se učinila i operacija po Hartmanu, bolesnik bi i dalje bio u stanju mehaničkog ileusa i oporavak bi bio nemoguć. Ovim zahvatom bolesniku je data šansa da preživi. Nakon što su iz intraperitonealnog dijela rektuma instrumentom ekstrahirana dva fekaloma tvrda kao kamen i veličine kokošjeg jajeta, rektum je slijepo zatvoren linearnim staplerom. Slijedi obilna lavaža trbušne šupljine sa 15 litara fiziološke otopine, te dre-

naža trbušne šupljine. Poslijeoperacijski tijek uz parenteralnu ishranu, analgetike i antibiotike (Cefazolin i Metronidazol) te korekciju elektrolita, tekućine, KS i ABS-a protječe zadovoljavajuće. Stoma uredno funkcionira. Dren je odstranjen nakon 4 dana. Rana je zacijelila *per primam*. Preparat je upućen na PHD. Patohistološki nalaz: Isječak sadrži završni dio tankog crijeva dužine 3 cm, crvuljak dužine 4 cm i debelo crijevo dužine 85 cm. Subseroza i seroza prožete granulacijskim tkivom s miješanim upalnim infiltratom te žarištima ekstravazata eritrocita s neutrofilima i gnojnim tjelešcima. Mezokolon je prožet miješanim upalnim infiltratom, serozna površina prekrivena fibrinom i neutrofilima s gnojnim tjelešcima. Krvne žile su zadebljanih stijenki. Mjesto perforacije je nepravilno, sivkasto zelenkaste, stanjene stijenke, a na mjestu perforacije



Sl. 2. Otvoreni preparat reseciranog kolona s vidljivim fekalnim masama

prekid kontinuiteta stijenke od 3 cm, obilni miješani upalni infiltrat, žarišta ekstravazata eritrocita te žarišta nekroze. PHD: *Perforatio colonis rektosigmoidei. Peritonitis acuta.*

jagnostici su dovoljni fizikalni pregled i nativna snimka trbuha, ali može se učiniti i MSCT trbuha (2,6,7). Unatoč ranoj dijagnostici i ranom kirurškom liječenju smrtnost se kreće do 30%.

RASPRAVA

Sterkoralna perforacija kao posljedica opstipacije i impakcije kolona fekalomima može završiti totanom kolektomijom i životno ugroziti bolesnika (2-8). Povećan intraluminalni tlak dovodi do ishemije, nekroze i sterkorale perforacije (1), koja se najčešće događa u području sigmoidnog kolona i rektosigmoidnog prijelaza i to u antimezokoličnom dijelu stijenke crijeva. U di-

ZAKLJUČAK

Kod bolesnika s kroničnom opstipacijom važno je kontrolirati svakodnevno pražnjenje stolice i prevenirati impakciju fekalnim masama, i ako se događa akutno zbijanje u trbuhu i u anamnezi postoji podatak o kroničnoj opstipaciji, treba misliti i na sterkorale perforaciju (2,7,8).

L I T E R A T U R A

1. Kumar P, Pearce O, Higginson A. Imaging manifestations of fecal impaction and stercoral perforation. *Clin Radiol* 2011; 66: 83-8.
2. Sharma M, Agrawal A. Case report: stercoral sigmoid colonic perforation with fecal peritonitis. *Indian J Radiol Imaging* 2010; 20: 126-8.
3. Craft L, Prahlow JA. From fecal impaction to colon perforation. *Am J Nurs* 2011; 111: 38-43.
4. Lundy JB, Gadacz TR. Massive fecal impaction presenting with megarectum and perforation of a stercoral ulcer at the rectosigmoid junction. *South Med J* 2006; 99: 525-7.
5. Falidas E, Mathioulakis S, Vlachos K, Archontovasilis F, Villias C. Stercoral perforation of the sigmoid colon. A case report and brief review of the literature. *G Chir* 2011; 32: 368-71.
6. Oakenful C, Lambrianides AL. Stercoral perforation of the rectum. *Emerg Med Australas* 2011; 23: 224-7. doi:10.1111/j.1742-6723.2011.01401.x.
7. Schildberg CW, Skibbe J, Croner R, Schellerer V, Hohenberger W, Horbach T. Rational diagnostics of acute abdomen. *Chirurg* 2010; 81: 1013-9.
8. Wald A. Management and prevention of fecal impaction. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 499-501.

S U M M A R Y

STERCORAL RECTOSIGMOID COLONIC PERFORATION WITH FECAL PERITONITIS

M. KOLOVRAT, M. ČAVKA¹, V. ČAVKA², Ž. BUŠIĆ, D. LEMAC, Z. LOVRIĆ and NJ. BUŠIĆ³

University Department of Surgery, ¹Clinical Department of Radiology, Dubrava University Hospital, ²Sestre milosrdnice University Hospital, Zagreb and ³Split University Hospital Center, Split, Croatia

Chronic constipation can lead to fecal impaction and catastrophic complication such as colonic obstruction, perforation and fecal peritonitis. A case is reported of stercoral perforation of the rectosigmoid with pneumoperitoneum and fecal peritonitis. The patient was admitted for the signs of acute abdomen with pneumoperitoneum diagnosed on native radiological imaging.

Key words: stercoral perforation, peritonitis, constipation, fecal impaction peritonitis, constipation, fecal impaction

AKUTNI ABDOMEN DVA DANA NAKON RODNIČKOG POROĐAJA POSILIJE PRETHODNOGA CARSKOG REZA

DUBRAVKO HABEK, TOMISLAV TRAJBAR¹, DAMIR ZUDENIGO, DOMAGOJ DOKOZIĆ,
OLIVER VASILJ i BERIVOJ MIŠKOVIĆ

*Klinika za ginekologiju i porodništvo i ¹Klinika za kirurgiju, Klinička bolnica "Sveti Duh" i
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*

Prikazan je slučaj akutnoga abdomena u babinju sa znacima difuznoga peritonitisa i paralitičnoga ileusa nastalih dva dana nakon nezamijećenog kompletnog razdora maternice u vaginalnom porođaju poslije prethodnoga carskoga reza i manualne eksploracije materišta. Učinjena je eksploracijska laparotomija, intestinalna adhezioza, revizija i šavi maternice, lavaža trbušne šupljine i drenaža. Nakon operacije bolesnica se potpuno oporavila uz sačuvanu fertilitet. Raspravlja se o medicinskim i forenzičkim aspektima.

Ključne riječi: razdor maternice, peritonitis, ileus, akutni abdomen, porođaj nakon carskoga reza

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Dubravko Habek, prim., dr. med.
Klinika za ginekologiju i porodništvo
Klinička bolnica "Sveti Duh"
Sveti Duh 64
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: dubravko.habek@os.t-com.hr

UVOD

Sindrom akutnog abdomena (AA) u opstetriciji nastaje zbog upale, krvarenja i ishemije/opstrukcije kao etioloških entiteta. Mada su rijetka hitna stanja AA u trudnoći, porođaju i babinju, prema raznim istraživačima imaju visok udjel u perinatalnom pobolu i pomoru. Upalnu etiopatogenezu u pozadini ima peritonitis koji može biti lokalni (fokalni) u smislu pelveoperitonitisa, i difuzni, s izraženim znacima AA, koji se progresivno mogu razviti u sliku ileusa, septičnoga stanja i multiorganskoga zatajenja.

Prema etiologiji, peritonitis može biti gnojni (supurativni), eksudativni i kemijsko-toksični (krv, lohija, žuč, želučani sadržaj) ovisno o oštećenom genitalnom ili ekstragenitalnom organu i oni su najčešće sekundarni, za razliku od rijetkih primarnih peritonitisa (npr. eozinofilni, tuberkulozni). Tako su najčešći gnojni peritonitisi zbog perforacije crijeva, gangrenoznog apendicitisa, tuboovarijskoga apscesa, perforacije crvuljka, Meckelova divertikula, piosalpinksa i dr. Toksični he-

moragični peritonitis nastaje zbog izlivanja krvi u peritonejsku šupljinu, posebice kod razdora maternice, a kao komplikacija može se javiti sekundarni fibrinopurulentni peritonitis i paralitički ileus (1-3).

Prikazujemo slučaj AA sa znacima difuznoga peritonitisa i paralitičnoga ileusa razvijenih dva dana nakon nezamijećenog kompletnog razdora maternice u vaginalnom porođaju nakon prethodnoga carskoga reza i manualne eksploracije materišta.

PRIKAZ PACIJENTICE

Dvadesetogodišnja odgajateljica, drugorotkinja, zaprima se u kliniku s trudovima u 40. tjednu trudnoće i stanja nakon carskoga reza prije dvije godine zbog zastoja u rastu i hipoksije s rođenim hipotrofičnim novorođenčetom 2550/48, Apgar skora 7/9. Tijek aktualne trudnoće uredan, bez komorbiditeta. Pri prijmu trudovi 2-3/10, cerviks nestao, ušće za 1 poprečni prst,



Sl. 1. Kompletni razdor maternice

vodenjak stoji, donji uterini segment (DUS) bezbolan, položaj uzdužni, namještaj Ia, glavica predležea čest, očekivana procjena tjelesne težine ploda oko 3600 g, kardiokografska (CTG) krivulja reaktivna, biofizički profil (BFP) 10/10, DUS 4,8 mm. S obzirom da su ispunjeni svi uvjeti za porođaj rodničkim putem nakon carskoga reza (VBAC - *Vaginal Birth After Caesarean*), roditelja se pripremi za porođaj uz ekspektativni pristup i kontinuiranu CTG. Pet sati nakon prijma trudovi su spontani, 3 u 10 minuta, ušće je 5-6 cm. Učini se amniotomija i iscure mekonijaska plodova voda, glavica u poziciji -3, CTG reaktivan. Spazmoanalgezija Dolantinom 2x50 mg. Četiri sata nakon amniotomije trudovi hipokinetični, nalaz na ušću isti, te se indicira infuzija 5 UI sintocinona 8 gtt/min. Dva sata po stimulaciji trudova (u 7,00) ušće potpuno otvoreno, glavica -2, CTG reaktivan, a u 8,23 porodi se nakon opstetričarove odluke i indikacije uz mediolateralnu epiziotomiju i pomoć pritiskom na fundus (Kristellerovu ekspresiju) živo donošeno eutrofično žensko dijete 3430/52, Apgar skora 8/10. III. porođajno doba uz uterotonik proteklo uredno. U općoj anesteziji odluči se na reviziju ožiljka maternice, koji se doima intaktnim uz prazno materijšte, a epiziotomija se zbrine produžnim šavom. Uterus kontrahiran, ne krvari, roditelja urednog općeg stanja i vitalnih znakova. Ordinira se profilaktički antibiotik amoksiklav 1,2 g iv. uz uterotonik.

Sljedeći poslijeporođajni dan u 23,10 babinjača ima osjećaj napuhnutosi i mučnine, vjetrove nema, stolicu nije imala. Trbuh distendiran, mekan, bolno osjetljiv,

timpanizam perkutorno. Auskultatorno peristaltika nečujna. Rektalno i vaginalno nalaz neupadljiv. Ne krvari. Ultrazvučno se nađe oskudno slobodne tekućine uz distendirana crijeva. Rentgenski aerolikvidni nivoi u smislu ileusa. Iz laboratorijskih nalaza crvena krvna slika (CKS) uredna, koagulogram uredan, L 19,08, neseg 7 %, C-reaktivni protein (CRP) 260,8. Ordinira se nazogastrična sonda, infuzije kristaloida, nastavi antibiotska terapija amoksiklavom 3x1,2 g iv., na što se stanje malo stabilizira: na sondu oskudna sekrecija, trbuh nešto mekši. Sljedećeg jutra trbuh značajno meteorističan bez peristaltike, bolan, rentgenska snimka trbuha nativno i dalje nalaz ileusa; *Multi-Slice Computed Tomography* (MSCT): aerolikvidni nivoi, distendirane crijevne vijuge, veliki postpartalni uterus, slobodna tekućina u dnu zdjelista; CRP 207,9, neseg 5 %, L 18,3, subfebrilna do 37,4 C. Konzilijarno ginekolozi i kirurzi zaključuju da se radi o akutnom abdomenu - peritonitisu s paralitičkim ileusom otvorene etiologije te se indicira eksploracijska laparotomija.

U općoj endotrahealnoj anesteziji učini se proširena donja medijana laparotomija i nađu distendirane paralitične vijuge tankoga crijeva uz obilni serokrvavi eksudat i fibrinske naslage na crijevima uz rahle adhezije. Eksudat se obilno cijedi iz epigastrija. Učini se adhezioliza, eksploriraju i mobiliziraju crijeva. U zdjelistu sukulentni puerperalni uterus, koji se elevira i prikaže kompletni razdor maternice na mjestu ožiljka (sl. 1), adneksa makroskopski uredna. Iz materijšta se cijedi sukrvavi sadržaj. Eksplorira se i epigastrij: nalaz ure-

dan. Materije se eksplorira i prebriše jednom tampom, razdor ekscidira i sašije produžnim *vicryl* šavom u jednom sloju. Ispere se trbušna šupljina toplom fiziološkom otopinom. Postave se drenovi u vezikouterini i desni subfrenični prostor i izvedu na posebne otvore. Laparotomija se sašije u dva sloja. Zahvat je protekao uredno kao i postoperacijski tijek uz antibiotsku terapiju (Amoksiklav, Gentamicin, Metronidazol), tromboprofilaksu niskomolekularnim heparinom, uterotonike i analgeziju. CRP poslije zahvata 112,8, L 9,1, neseg 0%, CKS uredna, afebrilna. Treći postoperacijski dan CRP 20,9, L 9,84., neseg 0%, vitalne funkcije uredne.

Pri otpustu rana na trbuhu nakon vađenja šavi cijeli *per primam*, babinjača je afebrilna, lohija *fusca*, uterus kontrahiran, subinvolviran. Otpušta se kući uz upute i medikaciju amoksiklavom bid i metronidazolom 2x400 mg još četiri dana, uz otpusne dijagnoze: *Abdomen acutum. Peritonitis diffusa. Ileus paralyticus. St. post sectionem caesaream ante annos II. Status post partum vaginalem et explorationem cavi uteri manuaelem ante dies II. Operatio: Laparotomia mediana explorativa. Revisio et suturae uteri rupti. Lavatio cavi abdominis et drainage spatii vesicouterini et spatii subphrenici lateris dextri*. Kontrolni pregled, ultrazvuk i laboratorijski nalazi nakon mjesec dana bili su uredni.

RASPRAVA

Puerperijska pireksija i sepsa uzrokom su visokog majčinog pobola i pomora, a nastaju zbog pelveoperitonitisa, endometritisa, endometriometritisa, uroinfekcije, zdjelice tromboflebitisa, apscedirajućih procesa u zdjelici nakon preegzistentnih infekcija, akutne pseudoopstrukcije debeloga crijeva (Ogilviesov sindrom), posljedičnih uterinih manipulacija, carskoga reza i neprepoznatoga razdora maternice. Navedeni su uzroci koji mogu izazvati primarni bakterijski ili pak, kemijsko-toksični peritonitis s posljedičnim sekundarnim bakterijskim peritonitisom i sindromom AA (1-4).

Opisani su i rijetki slučajevi puerperijskog peritonitisa nakon carskoga reza uzrokovanog lohijama, verniksom ili mekonijem, o čemu se zapravo u opstetričkoj literaturi malo piše, mada su ti oblici povezani s puerperijskim peritonitisom i posljedičnim značajnim morbiditetom. Peritonitis uzrokovan verniksom (*vernix caseosa peritonitis, caseosa peritonitis*) rijetka je komplikacija i u literaturi je do 2009. godine opisano svega 19 slučajeva. Patološki supstrat verniksa izaziva fokalni ili difuzni peritonitis i AA. Tipična klinička slika pireksije, peritonejskoga nadražaja i abdominalne boli javlja se 3-35 dana poslije carskog reza. Stuart i sur. (5) opisali su tri slučaja verniks kazeoznog perito-

nitisa s tipičnom opisanom kliničkom slikom i fibrinским peritonitisom kod kojih se razvio sindrom AA i učinjen je operacijski zahvat. Freedman i sur. (6) opisali su i slučaj patohistološki dokazanog mekonijskog granulomatoznog peritonitisa nakon carskoga reza.

Razdor maternice u porođaju može biti nakon prethodnih zahvata, najčešće na mjestu ožiljka (carski rez, enukleacija mioma) i na intaktnoj maternici (primjerice kod invazivne malplacentacije, višerotkinja i fetalne malprezentacije i malpozicije) (7). Metoda evaluacije postoperacijskoga ožiljka nakon porođaja digitalnom ili manualnom eksploracijom ožiljka u općoj anesteziji nije polučila zadovoljavajuće kliničke evaluacijske rezultate, posebice kada su dokazani slučajevi neprepoznatoga razdora u kontrahirane maternice nakon porođaja nekoliko dana do nekoliko mjeseci poslije porođaja, a mogući anesteziološki incidenti pojačali su ova promišljanja. Tako je i El-Kehdy sa suradnicima prikazao razdor ožiljka maternice tri mjeseca nakon normalnog VBAC s potvrđenim intaktnim ožiljkom nakon porođaja (8). Silberstein i sur. prikazali su 3469 roditelja nakon porođaja poslije prethodnog carskog reza kod kojih je nađena dehiscijencija ožiljka u osam roditelja (0,23%), od kojih se u samo jedne razvila teška hemoragija. U raspravi autori zaključuju da je rutinska manualna revizija ožiljka iza VBAC upitne vrijednosti (9), što su sugerirale i kasnije studije na većem broju porođaja (10).

Opisani su slučajevi razdora intaktne maternice u porođaju i babinju. Intrapartalni cervikoistimični razdor neožiljkaste maternice u trećerotkinje opisali su osječki ginekolozi i učinili peripartalnu histerektomiju s obzirom na lokalizaciju, ekstenzitet razdora i paritet (7). Okudaira i sur. (11) opisali su slučaj perforacije maternice tijekom III. porođajne dobi i manualnog ljuštenja posteljice zbog adherentne posteljice u primipare. Pet sati nakon zahvata babinjača je postala febrilna do 38,2° C uz trbušnu bol. Indicirana je obrada (MRI) na kojoj je pronađen razdor maternice 4x3 cm sa sraslom posteljicom, pa je učinjena eksploracijska laparotomija i histerektomija. Pretraživajući medicinske baze podataka u 33-godišnjem razdoblju 1970.-2002. godine, autori dokazuju da je njihov prikaz slučaja perforacije maternice tijekom manualnoga ljuštenja srasle posteljice, prvi takav objavljen u literaturi. Tumače također da se klinička slika akutnoga abdomena s razvojem intraabdominalnog krvarenja nije razvila jer se hematom lokalizirao u okrugloj svezi i tako spriječio intra-peritonejsko krvarenje i sekundarni peritonitis. Zasi-gurno i snaga opstetričareve ruke prilikom zahvata ima udjela u cjelokupnom ishodu opisanoga slučaja. Musa i Misauno (12) su opisali slučaj 22.-godišnje prvotkinje koja je razvila AA nakon spontanog porođaja rodničkim putem te je učinjena laparotomija zbog sumnje na abdominalni apsces. Tijekom operacije nađen

je razdor maternice koji je operacijski zbrinut i postoperacijski tijek protekao je uredno. Autori naglašavaju mogućnost razdora maternice u spontanom rodničkom porođaju nakon manipulacija s maternicom, ali ne navode da je primijenjen fundamentalni pritisak kao mogući čimbenik rizika. U anamnezi roditelja bila je prethodno instrumentalno dovršena petomjesečna trudnoća tri godine ranije, što autori smatraju mogućim čimbenikom rizika, vjerojatno zbog mogućeg lokalnog oštećenja endometrijskog integriteta kao mogućeg predilekcijskog mjesta malplacentacije i *locus minoris resistentiae* za nastanak mogućeg kasnijeg razdora.

Sniženje ukupnog mortaliteta zbog peritonitisa ginekološko-opstetričke geneze korelira s ranim operacijskim liječenjem u prvih 24 sata nakon pojave simptoma peritonitisa, a progresivno raste s kasnijom odlukom za operacijski zahvat, posebice zbog progresije septičkog stanja, ileusa i multiorganskoga zatajenja. Tako su Rivlin i sur. (2) dokazali veći mortalitet u slučajevima kod kojih je učinjena histerektomija, nego u onima gdje se postupilo konzervativnijim zahvatom (21,3% : 10%). Operacijski zahvati u trbušnoj šupljini, posebice carski rez može biti značajan čimbenik rizika za nastanak puerperijskoga peritonitisa. Stuart i sur. (5) upućuju na potrebu smanjenja ukupnoga broja nerazumno visokog postotka (zasigurno nepotrebno izvršenih) carskih rezova, posebice u slučajevima u kojima se porođaj može i treba voditi rodničkim putem (primjer carskoga reza zbog stava zatkom bez drugih indikacija).

O diferencijalnoj dijagnozi AA sa slikom peritonitisa i ileusa nekoliko dana poslije porođaja, posebice u peripartalno asimptomatskih roditelja i babinjača, ne smijemo zaboravljati klasične postulate abdominalne kirurgije i trebamo promišljati na široki raspon mogućih uzroka: crijevne perforacije, perforacije mokraćnoga mjehura, akutne upalne procese crijeva i adneksa, "tihe" i neprepoznate razdore maternice itd.

Čimbenike rizika dužni smo smanjivati na najmanju moguću mjeru i prilikom vođenja porođaja iza prethodnoga carskoga reza, maksimalno smanjiti mogućnost peripartalne ozljede majke ili djeteta (*birth injury*) koja se ponajprije odnosi u velikom broju rodilišta na jatrogeni fundamentalni pritisak (tzv. Kristellerovu ekspresiju) kao značajnom čimbeniku rizika razdora ožiljkaste i neožiljkaste maternice, gdje je taj zahvat prema preporukama primaljskih i porodničkih stručnih društava izvan Hrvatske zabranjen ili nije preporučljiv, jer je dokazano povezan s brojnim peripartalnim ozljedama majke i djeteta (13,14). U nas se ovaj zahvat u većini rodilišta sprovodi u raznim postotcima prilikom rađanja, ali bez dokumentiranja u protokolima vođenja porođaja, a preporuke za moguće dobrobiti ili kontraindikacije fundamentalnoga pritiska i njegovih raznih, individu-

alnih modifikacija (laktom, dlanom, raznim priručnim sredstvima) u Hrvatskoj manjkaju, odnosno o njima se sporadično govori, a još manje publicira (13).

Iz navedenoga prikaza slučaja potrebno je realno sagledati čitav tijek vođenja porođaja iz stručno-opstetričkog i medikolegalnog aspekta. Uvjeti za VBAC pravilno su postavljeni, a tijek porođaja nije tekao komplicirano. Uterina hipokinezija bila je stimulirana infuzijom sintocinona, sam kraj II. porođajne dobi protekao je uredno, a nije bilo kliničkih znakova peripartalnih komplikacija očekivanih za VBAC, uključujući i razdor maternice. Izabrani fundamentalni pritisak kao "pomoć" pri izgonu zasigurno može biti čimbenik rizika za nastanak peripartalnoga razdora, pa je i iz ovoga prikaza slučaja nepreporučljiva "pomoć" prigodom kraja II. porođajne dobi. Stručne su preporuke kod VBAC i zadovoljenih uvjeta učiniti asistirani porođaj vakuum ekstrakcijom, jer je snagu fundamentalnoga pritiska nemoguće procijeniti, posebice u ožiljkaste maternice (14). Stoga i opisani slučaj AA nakon VBAC prilikom kojega je primijenjen fundamentalni pritisak koji je mogao biti čimbenikom rizika nastanka razdora ožiljkaste maternice, a manualna (peripartalna) i ultrazvučna eksploracija ožiljka u ranom babinju nisu ukazivale na diskontinuitet stijenke maternice, usmjeravale su kliničare na neku drugu mogućnost razvoja AA u ranom babinju. Međutim, na vrijeme prepoznat peritonitis i ileus koji je razvio sliku AA, te učinjena eksplorijska laparotomija uz konzervacijski zahvat revizije ožiljka i šava maternice rezultirao je brzim i uspješnim oporavkom bolesnice uz očuvan mogući fertilitet. Spomenuta komplikacija VBAC, razdor maternice, moguća je u oko 0,3-1% slučajeva, a kako je zaista individualni pristup i promišljanje svakoj roditelji prijeko potreban, dokazao je i u ovom slučaju upitan zahvat manualne eksploracije ožiljka, kao i ultrazvučni nalaz gdje nisu pronađeni znakovi razdora maternice.

Čitav postupak u konačnici treba polučiti tumačenje u pravcu komplikacije, uz preporuku izbjegavanja nepotrebnih fundamentalnih pritisaka kao moguće "pomoći" kod VBAC, a svaki porođaj i rani tijek babinja, pa tako i ovaj tumačiti kliničkom svakodnevicom, oprezom i individualnošću, ne zaboravivši znanja opće kirurgije i pojma sindroma akutnog abdomena. Takvom samokritičnošću, promišljanjem i publiciranjem prikaza slučajeva možemo djelovati u svrhu stalnoga učenja poštivajući višestoljetnu Hipokratovu "*Ponajprije ne štetiti*".

L I T E R A T U R A

1. Habek D, Premužić M, Čerkez Habek J. Syndrome of acute abdomen in gynaecology and obstetrics. *Acta Med Croatica* 2006; 60: 227-35.
2. Rivlin ME, Hunt JA. Surgical management of diffuse peritonitis complicating obstetric / gynecologic infections. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 652-6.
3. Maharaj D. Puerperal Pyrexia: a review. Part II. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:400-6.
4. Kolben M, Loos W. Acute pseudo-obstruction of the colon (Ogilvie syndrome) after cesarean section-a rare complication. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1993; 53: 577-9.
5. Stuart OA, Morris AR, Baber RJ. Vernix caseosa peritonitis - no longer rare or innocent: a case series. *J Med Case Reports* 2009; 3: 60-5.
6. Freedman SI, Herz MG, Stanley WD, Toot PJ. Meconium granulomas in post-cesarean patients. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 383-5.
7. Petrović D, Habek D, Vuković Bobić M, Vlahović I. Intrapartal posterior cervicoisthmic uterine rupture: case report. *Central Europ J Med* 2008; 3: 374-6.
8. El-Kehdy GI, Ghanem JK, El-Rahi CC, Nakad TI. Rupture of uterine scar 3 weeks after vaginal birth after cesarean section (VBAC). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 371-3.
9. Silberstein T, Wiznitzer A, Katz M, Friger M, Mazor M. Routine revision of uterine scar after cesarean section: has it ever been necessary? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 78: 29-32.
10. Neuhaus W, Bauerschmitz G, Göhring U, Schmidt T, Bolte A. Risk of uterine rupture after cesarean section-analysis of 1,086 births. *Zentralbl Gynakol* 2001; 123: 148-52.
11. Okudaira S, Kuwashima T, Mine N, Takeuchi T, Suzuki S. Uterine perforation following manual removal of the placenta. *J Nippon Med Sch* 2003; 70: 449-51.
12. Musa J, Misauno MA. Uterine rupture in a primigravida presenting as an acute abdomen post delivery: a case report. *Niger J Med* 2007; 16: 274-6.
13. Habek D, Vuković Bobić M, Hrgović Z. Possible fetomaternal clinical risk of the Kristeller's expression. *Central Europ J Med* 2008; 3: 183-6.
14. David M. Geburtshilfe. Sinn und Unsinn des Kristellerschen Handgriffs heute-ein Diskussionsbeitrag. *Geburtsh Frauenheilk* 2005; 65: 895-8.

S U M M A R Y

ACUTE ABDOMEN TWO DAYS AFTER VAGINAL BIRTH AFTER CESAREAN SECTION

D. HABEK, T. TRAJBAR¹, D. ZUDENIGO, D. DOKOZIĆ, O. VASILJ and B. MIŠKOVIĆ

University Department of Gynecology and Obstetrics and ¹University Department of Surgery, Sveti Duh University Hospital and School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

A case is presented of puerperal acute abdomen with diffuse peritonitis and paralytic ileus two days after unnoticed complete uterine rupture after VBAC (vaginal birth after cesarean section) and uterine cavity obstetric examination. Explorative laparotomy, intestinal adhesiolysis, uterine revision and sutures, abdominal lavage and drainage were performed. The operation was followed by successful recovery and intact fertility. Medical and forensic aspects are discussed.

Key words: uterine rupture, peritonitis, ileus, acute abdomen, vaginal birth after caesarean section

ZAŠTO SU BENZODIAZEPINI JOŠ UVIJEK U ŠIROKOJ PRIMJENI?

MIRELA VLASTELICA i MARIN JELASKA¹

Privatna psihijatrijska ordinacija Split, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu i

¹Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije, Split, Hrvatska

Pojava benzodiazepina 60-tih godina prošlog stoljeća omogućila je njihovu široku upotrebu u neurologiji i psihijatriji. Benzodiazepini su se u povijesti dokazali kao miorelaksansi i antikonvulzivi u neurologiji, kao anksiolitici u psihijatriji, uz hipnotičko djelovanje u terapiji izbora za insomniju, a također i u odvikavanju od alkoholne ovisnosti. Također su opravdali svoju široku primjenu u anesteziologiji i drugim kliničkim granama. Vremenom su se u psihijatrijskoj primjeni benzodiazepina pojavile kontroverze koje je pokrenula mogućnost zlorabe, štetnog djelovanja, intoksikacija, te ovisnosti. S druge strane revolucionarna pojava selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS) benzodiazepine je pomaknula u sjenu. Uz to su se pojavile preporuke raznih znanstvenih i stručnih institucija kojima je uporaba benzodiazepina ili isključena ili reducirana ili svedena na kratkotrajnu mjeru liječenja. Klinička nam iskustva međutim pokazuju da se benzodiazepini i dalje često rabe u dugotrajnom tretmanu i to iz više razloga: zbog same tradicije propisivanja; zbog toga što ih sami pacijenti preferiraju; zbog poteškoća koje se javljaju kod prekida uzimanja čak i onda kad su uzimane niske doze; zbog brzog djelovanja i dobre učinkovitosti a s vrlo malo početnih nuspojava. Drugi lijekovi, odnosno alternativa benzodiazepinima - SIPPS, nemaju brzo očekivani odgovor, a nuspojave su im puno neugodnije. Stoga neki autori smatraju da je razlog prelaska s benzodiazepina na SIPPS u mnogim preporučenim slučajevima često nedostatan opravdan.

Ključne riječi: benzodiazepini, ovisnost, dugotrajna uporaba

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Mirela Vlastelica, dr. med.
Privatna psihijatrijska ordinacija
Vukasovićeve 10
21000 Split, Hrvatska
E-pošta: mirela.vlastelica@yahoo.com

UVOD

Pojava benzodiazepina 60-tih godina prošloga stoljeća omogućila je njihovu široku neuropsihijatrijsku upotrebu, a time prije svega prekid uporabe potencijalno letalnih barbiturata koji su izazivali ovisnost. Benzodiazepini su se dokazali kao miorelaksansi i antikonvulzivi u neurologiji, kao anksiolitici i uz hipnotičko djelovanje u terapiji izbora za insomniju i anksiozne poremećaje, a također i u odvikavanju od alkohola, te u anesteziji i drugim kliničkim primjenama. Međutim, poznato je da su se uskoro nakon prvog benzodiazepina, Librium (klordiazepoksid), koji je uveden 1960.g., pojavila pitanja navikavanja i razvoja ovisnosti. Valium (diazepam), uveden 1963., bio je mnogo potentniji od svog preteče i 70-tih godina postao najpropisivaniji lijek u Americi. Ali i njegova mogućnost zlorabe i

porast tolerancije (potreba za povećavanjem doze) pokrenula je brojne rasprave i u stručnoj literaturi i u medijima tako da je 80-tih postao motiv nekih bestselera i filmova. Tad su se pojavile kontroverze glede propisivanja benzodiazepina (1). Te kontroverze pokrenula je mogućnost zlorabe, štetnog djelovanja, intoksikacija, te razvoja ovisnosti u smislu gubitka kontrole pri uzimanju lijeka ili kompulzivnog uzimanja lijeka unatoč štetnom djelovanju, ili pak psihološke ovisnosti u svrhu postizanja osjećaja zadovoljstva (2). Kasnije se opažalo i sve ono što karakterizira ovisnost - fenomen žudnje za lijekom, opadanje tolerancije, apstinencijski simptomi, te fizička ovisnost - fiziološka adaptacija koja zahtijeva nastavak uzimanja očitovana znakovima tolerancije, te simptomima apstinencije kod prekida uzimanja.

SIMPTOMI BENZODIAZEPINSKE OVISNOSTI

“*Rebound*” fenomeni kao povratna anksioznost ili povratna insomnija sastoje se u pogoršanju prvotnih simptoma (simptoma prije početka medikacije) i često se zapažaju kod naglog prekida uzimanja benzodiazepina (3). Iako ti “*rebound*” fenomeni mogu biti uzrokom razvoja fizičke ovisnosti, oni su neovisni, vremenski ograničeni fenomeni koji se često javljaju u odsustvu drugih simptoma benzodiazepinske ovisnosti ili tolerancije (4).

Simptomi se pojavljuju češće kod benzodiazepina s kratkoročnijim djelovanjem, što vodi do brzog ponovnog posezanja za lijekom, a što posljedično onda vodi dugotrajnom uzimanju benzodiazepina. Značajni se apstinencijski simptomi mogu razviti kod uzimanja terapijskih doza ako je tretman naglo prekinut, stoga se preporuča uzimanje sniženih doza. Po nekim autorima preporuča se sljedeći niz kriterija za dijagnosticiranje benzodiazepinske ovisnosti (5):

- strategija nabave: učestali zahtjevi za receptima; simuliranje simptoma da bi se dobilo lijek; propisivanje lijeka od strane nekoliko liječnika istodobno; prikupljanje benzodiazepina od rodbine, prijatelja ili “na crno”;

- zloraba: uzimanje većih doza od uobičajenih; ekstra doziranje; želja i pokušaji da se prekine; težnja povećavanju doza (porast tolerancije); uzimanje da bi se izazvala euforija.

“*Rebound*” i apstinencijski simptomi kao pojmovi izazivaju daljnje psihofarmakološke polemike - konfuzija perzistira zbog postojećeg dijagnosticiranja zlorabe i ovisnosti u DSM-IV i sada pojednostavljene dijagnoze u DSM-V koja će glasiti “*sedative, hypnotic or anxiolytic-use disorder*” (4).

Već znamo da je γ -aminobutyric acid (GABA) ili gamma-aminomaslačna kiselina općepoznati inhibitorski neurotransmiter u CNS-u. Benzodiazepini facilitiraju GABA-ergičku neurotransmisiju specifičnim vezivanjem za GABA(A) receptor, koju ne mogu izravno aktivirati, za razliku od barbiturata, što objašnjava sigurnost benzodiazepina kod predoziranja (6). Relativno više doze i produljeni tretman mogu korelirati s većim rizikom benzodiazepinske zlorabe i ovisnosti. Rizik razvoja ovisnosti može biti povećan snažnim afinitetom molekule za receptor. Drugi značajni faktor koji povećava rizik ovisnosti jest početak djelovanja, odnosno brzina postizanja maksimalne koncentracije u plazmi - brža apsorpcija ima veći rizik. Dalje, trajanje djelovanja, odnosno poluvrijeme raspada molekule - brza eliminacija proizvodi više “*rebound*” i apstinencijskih simptoma.

Zbog djelovanja benzodiazepina (dugotrajnog, srednjeg, kratkotrajnog) sporo-apsorbirajuće i sporo-eliminirajuće molekule primjerenije su za terapiju određenih poremećaja iz kruga anksioznosti, dok su oni brze apsorpcije i spore eliminacije primjereniji za liječenje određenih tipova insomnije.

BENZODIAZEPINI I ANKSIOZNI POREMEĆAJI

Smjernice liječenja anksioznih poremećaja bitno su se promijenile u zadnjih 20-tak godina. Prije toga oni su bili lijek izbora za panične poremećaje, generalizirane anksiozne poremećaje, fobije, poremećaje prilagodbe. Beta-blokatori su se često rabili kod socijalnih fobija, a triciklički antidepresivi kod agorafobija i opsesivno-kompulzivnih poremećaja (4).

Godine 1997. preporuke su se obrnule u korist SIPPS, koji od tada općenito postaju prva linija liječenja, lijek izbora, dok benzodiazepini dolaze u drugi plan. Daljnje preporuke ograničavaju njihovo uzimanje na dva-četiri tjedna, i to uglavnom kod paničnog i generaliziranog anksioznog poremećaja (7), a dulje uzimanje benzodiazepina može se razmatrati samo kod pacijenata koji se liječe i drugim farmaceutima, te su benzodiazepini adjuvantna terapija. Nadalje za anksiozni, obuzeto-prisilni poremećaj (OPP) i posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) benzodiazepini se preporučuju samo u rezistentnim slučajevima i to kod pacijenata koji nemaju sklonost zlorabi (8).

Ipak, klinička iskustva su malo drugačija. Mnogi pacijenti nastavljaju sa stabilnom dozom benzodiazepina, bez povišenja doza. Povremena povećana doza kod dugotrajne upotrebe propisuje se u stanjima akutnog stresa (npr. let avionom, “dentalna” fobija), ali povremeno povećanje doze ipak treba izbjegavati zbog fluktuacije koncentracija u krvi, a što može vremenom pogoršavati stanje anksioznosti i reducirati anksiolitički učinak. Štoviše, takvo povremeno uzimanje često u konačnici vodi k svakodnevnoj konzumaciji (4). Stoga se preferira redovito vremenski ograničeno uzimanje s ciljem redukcije simptoma kada su se oni već jednom pojavili. Preporuča ih se izbjegavati kod PTSP-a jer su čini se neučinkoviti i mogu pogoršavati bolest, a i premalo je dokaza njihove učinkovitosti kod OPP-a.

Općenito, benzodiazepini se često rabe u dugotrajnom tretmanu i to iz više razloga: zbog, rekli bismo, tradicije propisivanja; zbog toga što ih pacijenti preferiraju; zbog poteškoća koje se javljaju kod prekida uzimanja čak i onda kad su uzimane niske doze; zbog brzog djelovanja i dobre učinkovitosti a s vrlo malo početnih nuspojava. Unatoč uvažavanju nuspojava kod benzodiazepina (9), znamo da drugi lijekovi, odnosno alterna-

tiva benzodiazepinima - SIPPS nemaju tako promptni odgovor, a nuspojave su im puno neugodnije (npr. još nepoznate posljedice kod trudnoće, seksualne disfunkcije, poremećaj spavanja, rizik pojave ekstrapiramidnih simptoma, kardiovaskularni problemi, pa i suicidnost). Stoga neki autori smatraju da je logičnost prelaska s benzodiazepina na SIPPS još nedostatna i neopravdana (10).

ZAKLJUČAK

Benzodiazepini su u uporabi više od pola stoljeća. Unatoč tome, istraživanja dugotrajnog ishoda liječenja (*outcome*) su i dalje oskudna. Ovisnost o velikim dozama benzodiazepina je rijetka, ali mnogi pacijenti razvijaju fiziološku ovisnost i o tzv. terapijskim, pa i nižim dozama. Potrebno je poznavanje profila određenog benzodiazepina, identifikacija rizične populacije, jasne indikacije, te odrješitost da se prekine liječenje ako više nije korisno, kako bi se reducirali problemi ovisnosti, ali to nije jednostavno, iako se tako čini. Benzodiazepini su još uvijek u širokoj i dugotrajnoj primjeni i zbog toga što ih pacijenti preferiraju, i zbog poteškoća koje se javljaju kod prekida uzimanja čak i onda kad su uzimane niske doze, i zbog brzog djelovanja i dobre učinkovitosti, a s vrlo malo početnih nuspojava za razliku od njihove alternative, SIPPS.

L I T E R A T U R A

1. Rosenbaum JF. Attitudes toward benzodiazepines over the years. *J Clin Psychiatry* 2005;66: 4-8.
2. Salzan C. Addiction to benzodiazepines. *Psychiatr Q* 1998; 69: 251-61.
3. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Kales JD. Rebound insomnia and rebound anxiety: a review. *Pharmacology* 1983; 26: 121-37.
4. Cloos JM. Benzodiazepines and addiction: myths and realities. *Psychiatric Times* 2010; www.CMELLC.com
5. Linsen SM, Zitma FG, Breteler MH. Defining benzodiazepine dependence: the confusion persists. *Eur Psychiatry* 1995; 10: 306-11.
6. Atack JR. The benzodiazepine binding site of GABA(A) receptors as a target for the development of novel anxiolytics. *Expert Opin Invest Drugs* 2005; 14: 601-18.
7. British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorder. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 567-96.
8. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders: first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008; 9: 248-312.
9. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatr Danub* 2010; 22: 90-3.
10. Berney P, Halperin D, Tango R i sur. A major change of prescribing pattern in absence of adequate evidence: benzodiazepine versus newer antidepressants in anxiety disorders. *Psychopharmacol Bull* 2008; 41: 39-47.

S U M M A R Y

WHY BENZODIAZEPINES ARE STILL IN WIDE USE?

M. VLASTELICA and M. JELASKA¹

Private Psychiatric Office, Split, School of Medicine, University of Split, and

¹Health Center of Split-Dalmatia County, Split, Croatia

The advent of benzodiazepines in the 1960s provided their wide use in neurology and psychiatry. They proved to be myorelaxant and anticonvulsive therapy in neurology; their anxiolytic and hypnotic properties have made them the treatment of choice for insomnia and anxiety problems; they have also been used in alcohol withdrawal and in anesthesia, and for a wide range of treatments in other clinical branches. However, reports giving rise to a prescription controversy including abuse, harmful effects, intoxication and dependence toward addiction appeared soon. On the other hand, the revolutionary appearance of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) overshadowed benzodiazepines. According to recommendations of many scientific and professional institutions, the use of benzodiazepines has been gradually excluded or reduced or limited to short-term use. However, clinical experience showed that benzodiazepines are frequently used for long-term treatment, and there are many reasons for this, e.g., prescribing tradition, patient preference, difficulties associated with benzodiazepine withdrawal (even in patients taking low doses) because they have a rapid clinical onset of action, and good efficacy with few initial adverse effects. Moreover, SSRIs as alternative drugs are associated with incomplete therapeutic response and more uncomfortable adverse effects. Some authors therefore point out that the rationale for the shift from benzodiazepines to SSRIs is inappropriate.

Key words: benzodiazepines, dependence, long-term use

In memoriam
profesoru Gilbertu H. Glaseru
(1920. – 2012.)

In memoriam



GILBERT H. GLASER

profesor neurologije na Sveučilištu Yale, počasni član AMZH

Gilbert H. Glaser preminuo je u 92. godini života 21. siječnja 2012. nakon teške bolesti, spinalne stenoze s paraparezom. Veliki američki neurolog, jedan od pionira moderne neurologije, epileptolog i klinički neurofiziolog, plemenit i ponosan čovjek, humanist, prijatelj Hrvatske i hrvatske neurološke znanosti, *počasni član Akademije medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH)*, profesor Glaser borio se protiv svoje bolesti gotovo do kraja života pa je pisac ovog spomena dobio njegovu posljednju hrabru elektroničku poruku još u rujnu 2011. godine.

Američka akademija za neurologiju (AAN) objavila je obavijest o smrti svojeg bivšeg Predsjednika već 26. siječnja, naglašavajući da je on već odmah nakon II. Svjetskog rata bio među osnivačima suvremenog koncepta neurologije kao samostalne medicinske discipline - u SAD uglavnom iz krila interne medicine. Međunarodni ugled postigao je na području epileptologije i

elektroencefalografije, unaprjeđujući ih svojim istraživanjima na Sveučilištu Yale (New Haven, Conn.), gdje je bio pročelnikom Katedre od 1971. do umirovljenja u 1987. g. kao predstojnika Klinike, te punog umirovljenja 1991. g. Odgojio je niz vodećih američkih neurologa, stvorivši grupu njegovih ponosnih nasljedovatelja, prozvanih "Glaserov ganglion", dugo vremena vodećih američkih neurologa. Njemu je u čast na Yale-u 2006. g. osnovana redovna profesura "Gilbert H. Glaser", a kao prvi profesor tog naslova izabran je sadašnji predstojnik klinike David A. Hafler.

Nakon diplomiranja zoologije i medicine na Sveučilištu Columbia i specijalizacije kod legendarnog Houstona Merritta vodio je Neurološki institut u New Yorku. U Yale je došao 1952. g., kada je preuzeo vođenje neurologije, gdje je 1963. g. bio izabran za redovitog profesora neurologije. Bio je urednik vodećih časopisa neurološke struke *Epilepsia*, *Journal of Neurologi-*

cal Sciences, Archives of Neurology, Journal of Nervous and Mental Diseases. Na središnjoj znanstvenoj medicinskoj instituciji u SAD: *National Institute of Health* (NIH, Bethesda) vodio je komisiju za neurološke projekte. Svojim istraživanjima je omogućio nove spoznaje i objasnio današnji koncept djelovanja antiepileptičkih lijekova, ali je bio i pionir u istraživanjima i praksi uvođenja danas široko prihvaćenog kirurškog liječenja epilepsija.

U Hrvatsku je došao prvi puta 1967. godine radi upoznavanja s projektom tada predloženim od Neurološke klinike za NIH, o vestibularnim utjecajima na EEG (predlagač i kasniji voditelj B. Barac), susrevši se s neurolozima naše Neurološke klinike na Rebru involviranih u projektu: S. Doganom, F. Hajnšekom i B. Barcem. Nekoliko puta je posjećivao Zagreb i Hrvatsku, te održavao predavanja na Klinici, u HLZ i na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. U svojem prvom predavanju impresionirao je sve prisutne svojom koncepcijom biokemijske podloge epileptogenih procesa i nastanka epileptičkog napada. Upoznao je i druge ustanove u Zagrebu, te posjetio neurofiziološki laboratorij Bolnice Vrapče (Vera Dürriegl). Svojim prijateljskim, humanim i autoritativnim, a istovremeno kolegijalnim ponašanjem plijenio je sve s kojima je dolazio u kontakt, te je bio izabran za *Počasnog člana Medicinske Akademije Hrvatske (MAH, danas: AMZH)* i *Udruženja za EEG i kliničku neurofiziologiju Jugoslavije*.

Bio je i jedan od pionira novih istraživanja na području "neurologije ponašanja", a knjiga kojoj je bio urednik i koautor: *"EEG and Behavior"* (Basic Books, NY, 1963) pripada među prve knjige discipline koja se tek

rađala. U svojim ranijim radovima pažnju je posvećivao problemima neuroimunologije i miastenije gravis, ali je svjetsku slavu i zahvalnost stekao upravo na području epileptologije, surađujući s neurolozima u UK i čitavom svijetu, pa i u nas, a osobito sa Sveučilištem u Oksfordu eksperimentalnim i kliničkim istraživanjima kirurškog liječenja epilepsija.

Pored mnogo objavljenih radova, uredništava monografija i tekstova u udžbenicima, najčešće o epilepsiji, mi možemo biti ponosni na njegov članak tiskan u našem časopisu o njegovom poimanju suvremene neurologije: *Modern Dynamic Neurology - The Search for Brain Mechanisms*, *Neurologija* (Zagreb) 1986:36;3-7, gdje se pohvalno osvrnuo i na naša istraživanja na koja je naišao prigodom svojeg posjeta Neurološkoj klinici. Članak je napisan na temelju predavanja koje je održao u Medicinskoj Akademiji Hrvatske (AMZH) povodom njegova izbora za počasnog člana MAH.

Bio je i Predsjednik *Amer. Epilepsy Society* i *Amer. Neurol. Association (ANA)*, član *Royal Society of Medicine*, *British EEG Society*, *Oxford Medical Society* i drugih.

Hrvatska neurologija i klinička neurofiziologija, osobito epileptologija, sjećat će se s ponosom velikog svjetskog i američkog neurologa kao svojega cijenjenog suradnika i prijatelja, a AMZH se s tugom oprašta od svojega počasnog člana.

BOŠKO BARAC
Predsjednik Senata AMZH

Prof. dr. sc. Zoran Čala, prim. dr. med.
M. S. Bolšića 17
10010 Zagreb

Dr. sc. Nastja Kučišec-Tepeš, prim. dr. med.
Glavna urednica
Acta medica Croatica
Praška 2, Zagreb

Zagreb, 21. 5. 2012

Poštovana i draga kolegice Kučišec-Tepeš,

Veseli me povjerenje koje mi ukazujete slanjem na recenziju radova pripremanih za tiskanje u Vašem časopisu. Ipak, moram reći da sam se dvojio ovaj put prihvatiti ili ne ovu recenziju. Koji je razlog tomu? Recenzije moraju biti tajne. Recenzent ne smije znati tko je autor, a niti autor smije znati tko je recenzirao rad. Jedino na taj način može se sačuvati objektivnost i recenzija napraviti na najbolji način. Redakcija mora biti tako ustrojena da iz nje ne cure informacije te vrste. Niti jednom autoru nije drago da ga neko ispravlja nakon što je on to napravio najbolje što može. Prošli put sam Vas zamolio da nađete novog recenzenta pošto sam za rad koji sam dobio znao tko je autor, o čemu se radi, a načuo sam i da je rad već ranije vraćen u nekom drugom časopisu. Usto nije dobro recenzirati radove s istog odjela. Nadao sam se da taj podataka neće iscuriti iz Vaše redakcije i biti krivo protumačen. Nažalost nije bilo tako. Nisam Vam zbog toga htio pisati i prigovarati, ali sad kad je prošlo već par godina koristim ovo dopisivanje da Vam to kažem.

Na kraju primite puno pozdrava s najboljim željama,

Zoran Čala

Acta medica Croatica
glasilo AMZH
Adresa uredništva: Praška 2/III, 10 000 Zagreb
Urednik: Dr sc. Nastja Kučišec-Tepeš, prim. dr. med.

Prof. dr. sc. Zoran Čala, dr. med.
Bolšićeva 17
10000 Zagreb

Zagreb, 05. lipnja 2012. godine

Poštovani gospodine profesore,

Zaprimila sam Vaše pismo kao i recenziju rada 2038/12 na kojima Vam se iskreno zahvaljujem. Sa par riječi osvrnula bih se na Vaše dobronamjerno upozorenje jer iskreno rečeno nije mi jasno "curenje podataka". Maksimalno se trudimo da iz radova izbrišemo imena autora i imena ustanove iz koje dolaze, a autoru šaljemo nepotpisane recenzije u kontekstu korekcije rada.

S obzirom da ste sada u zasluženoj mirovini nije kontradiktorno slati radove iz "stare ustanove" ali to u principu ne činimo jer ih niti nema.

Činjenica, naša akademska zajednica je mala te da nije teško zaključiti tko su pisci jer je i do kvalitetnih recenzija teško doći. Nažalost to ne mogu popraviti. Radove u nas čitaju glavni urednik, recenzenti, lektori, tajnica koja vodi sve podatke, tiskar i iznimno članovi Uredničkog odbora. Tehnički sam se trudila da što više suzim manipulaciju tekstovima tj. da je svedem na minimum te da maksimalno zaštitimo autore kao i ustanove iz kojih potječu.

Nažalost po neki puta se ipak potkrade neka pogreška. Najljepše hvala na upozorenju uz nadu da se incidenti neće više ponoviti. Otkrijte tajnu o kojem radu je riječ?

Hvala na korektnoj i promptnoj recenziji, do skorog čuvenja.

Srdačan pozdrav

Dr. sc. Nastja Kučišec-Tepeš, prim. dr. med.

Glavna urednica AMC

Prof. dr. sc. Zoran Čala
Mije Silobod Bolšića 17
10010 Zagreb

Dr. sc. Nastja Kučičec-Tepeš. prim. dr. med.
Glavna urednica AMC

Zagreb, 25. lipnja 2012.

Poštovana i draga glavna urednice,

Znam da je to što radite težak i odgovoran posao koji iziskuje veliki trud i entuzijizam, koji nikad nije dovoljno nagrađen i priznat. Zbog toga mi je jasno da Vam teško pada svaki prigovor koji dobijete. Zato Vam nisam ništa rekao još prije par godina kada se dogodilo curenje podataka, nego tek sad kad se sve sleglo i kada sam Vam to mogao napisati onako usput. Potpuno mi je razumljivo da Vi ne možete kontrolirati sve ljude i da to nikako ne ovisi o Vama. S druge strane mislim da je ipak dobro da i Vi znate što se zbiva u redakciji koju vodite. Nažalost to je učestala, gotovo redovita, pojava u našim časopisima. Usto, recenzija se doživljava kao neki skoro neprijateljski akt. Znam da Vam nije lako. Želim Vam reći da cijenim Vaš posao i ogromni trud koji ulažete u uređivanje ovog časopisa. Daljnje rasprave oko ove teme su mislim nepotrebne. Želim Vam još puno uspjeha u radu.

Srdačno Vas pozdravljam,

Zoran Čala

ERRATA CORRIGE

U broju 5/2011 Acta Medica Croatica tehničkom su greškom u zaglavlju stranica rada B. Pevec, M. Radulović Pevec, A. Stipić Marković, I. Batišta "Signalni put visokoafinitetnog IgE-receptora u liječenju alergijskih bolesti" pogrešno navedene stranice rada 425-333 (umjesto 434), a na naslovnoj stranici volumen časopisa 60 umjesto 65

Ispravan citat glasi:
Acta Med Croatica, 65 (2011) 425-434.

Molimo autore rada i čitatelje da uvažavaju ovaj ispravak.

Uredništvo
ACTA MEDICA CROATICA

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 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. 66 No. 2 • pp 93-148, Zagreb, May 2012.

Contents

Leading Article

- 95 House dust mite allergy – living with the invisible room mates
B. Pevec, M. Radulović Pevec, A. Stipić Marković, I. Batišta

Original Papers

- 105 Risk factors of asymptomatic hypertension on the territory of Posušje municipality (Bosnia and Herzegovina)
J. Bešlić, Ne. Pjevač, V. Šakić, Na. Pjevač

Review

- 111 Correlation between pholcodine and perioperative anaphylaxis
J. Dumančić, A. Stipić Marković

Clinical Observations

- 115 House dust mite allergy – how to win?
B. Pevec, M. Radulović Pevec, A. Stipić Marković, I. Batišta

Case Reports

- 127 Stercoral rectosigmoid colonic perforation with fecal peritonitis
M. Kolovrat, M. Čavka, V. Čavka, Ž. Bušić, D. Lemac, Z. Lovrić, Nj. Bušić
- 131 Acute abdomen two days after vaginal birth after cesarean section
D. Habek, T. Trajbar, D. Zudenigo, D. Dokozić, O. Vasilj, B. Mišković

Short Review

- 137 Why benzodiazepines are still in wide use?
M. Vlastelica, M. Jelaska

Obituary

- 141 Professor Gilbert H. Glaser
B. Barac

- 143 Letter to the Editor

- 147 Notes for Contributors

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med. Croatica • Vol. 66 Br. 2 • Str. 93-148, Zagreb, svibanj 2012.

Sadržaj

Uvodnik

- 95 Alergija na grinje kućne prašine - život s nevidljivim sustanarima
B. Pevec, M. Radulović Pevec, A. Stipić Marković, I. Batišta

Izvorni rad

- 105 Čimbenici rizika za asimptomatsku hipertenziju na području općine Posušje (FBiH)
J. Bešlić, Ne. Pjevač, V. Šakić, Na. Pjevač

Pregled

- 111 Povezanost folkodina i perioperativne anafilaksije
J. Dumančić, A. Stipić Marković

Kliničko zapažanje

- 115 Alergija na grinje kućne prašine – kako pobijediti?
B. Pevec, M. Radulović Pevec, A. Stipić Marković, I. Batišta

Prikazi bolesnika

- 127 Sterkoralna perforacija rektosigmoidnog kolona s fekalnim peritonitisom
M. Kolovrat, M. Čavka, V. Čavka, Ž. Bušić, D. Lemac, Z. Lovrić, Nj. Bušić

- 131 Akutni abdomen dva dana nakon rodničkog porođaja poslije prethodnoga carskog reza
D. Habek, T. Trajbar, D. Zudenigo, D. Dokozić, O. Vasilj, B. Mišković

Kratki osvrt

- 137 Zašto su benzodiazepini još uvijek u širokoj primjeni?
M. Vlastelica, M. Jelaska

In memoriam

- 141 Prof. Gilbert H. Glaser
B. Barac

- 143 Pismo Urednici

- 146 Upute autorima