




Acta

Medica

Croatica



Vol. 66 2012.
Broj 5
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 66 (5)
345-416 (2012)
ISSN 1330-0164

ACTA MEDICA CROATICA

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

Urednica – Editor-in-Chief
NASTJA KUČIŠEC-TEPEŠ

Tajnik – Editorial Assistant
ILIJA KUZMAN

Tehnička urednica – Editor
DUNJA BERITIĆ-STAHULJAK

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

Predsjednica Uredničkog savjeta – Chief Council
JASNA LIPOZENČIĆ

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

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

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

The Journal is published 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

acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Acta Med. Croatica • Vol. 66 No. 5 • pp 345-416, Zagreb, December 2012.

Table of Contents

Leading Article

347 Obesity – a public health problem and challenge

D. Medanić, J. Pucarin-Cvetković

Original Articles

357 Mortality rates of circulatory diseases and malignant neoplasms in Zagreb population younger than sixty-five – call for alarm

M. Polić Vižintin, N. Tomasović Mrčela, L. Kovačić

365 Bloodstream infections after liver and hematopoietic stem cell transplantation

Z. Perić, A. Tambić-Andrašević, A. Mrzljak, I. Košuta, V. Kovačević, D. Guštin, R. Vrhovac

Review

375 Histamine intolerance – possible dermatologic sequences?

L. Lugović-Mihčić, A. Šešerko, T. Duvančić, M. Šitum, J. Mihčić

Clinical Observations

383 Laparoscopic versus open appendectomy: our experience and literature review

M. Kolovrat, Z. Lovrić, Ž. Bušić, F. Amić, V. Čavka, D. Servis, A. Šitum, M. Čavka, L. Patrlj

387 Contemporary management of leg ulcer

D. Huljev

397 Invasive trichosporonosis caused by *Trichosporon asahii* in a poly traumatized neurosurgical patient: case report

M. Tomić Paradžik, J. Mihčić, J. Kopic, E. Mlinarić Missoni

Case Report

403 Isolated central nervous system relapse of diffuse large B-cell lymphoma in the era of immunochemotherapy

D. Županić Krmek, N. Ljubić, I. Vrbanić

408 Subjects and Authors Index for Volume 66/2012

414 Reviewers of Articles Published in 2012

416 Noted For Contributors

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med. Croatica • Vol. 66 Br. 5 • Str. 345-416, Zagreb, prosinac 2012.

Sadržaj

Uvodnik

- 347 **Pretilost – javnozdravstveni problem i izazov**
D. Medanić, J. Pucarín-Cvetković

Izvorni radovi

- 357 **Mortalitet od cirkulacijskih bolesti i zloćudnih novotvorina u Gradu Zagrebu u osoba mlađih od 65 godina – stanje za uzbuñu?**
M. Polić Vižintin, N. Tomasović Mrčela, L. Kovačić
- 365 **Infekcije krvotoka u bolesnika nakon transplantacije jetre i krvotvornih matičnih stanica**
Z. Perić, A. Tambić-Andrašević, A. Mrzljak, I. Košuta, V. Kovačević, D. Guštin, R. Vrhovac

Pregled

- 375 **Intolerancija na histamin – koje su moguće posljedice na koži?**
L. Lugović-Mihić, A. Šešerko, T. Duvančić, M. Šitum, J. Mihić

Klinička zapažanja

- 383 **Laparoskopska ili otvorena apendektomija: naša iskustva i pregled literature**
M. Kolovrat, Z. Lovrić, Ž. Bušić, F. Amić, V. Čavka, D. Servis, A. Šitum, M. Čavka, L. Patrlj
- 387 **Suvremeni pristup liječenju kroničnog venskog ulkusa**
D. Huljev
- 397 **Invazivna trihosporozoz uzrokovana gljivom *Trichosporon asahii* u politraumatiziranog neurokirurškog bolesnika**
M. Tomić Paradžik, J. Mihić, J. Kopic, E. Mlinarić Missoni
- Prikaz bolesnika**
- 403 **Izolirani relaps difuznog B-limfoma velikih stanica u CNS u eri imunokemoterapije**
D. Županić Krmek, N. Ljubić, I. Vrbanić
- 408 **Predmetno i autorsko kazalo za volumen 66/2012**
- 414 **Recenzenti radova tiskanih u 2012. godini**
- 415 **Upute autorima**

PRETILOST – JAVNOZDRAVSTVENI PROBLEM I IZAZOV

DARIJA MEDANIĆ i JASNA PUCARIN-CVETKOVIĆ^{1,2}

Klinički bolnički centar Zagreb, ¹Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Škola narodnog zdravlja "Andrija Štampar" i ²Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvatska

Pretilost je jedan od većih zdravstvenih problema današnjice koji je poprimio razmjere globalne epidemije. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) 1,5 milijarda ljudi ima pretjeranu tjelesnu težinu od čega se više od 500 milijuna ljudi smatra pretilima, a predviđa se i porast prevalencije u idućim godinama. Ni Hrvatska ne zaostaje za tim podacima. Oko 25,3% muškaraca i oko 34,1% žena u Hrvatskoj se smatra pretilima. Uzroci pretilosti mogu biti višestruki. Ubrzani način života, dostupnost brze i nezdrave hrane, nezdrave životne i prehrambene navike, te sjedilački način života smatraju se vodećim čimbenicima rizika za razvoj preuhranjenosti i pretilosti. Nakupljanje masnog tkiva, pogotovo visceralnog, dokazano je povezano s kroničnim promjenama i bolestima više organskih sustava. U dijagnostici pretilosti koriste se antropometrijska mjerenja i to određivanje indeksa tjelesne mase (ITM), opsega struka, te omjera opsega struka i bokova čime se dobije uvid u tip pretilosti kojem pacijent pripada i kojem je zdravstvenom riziku izložen.

Stvaranje dobro strukturiranih preventivnih programa jedan je od velikih izazova za javno zdravstvo s ciljem podizanja svijesti u populaciji da je pretilost bolest koju je moguće prevenirati pravilnom prehranom i odgovarajućom tjelesnom aktivnošću.

Ključne riječi: pretilost, kronične bolesti, prevencija

Adresa za dopisivanje: Darija Medanić, dr. med.
Pokornoga 6
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: darija.medanic@gmail.com

UVOD

Pretilost je jedan od velikih svjetskih zdravstvenih problema današnjice. Globalizacija i urbanizacija kao i ubrzani način života, stres, nepravilna prehrana te manjak fizičke aktivnosti vode u pretjeranu tjelesnu težinu i pretilost. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je definirala pretilost kao bolest u kojoj se višak masnog tkiva nakuplja u tolikoj mjeri da ugrožava zdravlje (1).

Pretilost je vrlo kompleksna multifaktorska bolest koja se razvija pod utjecajem genetskih i metaboličkih faktora, okoliša, socijalne i kulturološke sredine, te loših životnih navika. Uzroci pretilosti mogu biti višestruki. Najčešći je uzrok pretilosti nastanak energetske neravnoteženosti. Povećanim unosom visokokalorične hrane bogate mastima i rafiniranim šećerima uz smanjenu tjelesnu aktivnost stvara se suvišak energije koji se pohranjuje u tijelu u obliku masti. Istraživanja pokazuju i značajan genetski utjecaj u razvoju pretilosti (2). Rezistencija na leptin također se smatra jednim od uzroka pretilosti. Leptin je hormon kojega u najvećoj mjeri luči masno tkivo (3). Djeluje kao signalna mole-

kula i vežući se za svoje receptore u hipotalamusu održava energetske homeostazu organizma. Nizom regulatornih mehanizama dovodi do smanjene pohrane i pojačanog iskorištavanja masti. U stanjima smanjenja energetske zaliha, gladovanja, dolazi do snižavanja razine leptina u krvi. Smatra se da se kod pretilih osoba razvila rezistencija na leptin jer su u njih vrijednosti leptina povećane (4).

Prilikom dijagnosticiranja pretilosti ne smije se zanemariti činjenica da se možda radi o bolestima endokrinog sustava koje mogu dovesti do sekundarne pretilosti. Od bolesti endokrinog sustava mogu se izdvojiti bolesti štitnjače i nadbubrežne žlijezde.

Pretilost nastaje povećanim nakupljanjem masti. Mast se najvećim dijelom pohranjuje u adipocitima masnog tkiva što uzrokuje njihovu hipertrofiju, ali i u drugim organima kao što su jetra i koštano-mišićni sustav, posebice u ljudi s pretjeranom tjelesnom težinom.

Regionalna raspodjela masnog tkiva uvjetovana je genetski i spolom. Za žene je karakterističan ginoidni oblik tijela - "kruškoliki oblik", jer se veće naslage

masnog tkiva nalaze u predjelu bokova i zdjelice, a za muškaraca androidni oblik tijela - "jabukoliki oblik" s nakupljanjem masti u predjelu struka i gornjeg dijela trbuha (5).

S obzirom na područja na kojima se masno tkivo nakuplja u pretilosti, razlikujemo dva oblika: abdominalni, centralni ili visceralni tip te potkožni ili periferni tip. Karakteristike visceralnog tipa pretilosti su povećane nakupine masnog tkiva unutar abdominalne šupljine. Visceralno masno tkivo je izvor slobodnih masnih kiselina i proinflammatoryh citokina, te dovodi do intolerancije glukoze, hiperlipidemije i hipertenzije čak i u ljudi s normalnim ITM-om ali koji imaju povećanu količinu visceralnog masnog tkiva (6).

DIJAGNOSTIKA PRETILOSTI

U dijagnostici pretilosti koriste se neka od antropometrijskih mjerenja, a to su mjerenje ITM, opsega struka, omjera opsega struka i bokova, te mjerenje kožnih nabora. S obzirom na ITM pretilost možemo podijeliti u 3 stupnja. Prvom stupnju pretilosti pripadaju osobe s ITM između 30 i 34,9, drugom stupnju pretilosti pripadaju osobe s ITM između 35 i 39,9 dok trećem stupnju pripadaju osobe s ITM većim od 40 (7). Opseg struka je mjera koja je u pozitivnoj korelaciji s količinom masnog tkiva u abdominalnoj šupljini, te ukazuje na rizik pretjeranog nakupljanja visceralnog masnog tkiva.

Opseg struka mjeri se na sredini udaljenosti između donjeg ruba rebrenog luka i kriste ilijake superior (8). Povećani rizik za morbiditet prisutan je u muškaraca s opsegom struka većim od 102 cm, te u žena s opsegom struka većim od 88 cm (9). U Hrvatskoj se koriste europske smjernice prema kojima je povećani rizik od morbiditeta prisutan u muškaraca s opsegom struka većim od 94 cm i u žena s opsegom struka većim od 80 cm (10,11).

Omjer opsega struka i bokova je mjera koja pokazuje kakva je distribucija masti. Vrijednosti toga omjera veće od 0,8 za žene i veće od 0,9 za muškarce predstavljaju povećani rizik za zdravlje (9).

EPIDEMIOLOGIJA PRETILOSTI

Pretilost je postala jedna od vodećih prijetnji zdravlja diljem svijeta. Njezina prevalencija raste na gotovo svim kontinentima i u svim razvijenim zemljama (9). Prema podacima SZO za 2008. godinu 1,5 milijardi odraslih ima pretjeranu tjelesnu masu, od toga se

preko 200 milijuna muškaraca i oko 300 milijuna žena smatra pretilima (12). Procjenjuje se da će do 2015. godine otprilike 2,3 milijarde odraslih imati prekomjernu tjelesnu masu, dok će ih 700 milijuna biti pretilo (13). U većini se zemalja Europske regije prevalencija prekomjerne tjelesne težine i pretilosti povećava u odraslih. Noviji podaci pokazuju da 25-70% odraslih osoba ima prekomjernu težinu, ovisno o zemlji, te da je 5-30% osoba pretilo (14).

Američka nacionalna anketa za ispitivanje zdravlja i prehrane utvrdila je da za žene u dobi između 20 i 30 godina, u kojih je ITM >45, broj godina izgubljenog života iznosi 8, a za muškarce istih karakteristika ta vrijednost iznosi 13 (15).

Pretilost raznim patofiziološkim mehanizmima utječe na rad i funkciju više organskih sustava pa se tako povezuje s nastankom bolesti kardiovaskularnog, lokomotornog, endokrinog, gastro-intestinalnog sustava i drugih.

PRETILOST I KRONIČNE NEZARAZNE BOLESTI

Kardiovaskularne bolesti

Pretilost je kronični metabolički poremećaj povezan s porastom indeksa morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti (KVB) (16). Više od dvije trećine pacijenata s KVB ima pretjeranu tjelesnu težinu ili je pretilo (9). Zbog povećane mase tijela dolazi do kroničnog volumnog opterećenja organizma koje konačno može dovesti do dilatacije lijeve pretkljetke, hipertrofije lijeve klijetke, te kongestivnog zatajenja srca. Pretilost uzrokuje kardiovaskularne bolesti višestrukim uzročno-posljedičnim mehanizmima, kao što su upala, disfunkcija endotela, proces ateroskleroze, te povećane razine trombogenih faktora, koji u konačnici mogu dovesti do slabljenja srčane funkcije te moždanog udara (9).

Hipertenzija je oko 6 puta češća u pretilih nego u ljudi s normalnom tjelesnom težinom. Tjelesna težina povećana za 10 kg povezana je s porastom sistoličkog tlaka za 3 mm/Hg i dijastoličkog tlaka za 2,3 mm/Hg. Taj porast tlaka dovodi do porasta rizika za KVB za 12% i porasta rizika za moždani infarkt za 24%. Prevalencija hipertenzije raste s porastom ITM. Kod muškaraca koji imaju ITM >30 raste na 24%, a kod žena s ITM >30 na 38% (17).

Najčešća bolest srca koja se povezuje s pretilosti je koronarna bolest srca. Epidemiološko je istraživanje na europskoj populaciji pokazalo kako je među obolje-

lima od koronarne bolesti srca 48% ispitanika imalo povećanu tjelesnu težinu, dok ih je 31% bilo pretilo. Prevalencija pretilosti bila je 10% veća u žena nego u ispitivanih muškaraca (18). Prema podacima SZO u 2008. godini je od koronarne bolesti srca umrlo 97,3 milijuna ljudi (19).

Pretilost je također važan rizični faktor za infarkt mozga, što je pokazano u jednom kohortom istraživanju provedenom na muškarcima gdje su rezultati pokazali značajan porast relativnog rizika (RR) od moždanog infarkta kod povećanog ITM. Kod muškaraca s povećanom tjelesnom težinom RR za ishemijski moždani udar je bio 1,35, a za hemoragijski 1,25. Kod muškaraca s ITM >30 RR za ishemijski moždani udar je bio 1,87, a za hemoragijski 1,92. Povećanje ITM je povezano s povećanjem RR za ishemijski moždani infarkt za 4% te za hemoragijski moždani infarkt za 6% (17).

Karcinomi organskih sustava

Rezultati različitih epidemioloških istraživanja ukazuju na povezanost pretilosti s različitim tipovima raka. Bergström i sur. su ukazali da se 5% svih karcinoma može povezati s pretilošću, 3% u muškaraca i 6% u žena, te da je najveći broj slučajeva vezan za kolorektalni karcinom, karcinom endometrija i karcinom dojke (20). Stopa smrtnosti za sve tipove karcinoma je za 52% veća u pretilih muškaraca i za 62% u pretilih žena nego kod onih normalne težine, te da je RR za umiranje 1,52 u muškaraca i 1,62 u žena. Također je utvrđeno da je 14-20 % svih smrti od karcinoma povezano s pretilošću (21).

U pretilosti dolazi i do povećanja razine estradiola i testosterona te smanjene razine *Sex hormone binding globuline* (SHBG) u krvi što dovodi do vezanja tih hormona na estrogene i androgene receptore što u nekim tkivima izaziva staničnu proliferaciju (22).

Kolorektalni karcinom je pri vrhu ljestvice uzroka morbiditeta i mortaliteta u svijetu. Čini 9% udjela svih karcinoma, te je na trećem mjestu učestalosti i na četvrtom mjestu uzroka smrti (23). RR za oboljevanje kod muškaraca je 1,5-2,0, a kod žena 1,2-1,5 (24). U Europi je kolorektalni karcinom na drugom mjestu uzroka smrti od karcinoma (25). Pokazalo se kako su prehrambene navike koje uključuju veliki unos mesa i životinjske masti pozitivno povezane s rizikom za oboljevanje od ovog karcinoma. Također je utvrđena povezanost između povećanog rizika od oboljevanja i nedostatne fizičke aktivnosti, povećanog ITM i abdominalnog tipa pretilosti (26). Muški spol je pod većim rizikom od razvoja ovog karcinoma u odnosu na ženski, a objašnjava se činjenicom da su muškarci skloniji abdominalnom tipu debljanja nego žene (24).

Pretilost pokazuje povećane stope oboljevanja od karcinoma dojke kod postmenopauzalnih žena za 30-50% (24). Rizik za oboljevanje ovisi i o tome radi li se o postmenopauzalnim ili premenopauzalnim ženama. Žene s povećanim ITM imaju povećani rizik za oboljevanje od karcinoma (RR=1,2-1,5 pri vrijednosti ITM: 28-30) dok je kod žena s povećanim ITM u premenopauzi ustanovljeno da imaju smanjeni rizik (RR=0,6 pri vrijednosti ITM: 26-27) (27). Žene s jako visokim ITM (>40) imaju stope smrtnosti od karcinoma dojke tri puta veće nego one sa ITM < 20,5 (24). Povećana razina estrogena kod pretilosti ima veliki utjecaj na hormonski ovisne tumore. Istraživanja su pokazala kako se o hormonima ovisni tumori češće javljaju u pretilosti gdje su razine endogenog estrogena visoke (28). Pokazano je i to da je povezanost između ITM i lošije prognoze više izražen u žena s hormonski ovisnim tumorima, te da postoji veza između ITM i postmenopauzalnog karcinoma u žena koje nikada nisu uzimale hormonsku nadomjesnu terapiju (24).

Karcinom endometrija je prvi karcinom za koji se prepoznalo da je povezan s pretilosti (24). RR za smrtnost od karcinoma endometrija je 6,87 za žene s visokim ITM (> 40) (21). Kao i kod karcinoma dojke, karcinom endometrija je povezan s povećanom razinom estradiola i smanjenom razinom SHBG u postmenopauzalnih žena, dok je u premenopauzalnih žena utvrđeno da je nastanak karcinoma uvjetovan smanjenom razinom progesterona koju pretilost uzrokuje, a ne povećanom razinom estrogena kao što je to slučaj kod postmenopauzalnih žena (29).

Pretilost se povezuje i s drugim tipovima karcinoma. Veliko prospektivno istraživanje je pokazalo linearnu povezanost povećanog ITM i stope smrtnosti od karcinoma jednaka, želuca, jetre, žučnog mjehura, prostate, bubrega i drugih organa (21).

Dijabetes melitus tip 2

Dijabetes melitus (DM) ubraja se u kronične metaboličke bolesti. Više od 220 milijuna ljudi u svijetu boluje od DM tip 2 (DM 2) (30). Pretilost je jedan od čimbenika rizika za razvoj DM 2. Taj je tip najučestaliji oblik šećerne bolesti. Ima ga oko 90% svih bolesnika (31). Najčešće je uzrokovan inzulinskom rezistencijom.

Inzulinska rezistencija definira se kao odgovor na inzulini manji od normalnog, što dovodi do hiperinzulinemije kako bi se održali euglikemijski uvjeti (3). Etiološki čimbenici koji dovode do rezistencije su genetički i okolišni kojima pripada povećani unos hrane, nedostatna fizička aktivnost, starenje, pušenje ili uzimanje nekih lijekova. Ipak najvažniji čimbenik rizika za razvoj inzulinske rezistencije je pretilost. Abdominalno

masno tkivo je između ostalog glavni izvor slobodnih masnih kiselina i *tumor necrosis factor*-a α čiji porast remeti inzulinsko signaliziranje u tkivima koja odgovaraju na inzulini, poglavito u jetri i mišićima te dovodi do povećane produkcije glukoze u jetri i njene smanjene utilizacije u mišićima (3).

Metabolički sindrom

Metabolički sindrom je metabolički poremećaj povezan s povećanom prevalencijom debljine. Taj multipli poremećaj zahvaća 20-30% populacije u srednjoj i starijoj dobi (32). Istraživanja ukazuju da je prevalencija u osoba između 20 i 29 godina 6,7%, dok u osoba između 60 i 69 godina prevalencija raste na 43,5% (33). Kliničke manifestacije metaboličkog sindroma su sindrom inzulinske rezistencije, debljina, hiperlipidemija, DM 2, hipertenzija, te poremećaj koagulacije, a dijagnosticiramo ga prisustvom tri ili više kliničkih manifestacija.

Metabolički sindrom isto kao i pretilost predstavlja povećani rizik za srčani i moždani udar. Srčani i moždani udar su trostruko češći u muškaraca i dvostruko veći u žena s metaboličkim sindromom (34).

Respiratorne bolesti

Brojna istraživanja ukazuju na povezanost između pretilosti i kroničnih respiratornih bolesti (35). Bolesti čiji se nastanak može povezati s pretilošću su kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), sindrom apneje tijekom spavanja i hipoventilacijski sindrom. Povećani ITM je povezan sa smanjenjem forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV_1), forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC), totalnog plućnog kapaciteta, funkcionalnog rezidualnog kapaciteta i rezidualnog volumena (35). U pretilosti, osim što se zbog povećane tjelesne mase ulaže dodatni napor pri disanju, oslabljeni su i respiratorni mišići što zajedno dovodi do dispneje.

KOPB je ireverzibilna bolest koja vodi u progresivnu dispneju. U razvijenim zemljama prevalencija KOPB iznosi 3-17%, a u nerazvijenima 13-27%. KOPB je četvrti najčešći uzrok smrti odraslih, a SZO predviđa da će do 2020. godine KOPB postati trećim najčešćim uzrokom smrtnosti (36). U pacijenata s KOPB pojavljuje se perzistentno smanjenje FEV_1 (<80%) i omjer FEV_1 / FVC (<70%). Stoga je u cilju poboljšanja respiratorne funkcije nužno smanjenje težine. Za svakih 10% relativnog gubitka težine FVC se poboljšao za 92 mL, a FEV_1 se poboljšao za 73 mL (37).

U pretilosti vrlo često dolazi i do sindroma apneje tijekom spavanja. Oko 70% ljudi sa sindromom apneje tijekom spavanja je pretilo. Povećano nakupljanje masnog tkiva u posterolateralnoj orofaringealnoj regiji dovodi do suženja otvora gornjeg dišnog puta te intermitentne opstrukcije gornjih dišnih puteva tijekom spavanja. ITM, opseg vrata, te veličina orofaringealnog prostora su neki od glavnih pokazatelja rizika za razvoj sindroma apneje tijekom spavanja (35).

Gotovo svi muškarci sa stupnjem 3 pretilosti (ITM > 40) imaju sindrom apneje tijekom spavanja.

Hipoventilacijski sindrom se očituje respiratornim zatajenjem, teškom hipoksemijom ($pO_2 < 70$ mm/Hg), hiperkapnijom i plućnom hipertenzijom uz odsustvo plućnih ili neuromuskularnih bolesti (38). Sindrom se može razviti zajedno sa sindromom apneje tijekom spavanja, ali i zasebno. Dijagnostički kriteriji su: ITM >30, $pCO_2 > 45$ mm/Hg, neki poremećaji disanja povezani sa spavanjem, te odsustvo drugih bolesti koje bi mogle dovesti do hipoventilacije.

Bolesti lokomotornog sustava

Od bolesti lokomotornog sustava koje mogu biti povezane s pretilosti najčešće se spominju osteoartritis koljena i kuka, te degenerativne promjene lumbalnog dijela kralježnice.

Osteoartritis je proširena bolest zglobova koja zahvaća 37% stanovništva starijih od 60 godina (39). Mnoga su istraživanja pokazala kako ITM >30 povećava rizik od ozljeda zglobova četiri do pet puta (40). Osteoartritis je veliki zdravstveni problem u razvijenim zemljama. Najčešći je uzrok nesposobnost za rad i jedan od većih uzroka oštećenja koljena i kuka (41). U pretilosti je zahvaćenost zglobova uvijek bilateralna. U istraživanju koje je provedeno na pacijentima s manifestnim osteoartritisom koljena i kuka pokazano je kako gonartrozu 2. i 3. stupnja ima 97,1% pacijenata s ITM 30-35, a gonartrozu 3. i 4. stupnja ima 83,3% pacijenata s ITM >40 (42). U populaciji žena dobi između 48 i 70 godina utvrđeno je da rizik od nastanka osteoartritisa koljena i zglobova šake raste od 9 do 13% po svakom dobivenom kilogramu tjelesne mase. To nam ukazuje da i mala redukcija težine može utjecati na prevenciju od osteoartritisa (41), dok svako povećanje tjelesne mase za 5 kg povećava rizik za razvoj osteoartritisa koljena za 36% (43). Osim koljena koja su najviše podložna oštećenjima, pretilost može dovesti i do oštećenja u lumbalnom dijelu kralježnice i sindroma bolnih leđa. U industrijski razvijenim zemljama oko 84% ljudi pati od bolova u donjem dijelu leđa (44). Utvrđeno je da povećani mehanički stres, koji djeluje na intervertebralne diskove lumbalnog dijela utječe na bolesti

kralješnice i sindrom bolnih leđa (45). Tome isto tako može doprinijeti i nedostatak fizičke aktivnost, koja je ujedno i jedan od rizika nastanka pretilosti.

Bolesti gastrointestinalnog sustava

Pretilost se smatra jednim od uzročnih čimbenika za niz benignih i malignih poremećaja gastrointestinalnog sustava kao što su masna jetra, nealkoholni steatohepatitis, gastroezofagalna refluksna bolest, bolesti žučnog mjehura i karcinomi (46).

Masna jetra i nealkoholni steatohepatitis su usko povezani s pretilošću. Istraživanja pokazuju kako je 60-90% pacijenata s masnom jetrom pretilo (47,48). Visceralno masno tkivo je izvor slobodnih masnih kiselina koje portalnim krvotokom dolaze do jetre gdje uzrokuju niz metaboličkih poremećaja te nakupljanje triglicerida i drugih masti u jetrenim stanicama (steatoza), a pojavom upale i steatohepatitis (49,50). Pacijenti s nealkoholnim steatohepatitisom su pod povećanim rizikom za oboljevanje od ciroze i hepatocelularnog karcinoma (51).

Gastroezofagalna refluksna bolest (GERB) je poremećaj uzrokovan vraćanjem gastrointestinalnog sadržaja u jednjak, usta i dišne puteve. Pretili osobe često boluju od GERB-a. Uzrok tome je povećanje intraabdominalnog tlaka, češća pojava hijatalne hernije te slabost donjeg ezofagalnog sfinktera koje su neke od posljedica pretilosti. Incidencija hijatalne hernije raste preko 50% u trećem stupnju pretilosti (52, 53). Istraživanje je pokazalo porast intraabdominalnog tlaka za 10% porastom svake jedinice ITM-a (54). Kronični refluks može dovesti do erozivnog ezofagitisa te metaplastičnih promjena na sluznici distalnog dijela jednjaka (Barrettov jednjak) što u konačnici može dovesti do adenokarcinoma jednjaka (52,55).

Bolesti žučnog mjehura su povezane s multiplim faktorima okoliša. Pretilost je jedan od najvažnijih čimbenika rizika za razvoj žučnih kamenaca (56). Povećani rizik se objašnjava povećanom razinom kolesterola i triglicerida u plazmi koje nastaju u pretilosti. Dokazano je da pretilost dovodi do povećane sekrecije kolesterola što dovodi do povećane saturacije žuči i nastanka kamenaca (57, 58). Nukleacija kolesterolskih mikrokristala iz prezasićene žuči je ključni korak u formiranju žučnih kamenaca (59). Pretili žene imaju najmanje dvostruko veći rizik za razvoj žučnih kamenaca od žena normalne tjelesne težine (38). Osim što je u pretilosti prisutan povećani rizik od nastanka žučnih kamenaca postoji i povećani rizik od nastanka karcinoma žučnog mjehura. Meta-analiza različitih istraživanja je pokazala kako je RR za nastanak karcinoma u osoba s pretjeranom težinom 1,15, a u pretilih osoba 1,66 (60).

Poremećaji urogenitalnog sustava

Urinarna inkontinencija je najvažniji poremećaj mokraćnog sustava uzrokovan pretilošću. Porast intraabdominalnog tlaka koji nastaje u pretilosti dovodi do povećanog pritiska na mokraćni mjehur te do slabljenja mišića detruzora i potpornog mišića dna male zdjelice. Istraživanje provedeno na ženama pokazalo je kako je pretilost važan rizični faktor za nastanak urinarne inkontinencije te kako je u žena sa stres inkontinencijom i nestabilnošću mišića detruzora pretilost zabilježena u većoj mjeri (61, 62).

Sindrom policističnih jajnika je jedna od najčešćih endokrinopatija u žena te jedan od najčešćih uzroka neplodnosti u žena. Rezultati istraživanja pokazuju kako je rizik za oboljevanje od sindroma policističnih jajnika minimalno povećan u pretilosti ali da je zastupljenost pretilosti u sindromu značajna (63). Istraživanja su pokazala kako je inzulinska rezistencija i porast inzulina ključan čimbenik u nastanku tog sindroma te kako je 50% pacijentica sa sindromom policističnih jajnika pretilo (64). Inzulinska rezistencija postoji u 90% pretilih i 40% pacijentica s normalnom tjelesnom težinom koje ujedno boluju od sindroma policističnih jajnika. Inzulin u tekalnim stanicama jajnika dovodi do povećanog stvaranja androgena koji posljedično koče sazrijevanje folikula i dovode do anovulacije (65).

Pretilost negativno utječe i na plodnost u muškaraca. Istraživanja su pokazala smanjenu funkciju testisa i smanjenu koncentraciju sperme kod pretilih muškaraca (66,67). U pretilih muškaraca je češća astenozoospermija (smanjena pokretljivost spermija) koja je jedna od najčešćih uzroka infertiliteta u muškaraca. Oko 30% pretilih muškaraca ima erektilnu disfunkciju dok je oko 80% muškaraca s erektilnom disfunkcijom pretilo (68).

PREVALENCIJA KRONIČNIH NEZARAZNIH BOLESTI U REPUBLICI HRVATSKOJ

Hrvatska je na 13. mjestu u svijetu po prevalenciji prekomjerne tjelesne težine. Naime 61,4% populacije ima povećanu tjelesnu težinu (69). Istraživanje koje je 2003. godine provedeno u Hrvatskoj na odrasloj populaciji pokazalo je kako je prevalencija prekomjerne tjelesne težine 38,1%, a pretilosti 20,3%. S obzirom na spol 20,1% muškaraca i 20,6% žena se smatra pretilima (70). Prema podacima iz 2008. godine u petogodišnjem razdoblju (2003.-2008.) prosječni godišnji porast prevalencije pretilosti bio je 10,60% u muškaraca i 11,08% u žena (71). Pretilost je uz pušenje i alkohol najčešći faktor rizika za nastanak kroničnih nezaraznih bolesti. Porast srednje vrijednosti ITM-a od 1,31 kg/m² u žena,

odnosno 1,41 kg/ m² u muškaraca skratit će očekivano trajanje života za jednu godinu (72).

Prema podacima SZO 92% svih smrti u Hrvatskoj je uzrokovano kroničnim nezaraznim bolestima (73), a 5 najčešćih uzroka smrti su: ishemijska bolest srca: 23,56%; cerebrovaskularne bolesti: 16,61%; insuficijencija srca: 4,07%; karcinom bronha i pluća: 4,01% te karcinom kolona: 3,63% (74).

KVB vodeći su uzrok smrti u Republici Hrvatskoj te su uzrok 50% svih smrti od kroničnih nezaraznih bolesti. Incidencija akutnog infarkta miokarda je zadnjih godina porasla u muškaraca na iznad 300, a u žena iznad 150 oboljelih na 100 000 stanovnika (75).

Rak je drugi najznačajniji uzrok smrti u Hrvatskoj, od kojeg umire svaki četvrti stanovnik. Stopa incidencije 2009. godine iznosila je 477,7/100 000. Najčešća sijekla karcinoma u muškaraca su: traheja, bronhi i pluća (19%), prostata (16%), kolon (8%), mokraćni mjehur (6%), rektum i rektosigma (6%) a u žena su najčešća sijekla karcinoma dojka (25%), kolon (8%), traheja, bronhi i pluća (7%), tijelo maternice (6%), rektum i rektosigma (5%). Dugoročno gledajući, stope incidencije i stope smrtnosti od raka u Hrvatskoj su u porastu te su one više u muškaraca nego u žena (76).

U Republici Hrvatskoj prevalencija DM iznosi 6,1% u dobi 18-65 godina, a u starijoj dobi je i značajno veća. Kao sedmi vodeći uzrok smrti u 2007. godini DM je odgovoran za 2,5% mortaliteta u Republici Hrvatskoj (77).

Prevalencija metaboličkog sindroma u Republici Hrvatskoj je 38-39% u žena i 26-28% u muškaraca s time da je u nekim regijama taj postotak drastično veći (78).

PREVENCIJA PRETILOSTI

Prevenција pretilosti je podjednako, ako ne i važnija od samog liječenja. U mnogim su zemljama programi više usmjereni prema terapijskom nego preventivnom pristupu. Takav koncept posebno podržava farmaceutska industrija, a preventivni se programi ne prepoznaju jer su potrebna dugotrajna ulaganja s često neizvjesnim rezultatima. Pošto je dokazano kako se prehrambene navike stječu u ranoj dobi, preventivne bi programe trebalo ponajprije usmjeriti na tu populaciju kako bi usvojili zdrave navike i obrasce ponašanja. Prevenција pretilosti bi trebala započeti već u djetinjstvu kada bi trebalo usvojiti zdrave navike koje uključuju uravnoteženu prehranu i redovitu tjelesnu aktivnost. Uočen je veliki utjecaj roditeljskog ponašanja u svezi s prehrambenim navikama djece (79, 80). Dokazano je kako fi-

zička aktivnost i zdrava prehrana u djetinjstvu preveniraju pretilost u odrasloj dobi (81).

Cilj primarne prevencije pretilosti je poticati djecu i mlade da usvoje zdrav način života, što je ujedno i najzahtjevniji dio čitavog preventivnog programa.

Sekundarna prevencija je usmjerena na rizičnog pojedinca, odnosno populaciju rizičnu za razvoj pretilosti. Cilj je pravodobno uočiti postojanje prekomjerne tjelesne mase i moguću pojavu bolesti povezanu s pretilošću. Kontrolira se vrijednost krvnog tlaka, lipidograma, hepatograma, glukoze u krvi te održavanje primjerene tjelesne mase.

Tercijarna prevencija zasniva se na multidisciplinarnom pristupu i iziskuje individualno sagledavanje problema pretilosti i bolesti vezanih za pretilost, uz redovito antropometrijsko i biokemijsko praćenje (82).

Nositelji programa prevencije pretilosti su stručni timovi koji se koordiniraju na lokalnoj i nacionalnoj razini.

Iako je SZO proglasila pretilost globalnim problemom još uvijek se bilježi njen porast, a predviđa se rast prevalencije i u idućim godinama. Više ulaganja u preventivne programe i bolja motiviranost pacijenta su ključni čimbenici koji bi ublažili rast prevalencije ove bolesti.

LITERATURA

1. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T i sur. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: A scientific statement from The American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1683-701.
2. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* 1997; 27: 325-51.
3. Mlinar B, Marc J, Pfeifer M. Molekularni mehanizmi inzulinske rezistencije, pretilosti i metaboličkog sindroma. *Biochemia Medica* 2006; 16: 8-24.
4. Münzberg H, Björnholm M, Bates HS, Myers Jr MG. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *CMLS Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 642-52.
5. Božikov V, Aganović I. Pretilost i metabolički sindrom. U: Vrhovac B, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Ljevak, 2008, 1267-75.
6. Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, Keno Y, Kotani K, Tokunaga K. Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Obes Res* 1995; 3(Supl. 2): 187-94.
7. Aronne LJ. Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks. *Obes Res* 2002; 10 (Supl. 2): 105-15.
8. Jelčić J, Baretić M, Koršić M. 4. Smjernice o dijagnostici i liječenju debljine. *Lijec Vjesn* 2010; 132: 265-71.

9. López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Obesity and the heart. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64 (2): 140-9.
10. Jelčić J, Koršić M. Hrvatski nacionalni konsenzus o dijagnostici i liječenju debljine. *Lijec Vjesn* 2007; 129: 51-3.
11. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, International Diabetes federation, 2006. Dostupno na URL adresi: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf. Datum pristupa informaciji 12. srpnja 2012.
12. World Health Organization, Obesity and overweight, 2011. Dostupno na URL adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. Datum pristupa informaciji 12. srpnja 2012.
13. Štimac D, Turk T. Debljina i redukcijske dijete. *Medicus* 2008; 17: 81-5.
14. World Health Organization, Regional office for Europe, 2010. 25- 70% of adults in Europe are overweight. Dostupno na URL adresi: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/news/news/2010/12/2570-of-adults-in-europe-are-overweight>. Datum pristupa informaciji 12. srpnja 2012.
15. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of Life Lost Due to Obesity. *JAMA* 2003; 289: 187-93.
16. Obesity and coronary artery disease: role of vascular inflammation. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94 : 255-61.
17. Poirier P, Giles TD, Bray GA i sur. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss: An Update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease From the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2005; 113: 898-918.
18. De Bacquer D, De Backer G, Cokkinos D i sur. Overweight and obesity in patients with established coronary heart disease: Are we meeting the challenge? *Eur Heart J* 2004; 25: 121-8.
19. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Dostupno na URL adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>. Datum pristupa informaciji 9. srpnja 2012.
20. Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91: 421-30.
21. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-38.
22. Calle EE, Kaaks R. Overweight, Obesity and Cancer: Epidemiological Evidence and Proposed Mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 579-91.
23. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22: 191-7.
24. Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer. *Oncogene* 2004; 23: 6365-78.
25. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *BMJ* 2000; 321: 805-8.
26. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett W. Physical Activity, Obesity, and Risk for Colon Cancer and Adenoma in Men. *Ann Intern Med* 1995; 122: 327-34.
27. Ballard-Barbash R, Swanson CA. Body weight: estimation of risk for breast and endometrial cancers. *Am J Clin Nutr* 1996; 63 :437-41.
28. Cleary MP, Grossmann ME. Minireview: Obesity and breast cancer: the estrogen connection. *Endocrinology* 2009; 150: 2537-42.
29. Key TJ, Pike MC. The dose-effect relationship between 'unopposed' oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br J Cancer* 1988; 57: 205-12.
30. World Health Organization. Diabetes. Dostupno na URL adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>. Datum pristupa informaciji 12. srpnja 2012.
31. Aganović I, Metelko Ž. Šećerna bolest. U: Vrhovac B, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Ljevak, 2008,1244- 64.
32. Aganović I, Likić R, Dušek T. Definicija i epidemiologija metaboličkog sindroma. *Medicus* 2004; 13: 9-14.
33. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
34. Vorko-Jović A, Heim I. Kardiovaskularne bolesti (KVB). U: Vorko-Jović A, Strnad M, Rudan I, ur. *Epidemiologija kroničnih nezaraznih bolesti*. Zagreb: Medicinska naklada, 2010,77-116.
35. Poulain M, Doucet M, Major GC i sur. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ* 2006; 174: 1293-99.
36. Tudorić N. Antibiotici u liječenju akutnih egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti. *Medicus* 2005; 14 : 121-26.
37. Aaron SD, Ferguson D, Dent R, Chen Y, Vandemheen KL, Dales K. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004; 125: 2046-52.
38. Formiguera X, Canton A. Obesity: epidemiology and clinical aspects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 1125-46.
39. Sowers MFR, Karvonen-Gutierrez CA. The Evolving Role of Obesity in Knee Osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 533-37.
40. Pupek-Musialik D, Musalik K, Hen K. Obesity-a challenge for modern ortopedy. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol* 2010; 75: 236-41.
41. Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol* 1996; 23: 1221-26.
42. Denisov LN, Nasonova VA, Koreshkov GG, Kashevarova NG. Role of obesity in the development of osteoarthritis and concomitant diseases. *Ter Arkh* 2010; 82: 34-7.
43. Lementowski PW, Zelicof SB. Obesity and Osteoarthritis. *Am J Orhop* 2008; 37: 148-51.
44. Felson DT, Edmond SL. Orthopedic complication. U: Brown B, ur. *Obesity: mechanisms and clinical management*. Philadelphia: Williams and Wilkins, 2003,399-411.
45. Kulie T, Slattengren A, Redmer J, Counts H, Eglash A, Schragger S. Obesity and women's health: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med* 2011; 24: 75-85.

46. John BJ, Irukulla S, Abulafi AM, Kumar D, Mendall MA. Systematic review: adipose tissue, obesity and gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1511-23.
47. Collantes R, Ong JP, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and the epidemic of obesity. *Cleve Clin J Med* 2004; 71: 657-64.
48. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.
49. Kalauz M, Hrštic I. Metaboličke i infiltrativne bolesti jetre. U: Vrhovac B, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Ljevak, 2008, 833-39.
50. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010; 51: 679-89.
51. Qureshi K, Abrams GA. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3540-53.
52. Pulanić R. Gastroezofagealna refluksna bolest i ostale bolesti jednjaka. U: Vrhovac B, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Ljevak, 2008, 765-73.
53. Mohamed ZK, Attwood SE. Oesophageal dysfunction and disease in obesity. *BJMP* 2011; 4 (2): a417.
54. El-Serag HB, Tran T, Richardson P, Ergun G. Anthropometric correlates of intragastric pressure. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 887-91.
55. Anand G, Katz PO. Gastroesophageal reflux disease and obesity. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 39-46.
56. Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Gallbladder disease and obesity. *Gac Med Mex* 2004; 140 (Supl. 2): 59-66.
57. Bennion LJ, Grundy SM. Effects of obesity and caloric intake on biliary lipid metabolism in man. *J Clin Invest* 1975; 56: 996-1011.
58. Weinsier RL, Ullmann DO. Gallstone formation and weight loss. *Obes Res* 1993; 1: 51-6.
59. Dowling RH. Review: pathogenesis of gallstones. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (Supl. 2): 39-47.
60. Larsson SC, Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2007; 96: 1457-61.
61. Hunskaar S. A systematic review of overweight and obesity as risk factor and targets for clinical intervention for urinary incontinence in women. *Neurourol Urodyn* 2008; 27: 749-57.
62. Dwyer PL, Lee ETC, Hay DM. Obesity and urinary incontinence in women. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 91-6.
63. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of Obesity on the Risk for Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 162-8.
64. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes* 2002; 26: 883-96.
65. Šimunić V. Poremećaji menstrualnog ciklusa (amenoreja, oligomenoreja i kronične anovulacije). U: Ciglar S, Suchanek E, ur. *Ginekologija*. Zagreb: Ljevak, 2001, 195-222.
66. Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, M Lane. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis* 2012; 2: 253-63.
67. Stewart TM, Liu DY, Garrett C, Jørgensen N, Brown EH, Baker HW. Associations between andrological measures, hormones and semen quality in fertile Australian men: inverse relationship between obesity and sperm output. *Hum Reprod* 2009; 24: 1561-8.
68. Jelčić J, Koršić M. Debljina, medicinski i javnozdravstveni problem. *Lijec Vjesn* 2009; 131: 279-85.
69. Europski dan debljine, 21. svibnja 2011, Zavod za javno zdravstvo dr. Andrija Štampar, 2011. Dostupno na URL adresi: <http://www.stampar.hr/EuropskiDanDebljine>. Datum pristupa informaciji 10. srpnja 2012.
70. Fišter K, Kolčić I, Musić Milanović S, Kern J. The Prevalence of Overweight, Obesity and Central Obesity in Six Regions of Croatia: Results from the Croatian Adult Health Survey. *Coll Antropol* 2009; 33 (Supl. 1): 25-9.
71. Musić Milanović S, Ivičević Uhernik A, Fišter K, Mihel S, Kovač A, Ivanković D. Five-year Cumulative Incidence of Obesity in Adults in Croatia: The CroHort Study. *Coll Antropol* 2012; 36 (Supl. 1): 71-6.
72. Musić Milanović S, Ivanković D, Ivičević Uhernik A, Fišter K, Peternel R, Vuletić S. Obesity – New Threat to Croatian Longevity. *Coll Antropol* 2012; 36 (Supl. 1): 113-6.
73. Croatia, World Health Organization- NCD country profiles, 2011. Dostupno na URL adresi: http://www.who.int/nmh/countries/hrv_en.pdf. Datum pristupa informaciji 9. srpnja 2012.
74. Mihel S, Rodin U. Pobel i uzroci smrti osoba starije životne dobi. U: Baklaić Ž, Dečković-Vukres V, Kuzman M, ur. *Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2010. godinu*. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2011, 313-23.
75. Heim I, Jembrek-Gostović M. Registar akutnog infarkta miokarda i akutni koronarni sindrom za grad Zagreb. U: Baklaić Ž, Dečković-Vukres V, Kuzman M, ur. *Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2010. godinu*. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2011, 312.
76. Znaor A, Bubanović Lj, Novak P. Registar za rak. U: Baklaić Ž, Dečković-Vukres V, Kuzman M, ur. *Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2010. Godinu*. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2011, 275-8.
77. Poljičanin T, Metelko Ž. Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu. *Medix* 2009; 80/81: 82-8.
78. Poljičanin T, Šekerija M, Boras J i sur. Metabolic Syndrome – Community Nursing Evaluation and Intervention: the CroHort Study. *Coll Antropol* 2012; 36 (Supl. 1): 35-40.
79. Birch LL, Davison KK. Family environmental factors influencing the developing behavioral controls of food intake and childhood overweight. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 893-907.
80. Scaglioni S, Salvioni M, Galimberti C. Influence of parental attitudes in the development of children eating behaviour. *Br J Nutr* 2008; 99 (Supl. 1): 22-5.
81. Goran MI, Reynolds KD, Lindquist CH. Role of physical activity in the prevention of obesity in children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23 (Supl. 3): 18-33.
82. Bralić I, Jovančević M, Predavec S, Grgurić J. Pretilost djece - Novo područje multidisciplinarnog preventivnog programa. *Paediatr Croat* 2010; 54: 33-41.

S U M M A R Y

OBESITY – A PUBLIC HEALTH PROBLEM AND CHALLENGE

D. MEDANIĆ and J. PUCARIN-CVETKOVIĆ^{1,2}

*Zagreb University Hospital Center, ¹University of Zagreb, School of Medicine,
Andrija Štampar School of Public Health, and ²Croatian National Institute of Public Health, Zagreb, Croatia*

Obesity is a major health problem today that grows into a global epidemic. According to the World Health Organization report, 1.5 billion adults were overweight, over 500 million of them were obese, and the prevalence of obesity is expected to rise in the years to come. A similar situation is recorded in Croatia, where there are 25.3% of obese men and 34.1% of obese women. There are multiple factors that cause obesity. Accelerated lifestyle, fast food, unhealthy eating habits and sedentary lifestyle are considered as the major risk factors of overweight and obesity development. Accumulation of fat tissue, especially visceral fat tissue has been demonstrated to be associated with some chronic changes and diseases of different organ systems. Some anthropometric measurements, especially body mass index, waist circumference and waist-to-hip ratio, have been used to diagnose obesity and estimate the health risk. Developing well-structured prevention programs that would encourage people to become aware of obesity as a disease and that imbalanced dietary habits and physical activity are important for obesity prevention and health, is a major public health challenge.

Key words: obesity, chronic diseases, prevention

MORTALITET OD CIRKULACIJSKIH BOLESTI I ZLOĆUDNIH NOVOTVORINA U GRADU ZAGREBU U OSOBA MLAĐIH OD 65 GODINA - STANJE ZA UZBUNU?

MARINA POLIĆ VIŽINTIN, NADA TOMASOVIĆ MRČELA¹ i LUKA KOVAČIĆ²

Zavod za javno zdravstvo "Dr. Andrija Štampar", Zagreb, ¹Sveučilište u Splitu, Split i ²Škola narodnog zdravlja "Andrija Štampar", Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Vodeći uzroci smrti u Gradu Zagrebu u 2010. godini su bolesti cirkulacijskog sustava (48,70%), a potom slijede zloćudne novotvorine (28,13%). Rezultati pokazuju da su analizirane dobno standardizirane stope smrtnosti u populacijskoj skupini 0-64 godine za bolesti cirkulacijskog sustava (*ishemična bolest srca i cerebrovaskularne bolesti*) i zloćudne novotvorine (*rak traheje, bronha i pluća; rak dojke*) u Gradu Zagrebu više u odnosu na prosjek Europske zajednice (EU). Javnozdravstvenom analizom uočena je niža standardizirana stopa smrtnosti *raka vrata maternice* u Gradu Zagrebu od prosjeka EU, premda Zagreb pokazuje oscilirajuće promjene stope od 2006. do 2010. godine. Za Hrvatsku su sve analizirane standardizirane stope cirkulacijskih bolesti i zloćudnih novotvorina više za preko 25% od prosjeka EU, a gotovo dvostruko više od Austrije. To upozorava da se javnozdravstvene intervencije u modificiranju štetnih navika i nezdravog ponašanja građana do 65 godina, poput pušenja, tjelesne neaktivnosti i loše prehrane, moraju intenzivirati i prilagoditi novoj situaciji i primijeniti učinkovitije mjere prevencije.

Ključne riječi: javnozdravstveni indikatori, mortalitet od cirkulacijskih bolesti, rak, rizični čimbenici, mjere prevencije, promicanje zdravlja, Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. Marina Polić Vižintin, dr. med.
Zavod za javno zdravstvo "Dr. Andrija Štampar"
Mirogojska 16
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: marina.polic-vizintin@stampar.hr

UVOD

U Gradu Zagrebu je prema popisu iz 2001. god. živjelo 17,6% stanovništva Hrvatske (1). Vodeći uzroci smrti u Gradu Zagrebu u 2010. godini su bolesti iz skupine cirkulacijskog sustava (N= 4125; 48,70%), a potom slijede zloćudne novotvorine (N=2383; 28,13%) (2). Prema javnozdravstvenim indikatorima u Hrvatskoj, iz skupine cirkulacijskih bolesti najvišu stopu smrtnosti pokazuju ishemijske bolesti srca i cerebrovaskularne bolesti (1,2). Posljednjih godina u Hrvatskoj je zabilježeno blago smanjivanje stopa smrtnosti od tih bolesti, posebno za populacijsku skupinu 0-64 godine, što bi moglo ukazivati na rezultate prevencije odnosno kontrole nezaraznih kroničnih bolesti (3).

Kronične nezarazne bolesti su vodeći uzrok mortaliteta u mnogim razvijenim i tranzicijskim europskim zemljama, u kojima dominiraju kardiovaskularne bolesti u ukupnoj smrtnosti (3-5).

Epidemiološka istraživanja upućuju na mogućnost smanjivanja mortaliteta od mnogih kroničnih nezaraznih bolesti redukcijom ili otklanjanjem rizičnih čimbenika, poput nepravilne prehrane, tjelesne neaktivnosti, pušenja i drugih (3,5,6).

Cirkulacijske bolesti i rak ubrajamo u skupinu kroničnih nezaraznih bolesti koje su prepoznate kao veliki izazov za zdravstvene sustave država i osiguranje globalnog zdravlja (3).

Smrtnost od bolesti cirkulacijskog sustava povećava se sa životnom dobi (6). Razlika prema spolu je izražena u skupini 0-64 godina, kada muškarci od bolesti cirkulacijskog sustava umiru u znatno većem broju nego žene (6,7).

Povećana incidencija i stopa mortaliteta od raka na području Hrvatske također upućuju na potrebne javnozdravstvene intervencije (8). U Gradu Zagrebu i Hr-

vatskoj je za muškarce rak traheje, bronha i pluća vodeći uzrok smrti od zloćudnih novotvorina, a u žena je to rak dojke (1-2,9). Procjenjuje se da je modificiranjem i djelovanjem na 9 vodećih rizičnih čimbenika (pušenje, tjelesna neaktivnost, prekomjerna tjelesna težina i debljina, alkohol, mali unos voća i povrća, urbana onečišćenost zraka, infekcije koje se prenose iglom u zdravstvu, dim u kućanstvu koje se koristi krutim gorivom, nezaštićeni spolni odnos) moguće prevenirati 30-40% smrti od raka (8).

Epidemiologija pruža informacije relevantne za donošenje profesionalnih odluka zdravstvenih stručnjaka na svim razinama zdravstvenog sustava (10).

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je analizirati odabrane javnozdravstvene indikatore uzroka smrtnosti (cirkulacijskih bolesti i zloćudnih novotvorina) za populaciju mlađu od 65 godina u Gradu Zagrebu i usporediti ih s podacima zemalja Europske zajednice (EU). Svrha rada je ocijeniti situaciju i predložiti javnozdravstvene mjere, poglavito za uzroke smrtnosti od bolesti koje se mogu prevenirati sukladno prihvaćenim smjernicama.

METODE

Ispitanici su stanovnici Grada Zagreba kojih je prema popisu iz 2001. godine bilo 779.145, od čega je 22,1% bilo u dobi 0-19 godina, 62,6% u dobi od 20-64 godine, a 14,9% u dobi iznad 65 godina (1).

Koriste se i prikazuju podaci Zavoda za statistiku Republike Hrvatske o ukupnom mortalitetu u Zagrebu. Za analizu stanja odabrani su javnozdravstveni indikatori mortaliteta od cirkulacijskih bolesti i zloćudnih

novotvorina u osoba mlađih od 65 godina, kao indikatori od posebnog značenja. Prikazane su standardizirane stope na 100.000 stanovnika u Gradu Zagrebu i EU u 2010. godini. Također je analiziran trend stopa smrtnosti za iste dobne skupine od 2005. do 2010. godine za ishemične bolesti srca, cerebrovaskularne bolesti, rak traheje, bronha i pluća, rak dojke te rak vrata maternice od 2006. do 2010. godine (8).

Stope su standardizirane na europsko stanovništvo metodom direktne standardizacije (DSS), a izražene su na 100.000 stanovnika, zbog usporedbe s drugim europskim zemljama.

REZULTATI

U 2010. godini dobnostandardizirane stope smrtnosti za sve promatrane bolesti su u Zagrebu značajno više od prosjeka EU i svih uspoređivanih zemalja, osim za rak vrata maternice (tablica 1). Stope mortaliteta u Zagrebu za cirkulacijske bolesti (2010. godina) su nešto niže od stopa za ukupno stanovništvo Hrvatske (61,22 prema 63,25), a više za zloćudne novotvorine (94,69 prema 91,2), osim za rak vrata maternice (2,05 prema 3,14). U europskim državama u 2010. godini prosječna standardizirana stopa mortaliteta od cirkulacijskih bolesti iznosi 44,90 na 100.000 stanovnika (u Austriji 31,44; Finskoj 44,49). Stopa mortaliteta od tih bolesti u Zagrebu slična je onoj u Češkoj (60,31).

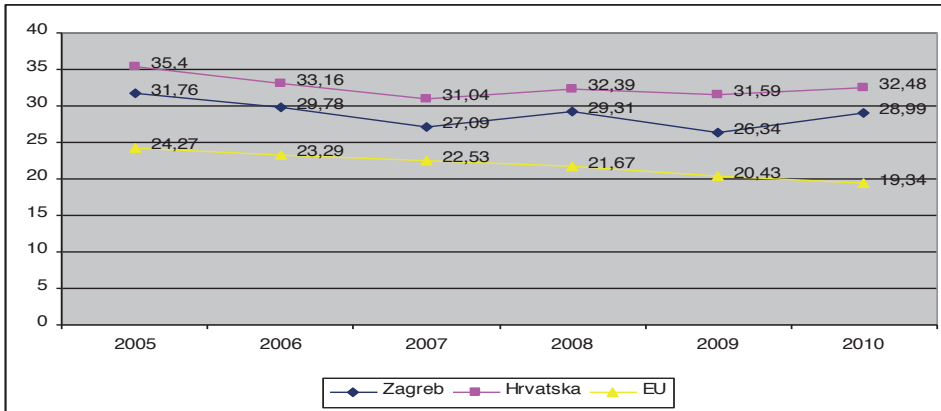
Uspoređujući trendove dobnostandardiziranih stopa smrtnosti od 2005. do 2010. godine od ishemične bolesti srca za dob 0-64 godina evidentan je trend pada, kako u EU, tako i u Zagrebu i na području čitave Hrvatske (sl. 1), ali razlika između stopa ostaje ista, a posljednjih godina i veća. Silazni trend u Zagrebu i Hrvatskoj u posljednje tri godine istraživanja je oscilirajući (Zagreb: 2008. godine 29,31; 2009. godine 26,34; 2010. godine 28,99).

Tablica 1.

Standardizirane stope smrtnosti u dobi 0-64 godina od pojedinih uzroka na 100.000 stanovnika 2010. godine u Zagrebu, Hrvatskoj i odabranim europskim zemljama

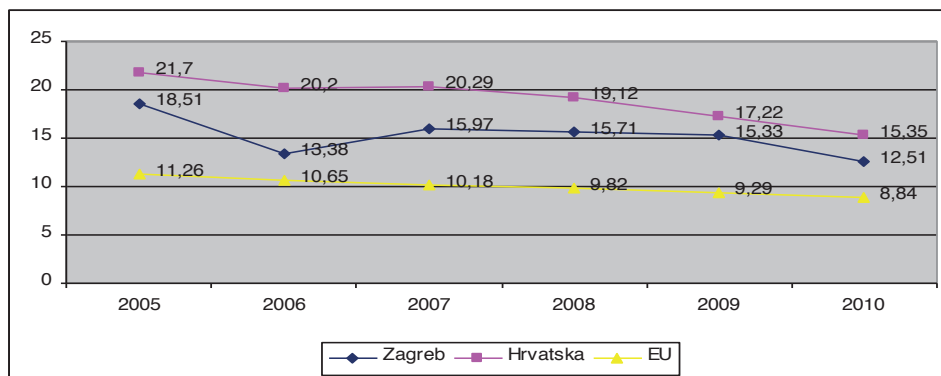
Bolest	Zagreb	Austrija	Hrvatska	Češka	Finska	EU (prosjeak)
Bolesti cirkulacijskog sustava (I00-I99)	61,22	31,44	63,25	60,31	44,49	44,90
Ishemična bolest srca (I20-I25)	28,99	17,45	32,48	29,04	21,85	19,34
Cerebrovaskularne bolesti (I60-I69)	12,51	4,77	15,35	9,26	7,52	8,84
Zloćudne novotvorine (C00-C97)	94,69	63,08	91,2	80,53	51,98	72,19
Rak traheje, bronha i pluća (C33-C34)	24,92	15,8	24,49	17,93	9,91	17,52
Rak vrata maternice (C53)	2,05	1,7	3,14	3,75	0,93	2,57
Rak dojke (C50)	21,08	11,06	14,57	10,18	12,54	13,29

Izvor: Indikatori "Zdravlje za sve". SZO Regionalni ured za Europu, svibanj 2012. i Zavod za javno zdravstvo "Dr. A. Štampar" - Odjel za statistiku



Sl. 1. Usporedba dobno standardizirane stope smrtnosti od ishemične bolesti srca za dob 0-64 godina na 100.000 stanovnika u Gradu Zagrebu i RH s prosjekom zemalja EU (2005.-2010. godine)

Izvor: Indikatori "Zdravlje za sve". SZO Regionalni ured za Europu, svibanj 2012. i Zavod za javno zdravstvo "Dr. A. Štampar" - Odjel za statistiku

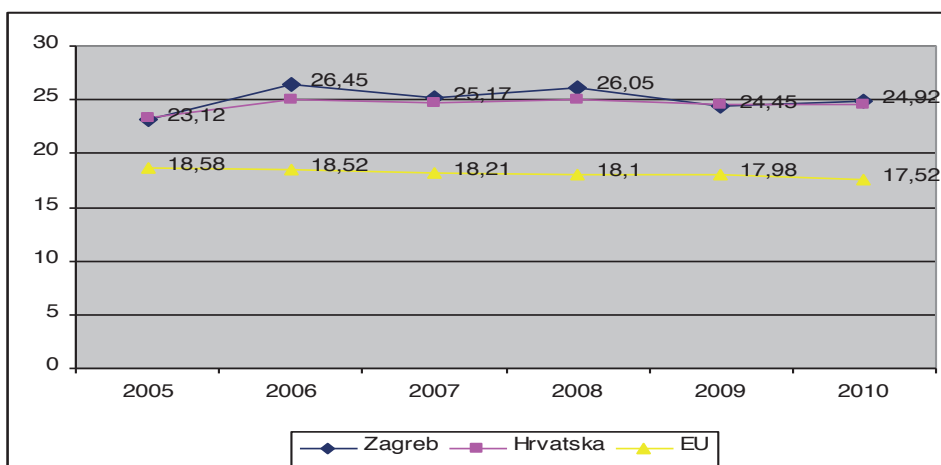


Sl. 2. Usporedba dobno standardizirane stope smrtnosti od cerebrovaskularne bolesti za dob od 0-64 godine/100.000 stanovnika u Gradu Zagrebu s prosjekom zemalja EU (2005.-2010. godine)

Izvor: Indikatori "Zdravlje za sve". SZO Regionalni ured za Europu, svibanj 2012. i Zavod za javno zdravstvo "Dr. A. Štampar" - Odjel za statistiku

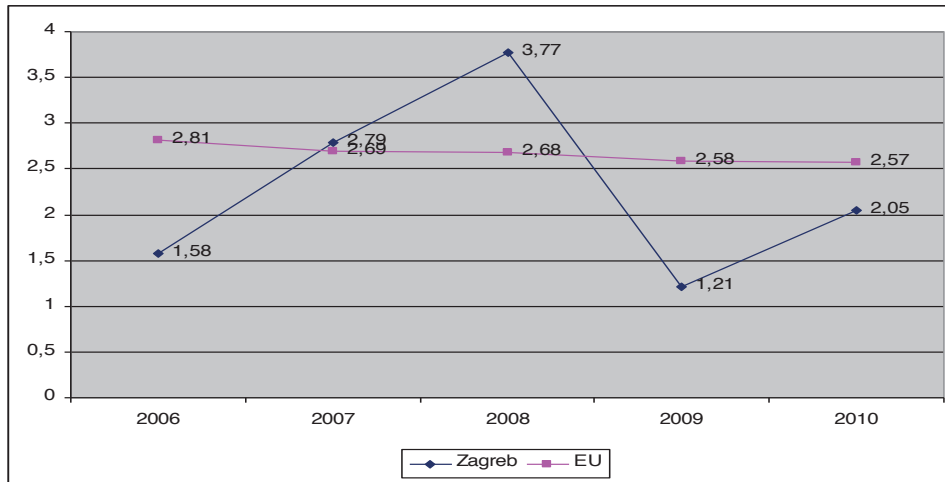
Stopa smrtnosti od cerebrovaskularne bolesti za dob 0-64 godine u Zagrebu kao i Hrvatskoj (sl. 2) pokazuje trend pada, poglavito nakon 2007. godine. (Zagreb: 2005. godine 18,51; 2006. godine 13,38; 2007. godine 15,97; 2008. godine 15,71; 2009. godine 15,33; 2010. godine 12,51). Prosjek zemalja EU bilježi konstantan pad, a stope su za oko 40% niže (11,26 2005. godine do 8,84 2010. godine).

Analiza kretanja standardizirane stope smrtnosti od raka traheje, bronha i pluća, kako u Hrvatskoj tako i u Zagrebu, nakon 2006. godine pokazuje trend pada (Zagreb: 2006. godine 26,45; 2007. godine 25,17; 2008. godine 26,05; 2009. godine 24,45; 2010. godine 24,92) (sl. 3). Prosjek zemalja EU u to vrijeme bilježi stalni, iako ne veliki, pad stope za te bolesti.



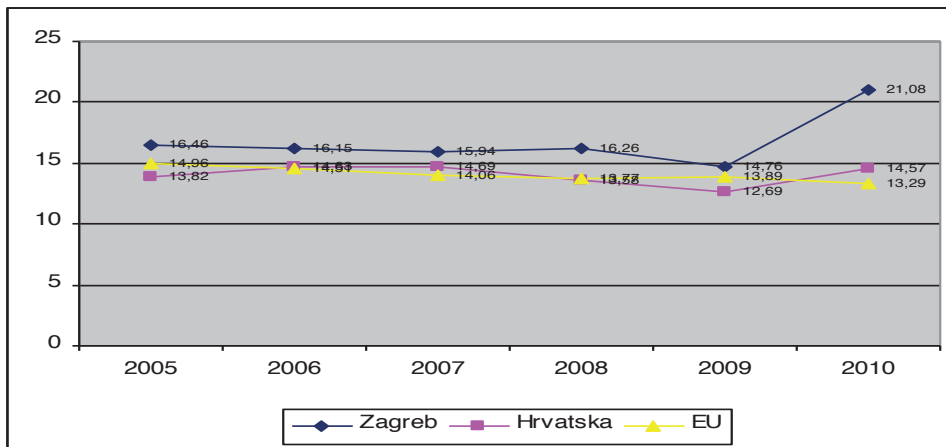
Sl. 3. Usporedba dobno standardizirane stope smrtnosti od raka traheje, bronha i pluća za dob od 0 do 64 godina/100.000 stanovnika u Gradu Zagrebu s prosjekom zemalja EU (2005.-2010. godine)

Izvor: Indikatori "Zdravlje za sve". SZO Regionalni ured za Europu, svibanj 2012. i Zavod za javno zdravstvo "Dr. A. Štampar" - Odjel za statistiku



Sl. 4. Usporedba dobnostandardizirane stope smrtnosti od raka vrata maternice za dob od 0 do 64 g./100.000 stanovnika u Gradu Zagrebu s prosjekom zemalja EU (2006-2010. godine)

Izvor: Indikatori "Zdravlje za sve". SZO Regionalni ured za Europu, svibanj 2012. i Zavod za javno zdravstvo "Dr. A. Štampar" - Odjel za statistiku



Sl. 5. Usporedba dobnostandardizirane stope smrtnosti od raka dojke za dob od 0 do 64 godina/100.000 stanovnika u Gradu Zagrebu i RH s prosjekom zemalja EU (2005-2010. godine)

Izvor: Indikatori "Zdravlje za sve". SZO Regionalni ured za Europu, svibanj 2012. i Zavod za javno zdravstvo "Dr. A. Štampar" - Odjel za statistiku

Kretanje standardizirane stope smrtnosti od raka vrata maternice za dob 0-64 godine u razdoblju od 2006. do 2008. godine u Gradu Zagrebu (sl. 4) pokazuje povećanje stope (od 1,58 na 3,77), potom pad u 2009. godini na 1,21, i ponovni porast u 2010. godini na 2,05. Prosjek zemalja EU bilježi blagi pad.

Za rak dojke, najčešći uzrok smrti od raka kod žena, dobnostandardizirana stopa smrtnosti u Gradu Zagrebu (sl. 5) pokazuje silazni trend do 2007. godine, a potom oscilirajući s evidentnim porastom stope u 2010. godini (Zagreb: 2008. godine 16,26; 2009. godine 14,76; 2010. godine 21,08). Takav trend vidi se i za cijelu Hrvatsku. Prosjek zemalja EU u tom razdoblju bilježi lagani pad.

RASPRAVA

Analizirane dobnostandardizirane stope smrtnosti u populacijskoj skupini 0-64 godine na 100.000 stanovnika 2010. godine za bolesti cirkulacijskog sustava (ishemična bolest srca, cerebrovaskularne bolesti) i zloćudne novotvorine (rak traheje, bronha i pluća i rak dojke) veće su u Gradu Zagrebu u usporedbi s prosjekom EU, upozoravajući na alarmantno stanje (tablica 1). Stopa smrtnosti od bolesti cirkulacijskog sustava u Gradu Zagrebu iznosi 61,22 na 100.000 stanovnika, što je iznad prosjeka zemalja EU (44,9) te značajno više od Austrije (31,44). Mortalitet od ishemične bolesti srca (uključuje infarkt miokarda) u Zagrebu iznosi 28,99 /100.000, što je iznad stopa EU (19,34), Austrije (17,45) i Finske (21,85), ali ispod stope Češke (29,04). Vidljivo je da se u Zagrebu stopa smrtnosti od ishemične bolesti srca smanjivala od 2005. do 2007. godine,

ali su od 2008. godine prisutne oscilacije i porast stope u 2010. godini, što posebno zabrinjava jer se očekivao trend daljnjeg pada (sl. 1). Tih se godina započelo provoditi mjere definirane u Strategiji primarne prevencije kardiovaskularnih bolesti, koje se zasnivaju na javnozdravstvenim intervencijama usmjerenima suzbijanju rizičnih čimbenika u ciljanoj populaciji (5,11-15). U Hrvatskoj su stope mortaliteta od bolesti cirkulacijskog sustava (63,25) i ishemične bolesti srca (32,48) više nego u Gradu Zagrebu, što je od osobitog značenja za javnozdravstvene analize i evaluaciju programa mjera prevencije.

Uz rizične čimbenike koji se ne mogu mijenjati, poput dobi, naslijeđa i spola, postoji i čitav niz promjenjivih čimbenika koji utječu na pojavu cirkulacijskih bolesti i za koje postoje provjerene i učinkovite mjere intervencije (7).

Dugotrajno povišeni krvni tlak ubrzava proces ateroskleroze te je značajan rizični čimbenik za razvoj ishemijske bolesti srca i cerebrovaskularnog infarkta (6,16). Istraživanja pokazuju da je prevalencija arterijske hipertenzije viša u žena nego u muškaraca u odrasloj populaciji Hrvatske (12). Prekomjerna tjelesna težina i debljina predisponiraju za čitav niz bolesti poput arterijske hipertenzije, šećerne bolesti i hiperlipidemije, koje su povezane s pojavom kardiovaskularnih bolesti (5). Epidemiološki podaci upozoravaju na zabrinjavajući trend pojavnosti debljine u Gradu Zagrebu, s preko 26% pretilih muškaraca i 18,6% žena (15). Ankete o ukupnoj tjelesnoj neaktivnosti (poglavito u slobodno vrijeme) provedene u Republici Hrvatskoj pokazuju da je prevalencija tjelesne neaktivnosti najveća u Gradu Zagrebu (13). Takvi podaci bi trebali potaknuti intenzivniju primjenu javnozdravstvenih intervencija usmjerenih povećanju razine tjelesne aktivnosti građana.

Preporuke Europske mreže za srce (EHN) obuhvaćaju (6):

- Povećanje tjelesne aktivnosti (najmanje 60 min. dnevno umjerene tjelesne aktivnosti ili 30 min. dnevno intenzivne tjelesne aktivnosti), za što se preporučuje individualan pristup, primjeren funkcionalnoj sposobnosti, dobi, kondiciji i zdravstvenom stanju;
- smanjenje indeksa tjelesne mase (<25 kg/m²);
- smanjenje unosa soli (manje od 6 g/dan);
- smanjenje unosa zasićenih (manje od 10% energije) i transmasnih kiselina;
- povećanje voća i povrća u prehrani (više od 400 g/dan).

Smjernice za prevenciju kardiovaskularnih bolesti u kliničkoj praksi Europskog kardiološkog društva (ESC) iz 2007. godine predlažu sistolički arterijski tlak manji od 140 mg Hg, ukupni kolesterol manji od 5 mmol /L, LDL manji od 3 mmol /L, nepušenje i druge preventivne mjere (5).

Standardizirana stopa smrtnosti od cerebrovaskularnih bolesti za dob 0-64 godine na 100.000 stanovnika (2010. godina) u Gradu Zagrebu (12,51) je viša od stopa za Austriju (4,77), Češku (9,26), Finsku (7,52) i prosjeka zemalja EU (8,84), ali nešto niža od stope za Hrvatsku (15,35). Nakon 2007. godine bilježi se pad dobno standardizirane stope smrtnosti (0-64 godina) u Gradu Zagrebu (2007. godine 15,97; 2008. godine 15,71; 2009. godine 15,33; 2010. godine 12,51; sl. 2) što možemo povezati s pozitivnim učincima kontrole nezaraznih kroničnih bolesti.

U prethodnim istraživanjima (17) zabilježene su niže stope smrtnosti od cerebrovaskularnih bolesti za odraslu populaciju tijekom 10-godišnjeg razdoblja (1997-2006. godina) u mediteranskoj, a više u kontinentalnoj Hrvatskoj (Grad Zagreb) u odnosu na prosjek Hrvatske. Međutim, istraživanje 2003. godine (18) o prostornoj distribuciji sintetičkog kardiovaskularnog bremena (CVRB) u Hrvatskoj, koje je obuhvatilo rizična ponašanja (pušenje, fizička neaktivnost, neadekvatna prehrana, pretjerana konzumacija alkohola), abdominalnu debljinu, prekomjernu tjelesnu težinu, povišeni krvni tlak, incidente (srčani infarkt, moždani udar), pokazuje gotovo jednaku prevalenciju visokog CVRB (46,3%) Jadranske regije i Grada Zagreba (45,7%). Iz toga proizlazi da lokalna samouprava treba prilagoditi nacionalne smjernice specifičnostima svoje regije (4). Regionalne razlike trenda mortaliteta od cirkulacijskih bolesti mogu se objasniti prevalencijom rizičnih čimbenika koji utječu na nastanak cirkulacijskih bolesti, socioekonomskom razinom, demografskim karakteristikama, kvalitetom zdravstvene skrbi i drugim (5,17).

Zloćudne novotvorine u Hrvatskoj najčešće odnose godine izgubljenog života, tako da su od iznimnog značenja za analizu standardiziranih stopa smrtnosti u mlađim populacijskim skupinama (12).

Standardizirana stopa smrtnosti od zloćudnih novotvorina za dob 0-64 godine na 100.000 stanovnika (2010. godine) u Gradu Zagrebu (94,69) je iznad stopa za Hrvatsku (91,2), Austriju (63,08), Češku (80,53), Finsku (51,98) i zemlje EU (72,19), što upućuje na potrebu evaluacije dosadašnjih programa mjera prevencije.

Rak pluća je najčešći rak u muškaraca koji nema primjerene testove probira za rano otkrivanje, niti izrazito uspješne terapijske mogućnosti za uznapredova-

lu bolest (9,19-20). Smatra se da je u svijetu na preko 70% smrti od raka pluća utjecalo pušenje kao rizični čimbenik, tako da je prestanak pušenja značajna preventivna mjera (21). Standardizirana stopa smrtnosti od raka traheje, bronha i pluća za dob 0-64 godine u Gradu Zagrebu (2010. godine) iznosi 24,92, što je više od prosječne stope EU (17,52), stope za Austriju (15,8), Češku (17,93), Finsku (9,91) i Hrvatsku (24,49), što je posebno zabrinjavajući podatak. Porast stope od 2005. do 2006. godine (Zagreb: 2005. godine 23,12; 2006. godine 26,45), uz lagani pad od 2007. godine (26,17) (sl. 3), potiče na još dosljedniju primjenu mjera prevencije.

Dobno standardizirana stopa smrtnosti od raka vrata maternice za dob 0-64 godine na 100.000 stanovnika (2010. godine) u Gradu Zagrebu (2,05) niža je od stope prosjeka EU (2,57), Hrvatske (3,14) i Češke (3,75), a veća od Austrije (1,7) i Finske (0,93). Od 2006. do 2008. godine bilježi se njen rast, a nakon 2008. godine oscilacije vrijednosti stope (Zagreb: 2008. godine 3,77; 2009. godine 1,21; 2010. godine 2,05) (sl. 4). Od 1,58 umrle žene na 100.000 žena u 2006. godini ta je stopa u 2008. godini porasla na 3,77, za što se obrazloženje može naći u slabijem odazivu na pregled za rano otkrivanje raka, naročito kod žena u visoko rizičnim skupinama. Osnovne smjernice za rano otkrivanje raka maternice za žene u dobi 25-64 godina na području Hrvatske (i Grada Zagreba) obuhvaćaju citološki obrisak po Papanicolaou (Papa-razmaz) u okviru Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka grlića maternice (22), nedavno uvedenog i kod nas. Organizirani nacionalni program ranog otkrivanja raka maternice primjenjuje se u nekoliko europskih zemalja poput Velike Britanije, Finske, Danske, Švedske i drugih (22-23). U cilju smanjenja incidencije i mortaliteta od raka maternice pokazalo se učinkovitije i isplativije uvođenje takvog organiziranog programa probira, naspram oportunističkog, koji često ne obuhvati veliki broj žena (23), naročito u visokorizičnim skupinama. Organizirani program ranog otkrivanja malignih bolesti podrazumijeva aktivno pozivanje ciljne populacije, koordinaciju, prikupljanje, pregledavanje i izvješćivanje o nalazima, daljnji dijagnostički i terapijski postupak u slučajevima patološkog nalaza, praćenje, registraciju, evaluaciju programa i drugo (22). Ključna mjera prevencije je edukacija o odgovornom spolnom ponašanju, poglavito zbog infekcije HPV virusom koji je uzročno povezan s rakom maternice te upućuje i na mogućnost cijepljenja (23-24, 8).

Rak dojke je među vodećim uzrocima smrti kod žena (najčešće u dobi od 35 do 59 godina), što imperativno upućuje na potrebu organiziranja programa ranog otkrivanja raka dojke (8-9). Različiti rizični čimbenici utječu na nastanak raka dojke, dob, debljina, pozitivna obiteljska anamneza, dijagnoza benignih parenhimatoznih bolesti dojke i drugo (25). U Hrvatskoj je,

sukladno nacionalnoj strategiji razvitka zdravstva, od 2006. godine započeo Program ranog otkrivanja raka dojke, koji obuhvaća mamografiju (svake druge godine za žene od 50 do 69 godina), klinički pregled (svake treće godine za žene od 20 do 40 godina, a za žene starije od 40 godina jednom godišnje) te posebni postupnik za žene s visokim rizikom za razvoj raka dojke (9).

Iznenadujuće je visoka standardizirana stopa smrtnosti od raka dojke za dob 0-64 godine (2010. godina, tablica 1) za Grad Zagreb, koja iznosi 21,08 na 100.000 žena, a što je iznad prosjeka EU (13,29), Austrije (11,06), Češke (10,18) i Finske (12,54), ali i Hrvatske (14,57). U odnosu na 2009. godinu (14,76) u Gradu Zagrebu se u 2010. godini (sl. 5) bilježi povećanje dobno standardizirane stope smrtnosti od raka dojke. Očekivati je da će primjena nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke (započeta 2006. godine) u budućnosti dati povoljne rezultate.

Iako na povećanje ukupne stope incidencije i mortaliteta od raka uvjetuje i demografska struktura, tj. starenje populacije (koje je rizični čimbenik), to nije slučaj ako se ta pojava analizira u dobi do 64. godine. Promocija zdravlja, pravodobno javljanje liječniku te poboljšanje terapijskih metoda utječu na preživljavanje oboljelih (8-9), tako da rezultati dobiveni u ovom radu pokazuju da je stanje zabrinjavajuće i nepovoljno.

Stanovništvo treba potpunije i konkretnije upoznati i upozoriti na rizične čimbenike, mogućnosti samopregleda i metode probira (rano otkrivanje u pretkliničkom stadiju bolesti) (9).

Rezultati upućuju na potrebu hitnog revidiranja postojećih preventivnih programa u Gradu Zagrebu uz prioritetne aktivnosti sveobuhvatnog i multisektorskog pristupa, nadzora i praćenja, jačanja zdravstvenog sustava usmjerenog prevenciji i liječenju nezaraznih kroničnih bolesti, te prihvaćanju i primjeni svih mjera prevencije koje su s najboljom isplativosti i učinkovitosti (3).

ZAKLJUČAK

Neophodno je unaprijediti primjenu javnozdravstvenih programa promicanja zdravlja i prevencije bolesti u Gradu Zagrebu, poglavito za uzroke smrtnosti od bolesti koje se mogu prevenirati sukladno prihvaćenim smjernicama. Pokazatelji ponovnog porasta standardizirane stope smrtnosti od ishemijske bolesti srca i raka (dojka, vrat maternice) tijekom 2010. godine, upućuju na potrebu kontinuirane evaluacije primijenjenih javnozdravstvenih mjera.

Na osnovi rezultata istraživanja predlaže se:

- Sveobuhvatnija i intenzivnija primjena javnozdravstvenih intervencija u populacijskoj skupini do dobi od 65 godina (poglavito iz područja primarne prevencije), u cilju reduciranja rizičnih čimbenika za nastanak cirkulacijskih bolesti;
- Osobitu pozornost usmjeriti organiziranju i provedbi Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka maternice na području Hrvatske;
- Potrebna je striktna primjena Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke s povećanjem odaziva na mamografski pregled;
- Kontinuirano zdravstveno promovirati prestanak pušenja, kao najznačajniju preventivnu mjeru.

Od iznimnog je značenja dosljedna primjena učinkovitih mjera prevencije i ranog otkrivanja raka, te svih javnozdravstvenih intervencija koje su usmjerene smanjivanju stope istraživanih uzroka smrti u populacijskoj skupini 0-64 godina, jer se radi o prerano umrlim osobama.

L I T E R A T U R A

1. Gradski ured za strategijsko planiranje i razvoj grada. SLJZ - 2010. Zagreb, 2010.
2. Polić-Vižintin M, Vukušić I, Leppee M, Erceg D, Čulig J. Morbidity and mortality in the city of Zagreb-Health needs and demands. *Coll Antropol* 2005; 29: 315-21.
3. Golem AZ, Kramarić D, Žabica S, Capak K. Globalni pokret za prevenciju i kontrolu nezaznih bolesti. U: Baklaić Ž, Capak K, ur. Kronične nezazne bolesti. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2011,4-29.
4. Kern J, Strnad M, Čorić T, Vuletić S. Cardiovascular risk factors in Croatia: struggling to provide the evidence for developing policy recommendations. *BMJ* 2005; 331: 208-10.
5. Katić T, Šakić I, Bergovac M. Primarna prevencija kardiovaskularne bolesti. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 71-4.
6. Vorko-Jović A, Heim I. Kardiovaskularne bolesti. U: Vorko-Jović A, Strnad M, Rudan I, ur. Epidemiologija kroničnih nezaznih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada, 2010,77-116.
7. Kralj V. Bolesti cirkulacijskog sustava. U: Milinović D, Baklaić Z, ur. Hrvatski zdravstveni pokazatelji. Zagreb: Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi i Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2008,43-9.
8. Strnad M. Zloćudne novotvorine. U: Vorko-Jović A, Strnad M, Rudan I, ur. Epidemiologija kroničnih nezaznih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2010,117-46.

9. Znaor A, Strnad M. Zloćudne bolesti. U: Milinović D, Baklaić Z, ur. Hrvatski zdravstveni pokazatelji: Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi i Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2008,50-5.
10. Armenian K.H, Steinwachs D.M. Management of Health Services: Importance of Epidemiology in the Year 2000 and Beyond. *Epidemiol Rev*, 2000; 22: 164-7.
11. Tyroler H. A. Disease and health problems, Coronary Heart Disease Epidemiology in the 21 st Century. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 7-13.
12. Jelaković B, Željковиć-Brkić T, Pećin I i sur. Arterijska hipertenzija u Hrvatskoj, rezultati EH -UH studije. *Acta Med Croatica* 2007; 61: 287-92.
13. Mišigoj- Duraković M, Heimer S, Gredelj M, Heimer Ž, Sorić M. Tjelesna neaktivnost u Republici Hrvatskoj. *Acta Med Croatica* 2007; 61: 253-8.
14. Capewell S, Lloyd-Jones D. Optimal Cardiovascular Prevention Strategies for the 21st Century. *JAMA* 2010; 304: 2057-58.
15. Urek R, Crnčević-Urek M, Čubrilo-Turek M. Pretilost-Globalni javnozdravstveni problem. *Acta Med Croatica* 2007; 61: 161-64.
16. Kuller L.H. Epidemiology and prevention of stroke, now and in future. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 14-17.
17. Musić Milanović S, Ivičević Uhernik A, Mihel S, Strnad M. Trends and Regional Disparities in Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Croatia, 1997-2006. *Coll Antropol* 2009; 33(Suppl 1): 47-60.
18. Kern J, Polašek O, Musić Milanović S i sur. Regional pattern of cardiovascular risk burden in Croatia. *Coll Antropol* 2009; 33(Suppl. 1): 11-7.
19. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46: 765-81.
20. Lung cancer - UK incidence statistics: Cancer Research UK. Janssen-Heijnen, M.L. and J.W. Coebergh, The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003; 41: 245-58.
21. WHO. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: WHO, 2009.
22. Znaor A, Strnad M. Incidencija i mortalitet od raka vrata maternice u Hrvatskoj i mogućnosti prevencije. *Medix* 2007; 72-73: 68-70.
23. Znaor A, Strnad M. Cervical cancer in Croatia: State of the art and possibilities for prevention. *Coll Anthropol* 2007; 31(Suppl 2): 37-40.
24. Linet M.S. Evaluation of Cancer Epidemiology. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 35-52.
25. Šamija M, Vrdoljak E, Krajina Z, ur. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2006.

S U M M A R Y

**MORTALITY RATES OF CIRCULATORY SYSTEM DISEASES AND MALIGNANT
NEOPLASMS IN ZAGREB POPULATION YOUNGER THAN SIXTY-FIVE –
CALL FOR ALARM**

M. POLIĆ VIŽINTIN, N. TOMASOVIĆ MRČELA and L. KOVAČIĆ¹

*Dr Andrija Štampar Institute of Public Health and ¹Andrija Štampar School of Public Health,
School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia*

Aims: The aim of this work was to analyze the public health indicators for circulatory heart diseases and malignant neoplasms in the population younger than 65 in the City of Zagreb, Croatia, and compare them with the European Union (EU) countries. The purpose was to evaluate the situation and propose the public health preventive measures. **Methods:** The study population were Zagreb citizens aged 0-64 according to the 2001 census. Total Zagreb population was 779145, making 17.6% of total Croatian population. Data from the Croatian Bureau of Statistics and Dr Andrija Štampar Institute of Public Health were used. The standardized 0-64 mortality rates of the selected diseases 2006-2010 were used in the analysis. **Results:** In 2010, the standardized mortality rates of all analyzed diseases were significantly higher in Zagreb population aged 0-64 than the EU averages except for cervical cancer. In 2010, the mortality rates in Zagreb population aged 0-64 were as follows: circulatory system diseases 61.22, ischemic heart disease 28.99, cerebrovascular diseases 12.51, malignant neoplasms 94.69, tracheal and lung cancer 24.92, breast cancer 21.08 and cervical cancer 2.05. Standardized mortality rates in Zagreb population aged 0-64 for circulatory system were lower than for Croatia (61.22 vs. 63.25), but higher for malignant neoplasms (94.69 vs. 91.2), except for cervical cancer (2.05 vs. 3.14). **Conclusion:** High standardized mortality rates for the selected diseases in the City of Zagreb, Croatia, were observed. The rates were higher in Zagreb population compared to EU averages except for cervical cancer. This situation urges revision of the public health strategy and implementation of more intensive preventive and screening measures to reduce the risk factors.

Key words: public health indicators, mortality, circulatory system diseases, cancer, health risk, prevention, health promotion, Zagreb, Croatia

INFEKCIJE KRVOTOKA U BOLESNIKA NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE I KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA

ZINAIDA PERIĆ^{1,4}, ARJANA TAMBIĆ-ANDRAŠEVIĆ^{2,4}, ANA MRZLJAK^{1,4}, IVA KOŠUTA^{1,4},
VIŠNJA KOVAČEVIĆ², DENIS GUŠTIN³ i RADOVAN VRHOVAC^{1,4}

¹Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur, ²Zavod za kliničku mikrobiologiju, Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", ³Odjel za anesteziju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica Merkur i ⁴Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Cilj ovog retrospektivnog istraživanja je ustanoviti i usporediti incidenciju, vrijeme pojavnosti kao i etiologiju infekcija krvotoka u bolesnika liječenih ortotopnom transplantacijom jetre (OTJ) ili transplantacijom krvotvornih matičnih stanica (TKMS), na temelju iskustva jedne ustanove. Analizirano je 280 uzastopnih transplantacija u vremenskom razdoblju od 34 mjeseca. Zabilježene su 84 epizode infekcija krvotoka (47 kod OTJ bolesnika, 37 kod TKMS bolesnika) s medijanom nastupa 28 dana nakon transplantacije. Relativna incidencija infekcija krvotoka iznosila je 34,6 (OTJ) i 29,4 (TKMS) epizoda na 100 bolesnika, te nije uočena statistički značajna razlika između skupina ($p=0,52$). Infekcije krvotoka su se u TKMS bolesnika javile značajno ranije ($p=0,003$), nego u OTJ bolesnika. Ovo je istraživanje potvrdilo nedavno objavljene podatke o povratku gram-negativnih patogena kao glavnih uzročnika infekcija krvotoka: gram-negativni bacili predominantno su izolirani u OTJ bolesnika, gdje su bili odgovorni za 58,5% slučajeva infekcija krvotoka, a učestalo su izolirani (39%) i kod TKMS bolesnika. Mikrobiološki izolati iz skupine bolesnika s transplantiranom jetrom pokazali su višu incidenciju rezistentnih enterobakterija koje proizvode beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL) u usporedbi s izolatima bolesnika s transplantacijom krvotvornih matičnih stanica. *P. aeruginosa* bio je najkompliciraniji mikroorganizam za liječenje u obje skupine s obzirom da je rezistencija na karbapeneme ovog uzročnika iznosila 57% kod OTJ i 44% kod TKMS. U zaključku, infekcije krvotoka su važne komplikacije nakon ortotopne transplantacije jetre, kao i transplantacije krvotvornih matičnih stanica. Nadzor i analiza mikroorganizama koji uzrokuju infekcije krvotoka i druge ozbiljne infektivne komplikacije u transplantiranih bolesnika ostaje glavni preduvjet za planiranje intervencija vezanih uz liječenje infekcija u tih bolesnika.

Ključne riječi: sepsa, transplantacija jetre, transplantacija krvotvornih matičnih stanica, antimikrobna rezistencija

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Radovan Vrhovac, dr. med.
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica Merkur,
Zajčeva 19
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel/faks: +38512431393, e-pošta: rvrhovac@mef.hr

UVOD

Ortotopna transplantacija jetre i transplantacija krvotvornih matičnih stanica standardni su oblik liječenja terminalne parenhimne bolesti jetre odnosno hematoloških bolesti visokog rizika (1-3). Zbog primjene mijeloablativne kemoterapije i imunosupresije tijekom i nakon tih zahvata zbog promijenjenog imunološkog statusa bolesnici su podložni velikom broju infektivnih komplikacija (4). Do danas je učinjen veliki napredak u prevenciji i liječenju tih komplikacija. Međutim, mikrobiološka epidemiologija je danas uvelike izmijenjena zbog raširene uporabe antimikrobnih lijekova u prevenciji i liječenju, što rezultira nastankom rezisten-

tnih patogena (5,6). Upravo je zbog toga potreban kontinuirani lokalni nadzor epidemiologa, uz pravodobnu promjenu antimikrobne strategije, kako kod profilakse tako i liječenja pojedinih infekcija.

Infekcija krvotoka je teška komplikacija nakon OTJ i TKMS i važan je uzrok morbiditeta i mortaliteta tih bolesnika. Nakon OTJ, infekcija krvotoka je jedna od najznačajnijih komplikacija, zabilježena i u do 35% bolesnika, s mortalitetom između 24% i 36% (7-14). Infekcija krvotoka je također najčešća ozbiljna komplikacija TKMS (15,16), zabilježena u 13-60% bolesnika (15,17-23) s mortalitetom između 10% i 27% (5,20,24). Zbog razvitka septičkog šoka, smrtnost vezana uz bak-

terijemiju iznosi i do 50% (25). Pravodobna i prikladna empirijska terapija smanjuje smrtnost, posebice u bolesnika s gram-negativnom bakterijemijom.

Poznavanje očekivanog vremena nastupa infekcije krvotoka u određenim skupinama bolesnika omogućava pravodobno prepoznavanje ove komplikacije. Poznavanje epidemiologije i osjetljivosti uzročnika je pak glavni preduvjet za određivanje najprikladnije empirijske terapije.

Cilj ovog istraživanja bio je ocijeniti i usporediti incidenciju, vrijeme nastupa i etiologiju infekcija krvotoka u dvije skupine bolesnika s transplantacijom (ortotopna transplantacija jetre i transplantacija krvotvornih matičnih stanica) kako bi se bolje opisalo epidemiologiju infekcija krvotoka u jednoj ustanovi koja se bavi transplantacijskom medicinom. Osnovna je pretpostavka bila da će se epidemiologija infekcija krvotoka između ove dvije skupine bolesnika razlikovati, budući da se bolesnici razlikuju prema osnovnoj bolesti, načinu transplantacijskog liječenja i primijenjenoj imunosupresiji.

MATERIJALI I METODE:

Plan istraživanja

U ovu retrospektivnu studiju uključeno je ukupno 280 uzastopnih transplantacija, provedenih u jednoj ustanovi, Kliničkoj bolnici Merkur, između siječnja 2005. i listopada 2008. U slučaju višestrukih transplantacija na istome bolesniku, svaka transplantacija razmatrana je kao poseban slučaj. Podaci sakupljeni iz medicinske dokumentacije uključivali su dob, spol, osnovnu bolest, datume uzimanja hemokultura i izolata. Analizirani su podaci do godine dana nakon transplantacije (osim u slučaju nastupa smrti prije tog vremena).

Imunosupresija i antimikrobna profilaksa

Nakon OTJ u svih je bolesnika primijenjena standardna perioperacijska antibiotska profilaksa parenteralnim piperacilin-tazobaktamom 5 dana, te intestinalna dekontaminacija peroralnim gentamicinom i flukonazolom na dan transplantacije, te sljedeća tri dana. Trimetoprim sulfametoksazol tri puta tjedno primijenjen je prvih 6 mjeseci nakon OTJ za profilaksu *Pneumocystis jiroveci*, a valganciklovir u prva tri mjeseca za profilaksu citomegalovirusne infekcije. Imunosupresija se sastojala od indukcije prednizonom (prestanak nakon 3 mjeseca), kalcineurinskih inhibitora (takrolimus ili ciklosporin) i mikofenolat mofetila. Svi hematološki bolesnici primali su oralnu antimikrobnu profilaksu

ciprofloksacinom i flukonazolom od početka terapije kondicioniranja do oporavka vrijednosti leukocita ili razvoja vrućice. Bolesnici su nakon alogenične transplantacije primali antiviralnu profilaksu aciklovirom, te profilaksu *Pneumocystis jiroveci* trimetoprim sulfametoksazolom do kraja imunosupresivne terapije i imunološkog oporavka. Imunosupresivna terapija za profilaksu akutne reakcije transplantata protiv primatelja uključivala je ciklosporin i metotreksat.

Mikrobiološke metode

Hemokulture su analizirane u suradnom mikrobiološkom laboratoriju. Svaki uzorak sastojao se od aerobne i anaerobne bočice koja je inkubirana u BacT/Alert automatiziranom sustavu (BioMerieux, Francuska). Izolati su identificirani korištenjem standardiziranih mikrobioloških protokola (26), a testiranje osjetljivosti na antibiotike provedeno je metodom disk difuzije koristeći standarde i interpretaciju (CLSI M100-S14-18) *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) određene su kod izolata enterobakterija za koamoksiklav, gentamicin, ciprofloksacin i piperacilin-tazobaktam; u izolata *P. aeruginosa* za ciprofloksacin, piperacilin-tazobaktam, ceftazidim, imipenem, meropenem, gentamicin i amikacin; u izolata *Acinetobacter* spp. za ampicilin-sulbaktam, piperacilin-tazobaktam, imipenem i meropenem; u izolata enterokoka za ampicilin, gentamicin i vankomicin; u *S. aureus* za oksacilin i vankomicin. MIK za kolistin je testiran samo za izolate rezistentne na karbapenem. MIK-ovi su određeni koristeći E-test (AB Biodisk, Švedska).

Definicije

Sve hemokulture su prikupljene nakon nastupa znakova infekcije, najčešće vrućice, koja je definirana kao tjelesna temperatura od najmanje 38°C mjerena barem dva puta tijekom 2 sata ili 38,5°C u jednom navratu. Pozitivne hemokulture su smatrane značajnima po kriterijima CDC-a (*Center for Disease Control*), tj. prepoznatljivi patogeni su smatrani značajnima ako su izolirani iz jedne ili više hemokultura, dok se izolacija kožnih kontaminanata (koagulaza negativni stafilokoki, korinebakterije, mikrokoki) smatrala značajnom, ako je uzročnik bio izoliran u dvije ili više hemokultura uz kliničke znakove sepse (27). Polimikrobna infekcija krvotoka definirana je izolacijom dvaju ili više patogena u jednoj hemokulturi ili različitim uzorcima hemokultura unutar 48 sati. Bakterijemija ili fungemija koja se javila 14 dana nakon prethodne epizode, a između kojih su potvrđene negativne hemokulture, smatrana je novom epizodom.

Statistička analiza

Rezultati su izraženi kao medijan +/- standardna devijacija ili kao udio u ukupnom broju pacijenata ili izolata. U statističkoj analizi kategorijskih varijabli koristio se χ^2 test. Za kontinuirane varijable najprije se testirala normalnost distribucije Kolmogorov-Smirnov testom, a potom se ovisno o distribuciji koristio parametrijski t-test, odnosno neparametrijski Mann-Whitneyev test usporedbe. Vrijednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom. Statistička je analiza provedena na StatView™ programu, verziji 5.0.1. (SAS Institute, Cary, NC, SAD).

REZULTATI

Istraživana populacija

Identificirali smo 280 uzastopnih transplantacija u 262 bolesnika. Karakteristike populacije prikazane su u tablici 1. Kod hepatoloških bolesnika najčešće indikaci-

Tablica 1.

Karakteristike bolesnika

Parametri (n=262)	OTJ bolesnici (n=136)	TKMS bolesnici (n=126)
Prosječna dob (raspon)	49 (16 – 75)	45 (19 - 70)
Dijagnoza	Alkoholna ciroza 36%	ALL 10,3%
	Virusni hepatitis 14%	AML 15,1%
	Kriptogena ciroza 9,6%	NHL 49,2%
	HCC 5,1%	MH 7,9%
	Kolestatska bolest jetre 6,6%	MM 17,5%
	Metaboličke bolesti jetre 3,7%	
	Otrovanje 3,7%	
	Policistična bolest jetre 6,6%	
	Ostalo 14,7%	
Tip transplantacije	OTJ 82%	Autologna 8,2%
	Tx bubreg + jetra 7,9%	Alogenična (SD) 19,8%
	reOTJ 4,3%	
	LDLT 3,6%	
	TRJ 1,4%	
	TX gušterača + jetra 0,7%	

OTJ = Ortotopna transplantacija jetre, TKMS = Transplantacija krvotvornih matičnih stanica, ALL = Akutna limfoblastična leukemija, AML = Akutna mijeloična leukemija, HCC = Hepatocelularni karcinom, LDLT = Transplantacija sa živućeg donora, TRJ = Transplantacija reznja jetre, MH = Hodgkinov limfom, MM = Multipli mijelom, SD = Srodni donor, NHL = Ne-Hodgkinov limfom, Tx = Transplantacija, reOTJ = Retransplantacija jetre

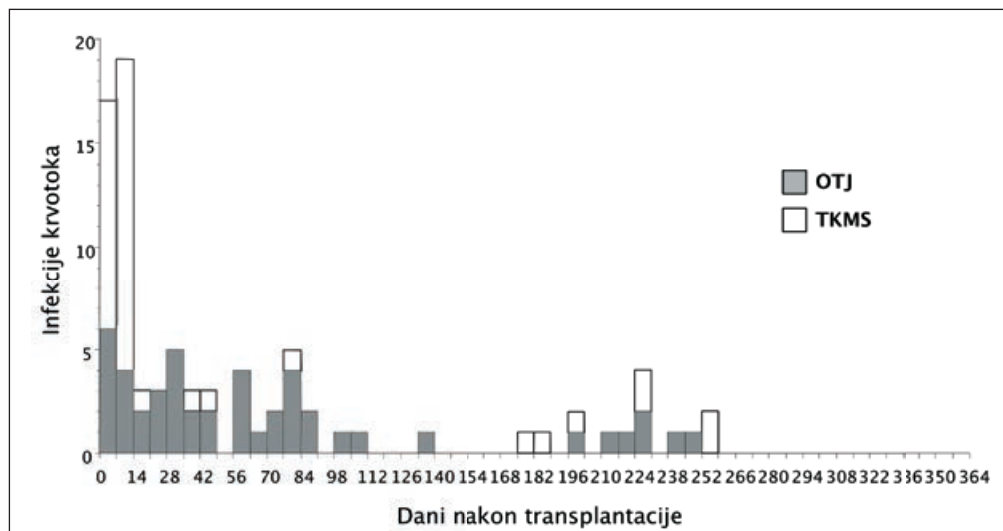
je za transplantaciju jetre bile su alkoholna bolest jetre, hepatitis C i kriptogena ciroza. Šest bolesnika su u razmatranom razdoblju imalo ponovnu transplantaciju; petero zbog primarne disfunkcije presatka ili vaskularnih komplikacija, s retransplantacijom 1-17 (medijan 4) dana nakon prve transplantacije. Jedan je bolesnik podvgnut ponovnoj transplantaciji 14 mjeseci nakon prve transplantacije. Najčešće hematološke bolesti liječene pomoću TKMS bile su ne-Hodgkinov limfom, multipli mijelom i akutna mijeloična leukemija. U većine bolesnika provedena je transplantacija autolognih KMS, a kod transplantacije alogeničnih KMS korištene su matične stanice od srodnih podudarnih darivatelja. U 7 bolesnika s alotransplantacijom korištena je priprema smanjenog intenziteta, dok je u ostalih 18 bolesnika provedena standardna mijeloablativna priprema. U osam TKMS bolesnika transplantacija je učinjena dva puta, 4 bolesnika primila su 'tandem' transplantacije zbog multiplog mijeloma, a dvoje zbog agresivnog ne-Hodgkinovog limfoma. U dva bolesnika provedena je alogenična transplantacija nakon prethodne autologne. U obje su se skupine infekcije krvotoka javile unutar godinu dana od transplantacije, ali nakon druge transplantacije smatrane su vezanima uz zadnju provedenu transplantaciju.

Incidencija i vrijeme pojavnosti infekcija krvotoka

Ukupno su identificirane 84 epizode infekcije krvotoka (47 nakon OTJ i 37 nakon TKMS) s medijanom od 28 (raspon 0-256, SD 78) dana nakon transplantacije. Relativna incidencija od 34,6 i 29,4 septičnih epizoda na 100 OTJ i TKMS bolesnika nije se statistički značajno razlikovala između skupina (χ^2 -test, $p=0,52$). U obje je skupine većina epizoda zabilježena tijekom prvih tri mjeseca nakon transplantacije. Međutim, u bolesnika nakon TKMS, infekcije su se krvotoka javljale značajno ranije (Mann Whitneyev test, $p=0,003$) nego kod OTJ bolesnika (OTJ: medijan 46, raspon 0-248 SD 72 dana; TKMS: medijan 7, raspon 1-256, SD 84 dana). Posebice, većina infekcija krvotoka (70,2%) u TKMS bolesnika zabilježena je unutar prva dva tjedna nakon transplantacije (sl. 1).

Mikrobiološke karakteristike

Mikrobiološke karakteristike prikazane su u tablici 2. Ukupno je identificirano 20 različitih mikroorganizama. Polimikrobne infekcije krvotoka bile su odgovorne za 12,8% epizoda u OTJ skupini i 8,1% epizoda u TKMS skupini. U OTJ skupini je uočena veća incidencija gram-negativnih (GN) infekcija krvotoka u odnosu na TKMS skupinu, ali razlika nije dosegla razinu statističke značajnosti (χ^2 test, $p=0,068$). Ne-fermentativne GN bakterije podjednako su bile zastupljene u obje istraživane skupine, dok su enterobakterije češće



Sl. 1. Incidencija i vrijeme pojavnosti infekcija krvotoka u bolesnika nakon ortotopne transplantacije jetre (OTJ) i transplantacije krvotvornih matičnih stanica (TKMS)

Tablica 2.

Etiologija infekcija krvotoka nakon ortotopne transplantacije jetre (OTJ) i transplantacije krvotvornih matičnih stanica (TKMS).

	OTJ bolesnici (n = 23)	TKMS bolesnici (n = 30)
Broj epizoda	47	37
Broj izolata	53	41
Broj polimikrobnih epizoda	6	3
Gram-negativne infekcije (%)	31 (58,5%)	16 (39%)
<i>P.aeruginosa</i>	7	9
<i>A.baumannii</i>	5	1
<i>K.pneumoniae</i>	12	0
<i>E.coli</i>	6	5
<i>P.mirabilis</i>	1	0
<i>E.aerogenes</i>	0	1
Gram-pozitivne infekcije (%)	15 (28,3%)	18 (43,9%)
MRSA	1	0
CoNS	6	10
<i>E.faecium</i>	6	3
<i>E.faecalis</i>	1	1
<i>E.casseliflavus</i>	0	1
<i>S.mitis</i>	0	2
<i>S.viridans</i>	1	1
Gljivične infekcije (%)	7 (13,2%)	1 (2,5%)
<i>C.albicans</i>	3	1
<i>C.tropicalis</i>	1	0
<i>C.parapsilosis</i>	3	0
Anaerobni izolati (%)	0	6 (14,6%)
<i>B.ureolyticus</i>	0	1
<i>Fusobacterium spp.</i>	0	3
<i>Capnocytophaga spp.</i>	0	2

A.baumannii=*Acinetobacter baumannii*, *B.ureolyticus*=*Bacteroides ureolyticus*, *C.albicans*=*Candida albicans*, *C.parapsilosis*=*Candida parapsilosis*, *C.tropicalis*=*Candida tropicalis*, CoNS=Koagulaza negativni stafilokoki, *E.aerogenes*=*Enterobacter aerogenes*, *E.casseliflavus*=*Enterococcus casseliflavus*, *E.faecalis*=*Enterococcus faecalis*, *E.faecium*=*Enterococcus faecium*, *E.coli*=*Escherichia coli*, *K.pneumoniae*=*Klebsiella pneumoniae*, MRSA=metilicilin rezistentni *Staphylococcus aureus*, *P.aeruginosa*=*Pseudomonas aeruginosa*, *P.mirabilis*=*Proteus mirabilis*, *S.mitis*=*Streptococcus mitis*, *S.viridans*=*Streptococcus viridans*

bile izolirane u OTJ nego u TKMS bolesnika. GN bacili bili su najčešći uzročnici kod bolesnika s transplantiranim jetrom, odgovorni za 58,5% infekcija krvotoka. U bolesnika s transplantiranim krvotvornim matičnim stanicama gram-pozitivni (GP) uzročnici bili su najčešće izolirani patogeni (43,9% infekcija krvotoka).

Najčešće izolirani GN mikroorganizam u svih bolesnika bio je *Pseudomonas aeruginosa*, koji je činio 17% svih izolata, odnosno 34% gram-negativnih izolata. Koagulaza-negativni stafilokoki bili su najčešće izolirani gram-pozitivni (GP) mikroorganizmi (17% udjela u svim patogenima, odnosno 51,5% među GP patogenima), ukupno i u TKMS skupini (24,4%). U OTJ skupini najčešće izolirani GP organizmi bili su enterokoki (13,2%). Klinički značajne bakterijemije izazvane koagulaza-negativnim stafilokokima su bile vezane uz primjenu centralnog venskog katetera. *Staphylococcus aureus* (soj rezistentan na metilicilin) bio je odgovoran za nastanak samo jedne bakterijemije u OTJ skupini.

Anaerobne bakterije su bile izolirane samo iz hemokultura bolesnika TKMS skupine, te su činili 14,6% izolata u ovoj skupini. U OTJ skupini ni jedna infekcija krvotoka nije bila uzrokovana anaerobima (χ^2 -test, $p=0,004$).

Gljivične infekcije bile su učestalije u OTJ skupini (13,2% svih izolata u OTJ skupini, prema 2,5% izolata u TKMS skupini, χ^2 -test, $p=0,06$). Većinu fungemija uzrokovala je *Candida albicans* (50%). U OTJ skupini tri epizode uzrokovala je *Candida parapsilosis*, a jednu *Candida tropicalis*.

Tablica 3.

Osjetljivost na antimikrobne lijekove gram-negativnih izolata u bolesnika nakon ortotopne transplantacije jetre (OTJ) i transplantacije krvotvornih matičnih stanica (TKMS).

	AMC	SAM	TZP	CRO	FEP	CAZ	IMI	MEM	GM	AN	NT	CIP
<i>P. aeruginosa</i>												
OTJ (n=7)	0%	0%	57%	0%	57%	57%	43%	43%	0%	57%	0%	43%
TKMS (n=9)	0%	0%	67%	0%	22%	67%	56%	56%	33%	44%	33%	22%
<i>A. baumannii</i>												
OTJ (n=5)	0%	80%	80%	0%	0%	0%	100%	80%	0%	20%	20%	0%
TKMS (n=1)	0%	100%	100%	0%	0%	0%	100%	100%	0%	100%	100%	0%
Nefermentativni												
OTJ (n=12)	0%	33%	67%	0%	33%	33%	67%	58%	0%	42%	8%	25%
TKMS (n=10)	0%	10%	70%	0%	20%	60%	50%	50%	30%	50%	40%	20%
Enterobakterije												
OTJ (n=19)	84%	32%	63%	58%	58%	58%	100%	100%	47%	53%	74%	21%
TKMS (n=6)	83%	67%	83%	83%	100%	83%	100%	100%	83%	100%	83%	50%
Svi izolati												
OTJ (n=31)	52%	32%	65%	35%	48%	48%	87%	84%	29%	48%	48%	23%
TKMS (n=16)	31%	31%	75%	31%	50%	69%	69%	69%	50%	69%	56%	31%

AMC = koamoksiklav, SAM = ampicilin-sulbaktam, TZP = piperacilin-tazobaktam, CRO = ceftriakson, FEP = cefepim, CAZ = ceftazidim, IMI = imipenem, MEM = meropenem, GM = gentamicin, AN = amikacin, NT = netilmicin, CIP = ciprofloksacin

Antimikrobna osjetljivost

Antimikrobna osjetljivost, testirana pomoću disk difuzije, prikazana je u tablici 3. U istraživanom razdoblju osjetljivost enterobakterija izoliranih u OTJ bolesnika bila je slabija u usporedbi s istim izolatima u TKMS bolesnika. Od 12 izolata *Klebsiella pneumoniae* (svi u OTJ skupini), osam je proizvelo ESBL.

Devet (56%) od 16 izolata *P. aeruginosa* bilo je otporno na više antibiotika. Višestruka otpornost na lijekove definirana je kao otpornost na najmanje tri od sljedećih antibiotskih skupina: penicilini, cefalosporini, karbapenemi, aminoglikozidi i kinoloni. Osam od devet uzoraka bilo je rezistentno na karbapeneme. Osjetljivost na kolistin istraživana je samo u u višestruko rezistentnih sojeva, svi su se pokazali osjetljivima na kolistin. Od šest izolata *A. baumannii* jedan je bio otporan na meropenem. Svi su izolati pokazali osjetljivost na imipenem. Infekcija krvotoka izazvana metilicilin rezistentnim *Staphylococcus aureus* (MRSA) zabilježena je u jednog OTJ bolesnika. *Enterococcus faecium* otporan na vankomicin izazvao je dvije epizode bakterijemije u jednog bolesnika nakon OTJ.

RASPRAVA

Infekcije krvotoka u imunokompromitiranih bolesnika su za život opasno stanje. Naši rezultati potvrđuju bakterijemiju kao važnu komplikaciju transplantacije jetre i transplantacije krvotvornih matičnih stanica, s

pojavnošću od 16,9% u OTJ skupini, odnosno 23,8% u TKMS skupini. U obje skupine naših bolesnika infekcija krvotoka se najčešće javljala u prva tri mjeseca nakon transplantacije. U bolesnika kojima su transplantirane krvotvorne matične stanice infekcija krvotoka se javljala značajno ranije nego u bolesnika s transplantiranom jetrom, i to najčešće u prva tri tjedna nakon transplantacije. Visoka podložnost infekciji u ranom posttransplantacijskom razdoblju u TKMS bolesnika posljedica je kemoterapijom izazvanog oštećenja sluznice i neutropenije, koji se razvijaju u svih hematoloških bolesnika, osim manje skupine koja prima pripremu smanjenog intenziteta prije alotransplantacije. Kemoterapijom izazvan mukozitis i produljeno korištenje intravaskularnih katetera u TKMS pacijenata čimbenici su koji, barem djelomično, objašnjavaju višu incidenciju gram-pozitivnih i anaerobnih bakterija u tih bolesnika.

U bolesnika nakon transplantacije jetre češće su bili izolirani gram-negativni mikroorganizmi, posebno enterobakterije, a učestalija je bila i izolacija gljiva (*Candida* spp.). Nakon uvođenja parcijalne intestinalne dekontaminacije usmjerene protiv gram-negativnih mikroorganizama sredinom 1990-tih, gram-pozitivne bakterije postale su češći uzročnici infekcija krvotoka nakon transplantacije jetre i transplantacije krvotvornih matičnih stanica. Međutim, nedavna istraživanja ukazuju na promjene u epidemiologiji ozbiljnih infekcija i ponovnu pojavu gram-negativnih mikroorganizama u obje skupine bolesnika (28,29). Jedan od razloga za tu promjenu može biti sve veća rezistencija na antibiotike koja u zadnjem desetljeću dolazi do izražaja

ja upravo kod gram-negativnih bakterija. U primatelja krvotvornih matičnih stanica promjena epidemiologije vjerojatno je uzrokovana sve širom uporabom protokola sa smanjenim intenzitetom pripreme tijekom prošlog desetljeća. Takav način kondicioniranja ne dovodi, naime, do izrazitog mukozitisa, čimbenika rizika za nastanak infekcija gram-pozitivnim mikroorganizmima. U ovom istraživanju potvrdili smo veliko značenje gram-negativnih mikroorganizama kao uzročnika infekcija krvotoka, budući da su bili vodeći patogeni OTJ skupine (GN/GP omjer 2,07) i skoro podjednako učestali uzročnici u TKMS skupini (GN/GP omjer 0,89).

U ovoj studiji uočen je visok udio multiplorezistentnih izolata među gram-negativnim bakterijama, pogotovo u OTJ skupini bolesnika. Među gram-negativnim patogenima posebno otporan na liječenje je *Pseudomonas aeruginosa*, koji pokazuje intrinzičnu rezistenciju na brojne antibiotike, a uz to lako razvija rezistenciju na antipseudomonasne antibiotike. U 2008. g. rezistencija *P. aeruginosa* na imipenem je u Hrvatskoj iznosila 11%, u KB Merkur 23%, a u skupini OTJ bolesnika u ispitivanom razdoblju čak 57%. (30). Mogući razlog tome je velika uporaba antibiotika u ovoj populaciji bolesnika, koja uključuje i produženu kiruršku profilaksu. Manjak kontrolne skupine u našem istraživanju (tj. skupine koja je primala antibiotsku profilaksu jednokratno) sprječava nas u donošenju čvrstih zaključaka, no brojne studije ukazuju da proširena uporaba antimikrobne profilakse značajno pridonosi rastućem problemu infekcija izazvanih rezistentnim mikroorganizmima. Porast rezistencije na antibiotike bilježi se u mnogim sredinama među svim vodećim patogenima, a poseban su problem višestruko rezistentni izolati (31-33). Infekcije izazvane višestruko rezistentnim bakterijama povezane su s većim morbiditetom, mortalitetom i povećanim troškovima liječenja (34-38). Najučestaliji gram-pozitivni mikroorganizmi bili su koagulaza negativni stafilokoki. Infekcija krvotoka uzrokovana ovim patogenima u svim je slučajevima bila vezana uz upotrebu katetera, posebice u TKMS bolesnika. Ipak, u našem je istraživanju manji udio ovih patogena kao uzročnika infekcija krvotoka nego kod drugih autora (39). Infekcija krvotoka *S. aureus* zabilježena je u samo jednom slučaju, nakon transplantacije jetre. Izolat je bio rezistentan na meticilin, a infekcija krvotoka je bila povezana s uporabom intravaskularnog katetera. Naši su rezultati pokazali niži udio bakterijemije *S. aureus* nego u sličnim istraživanjima (39,40), najvjerojatnije zbog dobre primjene CDC preporuka vezanih za profilaksu kateterima izazvanih infekcija (pranje ruku, izbjegavanje femoralnih katetera, ispiranje kože klorheksidinom i rano vađenje nepotrebnih katetera) (41).

Incidencija na vankomicin rezistentnog *E. faecium*-a bila je niska; zabilježene su tek dvije epizode bakteri-

jemije, obje u istog bolesnika s više od 3 mjeseca razmaka.

U studiji je zabilježena visoka pojavnost anaerobnih izolata i izolata *Streptococcus viridans* u skupini bolesnika s transplantiranim krvotvornim matičnim stanicama, što je u skladu s drugim objavljenim istraživanjima (42,43). Udio kandidemije među svim uzročnicima u TKMS skupini (2,5%) podjednak je rezultatima iz drugih istraživanja (5,44). Nasuprot tome, u OTJ bolesnika *Candida* spp. bila je učestalija (13%) nego u sličnih istraživanja, u kojih se prije transplantacije provodila i antifungalna profilaksa (45,46). Postoje naznake da se nakon antifungalne profilakse izdvajaju infekcije uzrokovane sojevima *non-albicans*, koje je teško liječiti prvom generacijom azola (47). Osim *Candida albicans* u bolesnika nakon transplantacije jetre pronađena je i *Candida parapsilosis* te *Candida tropicalis*, obje osjetljive na flukonazol (48). U našoj ustanovi, antifungalna profilaksa nije dovela do pojave rezistentnih sojeva *non-albicans*.

Povezano s mikrobiološkom epidemiologijom naši su podaci usporedivi s onima nedavno objavljenih istraživanja u kojima se opisuje ponovna pojava gram-negativnih bakterija kao vodećih uzročnika infekcija krvotoka nakon ortotopne transplantacije jetre i transplantacije krvotvornih matičnih stanica (28,29). Veliki udio gram-negativnih bakterija, uzročnika bakterijemije u našoj ustanovi bio je višestruko rezistentan na antibiotike. Ova je činjenica zabrinjavajuća, te ju je potrebno imati na umu kada se u bolesnika s transplantacijom posumnja na infekciju krvotoka. Liječenje bakterijemije izazvane *P. aeruginosa* i drugim nefermentativnim gram-negativnim bacilima postaje sve veći problem zbog porasta višestruko rezistentnih oblika tih patogena. Empirijska antibiotska terapija može stoga biti neprikladna, a često na raspolaganju ostaje razmjerno malo terapijskih mogućnosti i nakon što je uzročnik poznat. Nefermentativne bakterije rezistentne na karbapeneme sve su učestalije, te je pitanje vremena kada kolistin više neće biti učinkovita zadnja linija liječenja.

U zaključku, naši rezultati potvrđuju ne samo važnost lokalnog nadzora nad rezistencijom na pojedine antibiotike, već i važnost nadzora nad specifičnim skupinama bolesnika. Analize učestalosti i osjetljivosti pojedinih mikroorganizama uzročnika infekcija krvotoka u populaciji bolesnika s transplantacijom ostaju glavni preduvjet za planiranje intervencija vezanih uz prevenciju i liječenje infekcija u toj skupini bolesnika. Budući da je mali broj novih antibiotika na vidiku, posebice onih koji bi bili djelotvorni u liječenju multirezistentnih gram-negativnih bakterija, trebalo bi razborito trošiti sada dostupne antibiotike i strogo slijediti mjere kontroliranja infekcija koje ograničavaju širenje više-

struko rezistentnih mikroorganizama. U našoj su bolnici bolesnici s transplantiranom jetrom najosjetljivija skupina za nastanak višestruko rezistentnih gram-negativnih bakterija te je ovaj nalaz od velike važnosti za našu ustanovu, kao i za druge ustanove sa sličnom populacijom bolesnika. Bliža suradnja mikrobiologa i kliničara nužna je kako bi se bolje razlikovalo kolonizaciju od infekcije izoliranim mikroorganizmima te kako bi se što racionalnije koristilo antimikrobne lijekove.

LITERATURA

1. Merion RM. Current status and future of liver transplantation. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 411-21.
2. Vaughan W, Seshadri T, Bridges M, Keating A. The principles and overview of autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Treat Res* 2009; 144: 23-45.
3. Deeg HJ, Sandmaier BM. Who is fit for allogeneic transplantation? *Blood* 2010; 116: 4762-70.
4. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24: 257-72.
5. Ortega M, Rovira M, Almela M i sur. Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hematopoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000. *Ann Hematol* 2005; 84: 40-6.
6. Candel FJ, Grima E, Matesanz M i sur. Bacteremia and septic shock after solid-organ transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 4097-9.
7. Lumberras C, Lizasoain M, Moreno E i sur. Major bacterial infections following liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1992; 39: 362-65.
8. Mora P, Gonwa TA, Goldstein R, Husberg BS, Klintmalm GB. Risk factors of postoperative infection after liver transplantation: A univariate and stepwise logistic regression analysis of risk factors in 140 consecutive patients. *Clin Transplant* 1992; 46: 443-49.
9. Kusne S, Dummer JS, Singh N i sur. Infections after liver transplantation, an analysis of 101 consecutive cases. *Medicine* 1988; 67: 132-43.
10. Singh N, Gayowski T, Wagener M, Yu VL. Infectious complications in liver recipients on tacrolimus: Prospective analysis of 88 consecutive liver transplants. *Transplantation* 1994; 58: 774-78.
11. Wagener MM, Yu VL. Bacteremia in transplant recipients: A prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors and outcomes. *Am J Infect Control* 1992; 20: 239-47.
12. George DL, Arnow PM, Fox AS i sur. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: Epidemiology and risk factors. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 387-96.
13. Wade JJ, Rolando N, Hallar K, Philpott-Howard J, Casewell MW, Williams R. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: An analysis of 284 patients. *Hepatology* 1995; 21: 1328-66.
14. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Predictors and outcome of early versus late-onset major bacterial infections in liver transplant recipients receiving tacrolimus (FK 506) as primary immunosuppression. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 821-26.
15. Williamson EC, Millar MR, Steward CG i sur. Infections in adults undergoing unrelated donor bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1999; 104: 560-68.
16. Ninin E, Milpied N, Moreau P i sur. Longitudinal study of bacterial, viral, and fungal infections in adult recipients of bone marrow transplants. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 41-7.
17. Engels EA, Ellis CA, Supran SE i sur. Early infection in bone marrow transplantation: quantitative study of clinical factors that affect risk. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 256-66.
18. Engelhard D, Elishoov H, Strauss N i sur. Nosocomial coagulase-negative staphylococcal infections in bone marrow transplantation recipients with central vein catheter: A 5 year prospective study. *Transplantation* 1996; 61: 430-4.
19. Lenssen P, Bruemmer BA, Bowden RA, Gooley T, Aker SN, Mattson D. Intravenous lipid dose and incidence of bacteremia and fungemia in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 927-33.
20. Busca A, Saroglia EM, Giacchino M i sur. Analysis of early infectious complications in pediatric patients undergoing bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 1999; 7: 253-9.
21. Barton T, Collis T, Stadtmauer E, Schuster M. Infectious complications the year after autologous bone marrow transplantation or peripheral stem cell transplantation for treatment of breast cancer. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 391-5.
22. Kersun LS, Propert KJ, Lautenbach E, Bunin N, Demichele A. Early bacteremia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients on oral antibiotic prophylaxis. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 162-9.
23. Almyroudis NG, Fuller A, Jakubowski A i sur. Pre and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2005; 7: 11-7.
24. Elishoov H, Or R, Strauss N, Engelhard D. Nosocomial colonization, septicemia and Hickman/Broviac catheter related infections in bone marrow transplant recipients. A 5-year prospective study. *Medicine* 1998; 77: 83-101.
25. Kang CI, Kim SH, Park WB i sur. Bloodstream infections caused by antibiotic resistant Gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 760-6.
26. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC Jr. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Philadelphia: Lippincott – Raven; 1997.
27. Horan TC, Gaynes RP. Surveillance of nosocomial infections. U: Mayhall CG, ed. *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 3rd ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 1659-1702.
28. Singh N, Wagener MM, Obman A, Cacciarelli TV, de Vera ME, Gayowski T. Bacteremias in liver transplant recipients: Shift toward Gram-negative bacteria as predominant pathogens. *Liver Transpl* 2004; 10: 844-9.

29. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM i sur. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 775-81.
30. Tambić Andrašević A, Tambić T, ur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2008.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2009
31. Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN; SENTRY Participants Group. Age-related trends in pathogen frequency and antimicrobial susceptibility of bloodstream isolates in North America. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997-2000. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 412-8.
32. Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN; SENTRY Participants Group. Survey of bloodstream infections due to Gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada and Latin America for SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 595-607.
33. Giamarellou H, Poulakou G. Multidrug-resistant Gram-negative infections: what are the treatment options? *Drugs* 2009; 69: 1879-1901.
34. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology and impact. *Clin Infect Dis* 2003; 36: S11-23.
35. Paladino JA. Economic justification of antimicrobial management programs: implications of antimicrobial resistance. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: S10-12.
36. Pollack M. *Pseudomonas aeruginosa* and related bacteria. U: Blacklow NR, eds. *Infectious diseases* (2nd ed.). New York: WB Saunders, 1998, 1824-37.
37. Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, Jung R. Nosocomial Infections Due to Multidrug-Resistant *Pseudomonas Aeruginosa*: Epidemiology and Treatment Options. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1353-64.
38. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 43-8.
39. Moreno A, Cervera C, Gavalda J i sur. Bloodstream infections among transplant recipients: Results of a nationwide surveillance in Spain. *Am J Transplant* 2007; 7: 2579-86.
40. Torre-Cisneros J, Herrero C, Canas E, Reguera JM, De La Mata M, Gomez-Bravo MA. High mortality related with *Staphylococcus aureus* bacteremia after liver transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 385-8.
41. Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2000; 132: 391-402.
42. Mrazova-Studena M, Drgona L, Spanik S i sur. Bacteremia in neutropenic versus nonneutropenic cancer patients: etiology and outcome in 401 episodes. *Neoplasma* 1997; 44: 314-8.
43. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1103-10.
44. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: Evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000; 181: 309-16.
45. Nieto-Rodriguez JA, Kusne S, Manez R i sur. Factors associated with the development of candidemia and candidemia-related death among liver transplant recipients. *Ann Surg* 1996; 223: 70-6.
46. van Hal SJ, Marriott DJ, Chen SC i sur. Candidemia following solid organ transplantation in the era of antifungal prophylaxis: the Australian experience. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 122-7.
47. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 627-30.
48. Pfaller MA, Diekema DJ; International Fungal Surveillance Participant Group. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 11-23.

S U M M A R Y

BLOODSTREAM INFECTIONS AFTER LIVER AND HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Z. PERIĆ^{1,4}, A. TAMBIĆ-ANDRAŠEVIĆ^{2,4}, A. MRZLJAK^{1,4}, I. KOŠUTA^{1,4}, V. KOVAČEVIĆ²,
D. GUŠTIN³ and R. VRHOVAC^{1,4}

¹Clinical Department of Medicine, Merkur University Hospital, ²Department of Clinical Microbiology, Dr Fran Mihaljević University Hospital for Infectious Diseases, ³Department of Anesthesiology and Intensive Care, Merkur University Hospital, and ⁴School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

The aim of this retrospective study was to evaluate and compare the incidence, timing and etiology of bloodstream infections (BSIs) in patients treated with liver- (LT) or hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in a single institution. We evaluated 280 consecutive transplantations over a period of 34 months. Our results demonstrated 84 episodes of BSIs (47 in LT patients and 37 in HSCT patients) at a median of 28 days post-transplantation. Relative incidence of 34.6 and 29.4 BSI episodes *per* 100 LT and HSCT patients, respectively, did not differ significantly between the two groups ($p=0.52$). BSIs in HSCT patients occurred significantly earlier ($p=0.003$) than in LT patients. The recently described reemergence of gram-negative (GN) pathogens as causative agents of BSIs in these patients was confirmed: GN bacilli were the predominant isolates in the LT group, responsible for 58.5% of BSIs and a very frequent (39%) cause of BSIs in the HSCT group. A higher incidence of resistant enterobacteriaceae producing extended spectrum beta-lactamases was found in isolates from LT patients compared to HSCT patients. In both groups, *Pseudomonas aeruginosa* was the most difficult to treat organism, with 57% of these isolates in LT patients and 44% in HSCT patients being resistant to carbapenems. To conclude, BSIs were confirmed to be important infectious complications of both LT and HSCT. Surveillance and analysis of bacteria causing bloodstream and other serious infections in transplanted patients remain the main prerequisites for planning interventions regarding prevention and treatment of infections in these patients.

Key words: sepsis, liver transplantation, hematopoietic stem cell transplantation, antimicrobial resistance

INTOLERANCIJA NA HISTAMIN – KOJE SU MOGUĆE POSljedICE NA KOŽI?

LIBORIJA LUGOVIĆ-MIHIĆ, ANA ŠEŠERKO, TOMISLAV DUVANČIĆ, MIRNA ŠITUM i JOSIP MIHIĆ¹

*Klinika za dermatovenerologiju, Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zagreb i
¹Odjel za kirurgiju, Opća bolnica "Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod, Hrvatska*

Iako se intolerancija na histamin (*Histamine Intolerance*, HIT) ne javlja često, posljedice mogu biti teške. Intolerancija na hranu je nealergijska preosjetljivost na hranu koja ne uključuje imunološki sustav iako su simptomi slični onima kod alergijskih reakcija posredovanih IgE-om. Čini se da HIT nastaje oštećenjem aktivnosti diaminoksidaze (DAO) zbog gastrointestinalnih bolesti ili inhibicijom DAO, a u dijelu bolesnika dokazana je i genetska predispozicija. Unos hrane bogate histaminom te alkohola ili lijekova koji uzrokuju otpuštanje histamina ili blokiraju DAO može uzrokovati različite smetnje na brojnim organima (gastrointestinalni sustav, koža, pluća, kardiovaskularni sustav i mozak), ovisno o ekspresiji histaminskih receptora. Kao dermatološke posljedice javljaju se osip, svrbež, urtikarija, angiedem, dermatitis, egzem, pa čak akne, rozacea, psorijaza i dr. Prepoznavanje simptoma nastalih kao posljedica HIT-a je osobito značajno u liječenju bolesnika. U novije vrijeme sve više se dolazi do spoznaja o značenju HIT-a u bolesnika s atopijskim dermatitisom (AD), u kojih je dokazana korist provođenja dijetne siromašne histaminom. Zbog mogućih simptoma u brojnim organima, za dijagnozu HIT-a nužno je ispitati detaljnu anamnezu o simptomima nakon unosa hrane bogate histaminom ili lijekova koji interferiraju s metabolizmom histamina. S obzirom da takvi simptomi mogu biti posljedica više čimbenika, postojanje HIT-a je obično podcijenjeno, ali se dosta očekuje od budućih studija.

Ključne riječi: intolerancija na histamin, histamin, koža, atopijski dermatitis, hrana

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Liborija Lugović-Mihić, dr. med.
Klinika za dermatovenerologiju
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice"
Vinogradska cesta 29
10000 Zagreb, Hrvatska
Rel: 385 1 3787 422; faks: # 385 1 3769 067
E-pošta: liborija@yahoo.com

HISTAMIN I METABOLIZAM HISTAMINA

Histamin (2-(4-imidazolil)etilamin) je biogeni amin koji nastaje dekarboksilacijom aminokiseline L-histidina. Otkrili su ga 1910. g. Dale i Laidlaw, a 1932. g. je utvrđeno da je medijator anafilaktičnih reakcija (1,2). Histamin se sintetizira u mastocitima, bazofilima, trombocitima, histaminergičnim neuronima te enterokromafinim stanicama (uz enzim L-histidin dekarboksilazu koja sadrži piridoksal fosfat-vitamin B6), te se pohranjuje u staničnim vezikulama i otpušta nakon podražaja. Iz mastocita se histamin oslobađa degranulacijom djelovanjem specifičnih alergena ili neimunoloških poticajnih čimbenika, npr. neuropeptida, čimbenika komplementa, citokina, hiperosmolarnosti, lipoproteina, adenzina, superoksida, hipoksije, kemijskih i fizikalnih čimbenika (npr. ekstremne temperature, traume), alkohola, te određene hrane i lijekova (2-4).

Histamin ostvaruje svoje učinke vežući se na 4 histaminska receptora (HR) (H1R, H2R, H3R i H4R) na ciljnim stanicama u različitim tkivima (2). Uzrokuje kontrakciju glatkih mišićnih stanica, vazodilataciju, povećanu vaskularnu permeabilnost, sekreciju sluzi, tahikardiju, promjene krvnog tlaka, aritmije te sekreciju želučane kiseline i nociceptivna živčana vlakna. Histamin također ima razne uloge u neurotransmisiji, imunomodulaciji, hematopoezi, cijeljenju rana, cirkadijalnom ritmu, regulaciji proliferacije stanica i angiogeneze u tumorskim modelima i dr.

Histaminska intolerancija (engl. *Histamine Intolerance*, HIT) pripada skupini reakcija preosjetljivosti koje nisu posredovane IgE-om i smatra se farmakološkom intolerancijom na hranu (5). Neka hrana osobito povećava razinu histamina, npr. riba, pizza, meso i prerađevine, kiseli kupus, rajčice, špinat, patlidžan, gljive, konzervirano povrće, jagode, banane, kivi, ananas, sir, senf, ke-

čaj, čokolada/kakao, kava, crni čaj, kikiriki, orasi i drugo te alkoholna pića (osobito vino i pivo)(6). Stoga se nakon njihova unosa u nekih osoba mogu javiti smetnje na različitim organima, pa tako i na koži.

Za sada ne postoje valjani *in vitro* testovi koji dokazuju HIT, ali dvostruko slijepo, placebo kontrolirano opterećenje hranom (DBPCFC) ostaje zlatni standard u dijagnostici intolerancije na hranu (5,7).

Značajno je da u metaboliziranju biogenih amina, pa tako i histamina, sudjeluju specifični enzimi. Tako se histamin može metabolizirati na dva načina: oksidativnom deaminacijom putem diaminoksidaze - DAO (ranije nazvan histaminaza) ili metilacijom prstena putem histamin-N-metiltransferaze (HNMT) (8). Smatra se da lokalizacija histamina određuje enzim kojim će se razgraditi. DAO se nalazi ponajviše u jejunnoj sluznici i prva je obrana protiv hranom unesenog histamina. HNMT se nalazi uglavnom u tkivu pluća i razgrađuje preostalu količinu histamina koja je ušla u krvnu struju. Nedavno je postavljena teza da je HIT karakteriziran nedostatkom ili smanjenom aktivnošću DAO pa unos histamina, koji zdravi pojedinci normalno podnose, u bolesnika s HIT-om može često dovesti do nepoželjnih reakcija (5).

Može se reći da je DAO glavni enzim koji metabolizira histamin unesen ingestijom. Pretpostavlja se da DAO, kada djeluje kao sekretorni protein, može biti odgovoran za uklanjanje ekstracelularnog histamina nakon otpuštanja medijatorima (2). DAO je pohranjen u vezikularnim strukturama koje su povezane s plazmatском membranom u epitelnim stanicama, te se na podražaj izlučuje u cirkulaciju. Kod sisavaca je ekspresija DAO ograničena na određena tkiva uz najviši stupanj aktivnosti u tankom crijevu, kolonu ascendensu, placenti i bubrežima (9). Smanjena aktivnost DAO može upućivati na oštećenje intestinalne sluznice u upalnim i neoplastičnim bolestima ili osoba na kemoterapiji. Stoga neadekvatna razgradnja histamina uzrokovana smanjenom aktivnosti DAO, uz višak histamina mogu uzrokovati brojne simptome slične alergijskoj reakciji. Tako unos histaminom bogate hrane/alkohola ili lijekova koji uzrokuju otpuštanje histamina ili blokiranje DAO mogu potaknuti različite smetnje, npr. proljev, glavobolje, rinokonjunktivne simptome, astmu, hipertenziju, aritmiju, urtikariju, pruritus, eritem i dr.

S druge strane, HNMT je citosolni protein koji može razgraditi histamin samo u intracelularnom prostoru (2,9). Enzim HNMT je široko rasprostranjen u humanim tkivima, a najveća ekspresija je u bubrežima i jetri (2). Ipak, čini se da nema kompeticije tih dvaju enzima za supstrat, iako imaju sličan afinitet za histamin i nalaze se u istim tkivima. HNMT ima nešto malo viši afinitet za histamin nego što ima DAO.

Značajno je i da hrana i piće zbog kontaminacije mikroorganizmima mogu sadržavati biogene amine u značajnijim količinama pa pokvarena i fermentirana hrana (stoga bogatija histaminom) može sadržavati visoke razine biogenih amina. Primjerice, hrana koja prolazi proces mikrobnog dozrijevanja (npr. sir, naresci, kiseli kupus ili crveno vino) može sadržavati visoke razine histamina. Bitno je da osobe s HIT-om budu svjesne potrebe izbjegavanja hrane s dosta histamina (5).

REAKCIJE NEPODNOŠLJIVOSTI HRANE

Neželjene reakcije na hranu se mogu dijeliti na toksične i netoksične (imunološke i neimunološke)(6). Pritom imunološki posredovane reakcije (alergija na hranu) mogu biti IgE- i non-IgE reakcije, dok neimunološki posredovane (intolerancija na hranu) mogu biti enzimska, farmakološka i nedefinirana (6).

U praksi često dolazi do zabune u dijagnostici alergije i intolerancije na hranu. Prava alergija na hranu karakterizirana je prisutnošću IgE antitijela specifičnih za hranu, dok intolerancija uključuje ostale nepodnošljivosti ili nepoželjne farmakološke reakcije na nju. Može se reći da je nealergijska preosjetljivost na hranu medicinski naziv za intoleranciju na hranu (ranije se nazivala pseudoalergijska reakcija).

Do spoznaja o takvim pojavama u bolesnika dolazilo se tijekom više godina. Tako su 1978. g. australski znanstvenici prvi put u studiju uključili bolesnike kojima su iz prehrane isključene namirnice uz ispitivanje sastojaka hrane kao mogućih uzročnika simptoma i bolesti (10). Zatim je 1995. g. Europska akademija za alergologiju i kliničku imunologiju preporučila podjelu baziranu na patogenetskom mehanizmu pa se od tada netoksične reakcije na hranu dijele na alergije (imunološki mehanizam) i intoleranciju (bez imunoloških mehanizama). Potom je 2003. g. komisija za reviziju nazivlja Svjetske alergološke organizacije izdala novu nomenklaturu koja je usvojena na svjetskoj razini. Tako se intolerancija na hranu opisuje kao "nealergijska preosjetljivost" na hranu, a u 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti iz 2007. g. nalazi se pod šifrom K90.4 (10).

Značajno je da su kod intolerancije na hranu simptomi slični onima kod klasične alergije posredovane IgE-om, iako su obično blaži i kraće traju (6). Simptomi se mogu manifestirati na brojnim organima kao što su gastrointestinalni sustav, pluća, koža, kardiovaskularni sustav i mozak, što ovisi o ekspresiji histaminskih receptora (11).

Manifestacije HIT-a mogu biti različite. Kao dermatološke posljedice javljaju se svrbež, urtikarija, angiedem, osipi, dermatitis, egzem, pa čak i akne, rozaceja, psorijaza. Mogući gastrointestinalni problemi uključuju abdominalnu bol, napuhnutost, opstipaciju, proljev, vrijedove u ustima, gubitak apetita, mučninu, grčeve, probleme s tjelesnom težinom. Mogući su i neurološki problemi: vrtoglavica, glavobolja, migrena, omaglica, multipla skleroza. Mogu se javljati i psihološki problemi: anksioznost, autizam, depresija, umor, hiperaktivnost, letargija, mučnina, omaglica, panični napadaji, napetost. Javljaju se i respiratorni problemi: poteškoće disanja, astma, rinitis, sinusitis, suhi kašalj, začepjenost uha, šum u uhu. Rijetko su posljedično mogući mišićno-koštani problemi: artritis, fibromialgija, otečeni zglobovi i dr. S obzirom na učestalost HIT-a, ispitivanja su dokazala da približno 1% populacije ima HIT, a 80% ih je u srednjim godinama (12). Češće se javlja u žena. Također se pokazalo da neke osobe samo povremeno imaju simptome HIT-a.

U liječenju tih smetnji najvažnije je prepoznavanje simptoma HIT-a, kao i praćenje unosa hrane te provođenje eliminacijske dijeta (10).

ETIOPATOGENEZA HIT-a

U etiopatogenezi HIT-a javljaju se različiti faktori i mehanizmi (2,13). Danas se smatra da je ključan poremećaj enzimske razgradnje histamina zbog genetski uzrokovanog ili stečenog oštećenja enzimske funkcije DAO ili HNMT. HIT se može razviti i zbog povećane dostupnosti histamina kao i zbog njegove oštećene razgradnje. Povećane vrijednosti histamina mogu nastati kod pretjeranog endogenog stvaranja histamina (kod alergija, mastocitoza, bakterijskog, gastrointestinalnog krvarenja), ili povećanog unosa egzogenog histidina ili histamina (putem hrane ili alkohola).

Uzrok smanjenog stvaranja DAO također mogu biti gastrointestinalne bolesti s promijenjenim enterocitima, kompetitivna inhibicija histaminske razgradnje (putem DAO) drugim aminima, alkoholom ili lijekovima (2). Posljedično se javlja nakupljanje histamina u tankom crijevu i njegov prijelaz u krvotok. Nedostatak DAO je važan u bolesnika budući da DAO inhibira transepitelnu permeabilnost egzogenog histamina. Tako oštećenje aktivnosti DAO povećava crijevnu apsorpciju histamina s posljedično povećanim plazmatskim histaminom i odgovarajućim simptomima. Povećane količine histaminskih metabolita također mogu inhibirati HNMT (2,14).

U otpuštanju histamina iz njegovih sluzničkih spremnika mogu također sudjelovati drugi biogeni amini

(npr. putrescin), što može povećati količinu histamina dostupnu apsorpciji u cirkulaciju. Značajna je i individualna tolerancija histamina pa se kod osjetljivijih osoba simptomi pojavljuju nakon malih količina histamina koje inače zdrava osoba dobro podnosi.

Nedavno je istraživana i potencijalna genetska podloga smanjenog metabolizma histamina. Dokazano je da se humani gen za DAO nalazi na kromosomu 7q35 i iznosi oko 10 kbp (2,8). Pokazalo se da u DAO genu postoje različiti polimorfizmi jednog nukleotida (SNPs) povezani s upalnim i neoplastičnim gastrointestinalnim bolestima, npr. s alergijom na hranu, glutenskom enteropatijom, Crohnovom bolesti, ulceroznim kolitisom, te adenomom kolona. Osobne varijacije ekspresije DAO u crijevu, te povezanost SNPs u tom genu s gastrointestinalnim bolestima kod dijela bolesnika s HIT-om potvrđuju genetsku predispoziciju (2,15).

Uz primarne, postoje i stečeni oblici HIT-a koji mogu biti posljedica gastrointestinalnih bolesti, kompetitivne inhibicije biogenih kiselina ili lijekovima koji inhibiraju DAO. Stečena HIT može biti prolazna te stoga i reverzibilna nakon uklanjanja uzroka (npr. obustavom lijekova koji blokiraju aktivnost DAO).

U bolesnika alergičnih na hranu u sluznici kolona dokazane su i povišene koncentracije histamina i smanjena aktivnost DAO i HNMT (11). Slično je niža aktivnost DAO dokazana i u bolesnika s kroničnom urtikarijom, u kojih je utvrđena smanjena tolerancija na unešeni histamin, kao i poboljšanje urtikarije nakon provođenja dijeta siromašne histaminom (2).

DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA INTOLERANCIJE NA HRANU

Dijagnoza se postavlja na temelju osobne i obiteljske anamneze te kožnih i seroloških testova kojima se isključuju ostali uzroci. Kako bi se isključilo alergiju na hranu potrebno je učiniti obradu, najčešće kožni *prick* test na nutritivne alergene ili određivanje specifičnih IgE.

Za postavljanje dijagnoze HIT-a potrebna su barem 2 tipična simptoma HIT-a te uočavanje poboljšanja nakon dijeta siromašne histaminom i antihistaminika (16). Vođenje dnevnika koristi u praćenju poboljšanja simptoma nakon takve dijeta i recidiva HIT-a pri pogreškama u dijeti (2).

U dijagnostici HIT-a zlatnim se standardom smatra dvostruko-slijepa placebom kontrolirana provokacija (engl. *Double-Blind, Placebo-Controlled*, DBPC) nakon 4 tjedna dijeta siromašne histaminom. S obzirom da

se količina histamina u hrani razlikuje, te ovisi o skladištenju i maturaciji, provokacije mogu biti izvedene naimjeničnim davanjem kapsula koje sadrže sve veće doze histamin-dihidroklorida (0,75 i 1,5 mg/kg tjelesne težine) i kapsula placeba uz praćenje bolesnika (2,17).

Ako bolesnik ima barem dva tipična simptoma te postoji poboljšanje nakon takve dijeta ili antihistaminika, može se odrediti DAO u serumu ili u bioptatu tkiva (18). Ranije se plazmatska aktivnost DAO (koja je uglavnom dosta niska) određivala otpuštanjem DAO vezanog u tkivu nakon injekcije heparina. Danas postoji nekoliko senzitivnih radioekstrakcijskih pretraga (REA) za utvrđivanje DAO upotrebom (3H)- ili (14C)- putrescin dihidroklorida kao supstrata. Aktivnost HNMT se utvrđuje na temelju transmetilacije histamina pomoću S-adenozil-L (metil-14C) metionina. Također se može mjeriti ukupni razgradni kapacitet histamina (2). Nije se pokazalo da postoje značajnije varijacije serumske koncentracije DAO ovisno o spolu i danu.

Ako se dokaže održana aktivnost DAO, HIT je vrlo vjerojatna kod aktivnosti DAO <3 U/mL, a vjerojatna (ali manje vjerojatna) kod DAO <10 U/mL, te malo vjerojatna kod DAO ≥10 U/mL (2,19). Suprotno tome, kod jasne kliničke slike HIT-a uz normalnu aktivnost DAO, preporučuje se utvrđivanje koncentracija histamina i interpretacija laboratorijskih rezultata u skladu s kliničkim nalazom. Histamin se može mjeriti i u plazmi ili urinu, kao i njegov razgradni produkt N-metilhistamin. Smatra se da je kontroverzno značenje nedostatka kofaktora DAO (vitamin B6, bakar i vitamin C) za koje se vjeruje da dopunjuju razgradnju histamina. Ukupno gledano, kod HIT postoje povišene koncentracije histamina, smanjena aktivnost DAO ili oboje.

Uz preporučenu dijetu, bolesnici bi trebali izbjegavati alkohol i dugo-sazrijevaću ili fermentiranu hranu (sirevi koji dozrijevaju, suhomesnati proizvodi, proizvodi s plijesni, itd), zatim hranu bogatu histaminom (špinat, rajčice, itd.) ili proizvode koji oslobađaju histamin (npr. citrati). Uz dijetu se mogu davati H1- i H2-antagonisti, iako antihistaminici imaju slab utjecaj na aktivnost DAO (2,20). Također treba izbjegavati lijekove koji interferiraju s metabolizmom histamina.

Prema nekim ispitivanjima uzimanje vitamina C i vitamina B6 može potaknuti histaminsku razgradnju i povećati aktivnosti DAO (2). Zabilježeni su i pozitivni učinci mastocitnih stabilizatora i pankreatičnih enzima, osobito kod gastrointestinalnih simptoma (21). U novije se vrijeme za nadoknadnu endogene DAO mogu koristiti peroralni DAO preparati (kapsule s DAO izoliranom iz bubrega svinje) koje sadrže samo stabilizatore, npr. celulozu, sukrozu, solanum tubero-

sum, poliakriličnu kiselinu, celuloznu gumu, trietil citrat i škrob rajčice. Bolesnici također trebaju izbjegavati davanje kontrasta i drugih lijekova koji oslobađaju histamin. Ako se ne može izbjeći davanje tih lijekova, preporučuje se premedikacija antihistaminicima (2).

HIT KOD ATOPIJSKOG DERMATITISA

Atopijski dermatitis (AD) je kronična genetski uvjetovana alergijska kožna bolest karakterizirana suhoćom kože, tipičnim kožnim promjenama, svrbežom i dr. (22,23) Smatra se da se bolest javlja u oko 10-20% djece i 1-3% odraslih.

Kod velikog broja bolesnika s AD-om dokazuje se preosjetljivost posredovana IgE-om na inhalacijske alergene ili hranu koja se obično potvrđuje *prick* testom, dokazom specifičnih IgE u serumu na alergene iz hrane, *atopy patch* testom, testiranjem oralnim alergenima i dr (24). Međutim, u dijela bolesnika s AD-om alergološko testiranje je negativno, iako se javljaju recidivi potaknuti reakcijama na različitu vrstu hrane (11). Pritom promjene kože mogu biti izazvane alergijom na hranu ili nealergijskim reakcijama na hranu. Tako je dokazano pogoršanje egzema u čak 35% djece s AD-om nakon unosa alergena hrane kao što su mlijeko, jaja ili pšenica (5).

U bolesnika s teškim AD-om dokazan je povišen plazmatski histamin i povećano spontano otpuštanje histamina nakon različitih podražaja te na provokacije hranom. Također je u dijelu bolesnika s AD-om dokazana smanjena aktivnost DAO i veća učestalost kroničnih glavobolja, dismenoreje, eritema, gastrointestinalnih simptoma, te intolerancije hrane i alkohola (2).

Rezultati istraživanja su kod bolesnika s AD-om pokazali češće smanjeni serumski DAO i simptome HIT-a (kronična glavobolja, dismenoreja, eritem, gastrointestinalni simptomi, te značajno učestaliju intoleranciju hranu bogatu histaminom kao i alkohola) nego u kontrolnoj skupini (bolesnici s HIT bez AD-a i zdravi)(11).

Negativan utjecaj hrane s puno histamina u bolesnika s AD-om dokazan je provokacijskim studijama (DBPC) budući da DAO može biti inhibiran svojim razgradnim proizvodom (imidazol acetičnom kiselinom), pa je moguća negativna povratna sprega uzrokovana povišenim histaminom koji pokreće endogenu inhibiciju DAO (2,17,25). Stoga su ovi mehanizmi u bolesnika s AD-om potaknuti smanjenjem kapaciteta razgradnje histamina (11).

Kako se HIT javlja u dijela bolesnika s AD-om, potrebno je ispitati takvu mogućnost uz popratni alergološki

skrining na alergije na hranu, dnevnik dijete, određivanje DAO (11). Korisnost dijete potvrđuju studije, jer su se kod dijela bolesnika s AD-om s niskom serumskim DAO, nakon dijete siromašne histaminom (tijekom 2 tjedna) smanjili i simptomi HIT-a i težina AD-a (SCORAD) (2,11).

Uočena intolerancija na lijekove u bolesnika s HIT-om u većini slučajeva ima pozitivnu obiteljsku anamnezu bolesnika na HIT, što može upućivati da ih dio ima genetsku podlogu (npr. funkcionalno bitan polimorfizam jednog nukleotida u genskoj regiji koja kodira enzime za razgradnju histamina) što može uzrokovati smanjen kapacitet razgradnje histamina (11).

U bolesnika s AD-om su razine histamina u plazmi značajno veće od ostalih, te su veće u bolesnika s AD-om s HIT-om u odnosu na one bez HIT-a. Uočava se značajno veća osjetljivost na alergene hrane u bolesnika s AD-om s niskim DAO od onih s normalnom aktivnošću DAO, što podupire povezanost alergije na hranu s poremećenim kapacitetom razgradnje histamina (11). Posljedično se javlja nakupljanje histamina u tankom crijevu i prelazak u krvotok, što se povezuje s pogoršanjem bolesti.

Ostaje nerazjašnjeno je li nedostatna histaminska razgradnja u bolesnika s AD-om posljedica polimorfizma gena za DAO ili sekundarni fenomen, npr. rezultat inhibicije DAO uzrokovane neprestanim otpuštanjem histamina djelovanjem alergena u AD ili se djelovanje alergena neprestano osloboda histamin te inhibira DAO (11).

Također se ispitala uloga histamina u hrani i pogoršanja slike odraslih bolesnika s AD-om. Ispitivane su razine histamina u plazmi kao i aktivnost DAO i uspoređivani s onima u zdravih ispitanika (5). Nakon što su bolesnici s AD-om bili na dijeti siromašnoj histaminom (tijekom jednog tjedna) provedene su uzastopne provokacije (DBPC) histamin-hidrokloridom, nakon kojih je 11 od 36 pokazalo pogoršanje egzema. Unatoč podjednakoj DAO, plazmatski histamin bio je značajnije viši u bolesnika s AD-om od kontrole, što ukazuje da unos umjerenih i velikih količina histamin-hidroklorida može pogoršati egzem kod dijela bolesnika, bez povezanosti razina plazmatskog histamina i aktivnosti DAO s kliničkim odgovorom (5). Prema tim rezultatima približno 30% odraslih bolesnika s AD-om ima koristi od histaminom siromašne prehrane s obzirom na poboljšanja egzema.

Kako je HIT u bolesnika s AD-om često udružen s alergijom na hranu, za postavljanje točne dijagnoze neophodno je pažljivo i detaljno ispitati anamnestičke podatke o simptomima i uzročnim faktorima. Zanimljivo je da dijeta siromašna histaminom kao i antihi-

staminici kod bolesnika s niskim DAO mogu poboljšati i simptome HIT-a, kao i AD-a. Prekid oralnog unosa histamina potiče regeneraciju jejunalnih enterocita koji proizvode DAO pa se povećava enzimsku aktivnost (20).

S obzirom da unos velikih količina histamina uzrokuje značajno pogoršanje egzema u dijela bolesnika (oni koji su odgovarali na dijetu), vjerojatno histamin ima imunomodulatornu funkciju i može potaknuti stvaranje citokina ovisno o T-limfocitima (5,26). Pretpostavlja se mogući utjecaj histamina na sistemski i lokalni imunološki odgovor u koži, s obzirom da histamin ima različite učinke na Th1 i Th2 limfocite (potiče Th1 odgovor). Još se istražuje značenje razlike u ekspresiji histaminskih receptora u koži bolesnika s AD-om. Ipak, samo dio tih bolesnika ima koristi od dijete siromašne histaminom, budući da su u patogenezi važni i drugi medijatori (npr. IL-31, neuropeptidi kao supstanca P i dr.)(5,27).

Iako su razine histamina u plazmi u bolesnika s AD-om povišene (u usporedbi s kontrolnom skupinom), ipak antihistaminici imaju ograničenu učinkovitost u liječenju, što upućuje da su potrebne više doze antihi-staminika ili je nužno ciljati druge HR (kao H1R) (5).

Može se reći da postoje dva različita terapijska pristupa za bolesnike s AD-om i HIT-om uz AD: smanjenje vrijednosti histamina dijetom siromašnom histaminom te antihistaminicima ili zamjena samog enzima (ili ko-faktora koji potiču aktivnost DAO - vitamin B6, bakar, cink ili vitamin C) kod bolesnika s deficijencijom.

ZAKLJUČAK

Manifestacije HIT-a su moguće u različitim organima, uključujući kožu, pa je u tih bolesnika nužno ispitati detaljnu anamnezu o simptomima nakon unosa histaminom bogate hrane ili lijekova koji interferiraju s metabolizmom histamina. Kako simptomi HIT-a obično upućuju na druge bolesti, postojanje HIT-a često je zanemareno. Osobito značenje toga je u bolesnika s AD-om u kojih je dokazano da dijeta siromašna histaminom dovodi u dijelu bolesnika do poboljšanja. Iako nije potvrđeno koliko je aktivnost DAO važna u patogenezi AD-a, to može biti dodatni terapijski pristup pa primjena DAO kao lijeka može dovesti do smanjenja razine histamina u plazmi.

L I T E R A T U R A

1. Steinhoff M, Griffiths C, Church M, Luger TA. Histamine. u: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's textbook of dermatology*. Oxford, United Kingdom: Blackwell Science, 2004,9.50-2.
2. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1185-96.
3. Ring J. *Angewandte Allergologie*. Munich, Germany: Urban & Vogel, 2004.
4. Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Oude Elberink JN, Kluin-Nelemans JC, Dubois AE. Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence? *Neth J Med* 2005; 63: 244-9.
5. Worm M, Fiedler EM, Dölle S i sur. Exogenous histamine aggravates eczema in a subgroup of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 52-6.
6. Vranešić-Bender D, Verbanac D Krznarić Ž. Intolerancija na histamin. *Medix* 2010; 86: 175-9.
7. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U i sur. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59: 690-7.
8. Schwelberger HG. Diamine oxidase (DAO) enzyme and gene. U: Falus A, ed. *Histamine: Biology and Medical Aspects*. Budapest: Spring Med Publishing, 2004,43-52.
9. Klocker J, Mätzler SA, Huetz GN i sur. Expression of histamine degrading enzymes in porcine tissues. *Inflamm Res* 2005; 54 (suppl 1): 54-7.
10. http://www.poliklinikaanaliza.hr/index.php?option=com_content&view=article&id=246&Itemid=99
11. Maintz L, Benfadal S, Allam JP, Hagemann T, Fimmers R, Novak N. Evidence for a reduced histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1106-12.
12. Missbichler A. Diagnostischer nachweis der aktivität von diaminoxidase in serum oder plasma. U: Jarisch R, ed. *Histamin-Intoleranz. Histamin und Seekrankheit*. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag KG, 2004,8-17.
13. Raithel M. Durchfälle und weicher stuhl. U: Jarisch R, ed. *Histamin-intoleranz. Histamin und Seekrankheit*. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag KG, 2004,77-110.
14. Ahrens F, Gabel G, Garz B, Aschenbach JR. Release and permeation of histamine are affected by diamine oxidase in the pig large intestine. *Inflamm Res* 2002; 51(suppl 1): 83-4.
15. Petersen J, Raithel M, Schwelberger HG. Characterisation of functional polymorphisms of the human diamine oxidase gene. *Inflamm Res* 2005; 54(suppl): S58-9.
16. Jarisch R, ed. *Histamin-intoleranz. Histamin und Seekrankheit*. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag KG, 2004.
17. Fiedler EM, Pelchrzim R, Focke M, Zuberbier T, Worm M. Bedeutung von exogen zugeführtem histamin bei Patienten mit atopischer dermatitis. *Allergo J* 2004; 13: S49-50 (abstr).
18. Kufner MA, Ulrich P, Raithel M, Schwelberger HG. Determination of histamine degradation capacity in extremely small human colon samples. *Inflamm Res* 2001; 50(suppl 2): 96-7.
19. Mayer I, Missbichler A, Wantke F i sur. Optimierter Radioextraktionsassay zur quantitativen Bestimmung der aktivität von diaminoxidase (DAO) in humanem Serum und Plasma. *Allergologie* 2005; 28: 1-8.
20. Steinbrecher I, Jarisch R. Histamin und Kopfschmerz. *Allergologie* 2005; 28: 84-91.
21. Raithel M, Konturek PC, Wildner S i sur. Evaluation der immunologischen Effekte von Bauchspeicheldrüsenenzymen bei gastrointestinal vermittelten Allergien (GMA) mittels doppel-blinder, placebokontrollierter Provokationstestung, ex vivo Mukosaosygenation und der in vitro Allergendegradation. *Allergo J* 2005; 14: 41.
22. Novak N, Bieber T, Leung DY. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(6 Suppl): S128-39.
23. Lugović L, Lipozenčić J, Jakić-Razumović J. Prominent involvement of activated Th1-subset of T-cells and increased expression of receptor for IFN-gamma on keratinocytes in atopic dermatitis acute skin lesions. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137: 125-33.
24. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-19.
25. Ignesti G. Equations of substrate-inhibition kinetics applied to pig kidney diamine oxidase (DAO, E.C. 1.4.3.6). *J Enzyme Inhib Med Chem* 2003; 18: 463-73.
26. Jutel M, Watanabe T, Klunker S i sur. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors. *Nature* 2001; 27; 413: 420-5.
27. Hon KL, Lam MC, Wong KY, Leung TF, Ng PC. Pathophysiology of nocturnal scratching in childhood atopic dermatitis: the role of brain-derived neurotrophic factor and substance P. *Br J Dermatol* 2007; 157: 922-5.

S U M M A R Y

HISTAMINE INTOLERANCE – POSSIBLE DERMATOLOGIC SEQUENCES

L. LUGOVIĆ-MIHIĆ, A. ŠEŠERKO, T. DUVANČIĆ, M. ŠITUM and J. MIHIĆ¹

Clinical Department of Dermatovenereology, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb and ¹Department of Surgery, Dr Josip Benčević General Hospital, Slavonski Brod, Croatia

Although histamine intolerance (HIT) is not very frequently encountered, it can have serious consequences. Food intolerance is a non allergic hypersensitivity to food that does not include the immune system even though the symptoms are similar to those of IgE-mediated allergic reactions. HIT apparently develops as a result of an impaired diamine oxidase (DAO) activity due to gastrointestinal disease or through DAO inhibition, as well as through a genetic predisposition which was proven in a number of patients. The intake of histamine-rich foods as well as alcohol or drugs which cause either the release of histamine or the blocking of DAO can lead to various disorders in many organs (gastrointestinal system, skin, lungs, cardiovascular system and brain), depending on the expression of histamine receptors. Dermatologic sequels can be rashes, itch, urticaria, angioedema, dermatitis, eczema and even acne, rosacea, psoriasis, and other. Recognizing the symptoms due to HIT is especially important in treating such patients. The significance of HIT in patients with atopic dermatitis in whom the benefit of a low histamine diet has been proven is becoming increasingly understood recently. Because of the possibility of symptoms affecting numerous organs, a detailed history of symptoms following the intake of histamine-rich foods or drugs that interfere with histamine metabolism is essential for making the diagnosis of HIT. Considering that such symptoms can be the result of multiple factors, the existence of HIT is usually underestimated, but considerable expectations are being made from future studies.

Key words: histamine intolerance, histamine, skin, atopic dermatitis, food

LAPAROSKOPSKA ILI OTVORENA APENDEKTOMIJA: NAŠA ISKUSTVA I PREGLED LITERATURE

MARIJAN KOLOVRAT, ZVONIMIR LOVRIĆ, ŽELJKO BUŠIĆ, FEDOR AMIĆ, VLATKA ČAVKA¹,
DRAŽEN SERVIS, ANDREJ ŠITUM, MISLAV ČAVKA i LEONARDO PATRLJ

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

O izboru između otvorene i laparoskopске apendektomije postoje kontroverzni stavovi. Dobro su poznate prednosti i nedostaci laparoskopije. Tijekom 3 godine proveli smo prospektivnu studiju (1. siječnja 2008.- 31. prosinca 2010.) 123 bolesnika operiranih zbog akutne upale crvuljka. Bolesnici su slučajno odabrani, a podijeljeni su u dvije skupine: (LA) - laparoskopска apendektomija sa 42 i (OA) – otvorena apendektomija sa 81 zapisom. Proučavali smo: dob, spol; vrijednosti broja leukocita prije operacije, CRP, nalaz ultrazvuka (UZ), prepisanu analgeziju i poslijeoperacijski PHD nalaz, te usporedili duljinu trajanja kirurškog zahvata, duljinu hospitalizacije i komplikacije. Provedena je telefonska anketa s pitanjima o osobnom zadovoljstvu nakon operacije. U 90% bolesnika PHD nalaz bio je pozitivan na upalu. CRP je u 42 bolesnika preoperacijski (34%) bio sa srednjom vrijednosti 59; u 31 (74%) bolesnika s povišenim preoperacijskim vrijednostima CRP PHD nalaz bio je pozitivan. UZV je učinjen u 68 bolesnika (55%); u 44 (65%) pozitivni UZV bio je sukladan PHD nalazu. Prosječno vrijeme operacije u LA/OA bilo je 75/72 minute. Jedina statistički značajna razlika između dviju skupina bila je za duljinu hospitalizacije: 4 prema 6 dana ($p < 0,01$). U zaključku treba istaknuti da je LA i OA moguće usporediti brojem komplikacija. Neznatna prednost LA nudi kirurgu slobodu odlučivanja u hitnom kirurškom liječenju akutne upale crvuljka.

Ključne riječi: laparoskopija, akutni apendicitis

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Željko Bušić, dr. med.
Klinika za kirurgiju
Klinička bolnica Dubrava
Av. Gojka Šuška 6
10040 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: zbusic@kdb.hr

UVOD

Akutna upala crvuljka je najčešća intraabdominalna bolest u hitnoj službi koja zahtijeva hitan kirurški zahvat. U eri laparoskopске kirurgije, izbor između laparoskopске i otvorene metode još je uvijek predmet rasprava (1-4). Od akutne upale crvuljka podjednako i najčešće obolijevaju muškarci i žene u dobi od 10 do 35 godina života, katkada s komorbiditetom koji indicira odstupanja i razlike u izboru (3-5). Laparoskopски zahvati imaju svoje prednosti i nedostatke (1,2,4-8). U vrijeme dežurstva katkada ne stoji na raspolaganju tim koji je educiran učiniti laparoskopску operaciju.

BOLESNICI I POSTUPCI

Prospektivna studija provedena je u razdoblju od 1. siječnja 2008. do 31. prosinca 2010. u Odjelu endoskop-

ske kirurgije Klinike za kirurgiju KB Dubrava, Zagreb. Najčešći hitni operacijski zahvat u tom razdoblju bila je apendektomija. Učinjene su 123 apendektomije što čini 32% hitnih operacijskih zahvata. Dežurna kirurška ekipa koja je bila educirana za izvedbu laparoskopске apendektomije predložila bi laparoskopскую operaciju s čime su se bolesnici uvijek složili. U spomenutom razdoblju učinjene su 42 laparoskopске apendektomije (LA) i 81 otvorena apendektomija (OA) (35% prema 65%).

Laparoskopская apendektomija činila se standardiziranim metodom postavljanjem triju troakara – jedan promjera 12 mm u donjem lijevom kvadrantu, jedan promjera 10 mm supraumbilikalno i jedan promjera 5 mm suprapubično. Crvuljak se na bazi presjekao endoskopskim staplerom (*Echelon, Ethicon Endo-Surgery, Cincinatti, SAD*). Osim u dva slučaja kada je operacija učinjena kroz donju medijanu laparotomiju, pristup crvuljku kod otvorenih apendektomija bio je putem iz-

mjeničnog reza. Crvuljak se presjeklo skalpelom, bata-ljak zbrinulo ligaturom i zatim obodnim šavom.

Analizirali smo sljedeće: dob bolesnika, spol, vrijednosti broja leukocita (L) i CRP-a prije operacije, te ultrazvuk abdomena (UZ) prije operacije, korištene analgetike i patohistološki nalaz (PHD).

U obim su skupinama uspoređivani: 1) duljina trajanja kirurškog zahvata,

2) duljina hospitalizacije i 3) poslijeoperacijske komplikacije.

U skupini od 23/42 LA i skupini 28/81 OA gdje su bolesnici nasumice izabrani učinjena je i telefonska anketa s pitanjima:

- 1) jesu li su bolesnici zadovoljni izgledom ožiljka (ocjenu od 1 do 5);
- 2) kada se bolesnik vratio na posao u tjednima (od 1 do 6);
- 3) kako je bolesnik bio zadovoljan informacijama o svojoj bolesti, kirurškom zahvatu i mogućim komplikacijama koje je dobio od kirurga prije zahvata (od 0 do 5);
- 4) kako je bolesnik bio zadovoljan informacijama koje je dobio od kirurga nakon kirurškog zahvata (od 0 do 5);
- 5) kako je bio zadovoljan uputama koje je dobio kod odlaska iz bolnice (od 0 do 5);
- 6) kako je bolesnik bio zadovoljan postupcima ostalog medicinskog osoblja tijekom hospitalizacije (od 0 do 5).

REZULTATI

Najmlađi je bolesnik imao 14 godina, a najstariji 91 godinu; prosječna dob iznosila je 36 godina. Muškaraca je bilo 67 (54%), a žena 57 (46%).

Provedene su standardne dijagnostičke pretrage. Vrijednosti leukocita prije operacije kretale su se u rasponu 4,8 - 25,2 (prosječno 14,75); u 19 (15%) bolesnika vrijednost leukocita kretala se unutar referentnih vrijednosti. S povišenom tjelesnom temperaturom prije operacije bilo je 105 (85%) bolesnika. U 94/105 bolesnika (90%) patohistološki nalaz je bio pozitivan u smislu upale. CRP je rađen u 42 bolesnika (34%) s prosječnom vrijednosti 59. Broj bolesnika s povišenom vrijednosti CRP-a prije operacije, u kojih je patohistološki nalaz bio pozitivan u smislu upale, je 31 (74%).

Ultrazvuk je učinjen u 68 (55%) bolesnika: u 44/68 bolesnika (65%) pozitivan nalaz ultrazvuka u smislu upa-

le prije operacije bio je podudaran patohistološkom nalazu.

U skupini LA u 39/42 (91%) bolesnika je patohistološki potvrđen upaljeni crvuljak, a u 3 (9%) bio je bez znakova upale. Tip upale je bio flegmonozan u 23 (64%) bolesnika, gangrenozan u 11 (31%), dok je perforacija nastupila u 2 (5%) bolesnika.

U skupini OA u 75/81 (93%) je patohistološki potvrđen upaljeni crvuljak, a 6 (7%) bilo je bez znakova upale. Tip upale je bio flegmonozan u 52 (69%) bolesnika, gangrenozan u 19 (25%), dok je perforacija nastupila u 4 (6%) bolesnika.

Prosječna duljina kirurškog zahvata u skupini LA iznosila je 75 minuta (od 30 do 150 min.), dok je u skupini OA iznosila 72 minute (od 25 do 130 min.)

Razlika u duljini kirurškog zahvata u ove dvije skupine bolesnika nije bila statistički značajna ($p > 0,05$).

Prosječna hospitalizacija u skupini LA bila je 4 dana (od 2 do 9), a u skupini OA 6 dana (od 3 do 19), sa statistički značajnom razlikom kraćeg boravka u bolnici za LA ($p < 0,01$).

Najčešće ordinirani analgetik bio je: diklofenak (45%), metamizol (32%), ketoprofen (13%) i tramadol (9%) - u obje skupine podjednako.

U LA skupini (42) bile su 4 komplikacije: 1 infekcija rane, 1 intraabdominalni apsces, 1 intraabdominalno krvarenje i 1 urinarna infekcija.

U OA skupini (81) bilo je 11 komplikacija: 4 infekcije rane, 2 intraabdominalna apscesa, 4 urinarne infekcije i 1 bolesnik s nerazjašnjenim povišenjem tjelesne temperature. Razlika nije statistički značajna ($p > 0,05$).

Nakon provedene telefonske ankete u LA skupini (23) prosječna ocjena izgleda ožiljka je 5 (odličan), dok je u skupini OA iznosila 4,8 (odličan).

U LA skupini bolesnici su se vraćali na posao prosječno nakon 3 tjedna od zahvata, a u skupini OA nakon 4 tjedna.

Ocjena zadovoljstva o informiranosti o bolesti i kirurškom zahvatu prije zahvata u obje skupine bolesnika bila je 4,8 (odličan).

Ocjena zadovoljstva informiranosti od kirurga nakon kirurškog zahvata bila je 5 (odličan) u LA skupini i 4,9 u OA skupini (odličan).

Zadovoljstvo uputama koje je bolesnik dobio kod izlaska iz bolnice u skupini bolesnika operiranih laparoskopski bilo je ocijenjeno sa 5 (odličan), a u skupini klasično operiranih 4,9 (odličan).

Ocjena postupaka drugog medicinskog osoblja tijekom boravka u bolnici u obje je skupine bolesnika bila 4,9 (odličan).

RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Izbor između laparoskopske i otvorene apendektomije danas ovisi o sposobnostima kirurga i pod utjecajem je nekih odrednica podskupina bolesnika (1,2,4,6-8). Kod naših promatranih bolesnika samo je vrijeme hospitalizacije bilo statistički značajno kraće za laparoskopski operirane. Ta mala prednost ostavlja kirurgu slobodne ruke u donošenju odluke o izboru kirurške metode u hitnom zbrinjavanju akutne upale crvuljka.

Dodatna telefonska anketa upućuje na visoku razinu profesionalnosti kirurga i drugog medicinskog osoblja u odjelu endoskopske kirurgije u kojem su bolesnici boravili.

LITERATURA

1. Moazzez A, Mason RJ. Laparoscopic Appendectomy: New concepts. *World J Surg Online* 2011; 35: 1515-8.
2. Cariatì A, Brignole E, Tonelli E i sur. Laparoscopic or open appendectomy. Critical review of the literature and personal experience. *G Chir* 2001; 22: 353-7.
3. Ingraham AM, Cohen ME, Bilimoria KY i sur. Comparison of outcomes after laparoscopic versus open appendectomy for acute appendicitis at 222 ACS NSQIP hospitals. *Surgery* 2010; 148: 625-35; discussion 635-7.
4. Busic D, Servis D, Busic Z i sur. Laparoscopic appendectomy – is it feasible? *Acta Chirurg Croat* 2005; 1: 23-5.
5. Page AJ, Pollock JD, Perez S i sur. Laparoscopic versus open appendectomy: an analysis of outcomes in 17.199 patients using ACS/NSQIP. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1955-62.
6. Minné L, Varner D, Burnell A, Ratzer E, Clark J, Haun W. Laparoscopic vs open appendectomy. Prospective randomized study of outcomes. *Arch Surg* 1997; 132: 708-11.
7. Wei HB, Huang JL, Zheng ZH i sur. Laparoscopic versus open appendectomy: a prospective randomized comparison. *Surg Endosc* 2010; 24: 266-9.
8. Hurng-Sheng W, Hung-Wen L, Shou-Jem K i sur. Competitive edge of laparoscopic appendectomy versus open appendectomy: a subgroup comparison analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2011; 21: 197-202.

SUMMARY

LAPAROSCOPIC VERSUS OPEN APPENDECTOMY: OUR EXPERIENCE AND LITERATURE REVIEW

M. KOLOVRAT, Z. LOVRIĆ, Ž. BUŠIĆ, F. AMIĆ, V. ČAVKA¹, D. SERVIS, A. ŠITUM, M. ČAVKA and L. PATRLJ

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

Aim. The controversy of the choice between open and laparoscopic appendectomy still remains. The benefits as well as disadvantages of laparoscopy are well known. **Methods.** We designed a prospective 3-year clinical study (January 1, 2008 – December 31, 2010) with 123 patients operated on for acute appendicitis. They were prospectively divided into laparoscopic appendectomy (LA) group with 42 results and open appendectomy (OA) group with 81 results. The following parameters were analyzed: age, sex, preoperative leukocyte count, C-reactive protein (CRP) value, preoperative ultrasound finding (US), analgesic administration and histopathologic finding. The length of the operation, length of hospitalization (LOS) and complications were compared between the two groups, along with personal postoperative satisfaction estimated by telephone survey after discharge from the hospital. **Results.** In 90% of cases, histopathology was positive for inflammation. CRP was determined in 42 (34%) patients preoperatively, with a mean value of 59; positive histopathology finding was recorded in 31 (74%) patients with increased preoperative CRP. US was performed in 68 (55%) patients; positive US was consistent with histopathology in 44 (65%) cases. The mean time of LA/OA was 75/72 minutes. The only statistical difference was found for LOS: 4 versus 6 days ($p < 0.01$). **Conclusion.** LA and OA are comparable for the number of complications. The slight benefit of LA offers the surgeon free hand in decision when dealing with acute appendicitis needing urgent operation.

Key words: laparoscopy, acute appendicitis

SUVREMENI PRISTUP LIJEČENJU KRONIČNOG VENSKOG ULKUSA

DUBRAVKO HULJEV

Centar za plastičnu kirurgiju, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb, Hrvatska

Kronične rane svugdje u svijetu, pa tako i kod nas, postaju sve veći zdravstveni, socijalni i ekonomski problem. Najčešće kronične rane su posljedica venske insuficijencije na potkoljenicama i njihova je učestalost 75% od svih kroničnih rana. Troškovi liječenja bolesnika s vrijedovima nisu zanemarivi. Prema dostupnim podacima iz raznih zemalja kreću se od 1% do 3% ukupnih sredstava koja se izdvajaju za zdravstvo. Skupo, dugotrajno, mukotrпно i često neizvjesno liječenje još uvijek je veliki, kako zdravstveni, tako socijalni i ekonomski problem. U radu je opisan suvremeni pristup liječenju potkoljeničnog venskog vrijeda s osvrtom na trošak i korist (*cost benefit*) takvog pristupa. Bolesnica je prije hospitalizacije tijekom 4 godine liječena bez kompresivne terapije samo previjanjem i lokalnom primjenom različitih vrsta obloga. Ne postoje točni podaci o vrstama obloga koje su korištene, kao niti podaci o mikrobiološkom statusu rane tijekom tog razdoblja liječenja. Nakon prijema u bolnicu pristupilo se pripremi dna vrijeda, te je vrijed, nakon postizanja zadovoljavajućeg lokalnog statusa, prekriven slobodnim kožnim transplantatom. Nakon otpusta iz bolnice, zaostali manji defekti kože tretirani su alginatnim oblogama, te su u razdoblju od 3 tjedna u cijelosti sanirani. Za liječenje tijekom tri mjeseca (prijeoperacijsko razdoblje od mjesec dana, bolničko liječenje i razdoblje nakon otpusta iz bolnice do kompletne sanacije) ukupno je potrošeno 17.085,95 Kn. Aproximativna procjena četverogodišnjeg bezuspješnog liječenja iznosi više od 100.000,00 Kn. Suvremenim i aktivnim pristupom mogu se ostvariti bitne uštede pri liječenju bolesnika s kroničnim potkoljeničnim vrijedom, a što je u skladu sa sadašnjim saznanjima.

Ključne riječi: kronična rana, potkoljenični venski vrijed, *cost benefit* suvremenog liječenja

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Dubravko Huljev, prim., dr. med.
Centar za plastičnu kirurgiju
Kirurška klinika
Klinička bolnica Sveti Duh
Sveti Duh 64
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: dhuljev@kbsd.hr

UVOD

Kronične rane, njihovo dijagnosticiranje, prevencija, skrb i liječenje postaju svugdje u svijetu, pa tako i kod nas, sve veći zdravstveni, socijalni i ekonomski problem. Postoji nekoliko vrsta kroničnih rana. Najčešće, kronične rane nastaju kao posljedica venske insuficijencije, javljaju se na potkoljenicama te iznose 75-80% svih kroničnih rana. Potkoljenični vrijed ili potkoljenični ulkus je u zemljama Zapada češći u žena (3:1), dok je u zemljama Sjeverne Afrike nešto učestaliji u muškaraca (1). Prevalencija venskog vrijeda varira od 0,1% do 0,6% ukupne populacije – ovisno o zemlji, studijama i autorima. U većini se studija ipak navodi da 1% populacije tijekom života barem jednom oboli od potkoljeničnog vrijeda. Poznata je činjenica da prevalencija potkoljeničnog vrijeda raste sa životnom dobi bolesnika. U zemljama Zapada, koje imaju dostupne

i potpune podatke, zastupljenost kroničnog venskog vrijeda u dobnoj skupini od 30 do 39 godina iznosi 0,2%, dok je u skupini od 70 do 79 godina 2,4% (2,3).¹

Liječenje kroničnog venskog potkoljeničnog vrijeda dijeli se u dvije faze. U prvoj fazi potrebno je ranu, odnosno njeno dno, očistiti (nekrektomija - kirurška, autolitička s oblogama, mehanička, enzimska s mastima, biološka s ličinkama, mehanička – vodeni ili ultrazvučni *debridement*), a potom odgovarajućim postupcima (oblogama i drugim potpornim terapijama) pospješiti fazu stvaranja granulacijskoga tkiva i reepitelizaciju. Pritom nikada ne smijemo zaboraviti preveniranje, kao i pravodobno otkrivanje i liječenje infekcije (potporno oblogama i ciljano antibioticima) (4-7). Ako kronična venska insuficijencija nije otkrivena u ranoj fazi bolesti, lezije kože i potkožnog tkiva progrediraju dovodeći do razvoja hipostatskog dermatitisa, lipoder-

matoskleroze i konačno venskog vrijeda. U uznapredovalim stadijima kronične venske insuficijencije indicirana je, ako ne postoji kontraindikacija, primjena kompresivne terapije (8).

Troškovi liječenja bolesnika s kroničnim venskim vrijedovima nisu zanemarivi, te se prema dostupnim podacima, ovisno o zemljama i autorima, kreću od 1% do 3% ukupnih sredstava koja se izdvajaju za zdravstvo. Skupo, dugotrajno, mukotržno i često neizvjesno liječenje još uvijek je veliki, kako zdravstveni, tako socijalni i ekonomski problem. S tog razloga, suvremeni pristup liječenju kroničnog venskog vrijeda iziskuje aktivni pristup novim metodama.

Troškovi liječenja se izračunavaju tako da se zbroje direktni (neposredni) i indirektni (posredni) troškovi. Direktni su troškovi: zavojni materijal kojim previjamo ranu, sredstva za čišćenje rane – dezinficijensi, kirurške ili radiološke intervencije, liječenje komplikacija, liječenje osnovne bolesti, lijekovi (analgetici, antibiotici), vrijeme provedeno u bolnici - cijena hospitalizacije, vrijeme potrebno za njegu pacijenta (vrijeme medicinske sestre, vrijeme liječnika), putovanje pacijenta liječniku ili obratno (putni troškovi), zbrinjavanje otpadnog materijala nakon obrade rane. Indirektni troškovi su: kvaliteta života bolesnika, utjecaj na standard obitelji, potreba za ispomoći bolesniku pri obavljanju osnovnih životnih aktivnosti, duljina izostanka s posla, itd. Što se veći broj elemenata obuhvati u izračunavanju ekonomičnosti liječenja, to će i rezultat biti objektivniji i precizniji (9).

Cilj ovoga rada bio je prikazati suvremeni pristup liječenju kroničnog venskog ulkusa uz osvrt na *cost benefit* takvog pristupa, odnosno aproksimativnu procjenu kolika bi se materijalna ušteda mogla ostvariti ako bi se liječenje provelo prema najsuvremenijim spoznajama i mogućnostima u odnosu na klasično liječenje. U tu

svrhu odabrana je bolesnica s izrazito velikim dugogodišnjim potkoljeničnim kroničnim venskim vrijedom, kojoj je na kraju klasičnog, četverogodišnjeg liječenja predložena i amputacija potkoljenice.

PRIKAZ BOLESNICE

Bolesnica u dobi od 46 godina, indeksa tjelesne težine (BMI) 25,7, boluje od kronične venske insuficijencije, a unatrag četiri godine u kontinuitetu perzistira venski vrijed na lijevoj potkoljenici. Od pridruženih bolesti navodi se zadnjih 7 godina lagana anemija. Zbog potkoljeničnog vrijeda liječila se u nekoliko medicinskih ustanova. U lokalnoj terapiji upotrebljavane su obloge s fiziološkom otopinom, betadinom i rivanolom, pa do praktički svih potpornih suvremenih obloge za rane, dostupnih na našem tržištu. Previjanja su bila svakodnevno (pri primjeni gaza s fiziološkom otopinom), ili svaki drugi do treći dan (pri primjeni suvremenih obloga za rane). Treba napomenuti da u liječenju nije bila primijenjena kompresivna terapija. Učestalo se primjenjivalo antibiotike, najčešće empirijski, *ex iuvantibus*, međutim nema podataka o mikrobiološkom statusu rane, kao ni o eventualnoj ciljanoj antibiotskoj terapiji tijekom tog razdoblja. Tijekom 4 godine vrijed je postupno progredirao tako da je zahvatio cijelu cirkumferenciju srednje i donje trećine potkoljenice. Bolesnica cijelo vrijeme trpi bolove i permanentno uzima analgetike. Javljali su se i poremećaji sna, usnivanja i prosnivanja s učestalim buđenjem po noći zbog bolova, te navodi da je postala gotovo potpuno radno nesposobna, odnosno da s velikim poteškoćama obavlja osnovne kućanske poslove. Nakon dugogodišnjih pokušaja liječenja predložena joj je amputacija lijeve potkoljenice, što je bolesnica odbila i javila se u našu ustanovu na još jedno mišljenje glede amputacije, odnosno mogućnosti liječenja i spašavanja ekstremiteta.



Sl. 1. -Stanje kod prvog pregleda

Bolesnica je prvi put pregledana u Ambulanti za plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju početkom veljače 2012. godine. Tom je prilikom verificiran opsežni cirkumferentni potkoljenični vrijed koji je zahvaćao potkoljenu sve do gležnja (sl. 1). Dno vrijeda bilo je neravno, ispunjeno fibrinskim naslagama i manjim dijelom nekrozama. Rubovi vrijeda bili su blago uzdignuti, lagano eritematozni, uz prisutan edem stopala koji se širio proksimalnim dijelom potkoljenice neposredno do ispod koljena. U tom trenutku nisu postojali sigurni klinički znakovi infekcije. Učinjena je toaleta i *debridement* vrijeda, uzeti su uzorci za mikrobiološku obradu – dva obriska Levinovom tehnikom iz različitih dijelova vrijeda. Izoliran je *Pseudomonas aeruginosa*. U jednom obrisku nisu bili vidljivi polimorfonukleari, dok su u drugom bili prisutni, ali u malom broju. Temeljem mikrobiološkog nalaza i kliničkog stanja vrijeda procijenjeno je da se u tom trenutku radilo o kolonizaciji vrijeda, te da nema potrebe za primjenu antibiotika. Ordinirani su svakodnevni prevoji sa 3% otopinom NaCl, uz primjenu kompresivne terapije. Na kontroli nakon tjedan dana verificira se nešto bolji lokalni status, vrijed je čistiji – smanjene fibrinske naslage, te se preporuča dalje ista lokalna terapija, i kontrola za tjedan dana. Na sljedećoj kontroli vidljivo je lagano poboljšanje lokalnog statusa u obliku daljnjeg smanjenja fibrinskih naslaga, međutim javljaju se primarni i sekundarni znaci infekcije - bolesnica se žali na pojačanu bol u donjem dijelu vrijeda gdje nema smanjenja fibrinskih naslaga, te pojavu lokalnog eritema kože u distalnom dijelu vrijeda (sl. 2).

Učinjen je *debridement* vrijeda, uz lokalnu primjenu obloga s dodatkom srebra, postavi se kompresivna terapija, te se provede ciljano antibiotsko liječenje (Ciprofloxacina 2 x 500 mg) temeljem prethodnog mikrobiološkog nalaza. S obzirom da je nakon sljedećih tjedan dana stanje bez promjene, indicira se hospitali-

zacija, te se bolesnica prima na odjel 05/03/2012 u cilju kirurškog rješavanja potkoljeničnog vrijeda.

Kod prijma u bolnicu učini se osnovna laboratorijska obrada, gdje su parametri upale povišeni (C-reaktivni protein - CRP 92,8 mg/L i sedimentacija eritrocita - SE 85), uz vrijednosti leukocita u fiziološkim granicama, te minimalno elevirane vrijednosti triglicerida i kolesterola, uz lagano smanjene ukupne količine proteina i albumina. Ponovljeni su ciljani mikrobiološki uzorci tkiva (bioptati) iz kojih su izolirani *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* sa široko spektralnim β -laktamazama, te *Acinetobacter baumannii* (*anitratu*). Mikroskopski se opisuju polimorfonukleari (+1), a broj uzročnika iznosi $>10^5$ CFU/g tkiva (engl. *Colony Forming Unit*). Indicira se ciljana antibiotska terapija u dogovoru s mikrobiologom, i to Imipenemom 3 x 1 g tijekom 8 dana i.v. Lokalno se inicijalno započne s aplikacijom potporne obloge Suprasorb X + PHMB, a dva tjedna nakon prijema započne se s primjenom terapije negativnim tlakom - CNP[®] tijekom devet dana u cilju pripreme dna rane za kirurški zahvat. Nakon prekida terapije negativnim tlakom, tijekom sljedećih 4 dana, primijeni se i obloga s kolagenom – Suprasorb C u cilju daljnjeg kondicioniranja dna rane. Nakon postizanja zadovoljavajućeg lokalnog statusa rane (sl. 3) pristupi se kirurškom zahvatu, te se vrijed prekrije slobodnim kožnim transplantatom tanke debljine kože (Thiersh – *mesh graft* 2,5:1) uz neposredno postavljanje terapije negativnim tlakom tijekom postoperacijskog razdoblja od 5 dana uz primjenu amoksicilina s klavulonskom kiselinom 3 x 1,2 g i.v. Postoperacijski tijek je uredan. Presadak je prihvaćen u više od 95% površine (sl. 4). Nakon skidanja negativnog tlaka nastavlja se s primjenom lokalnih potpornih obloga uz primjenu kompresivne terapije. Dva tjedna nakon inicijalnog kirurškog zahvata i sanacije donorne regije, pristupi se drugom zahvatu u lokalnoj anesteziji, podvezivanju vene safe-



Sl. 2 Stanje na kontroli nakon 2 tjedna



Sl. 3. Stanje neposredno prije prekrivanja kožnim transplantatom



Sl. 4. Stanje tjedan dana nakon kirurškog zahvata



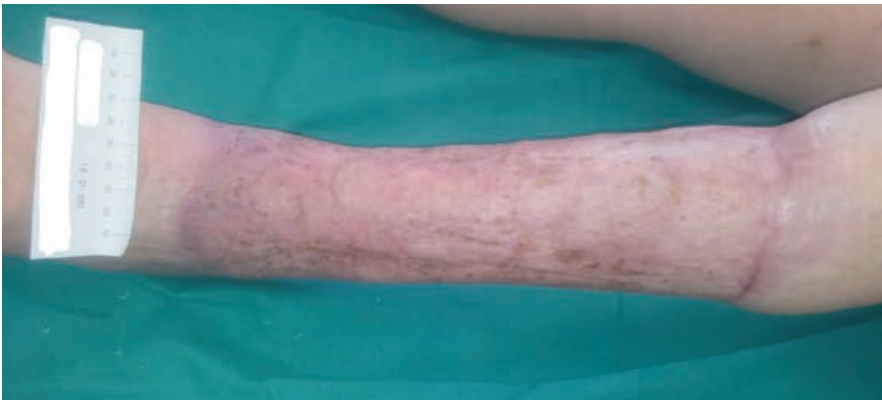
Sl. 5. Stanje na prvoj kontroli nakon otpusta iz bolnice

ne – lijevostranoj ingvinalnoj krosektomiji. Daljnji je postoperacijski tijek uredan. Bolesnica se otpušta na daljnju kućnu njegu, a preostali minimalni defekti epiteliziraju kroz daljnja 3 tjedna. Tijekom tog razdoblja na zaostale minimalne defekte aplicirane su alginatna obloga – Suprasorb A i elastični zavoj (sl. 5). Tri tjedna nakon otpusta iz bolnice vrijed je u cijelosti izliječen (sl. 6-8).

Bolesnica je praćena kroz daljnjih 6 mjeseci i u tom razdoblju nije bilo znakova recidiva. Cijeli tijek liječenja je fotodokumentiran, a fotografije obrađene u specijalnom računalnom programu WoundManager™ u cilju verifikacije zastupljenosti vrste i količine tkiva i grafičkog prikaza promjena dna rane tijekom liječenja (sl. 9).



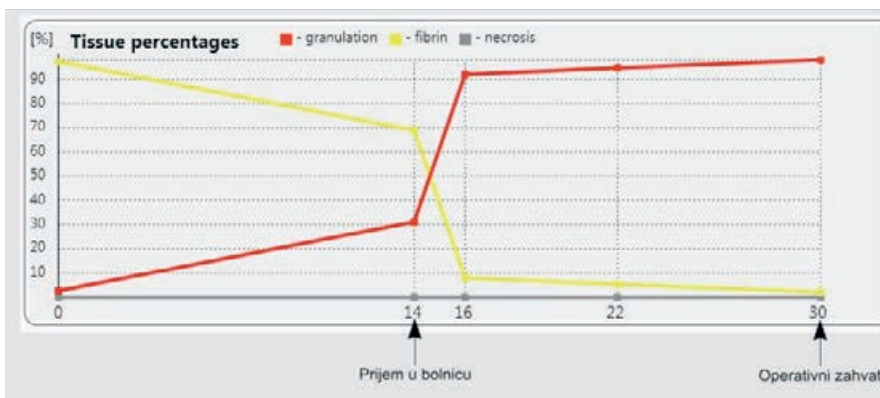
Sl. 6. Sanirani vrijed – medijalni dio



Sl. 7. Sanirani vrijed – anteriorni dio



Sl. 8. Sanirani vrijed - lateralni dio



Sl. 9. Grafikon promjene vrste i količine tkiva u % tijekom liječenja

Nakon završenog liječenja učinjena je specifikacija troškova liječenja od prvog pregleda pa do potpune sanacije vrieda. U ovom su slučaju korišteni donirani materijali od strane firme Lohmann & Rauscher čiji je asortiman u cijelosti pokrivaio trenutne potrebe liječenja – od potpornih obloga, kompresivne terapije do terapije negativnim tlakom. Razumije se da bi se slični rezultati postigli i korištenjem paralelnih proizvoda drugih proizvođača. Ukupni materijalni troškovi liječenja tijekom 3 mjeseca – od inicijalnog pregleda do sanacije vrieda - iznosili su 17.245,95 Kn. Od toga iznosa bolnički su troškovi (dani ležanja, operativni zahvati i lijekovi) iznosili 10.386,00 Kn, dok je cijena potrošnog materijala (suvremene potporne obloge, terapija negativnim tlakom, set za kompresivnu terapiju) iznosila 6.859,95 Kn. Specifikacija materijala vidljiva u tablici 1.

Apsolutno je nemoguće egzaktno procijeniti dosadašnje troškove četverogodišnjeg liječenja. Samo cijena potrošenih suvremenih potpornih obloga iznosila je minimalno 60.000 Kn, ako se uzme u obzir da se bolesnica previjala svaki drugi do treći dan tijekom 4 godine, što ukupno iznosi oko 600 previjanja, te da je u prosjeku trebalo iskoristiti minimalno dvije potporne obloge, dakle sveukupno oko 1200 obloga uz prosječnu cijenu obloge oko 50 Kn. Pritom uopće nisu uzeti u obzir troškovi potrošnog materijala (gaza, zavoji, otopine), troškovi lijekova (analgetici, antibiotici), troškovi sterilizacije, utrošeno vrijeme zdravstvenog osoblja, troškovi putovanja, itd., kao ni kvaliteta života bolesnice. Ako

bi se svi ti parametri uzeli u obzir, onda troškovi četverogodišnjeg neuspješnog liječenja zasigurno dobrano premašuju ukupan iznos od 100.000 Kn.

RASPRAVA

Liječenje kroničnih rana oduvijek je jedan od ključnih problema u medicini uz što su vezani i enormni troškovi liječenja u cijelom svijetu. Od svih kroničnih rana, najveći su problem potkoljениčni venski vriedovi kao posljedice izražene komplikacije venske insuficijencije zbog zastupljenosti odnosno velikog broja bolesnika. Smatra se da oko 0,2% cjelokupne populacije ima otvoreni potkoljениčni vried, a da će oko 1-2% populacije barem jednom tijekom života dobiti potkoljениčni vried (10). Potrebno je vrijeme da vried zacijeli, a u bolesnika s kroničnom venskom insuficijencijom postoji i značajan broj recidiva (11). Izuzetno je značajno da liječnici koji liječe takve bolesnika i donose kliničke odluke o lokalnom liječenju vrieda imaju puno kliničkog iskustva i adekvatnog teorijskog znanja, te da su, ako je to potrebno, u multidisciplinarni tim voljni involvirati ostale specijaliste (12,13).

Postoji više modaliteta liječenja potkoljениčnog vrieda u ovisnosti o stadiju u kojem se bolesnik nalazi. Bitno je na vrijeme primijeniti adekvatnu terapiju i lokalni tretman odgovarajućim potpornim oblogama, kompresivnom terapijom i kontrolom infekcije, te primije-

Tablica 1.

Specifikacija potrošnog materijala tijekom liječenja naše bolesnice

Specifikacija materijala i troškova liječenja			
Naziv	Veličina (cm)	Komada	Cijena (Kn)
Suprasorb X + PHMB	14 x 20	15	1.485,00
Suprasorb C	8 x 12	5	625,00
Suprasorb X	14 x 20	3	213,42
Solvaline N	10 x 20	20	90,00
Solvaline N	10 x 10	18	41,76
Lomatuell H	10 x 20	20	84,60
Lomatuell H	10 x 30	6	34,80
Suprasorb F	10 x 10	1	120,00
CNP - set za previjanje		3	834,78
Kanister – mali		4	1.260,32
Kanister – veliki		2	202,28
Rosydal SYS – komplet za kompresivnu terapiju		1	368,00
Uukupno:			5.359,96
PDV:			1.339,99
Ukupno s PDV-om:			6.699,95
Suprasorb A	10 x 10	10	160,00
Bolnički troškovi			10.386,00
Ukupni troškovi liječenja:			17.245,95

niti odgovarajuće potporne metode liječenja (4-8). Uz pravodobno i adekvatno liječenje za očekivati je da će venski vrijed zacijeliti unutar 2-3 mjeseca (14,15).

Danas često susrećemo bolesnike koji imaju otvorene potkoljenične vrijedove mjesecima, godinama, pa i desetljećima. Razumije se da je cijena liječenja takvih bolesnika ponekad enormna, i u većini slučajeva neopravdana, budući da se veliki dio tih bolesnika adekvatnim suvremenim pristupom liječenju može ili u cijelosti izliječiti ili se može bitno reducirati veličinu samog vrijeda.

Unazad desetak godina je u tretmanu kroničnih rana prihvaćen koncept TIME (engl. T = Tissue management, I = Infection or inflammation control, M = Moisture balance, E = Epitelial (edge) advancement). Akronim TIME prvi je put opisao Falanga, a kasnije je razvijen od *European Wound Management Association* (EWMA) (16). Uspjeh koncepta ovisi o pojedincu kako ga interpretira i kako ga implementira u svakodnevnu praksu. Naravno da koncept ne može zamijeniti dobru kliničku prosudbu i nadomjestiti znanje i iskustvo, ali ipak nudi jedan *aide-memoire* (17). Opći principi liječenja potkoljeničnog vrijeda nisu se promijenili još od onih koje su naveli Morison i sur. 1999. godine, a to su: korekcija osnovnog uzroka bolesti (rješavanje venske insuficijencije), stvaranje optimalnog lokalnog okruženja za cijeljenje rane, poboljšanje mnogostrukih vanjskih i unutarnjih čimbenika koji mogu dovesti do odgođenog cijeljenja rane (kao npr. slaba pokretljivost, malnutricija, psihosocijalni čimbenici, itd.), prevencija komplikacija (infekcija, dermatitis, ozljeđivanje...) i u konačnici postizanje željenog cilja – zacjeljenje vrijeda (18).

Suvremeni pristup liječenju kroničnog venskog vrijeda je aktivniji i agresivniji, prekrivanjem vrijeda slobodnim kožnim transplantatima čim se za to postignu odgovarajući uvjeti, odnosno čim se adekvatno pripremi dno vrijeda za prihvaćanje kožnog transplantata (19). Za adekvatnu procjenu "tajminga" za bilo kakav postupak s ranom, što znači pravodobno primjećivanje promjena u rani, tjeka cijeljenja, promjene vrste tkiva u rani, i determiniranje adekvatnog stanja dna rane, može nam pomoći specijalizirani računalni program koji prepoznaje vrstu tkiva i izračunava postotnu zastupljenost određene vrste tkiva u rani, kao što je npr. WoundManager (20,21). Takav pristup liječenja potkoljeničnog vrijeda može bitno skratiti vrijeme liječenja i smanjiti ukupne troškove liječenja, te posljedično tome i bitno utjecati na psihofizičko zdravlje tih bolesnika.

Potkoljenični vrijedovi su povezani sa značajnim troškovima liječenja (22-27). Jedan je od razloga visoka prevalencija i povećanje učestalosti u starije životne dobi (28). Drugi važni razlozi su duljina liječenja i skr-

bi – ponekad i nekoliko godina, kao i učestalost hospitalizacija tijekom procesa liječenja (22,25,29,30).

U novije su vrijeme mnogobrojni radovi fokusirani na različite strategije smanjenja troškova i poboljšanja liječenja bolesnika s kroničnim ranama modalitetima izbora jeftinijih mogućnosti liječenja (25,30). Razumije se da strategija jeftinijeg liječenja za jednu vrstu vrijeda ili skupinu bolesnika ne mora značiti da je učinkovita i za druge bolesnike i rane s odgođenim cijeljenjem. Međutim, na primjeru naše bolesnice dokazano je da zasigurno postoji mogućnost bitnog smanjenja troškova liječenja i značajnog utjecanja na psihofizičko zdravlje bolesnika s kroničnim venskim vrijedovima.

ZAKLJUČAK

Želja da se kroničnu ranu liječi što učinkovitije, jednostavnije i bezbolnije za bolesnika, a ujedno i jeftinije za zdravstvene fondove, zahtijeva veliki trud liječnika i svog medicinskog osoblja, kao i adekvatno teorijsko znanje i kliničko iskustvo koje je potrebno pretočiti u kliničku praksu. Rane se još uvijek liječe na svim razinama, od previjanja u kući do obrade u primarnoj ili specijalističkoj ambulanti. To, na žalost, uvijek ne osigurava kvalitetno liječenje s ciljem zacjeljivanja ili smanjivanja rana i poboljšanja kvalitete života bolesnika. Liječenje kronične rane kod nas se najčešće svodi na evidenciju zatečenog stanja, prevoj rane i naručivanje bolesnika na iduću kontrolu. To bi trebalo iz temelja i što prije sistematski promijeniti. Ključno je najprije raditi na prevenciji, i to po mogućnosti da se rana uopće ne razvije, kao i na edukaciji zdravstvenog osoblja u cilju adekvatnog i optimalnog zbrinjavanja bolesnika s kroničnim ranama.

Na ovom primjeru kompleksnog, multidisciplinarnog pristupa bolesnici s dugogodišnjim kroničnim potkoljeničnim venskim vrijedom, temeljenom na najnovijim saznanjima o mogućnostima liječenja takvih bolesnika, prikazano je da je moguće bitno skratiti vrijeme liječenja takvih bolesnika, značajno smanjiti troškove liječenja, posljedično i smanjiti broj bolesnika s kroničnim venskim vrijedovima. U danom primjeru postignut je dobar rezultat zahvaljujući adekvatnoj pripremi dna rane, ciljanoj antibiotskoj terapiji, te kirurškim zahvatima – pokrivanju vrijeda slobodnim kožnim transplantanom i podvezivanjem insuficijente vene safene. Razumije se da je nemoguće temeljem jednog liječenja govoriti o pravom *cost benefit*-u takvog pristupa, međutim ovaj slučaj ukazuje na mogućnost bržeg i jeftinijeg liječenja bolesnika s venskim vrijedovima, te je potrebno jedna ozbiljna randomizirana prospektivna studija u cilju konačnog dokazivanja učinka troška i koristi (*cost benefit*) u liječenju takvih bolesnika.

L I T E R A T U R A

1. Ramelet AA, Kern P, Perrin M, ur. *Les varices et teleangiectasies*. Paris, France: Masson, 2003.
2. Cornwall JV, Dore CJ, Lewis JD. Leg ulcers: epidemiology and aetiology. *Br J Surg* 1986; 73: 693-6.
3. Labropoulos N. Hemodynamic changes according to the CEAP classification. *Phlebology* 2003; 40: 125-36.
4. Planinšek Ručigaj T, Pečenković Mihovilović S. Potporne obloge – vrsta obloga i indikacije za primjenu. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 37-8.
5. Kučičec Tepeš N. Infekcija i uzročnici infekcije potkoljeničnog vrijeda. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 63-70.
6. Huljev D, Gajić A. Debridement. *Acta Med Croatica* 2011; 65: 63-8.
7. Huljev D. Uloga terapije negativnim tlakom u liječenju potkoljeničnog vrijeda. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 91-96.
8. Kecelj Leskovec N. Compression therapy and chronic venous insufficiency. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 33-6.
9. Soldo Belić A. Potkoljenični vrijed – zdravstveni, ekonomski i socijalni problem. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 5-8.
10. Briggs M, Closs SJ. The prevalence of leg ulceration: a review of the literature. *EWMA J* 2003; 3: 14-20.
11. Morison MJ, Moffatt C. Leg ulcers. U: Morison MJ, Ovington LG, Wilkie K (eds). *Chronic Wound Care: A Problem Based Learning Approach*. Edinburgh: Mosby, 2004, 164-76.
12. Anderson I. Developing a framework to assess competence in leg ulcer care. *Prof Nurse* 2003; 18: 518-22.
13. Huljev D. Rane koje teško cijele – holistički pristup. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 139-44.
14. Moffatt CJ, Franks PL, Oldroyd M i sur. Randomized trial of an occlusive dressing in the treatment of chronic non-healing leg ulcers. *Phlebology* 1992; 7: 105-7.
15. van Rijswijk L and the Multi-Center Leg Ulcer Study Group. Full-thickness leg ulcers: patient demographics and predictors of healing. *J Fam Pract* 1993; 36: 625-32.
16. Falanga V. Wound bed preparation: science applied to practice. U: European Wound Management Association (EWMA). Position Document. Wound Bed Preparation in Practice. London: MEP Ltd, 2004; available from URL: <http://www.ewma.org/>.
17. Dowsett C. *The Wound Bed Preparation Cycle* (presented at pre-conference symposia). Harrogate, UK: Wounds UK, 2004.
18. Morison M, Moffatt C. Leg ulcers. U: Morison M, Moffatt C, Bridel-Nixon J, Bale S (eds). *A Colour Guide to the Nursing Management of Chronic Wounds*. Second edition. London: Mosby, 1999.
19. Budi S, Žic R, Rudman R, Milanović K, Martić S, Stanec Z. Potkoljenični vrijed – uzroci, liječenje i rekonstrukcija. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 47-54.
20. Antonić D, Huljev D. WoundManager – program za automatsku analizu tkiva rane. *Acta Med Croatica* 2011; 65: 47-51.
21. Huljev D. Tipizacija vrste tkiva u kroničnim ranama na temelju digitalne fotografije rane. Doktorska disertacija. Zagreb: Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2011.
22. Öien RF, Håkansson A, Ovhed I, Hansen BU. Wound management for 287 patients with chronic leg ulcers demands 12 full-time nurses. Leg ulcer epidemiology and care in a well-defined population in southern Sweden. *Scand J Prim Health Care* 2000; 18: 220-5.
23. Ragnarson Tennvall G, Hjelmgren J. Annual costs of treatment for venous leg ulcers in Sweden and the United Kingdom. *Wound Repair Regen* 2005; 13: 13-8.
24. Nelzén O. Leg ulcers: economic aspects. *Phlebology* 2000; 15: 110-14.
25. Morrell CJ, Walters SJ, Dixon S i sur. Cost effectiveness of community leg ulcer clinics: randomised controlled trial. *BMJ* 1998; 316: 1487-91.
26. Ellison DA, Hayes L, Lane C, Tracey A, McCollum CN. Evaluating the cost and efficacy of leg ulcer care provided in two large UK health authorities. *J Wound Care* 2002; 11: 47-51.
27. Bosanquet N. Costs of venous ulcers: from maintenance therapy to investment programmes. *Phlebology* 1992; 1: 44-6.
28. Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A, Hallbook T. Chronic leg ulcers: an underestimated problem in primary health care among elderly patients. *J Epidemiol Community Health* 1991; 45: 184-7.
29. Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. The accuracy of venous leg ulcer prognostic models in a wound care system. *Wound Repair Regen* 2004; 12: 163-8.
30. Kjaer ML, Sorensen LT, Karlsmark T, Mainz J, Gottrup F. Evaluation of the quality of venous leg ulcer care given in a multidisciplinary specialist centre. *J Wound Care* 2005; 14: 145-50.

S U M M A R Y

CONTEMPORARY MANAGEMENT OF LEG ULCER

D. HULJEV

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

Chronic wounds are becoming an increasing health, economic and social problem worldwide, including Croatia. Most common chronic wounds are the results of venous insufficiency of lower legs, and their incidence is about 75% of all chronic wounds. Costs of treating patients with leg ulcer are not trivial. According to available data from different countries, they range from 1% to 3% of total fund allocated for health care. Expensive, time-consuming, difficult, and often uncertain treatment is still great health, social and economic problem. The paper describes current approach to the treatment of venous leg ulcers, with emphasis on the cost-benefit of this approach. Before hospitalization, the patient was treated without compression therapy, just with local application of various types of coatings for 4 years. There are no precise data on the types of dressings that were used, and no data on the microbiological status of the wound during this period. After admission to the hospital, the first step was approach to preparation and conditioning the bed of leg ulcer. After achieving satisfactory local status, the ulcer was covered by free skin graft. Upon discharge from the hospital, minor residual skin defects were treated with alginate dressings and fully healed within 3 weeks. Total cost of 3-month treatment (one-month preoperative period, hospitalization and time elapsed from discharge from the hospital to complete recovery) was 17,085.95 HRK. An approximate cost estimate of 4-year unsuccessful treatment is more than 100,000.00 HRK. Contemporary and active approach that is consistent with current state-of-the-art can achieve significant cost saving in the treatment of patients with chronic leg ulcer.

Key words: chronic wound, venous leg ulcer, cost benefit, recent treatment approach

INVAZIVNA TRIHOSPORONOZA UZROKOVANA GLJIVOM *TRICHOSPORON ASAHII* U POLITRAUMATIZIRANOG NEUROKIRURŠKOG BOLESNIKA

MAJA TOMIĆ PARADŽIK, JOSIP MIHIĆ¹, JASMINKA KOPIĆ² i EMILIJA MLINARIĆ MISSONI³

*Služba za mikrobiologiju, Zavod za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije,
¹Odsjek za neurokirurške bolesti, Služba za kirurške bolesti, ²Služba za anesteziju,
reanimaciju i intenzivno liječenje, Opća bolnica "Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod i
³Odjel za mikologiju, Služba za mikrobiologiju, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvatska*

Trichosporon asahii (*T. asahii*), nekadašnjeg naziva *Trichosporon beigelli*, rijedak je uzročnik infekcija u ljudi, s vrlo šarolikim kliničkim manifestacijama koje variraju od površinskih infekcija kože pa sve do teških sistemskih bolesti. *T. asahii*, oportunistička patogena gljiva, izuzetno je opasna za granulocitopenične, imunokompromitirane i imunodeficientne bolesnike kojima može ugroziti život. Smatra se uzročnikom ljetnog, hipersenzitivnog pneumonitisa u Japanu i izaziva sistemske infekcije transplantiranih bolesnika, bolesnika na kortikosteroidnoj terapiji, bolesnika sa solidnim tumorima i bolesnika s opeklinama. Međutim, u literaturi su opisani i rijetki slučajevi infekcije tim patogenom u imunokompetentnih, kirurških bolesnika i bolesnika koji dugo leže JIL-u. Prikazujemo bolesnika od invazivne trihosporonoze uzrokovane *T. asahii*, s ishodištem infekcije u mokraćnom sustavu kateteriziranog, dugo ležećeg, neurokirurškog bolesnika. Gljiva slična kvascima izolirana je iz urina i krvi bolesnika tijekom ponovljene hospitalizacije na neurokirurškom odjelu, na koji je primljen zbog pogoršanja općeg stanja za vrijeme boravka na rehabilitaciji u specijaliziranoj ustanovi. U Referalnom centru za sustavne mikoze, HZZJZ, Zagreb, soj iz urina i hemokulture identificiran je kao *T. asahii*, dobro osjetljiv na flukonazol, vorikonazol i 5-fluorocitozin, smanjene osjetljivosti na itraconazol i rezistentan na amfotericin B. Uz terapiju flukonazolom (400 mg/dan), provedena je i mjera zamjene urinarnog katetera urinarijem, te je bolesnik odlično odreoagirao na navedene postupke. Iako se sistemska trihosporonoza uglavnom povezuje s imunokompromitirajućim stanjima kod ljudi (hematološke maligne bolesti, granulocitopenija, AIDS), ovaj slučaj ukazuje na mogućnost nastanka infekcije kod dugo ležećih bolesnika, kompromitirane lokalne imunosti zbog prisutnosti stranih tijela i dugotrajne antimikrobne terapije. Prikazani bolesnik je prvi dokumentirani slučaj trihosporonoze u ne klasično imunokompromitiranog bolesnika na području Hrvatske.

Ključne riječi: invazivna trihosporonoza, politrauma, *Trichosporon asahii*

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. Maja Tomić Paradžik, dr. med.
Služba za mikrobiologiju
ZZJZ Brodsko-posavske županije
Vladimira Nazora 2A
35000 Slavonski Brod, Hrvatska
E-pošta: maja-tomic.paradzik@sb.t-com.hr

UVOD

Trichosporon asahii, kvasnica iz razreda *Basidiomycetes*, jedan je od životno ugrožavajućih oportunističkih patogena, pogotovo za granulocitopenične i imunokompromitirane bolesnike, te bolesnike s AIDS-om (1-5). Povezuje se i sa slučajevima ljetnog, hipersenzitivnog pneumonitisa u Japanu (2), a znatno se rjeđe javlja kao uzročnik sistemskih infekcija u transplantiranih bolesnika, bolesnika na imunosupresiji, te u bo-

lesnika s opeklinama (6). Međutim, opisani su slučajevi infekcija u negranulocitopeničnih i neimunokompromitiranih, kirurških bolesnika kao i u bolesnika koji dugo leže u JIL-u (6-9).

Pojavnost tog patogena kao uzročnika fungemije u neutropeničnih bolesnika je češća na području Dalekog istoka, pogotovo u Japanu gdje se smatra uzročnikom ljetnog hipersenzitivnog pneumonitisa, stanja koje je i prijavljeno samo na tom području (6).

Rod *Trichosporon* član je porodice *Trichosporonaceae*. Sve vrste roda široko su rasprostranjene u prirodi i izolirane iz tla, vode, biljaka, iz uzoraka sisavaca i ptica. Mogu biti dio normalne flore usta, kože i noktiju, ali i uzročnici površinskih i dubokih infekcija u ljudi (8,10).

Sve patogene vrste roda *Trichosporon* nekada su bile smatrane jednom jedinom vrstom – *T. beigelii*, no zahvaljujući morfološkim, biokemijskim i molekularnim različitostima na razini DNA i 26S segmenta ribosomalne RNA, *T. beigelii* razdvojen je na pojedinačne vrste, od kojih barem 9 imaju potencijal izazivanja infekcije u ljudi: *T. asahii* (najčešći uzročnik diseminiranih infekcija čovjeka, rijetko uzročnik bijele piedre kod ljudi i životinja, vjerojatni uzročnik ljetnog hipersenzitivnog pneumonitisa u Japanu), *T. inkin* (uzročnik bijele piedre genitalne regije, rijetko uzročnik sistemskih infekcija poput endokarditisa i peritonitisa), *T. asteroides* (površinske lezije kože), *T. cutaneum* (lezije kože, pazušna bijela piedra), *T. mucoides* (rijetke sistemske infekcije s predilekcijom prema CNS-u, ljetni hipersenzitivni pneumonitis u Japanu, onihomikoze), *T. ovoides* (bijela piedra vlišta), *T. loubieri* (rijetke sistemske infekcije, izoliran iz sputuma bolesnika sa cističnom fibrozom), *T. japonicum* (pneumonitis, bijela piedra) i *T. pullulans* (kožne lezije, bijela piedra) (2, 3, 8, 10).

Unatoč širokoj rasprostranjenosti u prirodi, infekcije izazvane gljivom *Trichosporon asahii* su vrlo rijetke i uglavnom se javljaju u osoba s poremećajem imunološkog sustava i poremećajem lokalnih obrambenih mehanizama (4-6,8). U većini opisanih slučajeva invazivne trihosporonoze (63%), u podlozi su bile maligne bolesti krvi kao glavni predisponirajući činitelj (6).

Sistemske infekcije tim patogenom najčešće su, stoga, u osoba s akutnom leukemijom, granulocitopeničnih, u ljudi na kortikosteroidnoj terapiji, bolesnika na kemoterapiji, neutropeničnih, bolesnika sa solidnim tumorima, hemokromatozom, uremičnih bolesnika i oboljelih od AIDS-a (4-6, 10). Glavni rizični činitelji za nastanak infekcije gljivom *T. asahii* su prisutnost stranih tijela poput raznih i.v. katetera, urinarnih katetera i umjetnih valvula (7, 8). Unatoč uobičajenoj terapiji amfotericinom B (AMB), sistemske infekcije malignih bolesnika vrlo često završavaju fatalno, jer taj antifungik u testiranjima *in vitro* ima ograničenu učinkovitost protiv vrsta iz roda *Trichosporon* (6, 8, 9, 11).

Antifungici iz skupine azola u pokusima *in vitro* pokazuju dobru aktivnost protiv članova ovoga roda i njihova je primjena povezana sa zadovoljavajućim rezultatima u životinjskim modelima, međutim u aktivnosti *in vivo* imaju dvojen rezultat (9, 11). Rezultati dobiveni u testiranjima *in vitro* kao i rezultati na životinjskim modelima ukazuju na potrebu kombinirane terapije za sistemsku trihosporonozu, te se kod teške sistemske

trihosporonoze preporučuje kombinacija amfotericina B s flukonazolom ili kaspofunginom (6, 11).

PRIKAZ BOLESNIKA

Mladić u dobi od 22 godine, bez značajnih bolesti u heteroanamnezi, zaprimljen je na JIL u besvjesnom stanju, GCS-3, nakon teške politraume i neurotraume s ranom frontoparijetalnog područja kroz koju prolabi- ra mozgovina. Nakon intubacije i uspostavljanja mehaničke ventilacije verificirana je teška koštana trauma glave uz posljedični maligni edem mozga. Subarahnoidni prostori ispunjeni su hemoragijskim sadržajem uz mjehuriće plina, a prisutni su i subduralni hematomi obostrano frontalno te se nakon stabilizacije i radiološke obrade bolesnik neurokirurški zbrinjava. Provedena je osteoklastična kraniotomija frontalne regije, revizija rane i plastika frontalne i prednje bazalne dure mater. Osim ozljede glave, prisutna je fraktura lijeve natkolj- nice koja se rješava osteosintezom te kontuzija prsišta, bez frakture rebara.

Tijekom boravka u Odjelu neurokirurgije, u dva je navrata reoperiran radi ugradnje Pudenzovog katetera zbog razvoja hipertenzivnog hidrocefalusa i evakuacije ciste frontalnog režnja. Tijek liječenja bio je kompliciran brojnim infekcijama, te je liječen čitavim nizom široko spektralnih antibiotika (cefalosporini, karbapenemi, vankomicin).

Za vrijeme boravka na JIL-u kontinuirano je provedena fizikalna terapija.

Nakon perkutane traheotomije i odvajanja od respiratora bolesnik je pri svijesti, bez verbalnog kontakta, uz mlohavu plegiju desne ruke i spastičnu plegiju lijeve ruke, fleksijsku kontrakturu obje noge, potpuno nepokretan i bez spontane motorike te se nakon 3,5 mjeseci boravka u JIL-u premješta u specijalnu bolnicu za medicinsku rehabilitaciju.

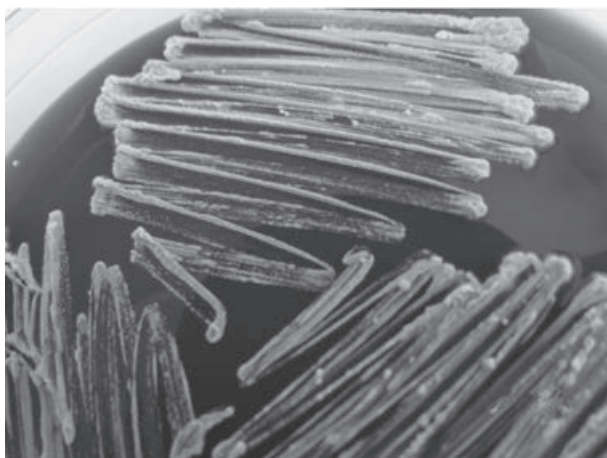
Na kontrolnoj CT snimci učinjenoj tijekom boravka na rehabilitaciji desno frontalno uočava se inkapsulat koji se imbibira kontrastom s vidljivim nivoom i pneumocefalusom koji odgovara apscesu uz edem i subfalcinu hernijaciju te se bolesnik premješta na odjel neurokirurgije u Slavonskom Brodu. Na odjelu je liječen zbog apscesa mozga, shunt meningitisa i hipertenzivnog hidrocefalusa, a radi problema s veličinom urinarija i dalje ima postavljen urinarni kateter. Za vrijeme tog boravka, dolazi do pojave visokog febriliteta, porasta CRP (130), L (18, 6), te se uzmu uzorci za mikrobiološku obradu (urin, hemokultura, likvor), a zbog razvoja shunt meningitisa uklanja se unutarnja drenaža i postavlja vanjska. U uzorku likvora iz drenažnog si-

stema porasli su *Proteus mirabilis* i *Streptococcus viridans* te se počinje provoditi antimikrobna terapija prema antibiogramu.

Tijekom antimikrobnog liječenja dolazi do pojave novog febriliteta i ponovnog porasta upalnih parametara, te se iz uzoraka urina i krvi za hemokulturu izolira gljiva slična kvascima za koju se naknadno utvrdi da se radi o *Trichosporon asahii*. Mikroskopski nalaz iz hemokulture javlja se odmah na Odjel neurokirurgije, te se u terapiju uvede flukonazol u dozi od 400 mg/dan, uz sugestiju obavezne zamjene ili vađenja urinarnog katetera kao važnog higijensko-terapijskog postupka. Uvođenjem antimikotika u terapiju, odstranjivanjem katetera i postavljanjem urinarija, dolazi do pada tjelesne temperature, pada vrijednosti L, sniženja vrijednosti CRP i klinički boljeg stanja bolesnika. Nakon završetka kirurškog liječenja bolesnik se ponovo upućuje u specijalnu ustanovu za medicinsku rehabilitaciju.

Mikrobiološka dijagnostika

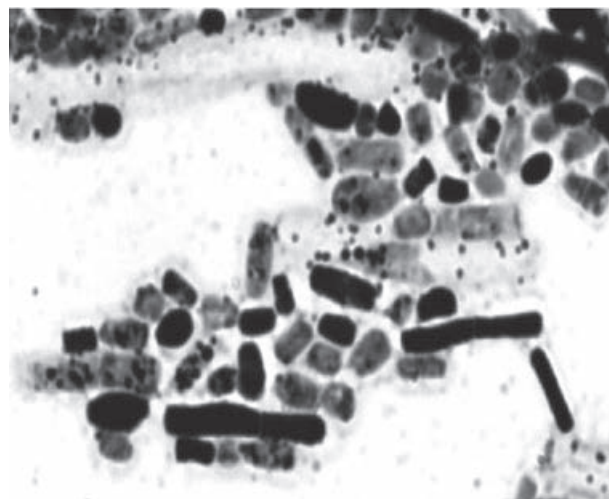
Iz uzorka urina nasadenog standardnim postupkom, kalibriranom (10 µl) ezom na krvni agar, nakon 24-satne inkubacije porasla je kvascima slična gljiva. Uzorak krvi za hemokulturu, već je nakon inkubacije od 48 sati u aparatu za kultivaciju i automatsko očitavanje (Bactec, Becton-Dickinson, UK), registriran kao pozitivan i upućen na daljnju obradu. U direktnom mikroskopskom preparatu iz hemokulture (Bactec, Becton-Dickinson, UK) vide se septirane hife, artrokonidije i pupajuće gljivične stanice. Nakon 24 sata inkubacije na hranjivim krvnim podlogama i na Saboraudovom dektroza agaru porasle su bijele i kremasto žute kolonije, praškastog izgleda u centru s izdignutim, dubo-



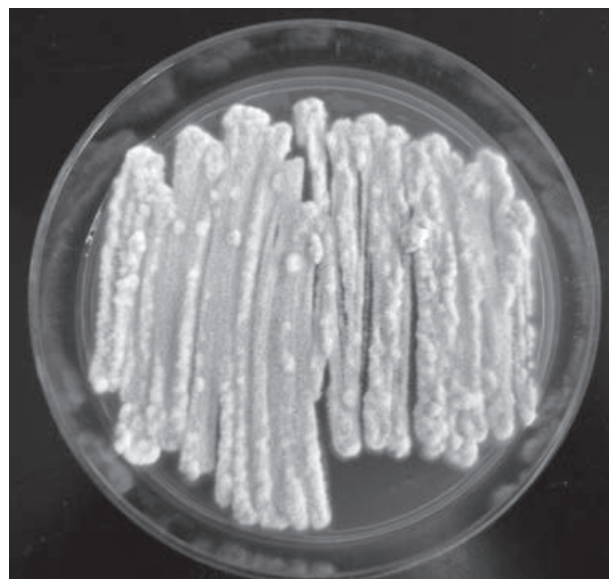
Sl. 1. *Trichosporon asahii* na krvnom agaru (*Tryptic Soy Blood Agar Base sa 5% ovčje krvi*, Biolife, Italija) (slikano na Službi za mikrobiologiju, ZZJZ Brodsko-posavske županije, kamera Canon PowerShot, SX 40HS)

kim fisurama ispruganim rubovima (sl. 1). Mikroskopski preparat poraslog soja pokazuje prisutnost pravih hifa koje stvaraju člankovite, pravokutne artrokonidije sa zaobljenim krajevima veličine 3-4 x 4-7 mm (sl. 2). Pojedinačne kolonije presađene su na CHROMagar Candida (Biolife, Italija) i inkubirane na 35°C/24 sata (sl. 3).

Budući da se radilo o invazivnom ne albicans izolatu, soj je poslan u Referalni centar za sustavne mikoze, HZZJZ Zagreb, gdje je na temelju biokemijskih karak-



Sl. 2. Mikroskopski izgled *Trichosporon asahii* (slikano na Odjelu za patologiju, OB "Dr. Josip Benčević", mikroskop i kamera Olympus, BX 41)



Sl. 3. Kultura *Trichosporon asahii* na selektivnoj podlozi za kvasce i plijesni (*Saboraud Dextrose agar*, Biolife, Italy) (slikano u Službi za mikrobiologiju, ZZJZ Brodsko-posavske županije, kamera Canon PowerShot, SX 40HS)

teristika utvrđeno da se radi o *T. asahii*. U identifikaciji izolata korištene su klasične biokemijske metode poput rasta na cikloheksimid agaru i asimilacije glukoze, saharoze, maltoze, laktoze, galaktoze i L-arabinoze, ali i gotovi identifikacijski sistem poput ID 32 C (BioMerieux, Francuska). Osjetljivost na antimikotike utvrđena je sa ATB FUNGUS 3 (BioMerieux, Francuska), rezultati su interpretirani na temelju CLSI preporuka, a izolat je iskazao dobru osjetljivost na 5 fluorocitozin (MIK 4,0), flukonazol (MIK 1,0) i vorikonazol (MIK 0,060), smanjenu osjetljivost na itraconazol (MIK 0,250) i rezistenciju na amfotericin B (MIK 4,0).

RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Invazivne infekcije izazvane rijetko patogenim i oportunističkim gljivama danas postaju značajan medicinski terapijski problem u imunokompromitiranih i imunosuprimiranih bolesnika. Prvi opisani slučajevi invazivne trihosporonoze datiraju iz 70-tih godine 20. stoljeća u bolesnika s leukemijom i do današnjih dana javljaju se vrlo sporadično (2,8,10). Prema jednoj od retrospektivnih studija, invazivna trihosporonoza javlja se u svega 0,9% osoba s akutnom leukemijom i to češće kod muškog spola (8). Devedesetih godina prošloga stoljeća opisana su dva slučaja invazivne trihosporonoze u Indiji, međutim i tu se radilo o imunokompromitiranim bolesnicima (12, 13).

Kao jedan od rizičnih čimbenika u nastanku invazivne trihosporonoze u imunokompetentnih osoba danas se smatra neregulirani ili o inzulinu neovisni dijabetes melitus što potvrđuju opisani slučajevi u Indiji i Izraelu (1, 6, 12). U imunokompetentnih osoba kombinacija više rizičnih čimbenika poput prisutnosti stranih tijela (katetera) i posljedično zaobilaženje lokalne sluzničke obrane, dugotrajna primjena široko spektralnih antibiotika i imunološke disfunkcije kod bubrežnog otkazivanja, olakšavaju nastanak sistemske infekcije ovim patogenom, a kolonizacija katetera i sluznice može dovesti do diseminacije i stvaranja žarišta na udaljenim organima (6, 7).

Naš bolesnik, u dobi 22 godine, prije politraume i neurotraume bio je zdrav i imunokompetentan, bez ikakvih značajnijih bolesti u anamnezi. Međutim, dugotrajna hospitalizacija, prisutnost stranih tijela, umjetna ventilacija, prethodne komplicirajuće bakterijske infekcije te posljedična, višekratna uporaba široko spektralnih antibiotika razlozi su nastanka infekcije izazvane tim oportunističkim patogenom. Dokazani put nastanka fungemije u ovom slučaju je urinarni kateter, tj. premošćivanje lokalne sluzničke obrane, otvoreni put u mokraćni sustav i prodor u cirkulaciju uz simptome sepsa.

Zahvaljujući zamjeni urinarnog katetera urinarijem i uvođenju flukonazola u terapiju došlo je do odličnog kliničkog odgovora i pada svih pokazatelja infekcije. Terapija flukonazolom od 400 mg/dan trajala je 15 dana od zadnje pozitivne hemokulture, a zatim je prema preporuci infektologa, bolesnik još deset dana primao profilaktičku dozu od 200 mg/dan. Preporučene dnevne doze flukonazola kod hemodinamski stabilnih bolesnika bez prethodne infekcije azol-rezistentnim sojem iznose 400-800 mg/dan, a dužina trajanja terapije još uvijek nije u potpunosti usaglašena (15). U pokusima *in vivo* na životinjskim modelima azoli su se pokazali puno uspješniji u terapiji trihosporonoza od amfotericina B, međutim, u dokumentiranim slučajevima infekcije u imunokompetentnih bolesnika, kombinacija flukonazola i amfotericina B davala je bolji klinički odgovor (6, 8, 10, 14).

U ovom smo se slučaju odlučili za terapiju flukonazolom i to zbog postojećih saznanja o lokalnoj osjetljivosti gljivičnih izolata u JIL-u i bolnici, gdje na godišnjoj razini imamo <1% na flukonazol rezistentnih izolata gljiva iz hemokultura (lokalni, neobjavljeni podaci u pripremi).

LITERATURA

1. Rastogi VL, Nirwan PS. Invasive trichosporonosis due to *Trichosporon asahii* in a non-immunocompromised host: A rare case report. *Indian J Med Microbiol* 2007; 25: 59-61.
2. Gueho E, Improvisi L, de Hoog GS, Dupont B. *Trichosporon* on humans: a practical account. *Mycoses* 1994; 37: 3-10.
3. Gueho E, Smith M h, de Hoog GS, Billon-Grand G, Christen R, Batenburg-van der Vegte WH. Contributions to a revision of the genus *Trichosporon*. *Antonie van Leeuwenhoek* 1992; 61: 289-316.
4. Girmenia C, Pagano L, Martino B i sur. Invasive Infections Caused by *Trichosporon* Species and *Geotrichum capitatum* in Patients with Hematological Malignancies: a Retrospective Multicenter Study from Italy and Review of the Literature. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1818-28.
5. Gross JW, Kan VL. *Trichosporon asahii* infection in an advanced AIDS patient and literature review. *AIDS* 2008; 22: 793-5.
6. Wolf DG, Falk R, Hacham M i sur. Multidrug-Resistant *Trichosporon asahii* Infection of Nongranulocytopenic Patients in Three Intensive Care Units. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4420-5.
7. Sood S, Pathak D, Sharma R, Risi S. Case Report-Urinary tract infection by *Trichosporon asahii*. *Indian J Med Microbiol* 2006; 24: 294-6.
8. Warkentien TE, Maves RC, Hale BR. *Trichosporon* Infections. *Medscape* 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/230705-overview>
9. Wolf DG, Fark R, Hachman M i sur. Multi-drug resistant *Trichosporon asahii* infection of nongranulocytopenic patients in intensive care unit. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4420-5.

10. Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, ur. Guide to Clinically Significant Fungi. 1st ed, Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
11. Huomin L, Qiaoyun L, Zhe W, Jianzhong Z. In vitro combined activity of amfotericin B, caspofungin and voriconazole against clinical isolates of *Trichosporon asahii*. Int J Antimicrob Agents 2010; 35: 550-2.
12. Kumar S, Bandyopadhyay M, Mondal S, Pal N.A rare case of Nosocomial Urinary Tract Infection due to *Trichosporon asahii*. J Glob Infect Dis 2011; 3: 309-10.
13. Chakarbarti A, Marhara RK, Mondal R i sur. Generalised lymphadenopathy caused by *Trichosporon asahii* in a patient with Job's syndrome. Med Mycol 2002; 40: 83-6.
14. Takamura S, Oono T, Kanazaki H, Arata J. Disseminated Trichosporonosis with *Trichosporon asahii*. Eur J Dermatol 1999; 9: 577-9.
15. Richardson DM. Fungal Infection and Critical Care Medicine. Brandi(x), London: Gilead Sciences Ltd, 2008.

S U M M A R Y

INVASIVE TRICHOSPORONOSIS CAUSED BY *TRICHOSPORON ASAHII* IN A POLYTRAUMATIZED NEUROSURGICAL PATIENT: CASE REPORT

M. TOMIĆ PARADŽIK, J. MIHIĆ¹, J. KOPIĆ² and E. MLINARIĆ MISSONI³

Department of Microbiology, Institute of Public Health, Brod-Posavina County,

¹Section of Neurosurgery, Department of Surgery, Dr. Josip Benčević General Hospital,

²Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Dr. Josip Benčević General Hospital, Slavonski Brod, and ³Department of Mycology, Croatian Institute of Public Health, Zagreb, Croatia

Trichosporon asahii (formerly *T. beigeli*) is a rare cause of human infections with very varied clinical manifestations ranging from superficial infections to severe and systemic diseases. *T. asahii* is a life-threatening opportunistic pathogen especially for granulocytopenic, immunocompromised and immunodeficient patients. It is the possible cause of summer-type hypersensitivity pneumonitis in Japan and systemic infections in transplant patients, patients on corticosteroid therapy, patients with solid tumors and burn patients. Cases of infection in non-immunocompromised surgical patients and patients with long-term stay in ICU are described in the literature. We report on *T. asahii* fungemia in a polytraumatized neurosurgical patient with long-term stay in the hospital. Urinary tract was the source of fungemia, with the same pathogen isolated from urine and blood at the same time. In the Referral Center for Systemic Mycoses, Croatian Institute of Public Health, Zagreb, the strain from the urine and blood culture was identified as *T. asahii*, with good susceptibility to fluconazole, voriconazole and 5 fluorocytosine, reduced susceptibility to itraconazole and resistance to amphotericin B. The patient responded to fluconazole therapy very well. Since systemic trichosporonoses are generally associated with immunocompromised patients (hematologic, granulocytopenic and AIDS patients), this case confirms the possibility of infection with this pathogen in patients with long-term hospital stay and reduced local immunity, but without classic immunodeficiency.

Key words: invasive trichosporonosis, polytrauma, *Trichosporon asahii*

IZOLIRANI RELAPS DIFUZNOG B-LIMFOMA VELIKIH STANICA U CNS U ERI IMUNOKEMOTERAPIJE

DUBRAVKA ŽUPANIĆ KRMEK, NIVES LJUBIĆ¹ i LUKA VRBANIĆ

*Odjel za hematologiju i koagulaciju, Klinika za unutarnje bolesti i
¹Zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb, Hrvatska*

Difuzni B- limfom velikih stanica (DLBCL) je najčešći histološki tip nonHodgkinovog limfoma. Standardna kemoterapija se provodi primjenom protokola CHOP (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon). Dodavanje rituksimaba standardnoj kemoterapiji značajno je povećalo uspjeh liječenja i ukupno preživljavanje tih bolesnika. Incidencija izoliranog relapsa limfoma u centralni živčani sustav (CNS) javlja se u 1,2-10,4% bolesnika, a ishod je gotovo uvijek fatalan. U radu je prikazan klinički tijek u bolesnice s proširenim B-velikostaničnim limfomom koja je liječena imunokemoterapijom i ubrzo nakon postizanja potpune remisije razvila izolirani relaps limfoma u CNS-u. Stav o profilaksi relapsa limfoma u CNS-u u bolesnika s DLBCL nije usuglašen, te ostaje otvoreno pitanje kod kojih bolesnika i kako provesti profilaksu takvih limfoma. Rizik od relapsa limfoma u CNS-u je u mlađih bolesnika vrlo malen s malim rizikom smrtnog ishoda koji se klasificira kao stupanj 0 i 1 prema Međunarodnom prognostičkom indeksu (MPI), dok je rizik povećan u bolesnika sa stupnjem rizika 2 do 5 prema istoj klasifikaciji. Rizik od relapsa limfoma u CNS-u je povećan, ako su bolešću zahvaćani organi kao glava, vrat, koštana srž ili testis. Prema rezultatima pojedinih studija čini se da davanje rituksimaba standardnoj kemoterapiji ne smanjuje rizik od pojave relapsa limfoma u CNS-u. Isto tako ni intratekalna CNS profilaksa metotreksatom ili profilaksa zračenjem glave ne smanjuju rizik od pojave relapsa limfoma u CNS-u. Pojedine studije upućuju da visoke doze metotreksata primijenjene intravenski možda snizuju rizik od relapsa u CNS u visoko rizičnih bolesnika, ali je to potrebno potvrditi budućim istraživanjima.

Ključne riječi: difuzni B- limfom velikih stanica, CNS relaps, profilaksa

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Dubravka Županić Krmek, dr. med.
Odjel za hematologiju i koagulaciju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica Sveti Duh
Sveti Duh 64
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 091 3712 028

Difuzni B- limfom velikih stanica (DLBCL) je najčešći histološki tip nonHodgkinovog limfoma (30% do 40% od svih B limfoma) (1). Agresivnog je kliničkog toka i preživljenje bez terapije je kratko. Ovaj oblik limfoma se dijagnosticira na temelju histološke analize limfnog čvora ili rjeđe drugog organa zahvaćenog bolešću. Bolest se dijagnosticira morfološkim analizama i imunofenotipizacijom stanica limfnog čvora. Prema genskoj ekspresiji razlikuju se tri podskupine limfoma velikih stanica B-staničnog podrijetla što za sada nema kliničko značenje. Prema Međunarodnom prognostičkom indeksu (MPI) utvrđuje se rizik za smrtni ishod prema proširenosti bolesti i prisutnim lošim prognostičkim čimbenicima. Prema zbroju bodova u navedenoj prognostičkoj ljestvici bolesnici se svrstavaju u jednu od

četiri prognostičke skupine (2, 3). Standardni kemoterapijski protokol liječenja je CHOP (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon). Dodavanje imunoterapije - rituksimaba (kimerično anti CD 20 monoklonalno antitijelo) standardnoj kemoterapiji značajno je povećalo broj kompletnih remisija od 71% na 81% i ukupno preživljenje od 18% na 43% (4, 5).

Incidencija izoliranog relapsa limfoma u centralni živčani sustav (CNS) kreće se od 1,2% do 10,4%, a ishod je često fatalan. Srednje preživljenje od postavljanja dijagnoze relapsa limfoma u CNS je prema studiji Villa i sur. 5,6 mjeseci (raspon od 1,2 mjeseci do 4,6 godina), a prema Tai i sur. 3,2 mjeseca (4, 5). Čini se da dodatak rituksimaba konvencionalnoj kemoterapiji nije pro-

mijenio incidenciju pojave relapsa DLBCL limfoma u CNS (R-CHOP 6% vs CHOP 5,1%) (4-10).

Podaci objavljenih studija upućuju da je potrebno pažljivo procijeniti primjenu CNS profilakse u svakog pojedinog bolesnika s DLBCL, posebno prema MPI indeksu, ali i drugim dijagnostičkim i kliničkim pokazateljima (11-13).

Prikaz kliničkog tijeka bolesti bolesnice s DLBCL liječene imunokemoterapijom u koje se kratko nakon potpune remisije pojavio izolirani relaps limfoma u CNS analizira stavove i pitanja o CNS profilaksi u današnjim objavljenim studijama.

PRIKAZ BOLESNIKA

U 7. mjesecu 2010. godine bolesnica u dobi od 67 godina, po zanimanju inženjer radiologije, dolazi na pregled zbog gubitka na težini od 8 kilograma u dva mjeseca, povremenih bolova u trbuhu i mučnine. Prije 10 godina na sistematskom pregledu joj je dijagnosticirana kromosomska promjena u limfocitima. Zbog povremenih ekstrasistolija uzimala je pola tablete profafenona od 150 mg. U fizikalnom statusu nije bilo odstupanja od normale.

Inicijalno je učinjena gastroduodenoskopija na kojoj je nađena zadebljala i neravna sluznica angularnog i središnjeg dijela želuca. Klinički je postavljena sumnja na limfom. Nalazom MSCT (engl. *MultiSlice Computed Tomography*) i MR (engl. *Magnetic Resonance Imaging*, magnetska rezonancija) abdomena nađena je zadebljala stijenka velike krivine želuca, ali bez značajnije kontrastne opacifikacije. Uočena su i dva limfna čvora u visini gušterače opisana kao reaktivna. U laboratorijskim nalazima bila je tek naznačena normocitna anemija s Hb 111 g/L, te tumorski biljeg CA-125 povišen 10-tak puta od normale, dok je tumorski biljeg CEA bio na gornjoj granici normale. Histološka analiza sluznice želuca uzete pri gastroskopiji ukazivala je na kronični aktivni gastritis uzrokovan *H. pylori* (HP). Nakon eradikacije HP i provedene terapije inhibitorima protonske pumpe (IPP) nalaz kontrolne gastroskopije bio je klinički bolji, a ponovljena patohistološka analiza sluznice želuca ukazivala je na reaktivni proces. Bolesnica je tijekom iduća dva mjeseca bila povremeno febrilna po tipu septičnih temperatura uz daljnji gubitak na tjelesnoj težini i opće slabljenje te je upućena na ponovnu bolničku obradu. Klinički i mikrobiološki nije dokazana infekcija, ali je postala afebrilna na empirijski primijenjen antibiotik. Tijekom bolničke obrade učinjeni su mijelogram, kolonoskopija, MSCT abdomena i MR dojki. Stupanj anemije se i dalje povećavao dok je nalaz mijelograma bio uredan. U na-

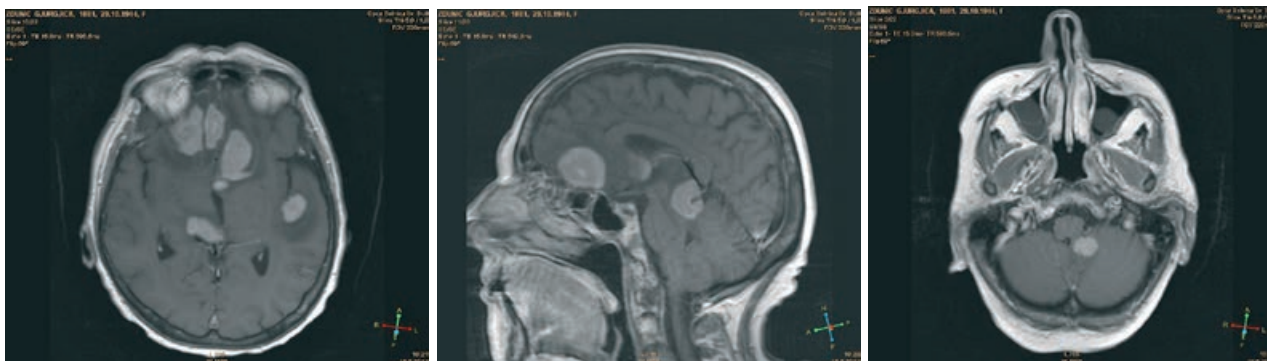
lazu morfoloških pretraga uočeni su povećani parailijakalni limfni čvorovi i MR promjene denziteta kosti opisane kao brojni sekundarizmi. Dijagnosticirana je proširena maligna bolest nepoznatog sijela i bolesnici je predložena eksplorativna laparotomija radi ekstirpacije limfnih čvorova trbuha za histološku analizu. Bolesnica nije pristala na zahvat te je na vlastiti zahtjev otpuštena kući uz simptomatsku i empirijsku terapiju (antibiotik, inhibitor protonske pumpe i analgetik) i preporuku da ambulantno učini PET/CT (engl. *Positron Emission Tomography/Computed Tomography*). Navedenom su pretragom otkrivena brojna patološka nakupljanja radiofarmaka u limfnim čvorovima vrata, medijastinuma, aksile, abdomena, zdjelice te patološka nakupljanja u tonzili, gušterači, nadbubrežnoj žlijezdi, maternici, jajniku i u svim kostima, ali bez nakupljanja u CNS-u. Nedugo nakon toga opće stanje bolesnice se jako pogoršalo uz pojavu ascitesa i ikterusa. Citološkom analizom ascitesa posumnjalo se je na Burkittov limfom. Nakon toga je došlo do porasta limfnog čvora na vratu i povećanja desne tonzile. Histološkom analizom limfnog čvora i tonzile postavljena je dijagnoza nonHodgkinovog B limfoma velikih stanica. Citogenetički je isključen Burkittov limfom. Zbog jako lošeg općeg stanja bolesnica je inicijalno primila monoterapiju rituksimabom, ali se nakon stabilizacije stanja provela potpuna terapija po shemi R-CHOP u osam doza. Rezultat terapije je bio kompletna klinička remisija bolesti. Opće stanje nakon završetka liječenja je prema ljestvici za klasifikaciju *performance* statusa ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) odgovaralo ECOG 1 (6).

Mjesec dana nakon završetka imunokemoterapije ili 9 mjeseci od postavljanja dijagnoze u bolesnice se javljaju dvoslike i poremećaj svijesti do kome. Magnetskom rezonancijom mozga otkrivene su brojne parenhimne lezije mozga (sl. 1 A, B i C).

Citološkom analizom i protočnom citometrijom nisu dokazane stanice limfoma. Dijagnoza limfoma CNS-a je postavljena morfološki MR-om.

U liječenju je primijenjena sistemska kemoterapija na bazi platine i citarabina po shemi DHAP (deksametazon, cisplatin, citarabin) - ukupno 2 ciklusa. Intratekalno je liječena citarabinom, metotreksatom i hidrokortizonom inicijalno, a dalje u tjednim intervalima tijekom šest tjedana intratekalnom monoterapijom metotreksatom.

Kontrolna MR mozga je pokazala značajnu regresiju parenhimnih lezija mozga (sl. 2. A, B i C). Nakon toga je provedena radioterapija glave. Na primijenjenu terapiju bolesnica je klinički dobro i u remisiji drugu godinu od početka liječenja relapsa limfoma u CNS.



Sl. 1 A, B i C. Neuroradiološki prikaz (MR) multiplih lezija relapsa limfoma u CNS



Sl. 2 A, B i C. MR nalaz nakon provedene sistemske i IT terapije.

RASPRAVA

Kod nonHodkinog limfoma centralni nervni sustav može biti zahvaćen primarno ili sekundarno. Najčešće je zahvaćen parenhim mozga. Zahvaćanje CNS-a je rijetko i najčešće se javlja u agresivnih NHL kao relaps bolesti (2% do 10%) i to unutar 6 do 8 mjeseci od postavljanja dijagnoze. Kod Burkittovog limfoma i limfoblastičnog limfoma/leukemije incidencija sekundarnog limfoma CNS-a može biti i do 40%. Teorijski svaki tip limfoma može zahvatiti živčani sustav. Međutim, kod indolentnih limfoma rizik od zahvaćanja CNS-a je malen. Osim tipa limfoma rizični čimbenici za zahvaćanje CNS-a su lokalizacija bolesti i stupanj proširenosti bolesti. Izolirani relaps limfoma u CNS-u u bolesnika s agresivnim limfomom koji su postigli kompletni odgovor na terapiju može se očekivati obično u bolesnika koji su imali visok stupanj proširenosti bolesti (Ann Arbor III/IV) uz zahvaćanje najmanje jednog ektranodalnog mjesta poput orbite, nazalnog prostora ili sinusa, dojke, testisa, kosti ili koštane srži uz visok MPI (2 do 11).

Kod Burkittovog i limfoblastičnog limfoma je terapijski pristup u profilaksi CNS limfoma definiran i usa-

glašen. Kod DLBCL stavovi o CNS profilaksi limfoma nisu usaglašeni i jasno određeni. Također, brojne studije upućuju da je intratekalna (IT) terapija u profilaksi limfoma CNS-a upitna. Terapija profilakse B limfoma velikih stanica u CNS-u (metotreksat 12 mg, IT) u nekim se centrima provodi rutinski u bolesnika s visokim rizikom i s višim stupnjem proširenosti bolesti (12,13).

Smjernice *British Columbia Cancer Agency* i *National Cancer Comprehensive Network* predviđaju rutinsku primjenu intratekalne profilakse relapsa limfoma u CNS-u kod bolesnika s višim stupnjem proširenosti bolesti, povišenim LDH i zahvaćanjem ektranodalnih organa kao što su koštana srž i testis. U drugih bolesnika s DLBCL je ta odluka prepuštena procjeni liječnika ovisno o kliničkim i dijagnostičkim pokazateljima u svakog pojedinog bolesnika (4, 5, 7, 11, 13).

Prema studiji Tai i sur. bolesnici koji su primali IT profilaksu razvili su CNS relaps u 11% u odnosu na 5% koji nisu primali profilaksu (4). Isto tako vrijeme do pojave relapsa se nije razlikovalo među bolesnicima koji su primali samo kemoterapiju u odnosu na one koji su primali kemoterapiju u kombinaciji s rituksi-

mabom (4,5). Prema studiji koju su proveli Shimazu i sur. u *British Columbia* studiji, vjerojatnost relapsa limfoma u CNS je manja u R-CHOP skupini što nisu potvrdili rezultati GELA studije i Yamamoto studije (4-9,13).

Nema randomiziranih studija koje bi potvrdile koji je pristup učinkovitiji. Zapravo je sve više dokaza koji ukazuju da IT profilaksa metotreksatom ili zračenjem ne pruža dovoljnu zaštitu od pojave relapsa limfoma u CNS-u (4-13). Čini se da kombinirana profilaksa s intratekalnom terapijom i zračenjem glave u kombinaciji s dva konsolidativna ciklusa visokim dozama metotreksata može reducirati pojavu CNS relapsa limfoma na 5% (14).

Ovi rezultati upućuju da su potrebne daljnje studije i istraživanja koja će analizirati opravdanost pojedinih terapijskih pristupa kako bi se usaglasio i standardizirao terapijski postupak profilakse CNS limfoma u bolesnika s DLBCL.

ZAKLJUČAK

U ovom je radu prikazan tok bolesti i liječenja bolesnice s proširenim difuznim B limfomom velikih stanica koji je između ostalog zahvaćao glavu i vrat i koštani sustav. Nakon postizanja kompletne remisije bolesti uz primjenu terapije rituksimabom i kemoterapijom po shemi CHOP bolesnica je ubrzo razvila izolirani, sekundarni limfom u CNS. Kako profilaktička terapija relapsa DLBCL limfoma u CNS nije obavezna, na primjeru naše bolesnice je postavljeno pitanje kod kojih bolesnika s DLBCL je potrebno i na koji način provesti profilaksu relapsa limfoma u CNS-u i u tom smislu smo analizirali rezultate dosadašnjih saznanja i istraživanja. Prema rezultatima većine studija terapiju profilakse relapsa DLBCL u CNS trebalo bi provesti kod bolesnika koji imaju zbroj rizičnih čimbenika prema MPI jednak ili viši od 2 uz zahvaćanje najmanje jednog ekstrapodalnog mjesta, a naročito ako su zahvaćeni koštana srž, (glava i/ili vrat) i testis. Prema dosadašnjim saznanjima čini se da terapija rituksimabom ne smanjuje rizik od pojave CNS relapsa kod viših stadija bolesti. Iako se profilaktička terapija relapsa limfoma u CNS većinom provodi intratekalnom primjenom metotreksata ili profilaktičkim zračenjem glave, rezultati više studija pokazuju da takav pristup ne smanjuje rizik od pojave relapsa limfoma u CNS-u. Pojavu relapsa limfoma kod DLBCL u CNS-u čini se da može sniziti intravenska primjena metotreksata.

LITERATURA

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 2008; 112: 4384-99.
2. The International Non-Hodgkins Lymphoma Prognostic Factor Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-94.
3. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M i sur. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109: 1857-61.
4. Tai WM, Chung J, Tang PL, i sur. Central nervous system (CNS) relapse in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): pre- and post-rituximab. *Ann Hematol* 2011; 90: 809-18.
5. Villa D, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD, Savage KJ. Diffuse large B-cell lymphoma with involvement of the kidney: outcome and risk of central nervous system relapse. *Haematologica* 2011; 96: 1002-7.
6. Oken M, Creech RH, Tormey DC i sur. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-55.
7. Schmitz N, Zeynalova S, Glass B i sur. CNS disease in younger patients with aggressive B-cell lymphoma: an analysis of patients treated on the Mabthera International Trial and trials of the German high-grade non-Hodgkin lymphoma study group. *Ann Oncol* 2012; 23: 1267-73.
8. Kumar A, Vanderplas A, LaCasce AS i sur. Lack of benefit of central nervous system prophylaxis for diffuse B-cell lymphoma in the rituximab era: findings from a large national database. *Cancer* 2012; 118: 2944-51.
9. Guirguis HR, Cheung MC, Mahrous M i sur. Impact of central nervous system (CNS) prophylaxis on the incidence and factor for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era: a single centre experience and review of the literature. *Br J Haematol* 2012; 159: 39-49.
10. Villa D, Connors JM, Shenker TN, Gascoyne RD, Sehn LH, Savage KJ. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: the impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann Oncol* 2010; 21: 1046-52.
11. Boehme V, Zeynalova S, Kloess M i sur. German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma-a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study. *Ann Oncol* 2007; 18: 149-157.
12. Arkenau HT, Chong G, Cunningham D i sur. The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma *Ann Oncol* 2007; 18: 541-5.
13. Yamamoto W, Tomita N, Watanabe R i sur. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2010; 85: 6-10.
14. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA i sur. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2010; 116: 4283-90.

S U M M A R Y

ISOLATED CENTRAL NERVOUS SYSTEM RELAPSE OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA IN THE ERA OF IMMUNOCHEMOTHERAPY

D. ŽUPANIĆ KRMEK, N. LJUBIĆ¹ and L. VRBANIĆ

*Department of Hematology and Coagulation, Clinical Department of Medicine and
¹Institute of Pathology and Cytology, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia*

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common histologic subtype of non-Hodgkin's lymphoma. Standard chemotherapy is CHOP regimen (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone). Addition of rituximab to standard chemotherapy regimen significantly increased the success of treatment and overall survival in DLBCL patients. The incidence of isolated relapse of lymphoma in the central nervous system (CNS) occurs in 1.2% to 10.4% of patients, and the outcome is almost always fatal. In this paper, we report the clinical course in a patient with advanced large B-cell lymphoma, who had been treated with immunochemotherapy but developed isolated CNS relapse of lymphoma shortly after achieving complete remission. There is still no consensus regarding the administration of prophylaxis for CNS relapse of lymphoma in patients with DLBCL, hence the question when and how to conduct the prophylaxis remains unresolved. The risk of CNS relapse of lymphoma in young patients with a low risk of death is decreased and it is classified as score 0 and 1 according to the International Prognostic Index (IPI), while the risk is increased in patients with score 2 to 5 according to the same classification. The risk of CNS relapse of lymphoma is increased if the disease is found in the head, neck, bone marrow or testicle. According to the results of some studies, the addition of rituximab to standard chemotherapy as well as intrathecal methotrexate CNS prophylaxis or prophylactic head irradiation do not reduce the risk of relapse of lymphoma in the CNS. Some studies suggest that high-dose intravenous methotrexate may help reduce the risk of CNS relapse in high-risk patients, but it needs to be confirmed in future researches.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, CNS relapse, prophylaxis

PREDMETNO I AUTORSKO KAZALO ZA VOLUMEN 66/2012.

PREDMETNO KAZALO

ABPI (gležanjski indeks) – mjerenje 89-I

Adhezioliza i parcijalna resekcija terminalnog ileuma u bolesnice s transplantiranim bubregom i teškim sklerozirajućim peritonitisom 243

Akutni abdomen dva dana nakon rodničkog porođaja poslije prethodnoga carskog reza 131

Alergija na grinje kućne prašine – kako pobijediti? 115

Alergija na grinje kućne prašine – život s nevidljivim sustanarima 95

Anafilaksija perioperativna – povezanost folkodina i anafilaksije 111

Analgezija i anestezija regionalna – utjecaj na razvoj poslijeoperacijskog delirija 23

Anemija poslijetransplantacijska šest mjeseci nakon presađivanja bubrega 4-II

Anemija u predijaliznih bolesnika – učinkovitost i sigurnost primjene CERA u liječenju – hrvatsko iskustvo 42-II

Anestezija opća – test prepoznavanja riječi nakon opće anestezije: utjecaj prijašnje anestezije 7

Anestezija regionalna i analgezija – utjecaj na razvoj poslijeoperacijskog delirija 23

Anestezija u laparoskopskoj kirurgiji – prikaz knjige V. Nesek Adam 89

Anestezilog – spava li anestezilog čvrsto? 55

Apendektomija laparoskopska uli otvorena: naša iskustva i pregled literature 383

Artefakti – samoozljeđivanje – prikaz bolesnika 135-I

Aseptična nekroza glavice femura u bolesnika s bubrežnim transplantatom metodom dekompresije 76-II

B-limfom difuzni velikih stanica u CNS u eri imunokemoterapije 403

Benzodiazepini – zašto su još uvijek u širokoj primjeni? 137

Bol, delirij i sedacija u jedinici intenzivnog liječenja 41

Bubrežna bolest kronična – kliničko značenje liječenja anemije 193

Bubrežna bolest kronična III-IV. stupnja – učinak trimetazidina na produljeni QT interval 153

I – suplement 1 "Atipične rane"

II – suplement 2 "Liječenje bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti"

Bubrežna funkcija – nadomještanje u Hrvatskoj 1-II

Bubrežni bolesnici kronični (I-IV. stadij) hipertenzivni nedijabetički – učestalost rezistentne hipertenzije je podcijenjena 229

Carski rez – akutni abdomen dva dana nakon rodničkog porođaja poslije prethodnoga carskog reza 131

CERA – istraživanje OPATIJA: promatranje hemodijaliziranih bolesnika i titriranje doze lijeka CERA na koji su bolesnici prebačeni s drugih lijekova koji stimuliraju eritropoezu 157

CERA – učinkovitost i sigurnost primjene u liječenju anemije u predijaliznih bolesnika – hrvatsko iskustvo 42-II

Darivanje i presađivanje bubrega 151

Debljina – Wernickeova encefalopatija kao komplikacija u kirurgiji debljine 17

Debridman – uloga u liječenju kroničnih rana 79-I

Dekompresija – liječenje aseptične nekroze glavice femura u bolesnika s bubrežnim transplantatom 76-II

Delirij – bodovne ljestvice za procjenu 33

Delirij – bol, delirij i sedacija u jedinici intenzivnog liječenja 41

Delirij – patofiziologija 61

Delirij poslijeoperacijski – utjecaj regionalne anestezije i analgezije na razvoj 23

Delirij – prevencija i terapija bolesnika s delirijem u jedinici intenzivnog liječenja 49

Delirij – učestalost u pedijatrijskim jedinicama intenzivnog liječenja 45

Dermatitis artefakti – psihijatrijski uzroci 131-I

Dermatoze bulozne autoimune i sistemske bolesti vezivnog tkiva – rane 13-I

DiaTransplant 2012 – sažeci 85-II

Dijabetes steroidni – novije spoznaje 303

Dijaliza peritonejska – adekvatnost i laboratorijski postupci 221

Dijaliza peritonejska u bolesnice s desnostranom hemiparezom, lupus nefritisom, značajnom insuficijencijom arterija luka aorte i gluteinskom enteropatijom – prikaz slučaja 72-II

Elefantijaza – treći stadij limfedema -suvremeno liječenje rana kod bolesnika 37-I

Encefalitis paraneoplastički limbički 29

Encefalopatija septična 85

- Encefalopatija Wernickeova kao komplikacija u kirurgiji debljine 17
- Epidemiologija invazivnih tumora dojke s obzirom na patohistološke i imunohistokemijske prognostičke čimbenike 315
- Epidermoliza bulozna i rane kod djece 119-I
- Eritropoeza – Istraživanje OPATIJA – promatranje hemodijaliziranih bolesnika i titriranje doze lijeka CERA na koji su bolesnici prebačeni s drugih lijekova koji stimuliraju eritropoezu 157
- F**olkodin - povezanost folkodina i perioperativne anafilaksije 111
- Fosfor – kronična bubrežna bolest –poremećaj metabolizma minerala i kosti: kako i zašto kontrolirati fosfor 64-II
- G**laser prof. Gilbert H. – in memoriam 141
- Gležanjski indeks (ABPI) – mjerenje 89-I
- Grinje kućne prašine – alergija – kako pobijediti? 115
- Grinje kućne prašine – alergija – život s nevidljivim sustanarima 95
- H**emodijaliza – dugogodišnje preživljavanje bolesnika na liječenju – prikaz slučaja 81-II
- Hemodijaliza – infekcije tuneliranih katetera kod pacijenata – iskustvo jednog centra 17-II
- Hemodijaliza kronična – razvoj heparinom inducirane trombocitopenije 24 godine nakon početka programa 68-II
- Hemodijaliza – povezanost dobi i arterijske hipertenzije u bolesnika na hemodijalizi 165
- Hemodijaliza – prevencija i liječenje hepatitisa C kod pacijenata na hemodijalizi 173
- Hemodijaliza – znamo li sve o učincima heparina u bolesnika liječenih hemodijalizom? 215
- Hemofilija A politraumatiziranog bolesnika – nadomještanje bubrežne funkcije 247
- Heparin – razvoj heparinom inducirane trombocitopenije 24 godine nakon početka programa kronične hemodijalize 68-II
- Heparin - znamo li sve o učincima heparina u bolesnika liječenih hemodijalizom? 215
- Hepatitis C – prevencija i liječenje kod pacijenata na hemodijalizi 173
- Hipertenzija asimptomatska na području općine Posušje (FBiH) – čimbenici rizika 105
- Histamin – intolerancija. Koje su moguće posljedice na koži? 375
- Hrvatsko vertebralno društvo – dijagnostika i konzervativno liječenje križobolje – pregled i smjernice 259
- I**munokemoterapija – izolirani relaps difuznog B-limfoma velikih stanica u CNS u eri imunokemoterapije 403
- Infekcije krvotoka u bolesnika nakon transplantacije jetre i krvotvornih matičnih stanica 365
- Izražaj koštanih morfogenetskih proteina u bubrezima 207
- J**edinica intenzivnog liječenja – bol, delirij i sedacija 41
- Jedinica intenzivnog liječenja – medikolegalne dileme primjene ograničavanja delirantnih bolesnika 11
- Jedinica intenzivnog liječenja – promjene mentalnog stanja bolesnika 3
- Jedinica intenzivnog liječenja – prevencija i terapija bolesnika s delirijem 49
- Jedinica za intenzivno liječenje pedijatrijska – učestalost delirija 45
- K**alcifilaksija 127-I
- Karcinom planocelularni – prikaz bolesnika 123-I
- Kateteri tunelirani – infekcije kod pacijenata na hemodijalizi – iskustvo jednog centra 17-II
- Kirurgija kardiovaskularna – poslijeoperacijski poremećaji mentalnih funkcija 67
- Kreatinin – kompenzirana metoda za određivanje i procjena glomerularne filtracije u heterogenoj populaciji bolesnika 179
- Križobolja – dijagnostika i konzervativno liječenje: pregled i smjernice Hrvatskog vertebralnog društva 259
- L**alangue Ivan Krstitelj – pravilnik za obavljanje primaljske djelatnosti u kontekstu povijesnog razvoja primaljstva u Hrvatskoj 327
- Limfedem – suvremeno liječenje rana kod bolesnika s elefantijazom – trećim stadijem limfedema 37-I
- Limfedem – uloga kratkoelastičnih zavoja u terapiji 49-I
- M**artorellov vrijed, kalcifilaksija, eutrofikacija – supkutana ishemička arteriolo-skleroza – kirurški pristup atipičnim ranama 139-I
- Medicinske odluke – žele li pacijenti biti informirani i sudjelovati u donošenju 337
- Mediji za testiranje *in vitro* – utjecaj na otpuštanje srebra i antimikrobni učinak obloga za rane koje sadrže srebro 153-I
- Mentalne funkcije – perioperacijski poremećaji 73
- Mentalne funkcije u kardiovaskularnoj kirurgiji – poslijeoperacijski poremećaji 67
- Mentalno stanje bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja – promjene 3
- Metabolizam minerala i kosti – poremećaj – kronična bubrežna bolest – kako i zašto kontrolirati fosfor 64-II
- Mortalitet od cirkulacijskih bolesti i zloćudnih novotvorina u Gradu Zagrebu u osoba mlađih od 65 godina – stanje za uzbunu? 357

- N**adomještanje bubrežne funkcije u Hrvatskoj 1-II
 Nefropatija dijabetička i glomerularna hiperfiltracija 37-II
 Negativni tlak – uloga terapije u tretmanu kroničnih rana 59-I
- O**bloge suvremene – primjena u liječenju kroničnih rana 65-I
 Obloge za rane koje sadrže srebro – utjecaj medija za testiranje *in vitro* na otpuštanje srebra i antimikrobni učinak 153-I
 Omjer tlaka nad gležnjem i nadlakticom – metoda procjene kardiovaskularnog rizika 311
 OPATIJA istraživanje – promatranje hemodijaliziranih bolesnika i titriranje doze lijeka CERA na koji su bolesnici prebačeni s drugih lijekova koji stimuliraju eritropoezu 157
 Oralno zdravlje – Svjetski dan 341
 Ovisnici o opijatima – mogućnosti u liječenju u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i obiteljskoj medicini 295
- P***emphigus chronicus vulgaris* – prikaz bolesnika 41-I
 Perforacija sterkoralna rektosigmoidnog kolona s fekalnim peritonitisom 127
 Peritonitis fekalni – sterkoralna perforacija rektosigmoidnog kolona 127
 Piogeni jetreni apsces uzrokovan bakterijom *Klebsiella pneumoniae* 321
 Pismo Urednici 143
 Pravilnik za obavljanje primaljske djelatnosti Ivana Krstitelja Lalangua u kontekstu povijesnog razvoja primaljstva u Hrvatskoj 327
 Presadak bubrežni – metaboličke komplikacije u primatelja 235
 Presađivanje bubrega – poslijetransplantacijska anemija šest mjeseci nakon 4-II
 Presađivanje i darivanje bubrega 151
 Pretilost – javnozdravstveni problem i izazov 347
 Primarna zdravstvena zaštita i obiteljska medicina – mogućnosti u liječenju ovisnika o opijatima 295
Pyoderma gangraenosum – prikaz bolesnika 25-I
- R**ana atipična – definicija i podjela 5-I
 Rana – atipični uzročnici infekcije i ciljani uzorci 71-I
 Rana – liječenje kože u okolini rane 85-I
 Rane atipične – kirurški pristup (klinički primjeri). Supkutana ishemička arterioloskleroza (Martorellov vrijed, kalcifikacija, eutrofikacija) 139-I
 Rane kod autoimunih buloznih dermatoza i sistemskih bolesti vezivnog tkiva 13-I
 Rane kod dermatoloških bolesti 29-I
 Rane kod djece i bulozna epidermoliza 119-I
 Rane kod hematoloških bolesnika 99-I
 Rane kod vaskularnih i metaboličkih bolesti 93-I
 Rane kronične – primjena suvremenih obloga u liječenju 65-I
 Rane kronične – uloga debridmana u liječenju 79-I
- Rane kronične – uloga terapije negativnim tlakom u tretmanu 59-I
 Rane maligne 103-I
 Rane – suvremeno liječenje kod bolesnika s elefantijazom – trećim stadijem limfedema 37-I
 Rane u genitalnoj i oralnoj regiji 109-I
 Razumijevanje podataka: uvod u kritičku procjenu 147-I
- S**amoozljeđivanje – artefakti – prikaz bolesnika 135-I
 Srebro – utjecaj medija za testiranje *in vitro* na otpuštanje srebra i antimikrobni učinak obloga za rane koje sadrže srebro 153-I
 Svjetski dan oralnog zdravlja 341
- T**erapija kompresijska nepravilna – komplikacije 53-I
 Terapija kompresijska – važnost 155-I
 Test prepoznavanja riječi nakon opće anestezije: utjecaj prijašnje anestezije 7
 Transplantacija bubrega – spontani retroperitonealni hematoma kao posljedica krvarenja iz neprepoznatog tumora nativnog bubrega u bolesnika 12 godina nakon transplantacije 251
 Transplantacija bubrega kod starijih osoba – važnost obilježja darivatelja i primatelja 203
 Transplantacija bubrega – 110-godišnja uspješna priča 59-II
 Transplantacija jetre i krvotvornih matičnih stanica – infekcije krvotoka u bolesnika nakon transplantacije 365
 Transplantat bubrežni – liječenje aseptične nekroze glavice femura u bolesnika metodom dekompresije 76-II
 Transplantat bubrežni – utjecaj odgođene funkcije na funkciju šest mjeseci nakon transplantacije 12-II
 Trihosporonoza invazivna uzrokovana gljivom *Trichosporon asahii* u politraumatiziranog neurokirurškog bolesnika 397
 Trimetazidin – učinak na produljeni QT interval u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti III.-IV. stupnja) (predijalizna kronična bubrežna bolest) 153
 Trudnoća – neurološki poremećaji 81
 Tumori dojke invazivni – epidemiologija s obzirom na patohistološke i imunohistokemijske prognostičke čimbenike 315
- V**askulitis i vaskulopatija 19-I
 Venski ulkus kronični – suvremeni pristup liječenju 387
- W**ernickeova encefalopatija kao komplikacija u kirurgiji debljine 17
 WNT – uloga u razvoju i funkciji bubrega 56-II
- Z**atajenje bubrega u starijih osoba – završni stadij 22-II
 Zatajivanje srca i bubrega akutno – određivanje volumnog statusa 47-II
 Zavoji kratkoelastični – uloga u terapiji limfedema 49-I

KAZALO IMENA

Ajanović S. 173, 17-II
Altabas K. 72-II
Amić F. 383

Babić I. 119-I
Bačak-Kocman I. 203
Balenović D. 153, 229
Bandić B. 247
Bandić Pavlović D. 49, 61, 67
Banjeglav J. 4-II
Baotić I. 153
Barac B. 141
Barić M. 17, 321
Baronica R. 49, 61, 67, 73
Baršić B. 85
Bašić Jukić N. 151, 203, 207, 243, 247, 251,
1-II, 22-II, 56-II, 68-II
Bašić Kes V. 259
Batišta I. 95, 115
Bećiragić A. 173, 17-II
Bešlić J. 105
Blagaić V. 81
Bogović M. 61
Borić I. 259
Bošnjak J. 123-I
Božić J. 303
Brozović G. 11, 41, 81
Brtan A. 25-I
Brunetta Gavranić B. 22-II, 68-II
Brzak M. 179
Bubić I. 193, 42-II, 81-II
Budinčević H. 29
Bulat V. 109-I
Bulum T. 229, 37-II
Buljan D. 259
Bušić Nj. 127
Bušić Ž. 127, 383
Butković D. 45

Cavrić G. 153, 229
Cerovečki V. 295
Cicvarić T. 76-II

Čavka M. 127, 41-I, 383
Čavka V. 127, 25-I, 383
Črne N. 72-II
Čubrilović Ž. 25-I, 123-I

Čorić A. 173, 17-II
Čurković B. 259

Demarin V. 259
Dokozić D. 131
Drvar Ž. 73
Duvančić D. 375

Filipović M. 139-I
Filipović Grčić I. 61
Franjić B. D. 72-II
Fučkar Ž. 59-II
Fureš R. 327
Furić-Čunko V. 207

Gajić A. 59-I, 79-I
Gašparov S. 139-I
Gethin G. 147-I
Gnjidić Z. 259
Goluža E. 203
Goranović T. 29, 33, 41
Gradišer M. 139-I
Grazio S. 259
Grgurić B. 135-I
Grizelj Stojčić E. 17
Grubišić F. 259
Guštin D. 365
Gverić T. 59-I

Habek D. 131
Hamberg H. 153-I
Havranek Ž. 157
Horvat I. 153
Hudolin T. 251
Huljev D. 387
Huljev D. 49-I, 59-I, 65-I, 79-I, 85-I, 93-I,
123-I, 127-I, 135-I

Jelaska M. 137
Jelić I. 157, 193, 235
Jelić M. 259
Jeličić I. 215
Jembrih A. 327
Jerolimov V. 341
Josipović J. 165, 64-II, 72-II
Josipović M. 157
Jozinović E. 139-I
Jurić I. 243, 22-II
Jurina A. 229

Karaman Ilić M. 45, 119-I
Kastelic A. 295
Kasumović D. 229
Kaštelan Ž. 203, 251
Katičić D. 64-II
Kauzlaric N. 259
Kecelj Leskovec N. 37-I, 59-I, 79-I, 85-I,
93-I
Kekez T. 243
Kes P. 151, 203, 207, 243, 247, 251, 1-II,
22-II, 56-II, 68-II
Klarić D. 221
Kljenak A. 119-I
Kocman I. 203
Kolić M. 5-I, 103-I
Kolovrat M. 127, 383
Kopić J. 397
Korolija Marinić D. 67
Kostić L. 157
Košuta I. 365
Kotrulja L. 29-I
Kovačević M. 73
Kovačević V. 365
Kovačić V. 215
Kučišec-Tepeš N. 3-I, 71-I
Kukavica N. 173, 17-II
Kurtović I. 157
Kutleša M. 85

Lakoš Jukić I. 13-I
Lemac D. 127
Lipozenčić J. 13-I
Lojo N. 321
Lovčić V. 157, 243
Lovrić Z. 127, 383

I – suplement 1 “Atipične rane”

II – suplement 2 “Liječenje bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću”

Lugović-Mihić L. 375
Lukinac P. 12-II

Ljubić N. 403
Ljubičić I. 109-I
Ljutić D. 215

Madiraca D. 109-I
Maleta I. 81-II
Mamula M. 76-II
Mandac Rogulj I. 99-I
Mandušić N. 25-I
Marasović Šušnjara I. 337
Maričić A. 59-II
Marin D. 29
Marinac D. 165
Marinović B. 13-I
Marinović Kulišić S. 89-I
Markić D. 59-II
Markotić A. 303
Martinac M. 33
Martinović Ž. 49
Mašnić F. 173, 17-II
Matoh M. 93-I
Matolić M. 17, 45
Mazul Sunko B. 41, 55, 81
Medanić D. 347
Mesar I. 56-II
Mihić J. 375, 397
Mijić M. 235
Mikolašević I. 193, 235
Mikulandra S. 7
Milas I. 315
Miletić D. 76-II
Mišković B. 131
Mlinarić Missoni E. 397
Mršić V. 17, 29, 45
Mrzljak A. 365
Mustapić M. 259
Mužina D. 315

Nemčić T. 259
Neraluić I. 295
Nesek Adam V. 3, 17, 29, 33, 73
Novak A. 303
Novinščak T. 139-I

Oberhofer D. 67
Orešić T. 315
Orlić L. 235, 76-II, 81-II
Ostojić Kolonić S. 99-I
Ožanić Bulić S. 29-I
Ožvačić Adžić Z. 295

Paladino J. 143
Partsch H. 155-I
Pasini J. 203, 243, 251
Patrlj L. 383
Pavletić-Peršić M. 81-II
Pavlović D. 165, 64-II, 72-II
Penavić I. 315
Perić M. 67, 203, 247
Perić Z. 365
Pevac B. 95, 115
Pjevač Na. 105
Pjevač Ne. 105
Planinc Peraica A. 99-I
Planinšek Ručigaj T. 37-I, 49-I
Počanić D. 153
Poduje S. 25-I. 123-I
Polić Vižintin M. 357
Predovan G. 221
Prkačin I. 153, 229, 37-II, 42-II
Prkačin P. 229
Pucarín-Cvtković J. 347
Pustišek N. 119-I

Rački S. 151, 157, 193, 235, 1-II, 42-II,
47-II, 59-II, 76-II, 81-II
Radić J. 215
Radulović Pevac M. 95, 115
Resić H. 173, 17-II
Roth A. 315
Ružić A. 47-II

Sakan S. 49, 61, 247
Sedmak D. 135-I
Sekulić A. 7, 55, 61
Servis D. 383
Sever M. 321
Sjerobabski-Masneć I. 29-I
Skok I. 7
Sladoje-Martinović B. 193, 235, 81-II
Slana A. 37-I
Smrke D.M. 65-I, 127-I
Soldo F. 179
Somrak J. 53-I
Stanec M. 315
Stipić Marković A. 95, 115, 19-I, 311
Striber N. 119-I

Šain M. 215
Šakić K. 33
Šakić V. B. 105
Šantek L. 229
Šešerko A. 375
Šitum A. 383

Šitum M. 5-I, 25-I, 103-I, 109-I, 131-I, 375
Šklebar D. 11
Šklebar I. 11, 81
Španjol J. 59-II
Špoljar S. 41-I
Štalekar H. 76-II
Štrok N. 135-I

Tadinac M. 55
Tambić Andrašević A. 365
Tičinović Kurir T. 303
Tiljak A. 295
Tiljak H. 295
Tomasović Mrčela N. 357
Tomašević B. 61
Tomić Paradžik M. 397
Tonković D. 29, 33, 49, 61, 67, 89
Topalušić I. 311
Trajbar T. 131
Triller C. 59-I, 65-I, 79-I
Tripković B. 23
Tvorić A. 41-I

Valenčić M. 59-II
Valpotić I. 311
Vasilj O. 131
Velnić D. 17
Višnjić S. 119-I
Vlak T. 259
Vlastelica M. 137
Vranjković I. 135-I
Vrbanić I. 403
Vrdoljak A. 251
Vrhovac R. 365
Vrkić N. 179
Vujučić B. 47-II
Vukobrat-Bijedić Z. 173
Vuksanović-Mikuličić S. 193, 235, 81-II
Vukušić D. 321
Vurnek Živković M. 131-I
Zah Bogović T. 49, 61, 73
Zaputović L. 47-II
Zibar L. 4-II, 12-II
Zore Z. 315
Zoričić I. 321
Zudenigo D. 131

Živčić-Ćosić S. 235, 76-II, 81-II
Županić Krmek D. 403
Žvorc M. 139-I

RECENZENTI RADOVA OBJAVLJENIH U 2012. GODINI

Marko Banić	Vesna Lovčić (5 x)	Slobodanka Ostojić Kolonić
Nikolina Bašić Jukić (13 x)	Vesna Jureša	Miroslava Pasarić
Miroslav Bekavac Bešlin	Dragutin Kadoić	Ana Planinc Peraica
Vuk Borčić	Petar Kes (18 x)	Ivan Prpić
Borka Božić	Mirko Koršić (2 x)	Sanjin Rački
Srećko Budi	Dragutin Košuta (3 x)	Žarko Rašić (16 x)
Željko Bušić	Luka Kovačić	Željko Reiner
Zoran Čala	Kučišec-Tepeš Nastja (2 x)	Zvonimir Rumboldt
Branimir Čvorišćec (5 x)	Biljana Kuzmanović Elabjer	Slavko Sakoman (2 x)
Vjekoslav Dorn	Nada Lang	Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić
Damir Eljuga	Jasna Lipozenčić	Mirna Sučić (2 x)
Marija Graberski Matasović	Ivo Lovričević	Mirna Šitum
Goran Grubišić	Dragan Ljutić (11 x)	Jasenka Škrilin (3 x)
Dubravko Habek	Višnja Majerić Kogler (16 x)	Anton Šmalcelj
Rade Herman	Sandra Marinović Kulišić	Selma Šogorić
Vlasta Hrabak Žerjavić	Višnja Milavec Puretić (3 x)	Arjana Tambić Andrašević
Marko Jakić	Juraj Mirat (2 x)	Goran Vujić
Nikola Janković (10 x)	Mirko Orlić	Nenad Vukojević

Uredništvo zahvaljuje recenzentima na uloženom trudu i promptno napisanim recenzijama.

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE
raspisuje

NATJEČAJ za dodjelu nagrada

Nagrada "Ante Šercer"

autoru iz Hrvatske za najbolji znanstveni rad objavljen u 2012. godini

Nagrada "Borislav Nakić"

autoru iz Hrvatske mlađem od 35 godina za najbolji znanstveni rad objavljen u 2012. godini

Kandidate mogu predlagati:

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

Prijedlozi trebaju sadržavati:

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

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

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

Natječajni rok traje od 15. travnja do 1. srpnja 2013.


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



Acta

Medica

Croatica



Vol. 66 2012.
Broj 5
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 66 (5)
345-416 (2012)
ISSN 1330-0164