




Acta

Medica

Croatica



Vol. 66 2012.  
Broj 4  
Zagreb

UDC 61 • AMCREf 66 (4)  
257-344 (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. 4 • pp 257-344, Zagreb, October 2012.

## Contents

### Leading Article

- 259** **Diagnosis and conservative treatment of low back pain: review and guidelines of the Croatian Vertebrologic Society**

*S. Grazio, B. Ćurković, T. Vlak, V. Bašić Kes, M. Jelić, D. Buljan, Z. Gnjjidić, T. Nemčić, F. Grubišić, I. Borić, N. Kauzlarić, M. Mustapić, V. Demarin*

### Reviews

- 295** **Primary health care and family medicine –possibilities for treatment of opiate addicts**

*H. Tiljak, I. Neralić, V. Cerovečki, A. Kastelic, Z. Ožvačić Adžić, A. Tiljak*

- 303** **New insights in steroid diabetes**

*T. Tičinović Kurir, J. Božić, A. Markotić, A. Novak*

- 311** **Ankle-brachial pressure index as a predictor of future cardiovascular outcomes**

*I. Topalušić, I. Valpotić, A. Stipić Marković*

### Clinical Observation

- 315** **Epidemiology of invasive breast cancer according to histopathologic and immunochemistry prognostic factors**

*Z. Zore, M. Stanec, I. Milas, I. Penavić, T. Orešić, A. Roth, D. Mužina*

### Case Report

- 321** **Pyogenic liver abscess caused by *Klebsiella pneumoniae***

*I. Zoričić, D. Vukušić, M. Sever, N. Lojo, M. Barić*

### From Croatian Medical Past

- 327** **Midwifery ordinance of Joannis Baptiste Lalangue in the context of the historical development of midwifery in Croatia**

*R. Fureš, A. Jembrih*

### Annotations

- 337** **Would patients want to be informed and participate in medical decision?**

*I. Marasović Šušnjara*

- 341** **World Oral Health Day**

*V. Jerolimov*

- 344** **Notes for Contributors**

# acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske  
Acta Med. Croatica • Vol. 66 Br. 4 • Str. 257-344, Zagreb, listopad 2012.

## Sadržaj

### Uvodnik

- 259 **Dijagnostika i konzervativno liječenje križobolje: pregled i smjernice Hrvatskog vertebrološkog društva**

*S. Grazio, B. Čurković, T. Vlak, V. Bašić Kes, M. Jelić, D. Buljan, Z. Gnjiđić, T. Nemčić, F. Grubišić, I. Borić, N. Kauzlaric, M. Mustapić, V. Demarin*

### Pregled

- 295 **Mogućnosti u liječenju ovisnika o opijatima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i obiteljskoj medicini**

*H. Tiljak, I. Neralić, V. Cerovečki, A. Kastelic, Z. Ožvačić Adžić, A. Tiljak*

- 303 **Nove spoznaje o steroidnom dijabetesu**

*T. Tičinović Kurir, J. Božić, A. Markotić, A. Novak*

- 311 **Omjer tlaka nad gležnjem i nadlakticom – metoda procjene kardiovaskularnog rizika**

*I. Topalušić, I. Valpotić, A. Stipić Marković*

### Kliničko zapažanje

- 315 **Epidemiologija invazivnih tumora dojke s obzirom na patohistološke i imunohistokemijske prognostičke čimbenike**

*Z. Zore, M. Stanec, I. Milas, I. Penavić, T. Orešić, A. Roth, D. Mužina*

### Prikaz bolesnika

- 321 **Pirogeni jetreni apsces uzrokovan bakterijom *Klebsiella pneumoniae***

*I. Zoričić, D. Vukušić, M. Sever, N. Lojo, M. Barić*

### Iz naše medicinske prošlosti

- 327 **Pravilnik za obavljanje primaljske djelatnosti Ivana Krstitelja Lalangua u kontekstu povijesnog razvoja primaljstva u Hrvatskoj**

*R. Fureš, A. Jembrih*

### Osvrti

- 337 **Žele li pacijenti biti informirani i sudjelovati u donošenju medicinskih odluka?**

*I. Marasović Šušnjara*

- 341 **Svjetski dan oralnog zdravlja**

*V. Jerolimov*

- 343 **Upute autorima**

## DIJAGNOSTIKA I KONZERVATIVNO LIJEČENJE KRIŽOBOLJE: PREGLED I SMJERNICE HRVATSKOG VERTEBROLOŠKOG DRUŠTVA

SIMEON GRAZIO, BOŽIDAR ĆURKOVIĆ<sup>1</sup>, TONKO VLAK<sup>2</sup>, VANJA BAŠIĆ KES<sup>3</sup>, MIROSLAV JELIĆ<sup>4</sup>,  
DANIJEL BULJAN<sup>5</sup>, ZOJA GNJIDIĆ<sup>6</sup>, TOMISLAV NEMČIĆ, FRANE GRUBIŠIĆ, IGOR BORIĆ<sup>7</sup>,  
NEVEN KAUZLARIC<sup>4</sup>, MATEJ MUSTAPIĆ<sup>8</sup>, VIDA DEMARIN<sup>3</sup> u ime Hrvatskog vertebralnog društva

*Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice, <sup>1</sup>Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, Zagreb, <sup>2</sup>Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, KBC Split, Split, <sup>3</sup>Klinika za neurologiju, KBC "Sestre milosrdnice", Zagreb, <sup>4</sup>Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedsku pomagala, KBC Zagreb, <sup>5</sup>Klinika za psihijatriju, KBC "Sestre milosrdnice", <sup>6</sup>Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr Drago Čop", Zagreb, <sup>7</sup>Specijalna bolnica Sv. Katarina, Zabok, <sup>8</sup>Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KBC "Sestre milosrdnice", Zagreb, Hrvatska*

Križobolja je vrlo česta, a troškovi skrbi za te bolesnike su visoki. Liječnici različitih specijalnosti donijeli su smjernice za dijagnostiku i konzervativno liječenje križobolje, čija primjena treba dovesti do skrbi utemeljenoj na dokazima i boljem ishodu. U dijagnostičkom postupniku ključno je mjesto anamneze i kliničkog pregleda, a najvažnije je klasificirati bolesnike na one s nespecifičnom križoboljom, s križoboljama povezanim s radikulopatijom (radikularni sindrom) i križoboljom potencijalno povezanom sa suspektnom ili potvrđenom ozbiljnom patologijom. Kako križobolja nije samo fizički problem, u obzir treba uzeti i psihosocijalne čimbenike, odnosno rano identificirati bolesnike koji će razviti kroničnu križobolju, jer to determinira odabir liječenja. U ocjeni bolesnika s križoboljom treba nastojati koristiti validirane upitnike. U pristupu bolesniku s križoboljom korisno je primijeniti principe upravljanja sadržajem. Načelno, akutna i kronična križobolja liječe se različito. Uz edukaciju, u bolesnika s akutnom križoboljom najvažniji su savjeti (napose da ostane aktivnim), primjena lijekova (ponajprije za kontrolu boli), te eventualno spinalna manipulacija i kratkotrajna primjena ortoza. Glavni cilj liječenja bolesnika s kroničnom križoboljom je obnavljanje funkcije, pa i uz perzistiranje boli. Za kroničnu križobolju, uz edukaciju i primjenu lijekova, preporučuju se terapijske vježbe, fizikalna terapija, masaža, a u bolesnika s visokim stupnjem onesposobljenosti i intenzivni multidisciplinarni biopsihosocijalni pristup.

*Ključne riječi:* križobolja, Hrvatska, smjernice, dijagnostika, liječenje

*Adresa za dopisivanje:* Prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.  
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice"  
Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
Vinogradska 29  
10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: +385 1 3787-248; mob: +385 99 3787020  
Faks: +385 1 3787-395, +385 1 3769-067  
E-pošta: simeon.grazio@zg.t-com.hr

### UVOD

Križobolja je čest, skup i izazovan medicinski entitet. Dijagnostičke i terapijske mogućnosti su raznovrsne, ali podaci iz literature ukazuju da u većini slučajeva pristup bolesnicima s križoboljom nije temeljen na dokazima (1-5). Stoga, radi sprječavanja epidemije križobolje, kontrole onesposobljenosti i smanjenja sve većih troškova skrbi za te bolesnike ističe se potreba

promoviranja i primjene medicine temeljene na dokazima, što uključuje i promjenu paradigmi koje su se pokazale pogrešnima (6-8).

Svjedoci smo dramatičnog porasta donošenja smjernica u svim područjima medicine, koje su pomoć ne samo kliničarima-praktičarima, već i struci u širem smislu i s njima povezanim institucijama i regulatornim tijelima, kao i bolesnicima. Danas postoje brojne

nacionalne i međunarodne smjernice za dijagnostiku i liječenje križobolje. Praktična primjena smjernica je vremenski racionalna i na najboljim dokazima utemeljena skrb, što rezultira povoljnijim ishodom, a postoje dokazi da takav pristup ima povoljan odnos troškova i učinkovitosti (9).

Nažalost, prema rezultatima studija iz više zemalja smjernice i konsenzusi nisu imali veći učinak na kliničku praksu, što ide u prilog stajalištu da se značajne promjene u "kulturi onesposobljenosti" zbog križobolje moraju dogoditi ponajprije u medicinskoj profesiji (10,11). Dakle, promjene u očekivanjima društva i uvjerenjima o križbolji moraju biti usvojene najprije u krugovima medicinskih profesionalaca da bi se potom prihvatile u općoj zajednici.

U daljnjem tekstu donosimo sveobuhvatni pregled i smjernice u ime Hrvatskog vertebralnog društva za dijagnostiku i konzervativno liječenje bolesnika s križboljom. Smjernice se odnose na odrasle bolesnike s nespecifičnom križboljom i s križboljom primarno mehaničkog tipa, kod koje su uzroci hernija intervertebralnog (i.v.) diska, osteoartritis zglobova kralješnice, promjene na mišićima i ligamentima itd. Isključili smo infekcije, upale, tumore i sl., jer se te bolesti i stanja obično ne uvrštavaju u vertebralologiju u užem smislu. Namijenjene su kako liječnicima primarne zdravstvene zaštite, tako i liječnicima specijalistima koji se bave tom problematikom.

## METODOLOGIJA

Smjernice su donešene na temelju konsenzusa stručnjaka-specijalista koji se bave problematikom bolesnika s križboljom: šest fizijatar, dva neurologa, dva ortopeda, dva radiologa i jedan psihijatar. Svaki je od stručnjaka obradio pojedini dio literature, te proučio relevantnu literaturu od 1982. do 2011. iz široko prihvaćenih baza podataka (PubMed, EMBASE/SCOPUS) s posebnim osvrtom na preporuke i smjernice iz drugih zemalja, ali korištene su i druge dostupne publikacije iz tog područja. Za sve dijagnostičke i terapijske postupke nije bilo dovoljno kvalitetnih podataka u stručno-znanstvenoj literaturi. Stoga su smjernice nužno hibridni konsenzus temeljen na podacima iz literature (shodno načelima medicine temeljene na dokazima - uobičajena hijerarhija) i mišljenja stručnjaka, s time da potonje prevladava onda kada su nedostajali dokazi iz stručne literature. Pojedina tema je izložena na zajedničkom sastanku na kojem je sudjelovalo 134 liječnika različitih specijalnosti (fizijatrija, neurologija, radiologija, ortopedija, neurokirurgija, kirurgija-traumatologija, obiteljska medicina). Na temelju zaključaka tog sastanka održan je sastanak autora smjernica, a

kao donja granica konsenzusa definirano je najmanje 75%-tno slaganje svih stručnjaka, s time da se o pojedinom pitanju trebala složiti najmanje polovica stručnjaka određene specijalnosti. Usto se, razumije se, vodilo računa i o specifičnostima naših uvjeta u kojima se provodi zdravstvena zaštita bolesnika s križboljom. Izrada smjernica nije bila potpomognuta ni od koje farmaceutske ili druge tvrke.

## DEFINICIJA

Križbolja se definira kao bol, mišićna napetost i nelagodnost u području tijela između donjega rebrenog luka i donje glutealne brazde, sa širenjem u nogu ili bez nje (12).

## KLASIFIKACIJA

S obzirom na uzrok križbolju možemo podijeliti na nespecifičnu i specifičnu. Nespecifična je ona kojoj ne možemo naći uzrok, iako se pretpostavlja da je riječ uglavnom o mehaničkoj križbolji (13). Specifična križbolja najčešće se odnosi na destruktivnu bolest kao što je tumor ili infekcija te na bolest, odnosno stanje povezano s velikim neurološkim deficitom uzrokovanim (npr. zbog hernije i.v. diska ili spinalne stenoze), iako neki taj naziv koriste za bilo koji lokalizirani izvor boli zbog promjene strukture kralježnice, odnosno kada se određena strukturna promjena može povezati s boli i onesposobljenošću (14). Ako je križbolja povezana s podražajem/oštećenjem korjenova spinalnih živaca govorimo o vertebrogenom sindromu, a najpoznatiji takav je lumbosakralni sindrom. Kod kronične križbolje bol traje duže od akutne križbolje odnosno ona perzistira nakon predviđenog trajanja cijeljenja ozljede (15). Iako nema općeprihvaćene podjele prema trajanju, obično se akutnom križboljom smatra križbolja trajanja do tri mjeseca, kronična je ona duža od tri mjeseca, a neki razlikuju i subakutnu križbolju koja traje između 7. i 12. tjedna (12).

## EPIDEMIOLOGIJA I ZNAČENJE KRIŽBOLJE

Nakon obične prehlade križbolja je najčešća bolest i jedan od najčešćih razloga posjeta liječniku obiteljske medicine, dok je kronična križbolja, nakon kardiovaskularnih bolesti, drugi po redu uzrok onesposobljenosti uopće (16,17).

Unatoč razvoju medicine i činjenici da su u postindustrijskom društvu radnici zbog bolje automatizaci-

je proizvodnog ciklusa, manje opterećeni, sve je više bolesnika s križoboljom, a i radna nesposobnost zbog križobolje u stalnom je porastu (17,18). Mora se uzeti u obzir da je u većini studija pojavnost križobolje određena bez obzira na dijagnozu ili uzrok, a postoji i nedosljednost u definiranju križobolje. Zbog toga je otežana točna ocjena incidencije i prevalencije križobolje (13,14). Prema navodima iz literature cjeloživotna prevalencija križobolje iznosi između 60% i čak 85% (12,17,19-21). U bilo kojem promatranom trenutku 12% do 45% odraslih osoba ima bol u križima, a najčešće se radi o nespecifičnoj križbolji (20,22). S produženjem životnog vijeka može se pretpostaviti da će sve više osoba imati tegobe zbog degenerativnih promjena na mišićno-koštanim strukturama, te da će križbolja biti dominantan problem (18,19). U većini epidemioloških studija nađeno je da se križbolja najčešće pojavljuje između 30. i 50. godine života (12,19,20,23). Iako je više studija pokazalo da se prevalencija križobolje povećava sa životnom dobi do 60-te godine, a potom se postupno smanjuje, novija istraživanja to dovode u pitanje, pa se smatra da je to dijelom posljedica nepreciznosti izvještavanja (24,26). Glede raspodjele pojavnosti križobolje prema spolu u nekoliko je studija nađeno da se križbolja češće pojavljuje u žena, a napose u postmenopauzi (24-27), ali u drugima to nije nađeno (28).

Specifični uzroci nalaze se kod 10-15% svih bolesnika s križoboljom (6,29). Hernija i. v. diska uzrok je mehaničke križobolje u 1%-4% bolesnika, a spinalna stenoza u 3% (30). Oko 4% bolesnika ima križbolju povezanu s kompresivnom frakturom, u velikoj većini osteoporotskom (30,31).

Križbolja ima značajan učinak na kvalitetu života, kako pojedinca tako i njegove okoline (ponajprije obitelji), odnosno ona odražava različite domene života, fizičku i mentalnu, kao i socijalne odnose (32).

Bolesnici s križoboljom čine oko 60% više troškova zdravstvene skrbi u odnosu na one bez križobolje. Najveći teret čini oko 5% bolesnika s kroničnom križoboljom, koji čine oko 75% troškova povezanih s tim stanjem (33). Većina tih troškova je indirektna, odnosno posljedica gubitka produktivnosti, izostanka s posla i onesposobljenosti kao takve, što je još izraženije ako se radi o lumboishijalgiji (34-36).

## ČIMBENICI RIZIKA

Vrlo je malo bolesti i bolnih stanja koji imaju toliko čimbenika rizika kao što ih ima križbolja (37). Međutim, postoje brojne poteškoće u potvrdi validnih uzročno-posljedičnih veza čimbenika rizika i križobo-

lje, kao ishoda. Naime, kako se radi o multifaktorskoj bolesti često nije moguće identificirati koji su čimbenici i u kolikoj mjeri zaista odgovorni za bolesnikove tegobe, a koji su poremećujući, odnosno oni koji mogu biti povezani i s određenim čimbenikom rizika i s ishodom (13). Tako, na primjer neurotizam i anksioznost djeluju na križbolju, ali to može biti izraženo obilježjima specifičnih zahtjeva posla (38).

Čimbenike rizika možemo podijeliti na individualne, psihosocijalne i one povezane s fizičkim opterećenjem. Individualni čimbenici rizika ponajprije se odnose na genetičke čimbenike, dob, spol, naobrazbu, pušenje, ukupno zdravlje i percepciju o njemu. Druga skupina su oni psihosocijalni čimbenici kao što su stres, ponašanje prema boli, depresija, kognitivne funkcije, zadovoljstvo poslom i sl. U trećoj su skupini čimbenici povezani s fizičkim opterećenjem i oni koji se odnose na posao, kao što su vrsta posla te jačina i način opterećenja pri radu ili slobodnim aktivnostima (19).

Posebno su zanimljivi čimbenici koji se odnose na uvjete na radnom mjestu, odnosno opterećenje povezano s tim radom. Međutim, teško je razlučiti koliko je križbolja posljedica radnih uvjeta, a koliko individualnih razlika između radnika (39). Osim toga, u nemalom broju slučajeva percepcija stupnja zahtjeva i socijalna podrška više su povezane s boli nego aktualni stupanj fizičkih aktivnosti (40). Tako je nađeno da čimbenici na radnom mjestu (fizički, psihički, socijalni, organizacijski) koji se najčešće povezuju s križoboljom su ovi: teški fizički rad, podizanje tereta, saginjanje, rotatorni pokreti, potezanje i guranje, rad u noćnim smjenama, ali i svijest o visokim zahtjevima glede vremena i opterećenja, niski stupanj kontrole, nezadovoljstvo poslom, stresan posao, monotoni posao, te niska razina podrške od strane kolega i uprave (39,41). Nekonzistentni su podaci za fizičke aktivnosti u slobodno vrijeme, sportske aktivnosti i provođenje određenih vrsti vježbi kao čimbenika rizika za križbolju (41).

Uzročno-posljedična priroda niske fizičke aktivnosti, kakva je npr. u poslu službenika, koji veliku većinu radnog vremena sjede za radnim stolom, s križoboljom je nejasna. Smanjenje gibljivosti i dugotrajni sjedeći položaj mogao bi djelovati smanjenjem izmjene hranjivih tvari i kisika, ponajviše u intervertebralnom disku (13).

## PATOFIZIOLOGIJA KRIŽOBOLJE

Ako se ne radi o prenesenoj boli, bol u križbolji može potjecati iz različitih mjesta, kao što su sama kralješnica, okolni mišići, tetive, ligament i fascije. Istezanje, razdor ili kontuzija tih struktura može nastati kao posljedica djelovanja sila kao što je podizanje teškog te-

reta, torzija ili trzajna ozljeda (42-45). Patofiziologija neradikularne križobolje najčešće nije moguće točno odrediti (46).

Poznati uzrok klinički značajne križobolje su promjena na i.v. disku, pri čemu ključnu ulogu imaju sve degenerativne promjene (47). Drži se da je jedan od primarnih uzroka u procesima degeneracije i.v. diska pogreška u nutritivnoj opskrbi stanica diska, pri čemu ima ulogu mehaničko opterećenje, ali se u novije vrijeme ističe važnost genetskih čimbenika (48,49). Najznačajnija biokemijska promjena zbog degeneracije i.v. diska je gubitak proteoglikana. Smanjenje koncentracije i fragmentacija agrekana omogućuje ulazak velikih molekula u disk kao što su čimbenici rasta i citokini, što pospješuje napredovanje procesa, te dolazi do neodgovarajućeg stresa u anulusu ili uzduž rubne hrskavice. To u konačnici dovodi do izbočenja nukleusa pulpozusa kroz fibrozni prsten. Povećano uraštanje krvnih žila i živaca koje se viđa u degenerativno promijenjenom i.v. disku također je vjerojatno povezano s gubitkom proteoglikana, jer je dokazano da agrekan inhibira neuralno uraštanje (49). Osim stupnjevanja same izbočenosti sadržaja i.v. diska, hernija prema lokalizaciji može biti paramedijalna, lateralna i foraminalna, što ima za posljedicu i različitu kliničku sliku.

Promjene u i.v. disku utječu i na funkciju drugih spinalnih struktura. Zbog gubitka na visini degenerativno promijenjenog diska pri opterećenju kralješnice na udar dolaze susjedni zigoapofizealni zglobovi, koji inače nose oko 20% opterećenja, a na kojima onda nastaju osteoartrične promjene. Također, smanjenje visine i.v. diska mijenja sile naprezanja žutog ligamenta i dovodi do njegova zadebljanja, a zbog gubitka elasticiteta ligament se može izbočiti u spinalni kanal uzrokujući spinalnu stenozu. Ista može nastati i zbog hernije i.v. diska i/ili degenerativno promijenjenih zigoapofizealnih zglobova, iako točan mehanizam koji uzrokuje kompresiju korijena spinalnih živaca, a time i karakteristične simptome i znakove spinalne stenozu nije potpuno razjašnjen (49). Stoga je važno napomenuti da diskogena križobolja može ali i ne mora imati simptome u smislu radikulopatije.

Osim navedenog neki od ostalih uzroka križobolje mogu biti difuzna idiopatska hiperostotska spondiloza (engl. *Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis* - DISH), spondilolisteza (rijetko spondiloliza), te sindrom mišića piriformisa, odnosno njegov pritisak na n. ishijadićus (49). Iako kod poznatih uzroka postoji preklapanje, u pojedinog bolesnika ipak dominira pojedini, npr. hernija i.v. diska, promjene na zigoapofizealnim zglobovima ili nešto treće (50). Križobolja u mlađih bolesnika je češće diskogena, a u starijih se radi o osteoartritisu zigoapofizealnih zglobova ili sakroilijakalnih zglobova (47).

Mehanizam same diskogene boli je multifaktorski i obuhvaća mehaničko podraživanje živčanih završetaka u vanjskom dijelu anulusa, izravni pritisak na korijen živca i kemijsku upalnu kaskadu (potaknutu nukleusom pulpozusom). Pri tome značajnu ulogu imaju medijatori upale iz ciklusa arahidonske kiseline (prostaglandin E2, tromboksan, fosfolipaza A2, čimbenik nekroze tumora - alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukini (IL)-1, -6 i -8, metaloproteinaze matriksa (MMP) -1, -2, -3, -7, -8, -9 i -13), a nađeno je i povećano stvaranje dušičnog monoksida (NO) u cerebrosposinalnoj tekućini (51). I zona granulacijskog tkiva uzduž razdora stražnjeg segmenta i.v. diska, koja je jače inervirana mogla bi biti odgovorna za diskogenu križobolju. Dokazano je povećano stvaranje neurofilamenta NF200 i nekih neuropeptida poput supstancije P i vazoaktivnog intestinalnog peptida (VIP), *calcitonin-gene related peptid* (CGRP) u živčanim vlaknima, pa bi se mehanizam diskogene boli mogao objasniti induciranjem hiperalgezije u degenerativno promijenjenom, svježe inerviranom nukleusu pulpozusa. Poznato je da i IL-8 i PGE<sub>2</sub> potiču hiperalgeziju (49,52,53).

Nedovoljno znamo o točnim bioanatomskim uzrocima križobolje. Međutim, korisna je podjela s obzirom na mehanizam boli na: mehaničku, neuropatsku i križobolju zbog drugih uzroka (54). Mehanička križobolja implicira da je uzrok boli kralješnica i njezine podržavajuće strukture, dok se neuropatska bol odnosi na prisutnost simptoma koji su dominantno posljedica iritacije živčanih korjenova, iako, ponekad izvorište boli mogu biti i zigoapofizealni zglobovi, intervertebralni diskovi ili čak koštane strukture (45). Uobičajeni put bolnih signala iz spinalnih korijenova smještenih uz i.v. disk ide putem mijeliniziranih A-delta vlakana i nemijeliniziranih C vlakana u odgovarajuće dorzalne spinalne ganglije kralješnične moždine (55). Međutim, novija istraživanja pokazuju da bolni signali iz donjih lumbalnih diskova (L4 i L5) zaobilaze simpatičke živce (*rami communicantes grisei*) i ulaze u gornje dorzalne spinalne ganglije, napose u razini L2. Stoga je moguće da neki bolesnici s patologijom diska u razini L4 i L5 imaju bolove u dermatomima L1 ili L2 (49). Iz dorzalnih spinalnih ganglija bolni se signali preko spinotalamičkog trakta prenose u talamus i somatosenzorni korteks. Glede doživljaja boli, treba imati na umu da je moguća periferna i centralna modulacija osjeta boli (na spinalnoj i supraspinalnoj razini), što je dokazano studijama s funkcionalnom magnetskom rezonancijom (fMR) (56). Novija istraživanja ukazuju na važnost stresa, depresije i sl. na promjene dinamike hipokampalne neurogeneze u patofiziološkoj podlozi, što u konačnici može modulirati osjet boli (57). To je napose izraženo u kroničnoj križobolji, što ukazuje da je ona fluktuirajuće stanje kompleksne etiologije i patofiziologije (58).



Uz upalne promjene, koje nisu predmet ovog rada, uzrok križobolje mogu biti sakroilijakalni zglobovi i to najčešće zbog osteoartritisa i disfunkcije (59-61). Ti su zglobovi dobro inervirani od prednjih L4 i L5 i stražnjih spinalnih korjenova L5, S1 i S2 (62). Dokazano je da u generiranju boli iz sakroilijakalnih zglobova ulogu imaju supstancija P i peptid s genetičkim odnosom prema kalcitoninu (engl. *Calcitonin Gene-Related Peptide* - CGRP) (63). Novija saznanja upućuju na činjenicu da osim intraartikularnih postoje i značajna ekstraartikularna izvorišta boli iz područja sakroilijakalnih zglobova (64).

Je li mišićni spazam značajan uzrok križobolje ili je to posljedica boli i promjena na drugim strukturama nije jasno (42-45).

## TIJEK I PROGNOZA KRIŽOBOLJE

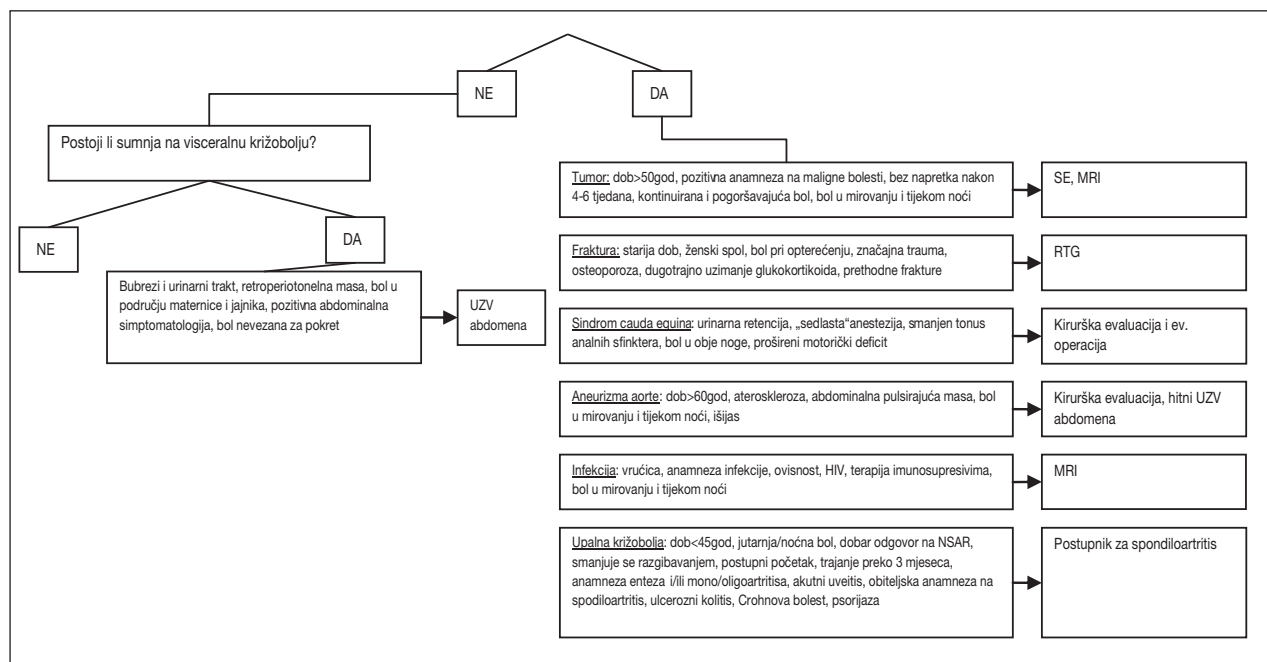
U većini se studija ističe da je prognoza križobolje povoljna za bolesnike s mehaničkom križoboljom i one kod kojih traje kratko. Više od 70% bolesnika s akutnom, nespecifičnom križoboljom oporavi se nakon tjedan dana, 80% nakon dva tjedna, a 90% nakon mjesec dana (65). Rizik nastanka kronične križobolje varira između 2% do čak 56%, a obično se navodi da je u prosjeku oko 10% (65,66). Recidivi križobolje nakon akutne atake su česti (67-69). Naime, nakon inicijalne epizode 44% do 78% osoba doživi relaps bolova, a 26% do 37% ima i radnu nesposobnost (29). U radu Hestbaeckka i sur. nakon 12 mjeseci 62% bolesnika je još osjećalo bol u križima (raspon 42-75%), a 16% (raspon 3-40%) je nakon 6 mjeseci još bilo na bolovanju. Značajan broj bolesnika je nakon 4 godina imao ispodprosječni stupanj sposobnosti (49%) (68). Sveukupno, podaci su nekonzistentni, čemu su uzrok i metodološke razlike definicije instrumenata odnosno metoda koji su korišteni u studijama (68).

Recidiv križobolje odnosno prethodne epizode su među najčvršćim prediktorima za ponovnu pojavu bolesti (29). Međutim, i prethodna bol bilo gdje drugdje može imati prognostičku vrijednost. Općenito, oporavak bolesnika s kroničnom križoboljom nema dobru prognozu (27,70). Podaci iz jedne studije primarne zdravstvene zaštite pokazuju da 55% bolesnika ima niski rizik, 33% imaju srednji, a 12% visoki rizik za loš ishod križobolje (71). Brojne novije, većinom prospektivne studije, navode različite individualne i psihosocijalne čimbenike za prijelaz akutne u kroničnu križobolju. Lista tih čimbenika je slična onima za nastup križobolje. Tako je u studiji Smitha i sur. gotovo 60% onih koji su imali bol bilo gdje drugdje kasnije razvilo kroničnu križobolju, što ukazuje da su prethodno stanje povezano s kroničnom boli i slabije opće

zdravstveno stanje prediktori za razvoj kronične križobolje (72). Osim toga, čini se da je važna i jačina bolova u prva tri mjeseca, promjena njihova intenziteta, izazivanje boli pokretima distalnih dijelova tijela, kao i strah od pokreta. Ipak, za razvoj kronične križobolje dominiraju prognostički čimbenici koji se odnose na psihološke osobine bolesnika, vrstu posla i socijalni status, koji su, dakle, važniji nego fizički/somatski čimbenici (68,73). Neki od identificiranih parametara povezani su s procesom rada (zadovoljstvo poslom znači i brži oporavak) ili prihvaćanjem aktivnog načina života (duže mirovanje prediktor je lošijeg ishoda) (74). U Europskim smjernicama za liječenje kronične nespecifične križobolje zaključuje se da postoje snažni dokazi o tome da je u bolesnika s akutnom križoboljom niska podrška na radnom mjestu snažan prediktor prelaska u kronicitet, a što je radnik duže na bolovanju, manja je vjerojatnost da će se ikada vratiti na posao. U istim smjernicama se navodi da postoje umjereni dokazi da psihosocijalni stres, depresivno raspoloženje, jačina boli i utjecaj na funkciju i izvještavanje o izrazitim simptomima, očekivanja pacijenta i prethodne epizode križobolje su, također, prediktori kroniciteta. Umjereni su i dokazi za kraće trajanje zaposlenja, teže zanimanje bez modifikacije uvjeta i postojanje radikalne boli, ali ne i za specifične testove fizikalnog pregleda (29). U recentnom sistematskom pregledu, koji je uključio 20 studija sa 10842 bolesnika pokazano je da su ne-organski znakovi (medijan [raspon] LR, 3,0 [1,7-4,6]), visoki stupanj neodgovarajućih podnošenja boli (engl. *maladaptive pain coping behaviors*) (medijan [raspon] LR, 2,5 [2,2-2,8]), visoki stupanj funkcijskog oštećenja (medijan [raspon] LR, 2,1 [1,2-2,7]), prisutnost psihijatrijskih komorbiditeta (medijan [raspon] LR, 2,2 [1,9-2,3]) i opće zdravstveno stanje (medijan [raspon] LR, 1,8 [1,1-2,0]) najkorisniji prediktori lošijeg ishoda nakon 1 godine. S druge strane niski stupanj izbjegavanja aktivnosti zbog straha (engl. *fear avoidance*) (medijan [raspon] LR, 0,39 [0,38-0,40]) i niski stupanj funkcionalnog oštećenja (medijan [raspon] LR, 0,40 [0,10-0,52]) bili su najkorisniji prediktori oporavka nakon 1 godine (75).

## EVALUACIJA BOLESNIKA S KRIŽOBOLJOM

Ocjena bolesnika s križoboljom mora biti usmjerena na isključivanje potencijalno ozbiljnih bolesti i stanja (tzv. crvenih zastava), identificiranje specifičnih uzroka križobolje, zahvaćenosti neuralnih struktura, prepoznavanje čimbenika rizika za kronicitet i na mjerenje težine simptoma i funkcionalnih mogućnosti, a ponajprije anamnezom i kliničkim pregledom (36,76). Anamnezom i kliničkim pregledom najprije treba isključiti nespinalnu patologiju, tj. potvrditi da je uzrok križobolje u mišićno-koštanom sustavu. Sljedeći je ko-



Sl. 1. Akutna križobolja (0 – 30 dana) - inicijalna obrada s ciljem dijagnosticiranja ozbiljnih uzroka

rak procijeniti ima li bolesnik neki ozbiljni uzrok križobolje, potom je li prisutna radikularna bol, a ako to nije slučaj, radi se o nespecifičnoj križobolji. Dakle, takvim pristupom bolesnike se klasificira u tri kategorije: 1. nespecifična križobolja, 2. križobolja povezana s radikulopatijom (radikularni sindrom) i 3. križobolja potencijalno povezana sa suspektom ili potvrđenom ozbiljnom patologijom (54, 77-79).

### Anamneza

Anamneza je temelj osnovnog dijagnostičkog pristupa bolesniku s križoboljom, a kada se radi o pridruženoj kompresiji korjenova spinalnih živaca ima čak veće značenje nego sam klinički pregled (80).

Osnovni ciljevi koje liječnik mora postići tijekom razgovora s bolesnikom su sljedeći:

- postići dobar odnos s bolesnikom: biti pozoran, biti zainteresiran, shvatiti problem, te odrediti sustav pacijentovih uvjerenja glede križobolje;
- utvrditi ili isključiti uzročno-posljedičnu vezu s potencijalnim uzrokom, a napose onu s poslom;
- utvrditi strukturalnu dijagnozu, a isključiti ozbiljnu bolest;
- identificirati značajne ekstrinzičke ili psihosocijalne čimbenike (8).

U “crvene zastave” ubrajamo: nemehaničku bol, noćnu bol, pozitivnu anamnezu glede malignoma, nedavne

infekcije i značajnije traume, korištenje glukokortikoida, opću slabost, gubitak na tjelesnoj težini, progresivni neurološki deficit, disfunkciju mjehura i/ili crijeva, anesteziju poput sedla, kao i pojavu križobolje u dobi bolesnika ispod 20 godina ili više od 55 godina života (8,36,76). U populaciji koja dolazi liječniku obiteljske medicine manje od 1% bolesnika s križoboljom će imati ozbiljni uzrok križobolje, a među njima najčešće su frakture kralješaka, koje su obično povezane s prolongiranom primjenom glukokortikoida, visokom dobi (>70 godina) i značajnom traumom (81).

Postupnik evaluacije bolesnika u smislu sumnje na ozbiljne uzroke križobolje prikazan je na sl. 1.

U identificiranju pojedinih tipova križobolje anamnestički podaci na koje se mora posebno obratiti pozornost su: priroda boli, lokalizacija boli, vremenski slijed boli i prisutnost drugih simptoma i znakova (uz bol). Križobolja obično nastupa spontano, uključivo i diskogenu križobolju gdje je tek u 10-20% prisutan neki provocirajući događaj (npr. podizanje tereta) (49). Bolesnici s mehaničkom križoboljom preferiraju ležati mirno u krevetu, oni s upalnom križoboljom ili tumorskim procesom se razgibavaju, jer time olakšavaju bolove, dok se oni s vaskularnim ili visceralnim uzrocima često previjaju od bolova i ne mogu naći ugodan položaj (82,83). Osobitosti mehaničke križobolje su da se bol pojačava prilikom statičkog opterećenja (npr. sjedenje), pokreta (npr. pretklon u trupu, rotacija), nošenje tereta ispred trupa ili rad s podignutim rukama i udaljenima od tijela (npr. usisavanje), kao i kod dužeg

stajanja, dok se smanjuje kad višesmjernene sile uravnotežuju kralješnicu (npr. hodanje), napose kod hoda niz strminu. Pojačanje bolova kod napinjanja (npr. kašljanje, kihanje, defekacija) karakteristično je za disko-genu bol, ali ne i za bol s izvoristom iz zigoapofizealnih zglobova. Ako se radi o prenesenoj boli, ona se, načelno, neće pojačavati prilikom opterećenja ili pokreta u kralješnici.

Bol može biti locirana samo u području križa ili je prisutna i uzduž nogu, što je tipično za paramedijalnu hernijaciju i.v. diska. Osobe koje imaju veliku paramedijalnu hernijaciju i.v. diska osjećaju jače bolove upravo u stojećem stavu i u ekstenziji trupa, dok kod lateralne i foraminalne hernijacije u većine bolesnika dominira bol u nozi, a bolesnici mogu točno odrediti njezinu lokaciju, s time da se bolovi tipično pojačavaju i pri hodu. Kod sekvenciranja i.v. diska bolesnici navode ublažavanje bolova u križima, a pojačavanje u nozi ili iznenadno nestajanje nelagode i/ili boli prilikom izvođenja Valsalvina manevra ili nošenja tereta (49). Akutna i subakutna bol se tipično šire unilateralno niz nogu, dok je bilateralna bol češća u kroničnoj križobolji (84). Kod paramedijalne hernije i.v. diska bolesnici se najugodnije osjećaju u ležećem položaju na leđima ili na boku sa savinutim kukovima i koljenima, dok se kod lateralne i foraminalne hernijacije bolovi obično smanjuju u sjedećem ili polusjedećem položaju, pa ti bolesnici često tako i spavaju (49).

Radikalna je bol praćena trncima, utrnulošću, ispadima osjeta ili motoričke funkcije u određenom distribucijskom području živca, a posljedica je kompresije živca u lateralnom recesusu ili neuralnom foramenu.

Nalaz mišićne slabosti mišića nogu može pomoći u lokalizaciji mjesta neurološke disfunkcije. Značajna jednostrana slabost mišića natkoljenice i potkoljenice ukazuje na zahvaćenost više živčanih korjenova, dok je oštećenje perifernih živaca, koje također može biti uzrok takve slabosti, u praksi relativno rijetko.

Najčešći i karakteristični simptom stenoze spinalnog kanala u području slabinske kralježnice je unilateralna ili bilateralna neurogena klaudikacija, što je osjećaj težine i nelagode u križima, kao i bolovi koji se šire prema glutealnoj regiji, natkoljenicama i niz potkoljenicu. Pojačavaju se ekstenzijom trupa, dok se fleksijom smanjuju. Stoga bolesnicima više odgovara sjedenje, a navode i smanjenje hodne pruge zbog intenziviranja bolova.

Degenerativna spondilolisteza može uzrokovati različite tipove boli zbog različitih mehanizama. Klinička slika bolova u slabinskoj kralješnici u prisutnosti prijelaznog lumbosakralnog kralješka naziva se i Bertollettijevim sindromom.

“Sedlasta” anestezija, bol u nogama, slabost mišića, a kod dužeg trajanja i njihova atrofija, ponekad praćeni otežanim ili nemogućim zadržavanjem mokraće i/ili stolice, upućuje na sindrom kaude ekvine, što zahtijeva promptnu obradu i intervenciju (8,37).

### *Klinički pregled*

Osnovni cilj kliničkog pregleda slabinske kralježnice je utvrditi statičke i dinamičke abnormalnosti koje mogu pomoći u utvrđivanju uzroka i karaktera križobolje. Fizikalni bi pregled bolesnika s križoboljom trebao imati više elemenata: opću opservaciju bolesnika, klinički opći pregled, te regionalni pregled, uključivo držanje, hod, fiziološku oblikovanost i simetriju anatomskih struktura, simetriju, ritam i opseg pokreta, manualno testiranje mišićne snage, provokacijske testove, neurološko testiranje uključivo testove iritacije živaca (n. ishiadiikus, n. femoralis), kao i promatranje bolnog ponašanja. Pri prikupljanju podataka o svim navedenim sastavnicama fizikalnog pregleda koristimo se inspekcijom, perkusijom i palpacijom, te mjerenjem pokretljivosti, kao osnovnim funkcijama lokomotornog sustava (8).

*Inspekcija* se provodi prilikom svlačenja i oblačenja bolesnika, prilikom hodanja, sjedanja ili lijeganja. U uspravnom stavu bolesnik zauzima tzv. “vojnički stav” u kojem su noge ekstenzirane, ruke aducirane i ekstenzirane sa srednjim položajem podlaktica između supinacije i pronacije. Držanje se promatra u dvije ravnine, frontalnoj i sagitalnoj. Prilikom analize hoda zanima nas postoji li neki karakteristični obrazac (npr. antalgican hod, gegav hod, hemiparetičan ili paraparetičan obrazac, ataksija i dr.). Snaga mišića donjih udova ispituje se podizanjem ispitanika na prste i pete u stojećem položaju. U uspravnom stojećem stavu orijentacijski se provjerava i ravnoteža (8). Bolesnici s hernijiranim i.v. diskom mogu imati gubitak slabinske lordoze, funkcionalnu skoliozu na suprotnu stranu od bolne, a kuk i koljeno na zahvaćenoj strani mogu biti blaže savijeni i rotirani prema unutra, kako bi se smanjilo napetost korijena živca (49).

*Palpacija i perkusija* slabinske kralježnice izvodi se u ležećem potrbušnom položaju bolesnika, s jastučićem ispod trbuha, ili u stojećem položaju bolesnika s inkliniranim trupom i rukama oslonjenima na stol. Smjer palpacije i perkusije je kraniokaudalan, a te su metode najkorisnije u nalaženju eventualne bolne osjetljivosti kralježnice i mekih tkiva. Bol koja nastaje palpacijom ili perkusijom trnastog nastavka obično je koštanog podrijetla (npr. prijelom, infekcija, neinfektivni discitis), iako je specifičnost takvog znaka relativno niska (85). Ako se jačim pritiskom vrška prsta u i.v. prostor, najčešće L4-L5 i L5-S1 segmenta, izazove bol koja se

širi u neposrednu okolicu ili se širi uzduž distribucije podraženog korijena spinalnog živca, najvjerojatnije se radi o diskoradikalnom konfliktu. Ako se takva bol širi u nogu, niže od glutealne regije, riječ je o tzv. pozitivnom znaku zvonca ili De Sèzeovom znaku. Palpacijom se ponekad može osjetiti i "stuba", odnosno anteriorno-posteriorni pomak jednog kralješka prema drugom, što upućuje na spondilolistezu, dok se pritiskom na dva susjedna trnasta nastavka eventualno može utvrditi instabilitet (Stoddardov test). U bolesnika s križoboljom često se nalazi i bolna osjetljivost paravertebralnih mišića s obje strane kralješka, kao i njihov povišen tonus, koji je obično povezan s gubitkom slabinske lordoze. Kod bolnosti na palpaciju medijalno od spine ilijake posterior superior, najčešće se radi o prenaprezanju mišića (8). Međutim, mora se imati na umu da je reproducibilnost osjetljivosti mekih tkiva između ispitivača niska (46,83,85).

*Pokretljivost kralješnice* pomaže u ocjeni funkcionalne sposobnosti, tjeka, odnosno praćenja terapijskog rezultata, iako je nedovoljno pouzdana za diferenciranje pojedinih uzroka križobolje. Ispituje se opseg aktivnih (važnije) ili pasivnih pokreta i to u sve tri ravnine. Promatraju se i simetrija, kvaliteta pokreta i pridružena bol. Načelno, bol pri pokretu upućuje na mehanički uzrok križobolje, dok bezbolni, slobodni pokreti isključuju nekomplikiranu mehaničku križobolju. Ograničena inklinacija trupa zbog zakočenosti i/ili bolova, obično udružena sa smanjenjem pravilne fleksijske kifoze upućuje na napetost paravertebralnih mišića. Bol prilikom uspravljanja iz položaja inklinacija upućuje na osteoartritis zigoapofizealnih zglobova, dok bol prilikom reklinacija govori ponajprije za mehaničku križobolju. Lateralna fleksija i rotacija ponekad pojačavaju bol kod diskoradikalnog konflikta, s time da se kod paramedijalne hernijacije bol češće pojačava kod naginjanja na suprotnu stranu, a kod lateralne hernijacije na istu stranu gdje je hernija i.v. diska (8). Ne postoji zlatni standard ili preporuke za mjerenje opsega pokreta slabinske kralješnice. Opseg pokreta moguće je odrediti na posredan i neposredan način. Jedan od najčešćih načina posrednog određivanja pokretljivosti slabinske kralješnice je mjerenje udaljenosti između vrha III. prsta i poda pomoću mjerne vrpce pri inklinaciji trupa iz stojećeg stava (Thomayerova mjera), iako pri tome veliku ulogu imaju pokreti u kukovima. Pouzdanije su mjerenje inklinacije (modificirana mjera po Schoberu), reklinacije, laterofleksije, te indeksa sagitalne gibljivosti centimetarskom vrpcom, dok je najbolje koristiti se goniometrima/inklinimetrima koji izražavaju vrijednosti pokreta u stupnjevima (8).

*Neurološki pregled* se sastoji od ispitivanja osjeta, mišićne snage i vlastitih refleksa te testova za dokazivanje boli prilikom istezanja ishijadičnog i femoralnog živca. Dakako da su važni inspekcija, ponajprije u smislu

opažanja atrofije mišića (npr. atrofija mišića kratkog opružaća prstiju i prednjeg tibijalnog mišića kod radikulopatije L5), te poremećaji pri hodu (8,86,87). Klinička prezentacija radikulopatije u području slabinske kralješnice različita je s obzirom na razinu zahvaćenih živčanih korjenova. Svi korjenovi živaca izlaze iz spinalnog kanala u području neuralnih foramina ispod odgovarajućeg kralješka. Najčešći je podražaj korjenova L5 i S1. Kod paramedijalne hernijacije u 90-95% bolesnika zahvaćeni su L5 i S1 spinalni korijeni, a kod lateralne i foraminalne hernijacije u oko 60% bolesnika je zahvaćen segment L4-L5 (8). Ispitivanje osjeta uključuje lagani dodir, bol (točkastim bockanjem) i osjet temperature, te vibraciju i pozicijsku senzaciju. Lokalizacija osjeta ovisi o dermatomima, a gubitak upućuje na prekid osjetnih vlakana ispod osjetne razine. U križbolji s radikulopatijom većina promjena osjeta je povezana sa zahvaćenošću jednog živčanog korijena. Međutim, mora se voditi računa o tome da postoji preklapanje dermatoma. Ispitivanje motoričke snage je klinička metoda koja nam također može pomoći u određivanju lokalizacije potencijalne lezije lumbosakralnih korjenova, pri čemu se možemo koristiti 6-stupanjskim manualnim mišićnim testom (8).

Vlastiti refleksi koji se najčešće ispituju kod zahvaćenosti živčanih struktura u križbolji uključuju patelarni refleks i refleks Ahilove tetive. Iako je potonji važan dio ispitivanja zahvaćenosti korijena S1 s jednostranom specifičnosti kod odsutnosti od 89%, mora se voditi računa o činjenici da je nemogućnost njegovog neizazivanja česta u starijoj dobi (83). Hiperrefleksija i pozitivan refleks po Babinskom upućuju na leziju kralježnične moždine, odnosno gornjeg motornog neurona.

U tablici 1. sumarno su prikazani neurološki znakovi kod najčešće zahvaćenih spinalnih korjenova živaca u području slabinske kralješnice.

U cilju ispitivanja radikulopatije ili iritacije korjenova spinalnih živaca koriste se različiti provokacijski klinički testovi. Radi se o manevrima kojima je cilj izazivanje bolova prilikom iritacije živčanih korjenova. Kod zahvaćenosti korjenova od kojih se sastoji femoralni živac (L2-L4), kako postoji značajno preklapanje u inervaciji prednjeg dijela natkoljenice teško je odrediti točan spinalni korijen, već se češće radikulopatija klinički ispituje kao skupina. Test istezanja femoralnog živca izvodi se tako da se u bolesnika koji je u ležećem potrbušnom položaju pasivno flektira koljeno sve do punog opsega pokreta, tj. dok on petom, po mogućnosti, ne dotakne stražnjicu. Specifičnost testa je relativno niska, a pozitivnim se smatra ako pokret u bolesnika izazove bol, dok nije dovoljan samo osjećaj istezanja mišića (83). Lasegueov test ili test pasivnog podizanja noge često se koristi u svrhu dijagnosticanja radiku-

Tablica 1.

Neurološki znakovi kod najčešće zahvaćenih spinalnih korjenova u križobolji.

Spinalna razina - korijen	Bol	Promjena osjeta	Slabost	Refleksi
L4	L4 dermatom	Medijalni dio koljena i potkoljenice	Ekstenzija u koljenu, dorzalna fleksija stopala	Smanjen/ugašen patelarni refleks
L5	L5 dermatom	Dorzum stopala, Između I. i II. prsta stopala	Dorzalna fleksija stopala, dorzalna fleksija palca (everzija, inverzija stopala, abdukcija noge)	Bez promjene
S1	S1 dermatom	Stražnji dio potkoljenice i vanjski dio stopala	Plantarna fleksija stopala, everzija stopala	Smanjen/ugašen refleks Ahilove tetive

larne boli živaca od kojih nastaje ishijadični živac (L4-S1). Klasični Lasegueov test i njegove brojne varijacije temelje se na činjenici da su normalno korijeni spinalnih živaca L4, L5 i S1 pokretljivi za 1,5 do 3 mm, a kada je korijen živca pritisnut, gubitak te pokretljivosti uzrokuje bol. Korisni su za dokazivanje upalnog procesa koji pritišće na korijen spinalnog živca. Intraoperacijski je dokazano da se tijekom izvođenja testa smanjuje krvni optok u živcu. Test je pozitivan ako bolesnik javlja bol uzduž cijele podignute noge, odnosno ako se bol širi i ispod koljena, a najpoznatija modifikacija je dodatna dorzalna fleksija stopala (Bragardov test). Pojava simptoma zbog bilo koje varijante testa interpretira se kao pozitivan test i ukazuje na povećano naprezanje, odnosno iritaciju spinalnog korijena. Lasegueov test se smatra pozitivnim ako se bol pojavi u rasponu fleksije od 30 do 70 stupnjeva, jer do 30 stupnjeva nema istezanja korijenova ishijadičnog živca, a iznad 70 stupnjeva nastaju kompenzatorni pokreti slabinske kralješnice i kukova (8,46,83). U populaciji bolesnika koji dolaze kirurgu, odnosno koji imaju visoku prevalenciju hernije i.v. diska (58-98%), Lasegueov test je pokazao visoku osjetljivost (92%;95%CI 87-95%), uz relativno nisku specifičnost (28%; 95% CI 18 40%). Stoga, zbog niske specifičnosti negativan Lasegueov test ne isključuje prisutnost hernije lumbalnog i.v. diska. Pozitivni ukriženi Lasegue ima veću specifičnost od ipsilateralnog (90%: 95% CI 85-94%), dok mu je, međutim, osjetljivost niska (28%; 95% CI 22-35%). Kombinacijom različitih testova dobiva se bolja dijagnostička vrijednost testa (88).

U dijagnostičkom postupku važno je razlučiti sindrom mišića piriformisa prema lumbalnoj radikulopatiji i prema sakroileitisu. Uz bol prilikom palpacije, ponekad s "kobasičastom" tvorbom iznad područja piriformnog mišića, spazam i bol piriformnog mišića kod rektalnog ili vaginalnog pregleda, pozitivan Lasegueov znak već kod elevirane noge od oko 30 stupnjeva s unutrašnjom rotacijom kuka, kao i kod abdukcije i vanjske rotacije kuka protiv otpora, karakteristična su obilježja u kliničkom pregledu bolesnika s tim sindro-

mom. U kliničkoj dijagnostici mogu pomoći i Paceov znak (bol pri forsiranoj abdukciji natkoljenice uz vanjsku rotaciju u kuku) i test po Pećini (bol pri maksimalno rotiranoj nozi prema unutra kod naginjanja trupa iz stojećeg položaja) (8).

U diferenciranju križobolje koja potječe iz slabinskog području od one u području sakroilijakalnog zgloba, osim karaktera boli, mogu nam pomoći različiti klinički testovi koji su pozitivni kod zahvaćenosti tih zglobova. Općenito, ti testovi pokazuju pouzdanost u ranom aktivnom sakroileitisu, ali imaju malu moć diskriminacije. Bolje je kombinirati više kliničkih testova čime se povećava njihova točnost u razlikovanju sakroileitisa od mehaničke križobolje. Kao eliminacijski kriterij pri odlučivanju preporučuje se 4 pozitivna od 5 testova (Gaenslenov, Patrickov-FABER, Menellov, test stresa na sakroilijakalni zglob savijanjem koljena prema ramenu i test iritacije/pritiska sakroilijakalnog zgloba) ili 2 pozitivna od 3 testa (Gaenslenov, Menellov, test stresa na sakroilijakalni zglob savijanjem koljena prema ramenu) (89). U sustavnom pregledu kliničkih testova za identifikaciju izvorišta boli u križobolji (i.v. disk, sakroilijakalni zglob ili zigoapofizealni zglob) u usporedbi s invazivnim dijagnostičkim metodama utvrđeno je da klinički testovi mogu biti informativni u slučaju zahvaćenosti i.v. diska ili sakroilijakalnih zglobova (kombinacija testova), ali ne i kod zigoapofizealnih zglobova (90).

U rijetkim slučajevima i to ponajprije za bolesnike koji su voljni podvrgnuti se nekim od invazivnih ili nekirurških intervencijskih terapijskih postupaka može se učiniti lokalna dijagnostička infiltracija u zigoapofizealni zglob, sakroilijakalni zglob ili pak provokacijska diskografija (uz obveznu kontrolu rentgena) (91-93).

#### Križobolja i ICF klasifikacija

Kako je križobolja stanje karakterizirano oštećenjem tjelesnih funkcija i struktura, ograničenjem aktivno-

sti i sudjelovanja, utjecaj križobolje na bolesnika preporučljivo je evaluirati i prema tome postaviti ciljeve primjenom Međunarodne klasifikacije funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja SZO-a (ICF – *International Classification of Functioning, Disability and Health*) (94). Radi se o sveobuhvatnoj ocjeni i opisu pacijentovih iskustava u kontekstu osobnih i okolnih čimbenika što je temelj za učinkovitu i na pacijenta orijentiranu intervenciju (95-96). Prema ICF klasifikaciji sržne mjere ishoda križobolje (engl. *core set of outcome measures*) uključuju: specifičnost funkcije lumbalne kralješnice, opće zdravstveno stanje pojedinca, bol, radnu sposobnost i bolesnikovo zadovoljstvo (97-99).

Pri odabiru prikladnog mjernog instrumenta, potrebno je razmišljati o domenama koje najbolje mjere što je bolesniku važno (100). Stoga preporučamo mjerenje tri ključne domene: bol, funkcija i kvaliteta života.

### Ocjena boli

Iako se bol najčešće ocjenjuje kao jedinstvena komponenta, poželjno bi bilo evaluirati bol u križima odvojeno od boli u nozi (ako je prisutna), jer nam to može pomoći u ocjeni tijeka bolesti (101). Za bol se najčešće određuje intenzitet. Iako nema opće prihvaćene metode čini se da se kategorizirajuće ljestvice (verbalne ili numeričke) u kliničkoj praksi preferiraju u odnosu na vizualnu analognu ljestvicu (engl. VAS, od *Visual Analogue Scale*) (100,102). Stoga se zbog jednostavnosti primjene i ocjene odgovora za jačinu boli najprikladnijom čini numerička ljestvica procjene boli (0-10), a alternativno se može koristiti 100-milimetarska VAS. Multidimenzionalne ljestvice (npr. *Brief Pain Inventory* ili McGillov upitnik boli) uključuju brojne aspekte boli. Naime, bol ima osjetno-diskriminativnu dimenziju što je primanje, prienos i centralno procesuiranje štetnih podražaja, kognitivno-evaluativnu dimenziju koja se odnosi na percepciju u tijeku i shvaćanje značenja onoga što se događa, te afektivno-motivacijsku dimenziju što je u biti želja da se izbjegne šteta ili otkivanje od štete. Sve ove dimenzije napose dolaze do izražaja ako bol perzistira i postaje kronična. Multidimenzionalni upitnici su zahtjevni ili njihovo ispunjavanje traje duže, pa općenito nisu pogodni za praktični klinički rad. Neuropatska sastavnica boli se može razlikovati od mehaničke prema anamnestičkim podacima, a najvažnija obilježja su osjećaj pečenja, žarenja, sijevajuće boli ili boli poput uboda igle, kao i hiperalgezija i alodinija (45,103). Postoje brojni upitnici za probir bolesnika s neuropatskom boli koji mogu pomoći diferenciranju neuropatske od nociceptivne boli (npr. *Symptom Score Scale -Kvinesdal*, *Neuropathic Pain Scale*, *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* – LANSS, *Neuropathic Pain Questionnaire*, *painDETECT*, *ID-Pain*, *Douleur Neuropathique en 4 questions*

- *DN4*) (104). Međutim, niti jedan nije opće prihvaćen, pa upravo taj nedostatak opće prihvaćenog standarda za klinički probir i evaluaciju neuropatske boli ograničava širu uporabu takvih kategorizirajućih instrumenata (105). Bolje je ocijeniti bol kao takvu nego surrogat, kao što je na primjer, potreba za analgeticima.

### Ocjena funkcije i kvalitete života

Za objektiviziranje stanja bolesnika ključna je procjena funkcionalne sposobnosti (prije, tijekom i nakon završetka liječenja), jer je povratak svakodnevnim aktivnostima najvažniji cilj intervencija. Mora se imati na umu da su križbolja i nesposobnost zbog križobolje dva različita fenomena. Za razliku od boli, nesposobnost je smanjenje individualnog kapaciteta da se zadovolje osobni, socijalni ili profesionalni zahtjevi, a odnosi se na aktivnost ili zadatak koji se ne može izvesti. Ograničenje aktivnosti uključuje one svakodnevnog života, vokacijske i nevokacijske aktivnosti, kao i aktivnosti samozbrinjavanja. Kronična križbolja dovodi do smanjenja kvalitete života koja se odnosi na zdravlje, a ti bolesnici imaju lošije i psihičke i psihosocijalne funkcije kao i opće zdravlje u odnosu na zdrave osobe (106,107). Postoje brojni upitnici kojima se mjeri funkcionalna sposobnost i kvaliteta života u bolesnika s križboljom (108). Upitnici koji su najsvobuhvatnije validirani, napose glede ocjene odgovora na terapijske intervencije su oni multidimenzionalni i bolest-specifični: *Roland-Morris Low Back Pain Measure* (RM) i *Oswestry Low Back Pain Disability Index* (ODI), a za ocjenu sveukupne kvalitete života generički SF-36 (*Short Form* – 36) ili njegove kraće varijante (100,102,108). Kako je onesposobljenost rezultat interakcije individualnog statusa aktivnosti i pacijentove okoline, kronična se križbolja zbog epizoda pogoršanja i poboljšanja ne može smatrati statičkim fenomenom, jer različito utječe na mogućnost svakodnevnog funkcioniranja (109,110).

### Ne-organski čimbenici

Evaluaciju bolesnika poželjno je obaviti postupkom upravljanja sadržajem, što se odnosi na aspekt medicinske prakse koji uključuje psihosocijalnu dimenziju u biološkom modelu bolesti interakcijom između liječnika i bolesnika čime se potiče primjena modela dobre kliničke prakse te postiže povoljniji ishod liječenja (8). Stoga u obzir treba uzeti bolesnikova očekivanja i ocijeniti stupanj emocionalnog stresa, odnosno psihosocijalne čimbenike rizika za kronicitet (tzv. žute zastave), napose one radno-okolišne (8,77,111,112). Naime, poznato je da su psihosocijalni čimbenici bitni u percepciji boli i odgovoru na simptome, funkciji i u odgovoru na liječenje. Specifično, ta su uvjerenja povezana

Tablica 2.

Sažetak anamneze i fizikalnog pregleda za bolesnike s jednostavnom križoboljom u području lumbosakralne regije, bez širenja u noge ispod potkoljenica (dob 20-55 godina) (prema referenci 8).

Anamneza: ključna pitanja za utvrđivanje "crvenih zastava", "žutih zastava" i drugih simptoma i znakova koji zahtijevaju posebnu pozornost
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Simptomi: koji su simptomi i kada su počeli? Kako vas oni ograničavaju?</li><li>2. Aktivnosti: kako aktivnosti utječu na vašu bol, stajanje, sjedenje itd.? Provodite li fizičko vježbanje i koliko često?</li><li>3. Posao: Koliko dugo radite ovaj posao? Radite li prekovremeno? Imate li drugi posao?</li><li>4. Posao – subjektivno: Kakvo je stanje na poslu? Kakva je reakcija na poslu u svezi s vašom križoboljom?</li><li>5. Simptomi: Imate li kakve druge zdravstvene probleme? Imate li vrućice, zimice, tresavice? Imate li gubitak na tjelesnoj težini?</li><li>6. Kvaliteta spavanja: Kako spavate?</li><li>7. Zdravlje: Jeste li ikada imali tumor ili neki drugi značajniji zdravstveni problem?</li><li>8. Ostali simptomi: Abdominalni problemi, boli, bol i pečenje tijekom uriniranja?</li><li>9. Mogućnost rada: Imate li ikakve brige u svezi s mogućnošću obavljanja vaših uobičajenih radnih zadataka?</li><li>10. Uzrok – subjektivno: Što mislite koji je uzrok vaše križobolje?</li></ol>
Pregled:
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Inspekcija - držanje (antalgično), hod, hod po prstima i petama, pretjerana reakcija, bolno ponašanje*</li><li>2. Opseg pokreta - za utvrđivanje ograničenosti i bolova, za monitoriranje konzistencije i progressa i simulacija rotacije*</li><li>3. Palpacija - za koštane i/ili mišićne spazme i osjetljivost, za tumorske, za palpaciju unutarnjih organa u području abdomena, za površnu osjetljivost prilikom laganog dodira*</li><li>4. Pregled kukova - za opseg pokreta i uzrokovanje boli</li></ol>

s: fizičkim funkcioniranjem, emocionalnim funkcioniranjem, te sveukupnim naporima da se bolesnik nosi s bolešću (113,114).

Depresija, anksioznost i/ili stres mogu predisponirati križobolji, dok kronična bol povratno dovodi do pojačane napetosti i depresije što bitno utječe na stupanj onesposobljenosti (115-118). Osim toga bolesnici s kroničnom križoboljom koji imaju viši stupanj histerije i hipohondrijaze imaju viši stupanj jačine boli (119). Mora se imati na umu da psihosocijalni čimbenici imaju veći učinak na nesposobnost nego na bol u križima kao takvu (120). Samoizvještavajuća ocjena nesposobnosti je pod većim utjecajem pacijentovog psihološkog stanja nego što je temeljena na aktualnim izvedbama (121).

Neki od primjera "žutih zastava" su neodgovarajuća stajališta glede križobolje (npr. mišljenje da je opasna i dovodi do ozbiljne nesposobnosti ili su očekivanja od pasivnih tretmana velika umjesto vjerovanja da će aktivno sudjelovanje u liječenju pomoći), neprikladno ponašanje u vezi s boli (npr. značajno smanjena aktivnost), problemi vezani uz posao (npr. nezadovoljstvo poslom) te emocionalni problemi (depresija, anksioznost, stres, tendencija lošem raspoloženju i sl.). Ipak, za sada nema opće prihvaćenih testova za ocjenu psiholoških osobina bolesnika važnih za kroničnu križobolju (8). Dakle, biopsihosocijalni model tumačenja funkcionalne nesposobnosti integrira kognitivno-bihevioralni pristup i fizičko dekonkondicioniranje. Model fizičkog dekonkondicioniranja temelji se na stavu da su gubitak mišićne snage, izdržljivosti, uključivo i ae-

robnog kapaciteta, odgovorni za smanjenje razine aktivnosti i funkcionalnu onesposobljenost u kroničnoj križobolji, a s njime je u uskoj vezi kognitivno-bihevioralni model smanjenje funkcije koji se objašnjava maladaptivnim uvjerenjima i izbjegavanjem. I jedno i drugo se koristi u intervencijama (v. kasnije) (7,122).

Sumarno, na tablicama 2 i 3 prikazani su sažetak anamneze i fizikalnog pregleda za bolesnike s jednostavnom križoboljom bez širenja u noge ispod koljena i bolesnika sa širenjem boli u nogu ispod koljena.

*Praktični pristup bolesniku s križoboljom (kategorizacija pacijenata koji će razviti kroničnu križobolju)*

Iako još nema dovoljno spoznaja o prognostičkim čimbenicima među različitim podgrupama populacije bolesnika s križoboljom kada je riječ o bolovima, prezentaciji i tijeku bolesti, rana identifikacija bolesnika koji će razviti kroničnu onesposobljavajuću križobolju može pomoći u odlukama o liječenju i praćenju (67). Kako je križobolja heterogeno stanje, učinkovitost pojedinih načina liječenja može se spoznati razumijevanjem različitosti rezultata u pojedinih bolesnika, odnosno grupa bolesnika (124). Među više upitnika za kategorizaciju bolesnika s obzirom na prijelaz u kroničnu križobolju za praktičnu primjenu predlažemo *The STarTBack Screening Tool* (slobodno dostupan na [www.keele.ac.uk/startback](http://www.keele.ac.uk/startback)). Radi se o jednostavnom prognostičkom alatu/upitniku koji je specifično osmišljen za pomoć kliničarima (ponajprije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti) u stvaranju indeksa čimbenika rizika na koje se može terapijski djelovati. Alat je nami-

Tablica 3.

Sažetak anamneze i fizikalnog pregleda za bolesnike s križoboljom i širenjem boli u nogu/e ispod koljena i/ili problemima kontroliranja stolice/mokrenja (dob 20-55 godina) (prema referenci 8).

Anamneza: najvažnija pitanja u cilju utvrđivanja ekstrinzičkih kontribuirajućih čimbenika ("crvene zastave", "žutih zastava" i drugi simptomi i znakovi koji zahtijevaju posebnu pozornost)

1. Što mislite koji je uzrok vaših bolova u leđima i nogama?
2. Koliko dugo radite ovaj posao? Jeste li u zadnje vrijeme izbivali s posla zbog križobolje?
3. Jeste li ikada imali tumor ili neki drugi ozbiljni zdravstveni problem?
4. Jeste li primijetili promjene u funkciji vaših crijeva ili mokraćnog mjehura?
5. Jeste li primijetili promjene u funkciji vaših nogu?
6. Kako spavate? Kako ležanje utječe na vašu bol? Postaje li bol veća ili manja?
7. Imate li bilo kakav drugi zdravstveni problem? Imate li vrućice/zimice/tresavice? Je li se smanjio vaš apetit? Jeste li izgubili značajno na tjelesnoj težini?
8. Radite li prekovremeno i imate li drugi posao?
9. Kako vaš poslodavac ili nadređeni u radnom procesu reagira na vašu križobolju?
10. Što vi radite da bi se nosili s križoboljom? Vježbate li i koliko redovito?
11. Da li bilo koji aspekt tijekom posla povećava vaše simptome u nogama?
12. Kako kašljanje, kihanje ili napinjanje utječe na vašu bol?
13. Jeste li ikada imali ovakve simptome ranije? Ako da, jeste li izostajali s posla?
14. Imate li osjećaj bilo kakve slabosti ili obamrlosti ili trnjenja u nogama? Je li to gore ako ostanete u istom položaju ili postaje bolje?
15. Kako hodanje utječe na vaše simptome? Kako sjedenje utječe na vaše simptome? Kako ležanje utječe na vaše simptome?
16. Što mislite što će vam pomoći u smanjenju bolova?

Pregled:

1. Inspekcija - držanje (antalglično), hod, hod po prstima i petama, pretjerana reakcija, bolno ponašanje\*
2. Opseg pokreta - za utvrđivanje ograničenosti i bolova, za monitoriranje konzistencije i progressa i simulacija rotacije\*
3. Palpacija - za koštane i/ili mišićne spazme i osjetljivost, za tumorske, za palpaciju unutarnjih organa u području abdomena, za površnu osjetljivost prilikom laganog dodira\*
4. Pregled kukova - za opseg pokreta i uzrokovane boli
5. Neurološki pregled - vlastiti refleksi, poremećaj ili smanjen osjet, slabost mišića odnosno grupa mišića (najčešće stopalo) te provokacijski testovi za izazivanje iritacije živčanih korjenova, najčešće Lasegue test i njegove modifikacije, čučanj-uspravljanje, test istezanja nervusa femoralisa, istezanje piriformisa, mišićna atrofija (mjere cirkumferencije). Za pacijente s tegobama od strane mokraćnog mjehura i crijeva: oštra/tupa senzacija perinealne regije + analni tonus

(\*neorganski – ekstrinzički kontribuirajući čimbenik)

jenjen inicijalnoj stratifikaciji bolesnika u 3 kategorije a prema riziku za lošiji ishod odnosno za prijelaz u kroničnu križobolju: niski, srednji i visoki rizik (sl. 2). Testiran je za psihometrijske osobine, uključivo pouzdanost i valjanost, i to u različitim okruženjima i na različitim populacijama (7,125-131).

Rezultat 0-9 dobiva se jednostavnim zbrajanjem svih pozitivnih odgovora. Ukupni rezultat služi diferenciranju bolesnika s niskim u odnosu na one sa srednjim rizikom za lošiji ishod i to tako da bolesnici koji imaju rezultat 0-3 su oni s niskim rizikom, a oni 4-9 imaju srednji rizik za lošiji ishod križobolje (sl. 3). Podrezultat koji se odnosi na stres služi identificiranju bolesnika s visokim rizikom za nepovoljni ishod. Njegov izračun se dobiva zbrajanjem zadnjih 5 pitanja upitnika: strah, anksioznost, katastrofiranje, depresiju i smetnju (odgovori o smetnji su pozitivni ako je križobolja "jaka" ili najjača"), s tim da su oni s rezultatom 4 ili 5 u skupini visokog rizika. Ponavljanjem mjerenja može se dobiti objektivniji uvid u individualne promjene bolesnika s križoboljom tijekom vremena (72).

Kategoriziranjem bolesnika u 3 skupine kliničar može planirati intervencije za svaku podskupinu bolesnika što pomaže poboljšanju ishoda kako slijedi:

1. Skupina niskog rizika - ovi se bolesnici oporavljaju uz dobar odnos troškova i učinkovitosti primjenom minimalnih mjera skrbi dobre kvalitete, koja, uz detaljnu anamnezu i klinički status, uključuju individualnu edukaciju i savjete glede mjera samopomoći, lijekova, aktivnosti i posla. To takvim bolesnicima osigurava dobivanje odgovora na pitanja, ohrabrenje o dobroj prognozi i osnaženje mjere samopomoći, s time da nisu upućeni na skupe pretrage niti se liječe skupim metodama.

2. Skupina srednjeg rizika - za te bolesnike uz ranije navedene mjere poželjna je primjena metoda fizikalne terapije i to individualno, uz nadzor.

3. Skupina visokog rizika - za te je bolesnike potrebna i specijalizirana skrb uključivo i kognitivno-bihevioralni pristup s ciljem smanjenja nesposobnosti i bolova, poboljšanja psihološkog funkcioniranja i omogućava-



Sl. 2. Keele STarT Back alat za probir (prema referenci 72 – uz dopuštenje)

Ime i prezime: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

Razmišljajući o **prethodna 2 tjedna** označite svoj odgovor na sljedeća pitanja:

	Netočno 0	Točno 1
1 Moja križobolja se <b>širila uzduž noge (nogu)</b> u zadnjih 2 tjedna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Imao/-la sam bol u <b>ramenu</b> ili u <b>vratu</b> u zadnjih 2 tjedna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Zbog križobolje sam hodao <b>na kratke udaljenosti</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 U zadnja 2 tjedna, zbog križobolje, sam se <b>odijevao sporije</b> nego uobičajeno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Za osobu s mojim stanjem zaista nije sigurno biti fizički aktivan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Često imam <b>misli o zabrinutosti</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 Imam osjećaj da je <b>moja križobolja užasna</b> i da <b>nikad neće biti bolje</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 Općenito, <b>ne uživam</b> u stvarima u kojima sa običavao uživati	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

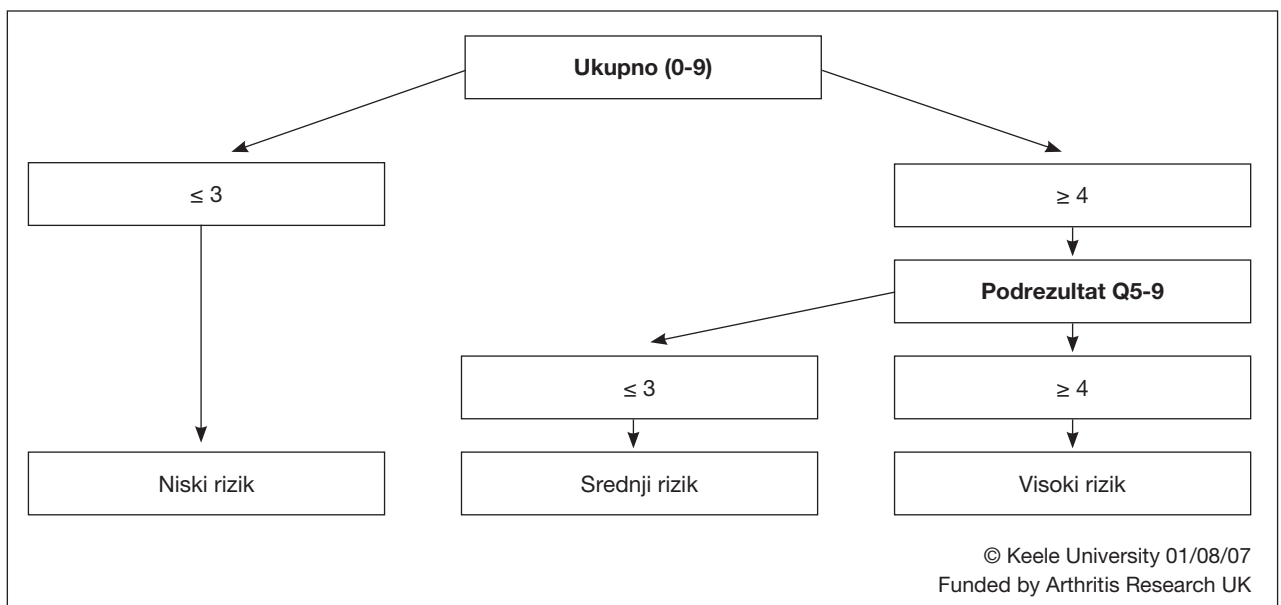
9. Sveukupno, koliko Vas **smeta** Vaša križobolja u **zadnja 2 tjedna** ?

Ne, uopće	Malo	Umjereno	Jako	Najjače
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	0	0	1	1

**Ukupni rezultat (svih 9):** \_\_\_\_\_ **Podrezultat (Q5-9):** \_\_\_\_\_

© Keele University 01/08/07  
Funded by Arthritis Research UK

Sl. 3. The STarT Back alat - sistem bodovanja. (prema referenci 72 – uz dopuštenje)





Sl. 4. Bolesnici s križboljom - podskupine i ciljevi (za primarnu zdravstvenu zaštitu) (prema referenci 72 – uz dopuštenje)

nja bolesniku da se nosi s trajnim ili recidivirajućim problemima (72).

Osnovna shema podskupina i ciljeva za primarnu zdravstvenu zaštitu bolesnika s križboljom prikazana je na sl. 4.

U novoj visoko-kvalitetnoj randomiziranoj studiji pokazano je da primjena ovog alata uz ciljano liječenje optimizira učinkovitost glede upućivanja na fizikalnu terapiju, poboljšava klinički ishod i smanjuje troškove zdravstvene skrbi (132). Stratificirana primarna skrb za bolesnike s križboljom dovodi do povoljnog odnosa troškova i korisnosti (133).

#### Radiološka dijagnostika

Radiološka dijagnostika se u praksi često koristi u bolesnika s križboljom. Za pravilan odabir radiološke metode koja će nam dati najpotpuniji uvid u problematiku križbolje potrebno je dobro poznavanje njihovih mogućnosti, jasan klinički upit i ponajprije dobra suradnja kliničara i radiologa (134).

Konvencionalna radiografija najdostupnija je metoda. Idealna je za prikaz koštanih struktura, ali nedostatak joj je loš prikaz mekog tkiva. Njome se mogu razlikovati prirodne i stečene deformacije kralješnice, prekid koštanog kontinuiteta i pomak dijelova kralješka pri ozljedi, patološka koštana pregradnja u obliku osteolize i osteoplazije kod upalnih ili tumorskih bolesti, te reaktivne koštane promjene kostiju i zglobova kod degenerativnih stanja. Stoga ona ponajprije služi za isključivanje ozbiljne patologije vidljive tom radiološkom metodom. Iako, dakle, nije dovoljno osjetljiva

za dijagnozu uzroka, promjena na nativnom radiogramu koja je najkonzistentnije povezana s križboljom je suženje intervertebralnog prostora (135).

Od ostalih metoda ranije se koristilo konvencionalnu mijelografiju, a danas su je zamijenile magnetska rezonancija (MR) i kompjuterizirana tomografija (CT) - mijelografija. Prednost se daje MR, a indikacije za CT su nejasni slučajevi suženja spinalnog kanala, postraničnih recesusa ili intervertebralnih otvora u bolesnika kojima nije moguće učiniti MR pregled (134, 136-140). Iako ima brojne kvalitete glavna zamjerka CT-u u oslikavanju bolesnika s križboljom jest činjenica da ta metoda ima ograničenu specifičnost, a i doza zračenja je relativno velika (54, 140,141). Magnetska rezonancija (MR) je neionizirajuća visokosofisticirana slikovna metoda koja omogućuje najbolji prikaz anatomskih struktura i patoloških promjena omogućujući razlučivanje ne samo malenih anatomskih detalja (poput živaca) nego i patoloških supstrata (142-146). To je metoda izbora koja nam najbolje prikazuje patomorfološke promjene kako u jednostavnoj križbolji, tako i u križbolji povezanoj s radikulopatijom.

Ultrasonografija (UZV) je pogodna za prikaz površinskih mekotkivnih struktura. Pojedini autori smatraju da ultrazvuk visoke rezolucije može prikazati strukturne promjene intervertebralnog diska, ali je pri tome ograničavajući problem određivanje visine pregledanog vertebralnog segmenta. Metoda se još uvijek ne smatra pouzdanom u razlikovanju simptomatskih od asimptomatskih oštećenja i.v. diska (54,83,138).

Scintigrafija kostiju nam također može pomoći u procjeni križbolje, kada se sumnja na koštani poremećaj, napose kod akutnog zbijanja. Međutim, uz znat-

nu dozu zračenja, njezin je osnovni nedostatak mala specifičnost, pa gotovo uvijek nakon scintigrafije slijedi pregled CT-om ili MR-om. Stoga se scintigrafija ne preporuča u obradi bolesnika s križoboljom (54,138,139).

Dijagnostičke radiološke metode trebalo bi obaviti u onih bolesnika s križoboljom koji imaju teški ili progresivni neurološki deficit ili pri sumnji na ozbiljna stanja, te ako nakon četiri do šest tjedana nije postignuto dovoljno poboljšanje (54,147-148). Naime, podaci iz stručne literature upućuju na to da rutinski primjenjivana radiološka obrada u bolesnika s križoboljom koji nemaju ozbiljno stanje ne pridonosi ishodu u usporedbi s bolesnicima koji nisu odmah upućeni na radiološki pregled. Štoviše, skrb bez neposrednog upućivanja na radiološke pretrage, općenito, ne dovodi do povišenog rizika u identifikiranju ozbiljnih uzroka križobolje, dok je doza zračenja za neke metode visoka, kao, naravno, i troškovi. Dakle, kliničari bi se trebali suzdržavati od neposrednog upućivanja na radiološke pretrage bolesnika s nespecifičnom akutnom križoboljom (149).

#### *Elektromiografija*

Elektromiografija (EMG) je najčešće korištena pretraga u lokaliziranju radikulopatije i postavljanju prognoze, jer se njome može dokazati oštećenje aksona motornih vlakana (150,151). Radi se o elektrofiziološkoj metodi koja mjeri akcijske potencijale u mišićima s time da je pouzdanije da se radi iglenim nego površinskim elektrodama. Indikacije za EMG kod vertebrogenih sindroma (npr. lumboishialgije) su: trajanje tegoba najmanje 3 tjedna, neurološki deficit (osjet, motorika, refleksi) i funkcionalni ispad (provjera hoda po petama i po prstima). EMG daje odgovore na sljedeća pitanja: 1. Postoje li znaci neurogenog oštećenja u ispitivanim mišićima? 2. Je li neurogeno oštećenje podrijetla perifernog živca, pleksusa ili spinalnog korijena? 3. Je li riječ o svježem ili kroničnom oštećenju i kakav je stupanj oštećenja? 4. U distribuciji kojih spinalnih korijenja se neurogeno oštećenje registrira?(152).

Tipičan EMG nalaz mišića čiji je motorni korijen oštećen uključuje: spontanu aktivnost u mirovanju (fibrilacije, pozitivne oštre valove, fascikulacije), prorijeđeni inervacijski uzorak pri maksimalnoj voljnoj kontrakciji i promjenu oblika preostalih potencijala (povećanu polifaziju, a kod starijih oštećenja javljaju se i potencijali kompenzatornih motornih jedinica – viši i širi od normalnih), uz uredne brzine provođenja perifernih živaca (neurografija) (153). Da bi se postavilo sigurnu dijagnozu radikulopatije neophodni su pozitivni nalazi (spontana aktivnost) u paraspinalnom mišiću i u dva mišića inervirana istim korijenom i različitim perifernim živcima (154).

#### *Laboratorijske pretrage*

Laboratorijske pretrage najčešće nisu potrebne u kliničkoj evaluaciji bolesnika s akutnom križoboljom i stoga se ne bi trebale ordinirati, osim u slučajevima kada postoji visoki stupanj sumnje na postojanje bolesti i stanja kao što su tumori, infekcije, upalna reumatska bolest i slično, a što se temelji ponajprije na anamnezi i fizikalnom nalazu. Ako bolesnik ima perzistirajuću bol duže od 4 tjedna uputno je učiniti sedimentaciju eritrocita, kompletnu krvnu sliku i pregled urina, jer će negativni nalazi navedenih pretraga značajno smanjiti vjerojatnost da je učinjen propust u dijagnostičkom postupku, ali i povećati zadovoljstvo pacijenta i ohrabriti ga u nastojanju da bude što aktivniji, odnosno da se što prije vrati aktivnostima svakodnevnoga života (155).

### LIJEČENJE KRIŽOBOLJE

Čini se da postoji konsenzus da veliku većinu bolesnika s križoboljom treba pratiti i liječiti liječnik primarne zdravstvene zaštite, a upućivanje specijalistu trebalo bi biti ograničeno na pacijente s ozbiljnim patološkim promjenama povezanim s tzv. crvenim zastavama, radikularnim sindromima/lumboishialgijom, odnosno neurološkim problemima koji zahtijevaju daljnju obradu i eventualno specifično, poglavito kirurško liječenje, te ako bolesnici s kroničnom perzistirajućom križoboljom imaju visoki stupanj nesposobnosti i potrebna im je multidisciplinarna evaluacija i liječenje (77).

Brojne su mogućnosti liječenja križobolje, a svi dijelovi te "zagonetke" nisu jednako korisni za rješavanje problema. Gotovo sve načine liječenja možemo sažeti u mali broj pristupa: edukacijski, simptomatski, anatomski, funkcionalni, psihološki, te bihevioralni pristup. Svi bolesnici trebaju simptomatski pristup, ali to bi moglo biti dostatno samo kod akutnih. Samo neki bolesnici trebaju anatomski pristup, i to obično oni koji imaju indikaciju za operaciju, velika većina treba funkcionalni pristup, a isto tako većina u kroničnim slučajevima ima i psihološke potrebe, te će profitirati od bihevioralnog pristupa. Da bismo ispravno postupali s bolesnicima koji imaju križobolju u obzir se moraju uzeti različite perspektive (bolesnik, liječnik, fizioterapeut i dr.). Međutim, neovisno o osnovnom stajalištu svatko bi morao poznavati mišljenje i gledište drugih te znati kako će se ponašati u cilju optimalnog rješavanja (113).

Najbolja utvrđena nestupnjevana terapijska preporuka podupire uzimanje u obzir individualnih očekivanja, uvjerenja i preferencija (76).

## Načela liječenja

Načelno, akutna i kronična križobolja liječe se različito. Neposredni cilj liječenja akutne križobolje, kao vrste obrambene reakcije, je smanjenje boli. Kontrolu boli želi bolesnik s križoboljom i tu očekuje najveću pomoć od liječnika. To omogućuje sveukupno poboljšanje funkcioniranja u svakodnevnom životu, poboljšava kvalitetu života i pomaže modifikaciji tijeka bolesti. Kontrolom boli daje se "podrška" bolesniku i zadobiva samopouzdanje za ostvarenje jednog od najvažnijih postulata rehabilitacije bolesnika s križoboljom, a to je što brža mobilizacija, što je cilj u svim fazama, a napose u kroničnoj križobolji, i to unatoč tome perzistiranju boli. Osim toga, poznato je da je bol poželjno smanjiti i zbog negativnih učinaka periferne i centralne senzitivizacije odnosno njenog prelaska u kronično bolno stanje. Stoga se glede liječenja boli koriste lijekovi i metode različitog mehanizma djelovanja što se uklapa u načelo multimodalne balansirane analgezije. Kako je kronična bol povezana s emocionalnim stresom, depresijom i neuspješnim prihvaćanjem uloge bolesnika, često se neuspješno liječi, pa je za bolesnike s visokim stupnjem nesposobnosti najbolji okvir multidisciplinarni pristup (114).

U liječenju bolesnika s križoboljom korisno je primijeniti principe upravljanja sadržajem, a možemo ih sažeti u mnemotehnički akronim BICEPS prema početnim slovima za engleske nazive: kratkoća (*brevity*) - liječenje križobolje treba biti što kraće, plan liječenja jasan s češćim posjetima u početku, a sva potrebna ograničenja glede aktivnosti ili posla trebaju biti više određena vremenskim granicama nego granicama boli, neposrednost (*immediacy*) - u interakciji s bolesnikom u ranoj fazi obrade i liječenja treba utvrditi koji bolesnici imaju veći rizik za odgođenim oporavkom, što zahtijeva agresivniji pristup, središnjost (*centrality*) - preferira se bolesnike s perzistirajućom križoboljom obraditi i liječiti u središnjoj ustanovi u kojoj rade liječnici i drugo medicinsko osoblje s višim stupnjem znanja i vještina u liječenju križobolje, očekivanja (*expectancy*) - kroz verbalne i neverbalne poruke dati jasno do znanja bolesniku da će se uskoro potpuno vratiti funkcijama svakodnevnog života i da se ne očekuje dugotrajna onesposobljenost, blizina (*proximity*) - vraćanje na posao što je prije moguće, osim u slučajevima kad postoje jasni, mjerljivi i objektivni dokazi da stanje sprječava udovoljavanje zahtjevima posla ili da bi obavljanje tih uobičajenih dužnosti moglo pogoršati stanje, jednostavnost (*simplicity*) - najvažniji cilj je povratak aktivnostima svakodnevnog života, ponekad i uz prisutnost boli (114). Iako nema toliko dokaza kao u slučajevima nespecifične križobolje, racionalno je primijeniti sličan pristup i u liječenju bolesnika s pridruženom afekcijom neuralnih struktura (vertebrogeni sindrom), s time da je potrebno razmotriti mogućnost visokosofi-

sticirane dijagnostike slikovnim metodama (npr. MR) i to poglavito za bolesnike koji su kandidati i voljni su podvrgnuti se nekoj od invazivnih intervencija u slučaju kada konzervativni pristup ne daje rezultat (36).

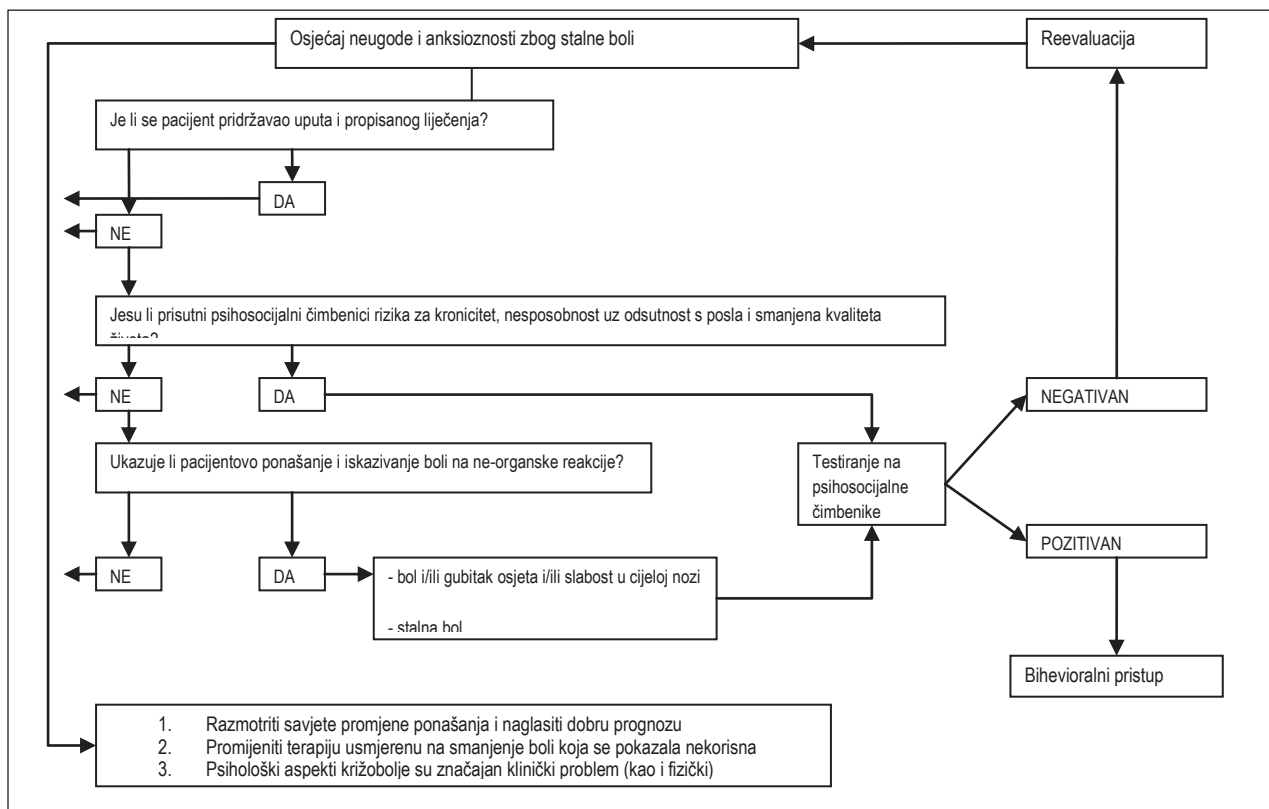
Navedenim principima liječenja, a uvijek imajući na umu biopsihosocijalni i poglavito individualni pristup, važno je rano otkriti koje su prepreke za oporavak bolesnika i pokušati ih odgovarajuće rješavati (sl. 5).

## Edukacija

Odgovarajuća edukacija pacijenta značajno utječe na ishod liječenja i determinira hoće li ili neće bolesnik postati onesposobljen zbog križobolje. Edukacijski pristup ima široku primjenu jer je važno da bolesnik zna osnove anatomije, glavne uzroke križobolje, pravilno izvođenje različitih aktivnosti svakodnevnoga života i programe medicinske gimnastike te važnost prilagodbe radnog mjesta. Kao dio procesa edukacije kliničar mora pokušati pomoći pacijentu da promijeni disfunkcionalno ponašanje i da se "nosi s bolešću". Da bi se postigao dobar ishod, kliničar mora biti rehabilitator i usmjeriti se na pacijentovo funkcioniranje, a ne na bol. Naime, edukacija svakoga pacijenta s križoboljom mora uključivati i jasno objašnjenje prednosti vraćanja svim normalnim aktivnostima što je prije moguće te da rano vraćanje na posao nije zbog toga što je to u interesu poslodavca, već ponajviše u njegovom interesu. Korisno je s pacijentom raspraviti zahtjeve specifičnog posla i otkloniti strahove od povratka na posao (114).

Postoje razni načini "dovođenja" prave informacije bolesniku, a najbolji je neposredni, individualni kontakt liječnika i pacijenta. Međutim, česti praktični problem u ostvarenju takve komunikacije je nedostatak vremena, iako je teško točno ocijeniti koliki je pozitivni učinak vremena koje liječnik provede direktno razgovarajući s pacijentom. Drugi češći primjeri edukacije bolesnika su priručnici koje pacijenti mogu dobiti u ordinaciji, a koje obično tiskaju državne institucije ili neprofitne udruge građana, kao što je u nas Hrvatska liga protiv reumatizma (156). Naravno, edukacija se može provoditi i putem skupina za edukaciju i potporu, telefonskim savjetima, putem interneta, radija, televizije, časopisa ili novina. Ne smije se zaboraviti niti edukacija članova obitelji ili kolega te nadređenih osoba na poslu.

Za pacijente sa (sub)akutnom križoboljom preporučuje se intenzivni program edukacije, a za bolesnike s kroničnom križoboljom stupanj učinkovitosti individualne edukacije još je uvijek nejasan (157). Postoje snažni dokazi da priručnici za bolesnike povećavaju znanje i umjereni dokazi da upute koje daje liječnik povećavaju povjerenje u takve knjižice i suradnju kada



Sl. 5. Praćenje bolesnika s perzistirajućom križboljom (u slučaju bez poboljšanja nakon 2 tjedna)

je riječ o terapijskim vježbama, iako, s druge strane, snažni dokazi upućuju na to da edukacijske knjižice nisu učinkovite glede izostanka s posla (158).

Edukacija u sklopu škole križbolje je uvedena u kliničku praksu prije gotovo 50 godina s idejom prevencije i liječenja križbolje povezane s poslom. Kratkoročno i srednjoročno škole križbolje u kombinaciji s drugim pristupima mogu pomoći u smanjenju učestalosti epizoda i jačine križbolje (poglavito u bolesnika koji su već imali križbolju), te nesposobnosti povezano s njom, kao i u povišenju stope povratka na posao. Vjerojatno su korisne i za poboljšanje tehnika dizanja i nošenja tereta u radnom okruženju. Mora se, međutim, imati na umu da su u kliničkim studijama sadržaj i trajanje tih škola bili vrlo različiti, pa je rezultate teško usporediti (159,160). Stoga, buduća istraživanja moraju poboljšati metodološku kvalitetu i kliničku relevantnost, kao i bolje istražiti odnos troškova prema učinkovitosti za škole križbolje (161).

U bolesnika s akutnom križboljom liječnik obično daje savjete glede modifikacije određenih aktivnosti. To uključuje izbjegavanje savijanja i izvijanja trupa, izbjegavanje podizanja ili nošenja teških tereta, ravno držanje leđa kod podizanja tereta uz odgovarajuću uporabu mišića nogu, držanje tereta što bliže osi tijela

la i, po mogućnosti, raspoređivanje tereta podjednako na lijevu i desnu ruku. Isti savjeti vrijede i za bolesnike s kroničnom ili s recidivirajućom križboljom. U cilju smanjenja bolova za bolesnike s mehaničkom križboljom preporuča se neutralni položaj, odnosno onaj s kojim bolesnik ima najmanje bolova. Biomehanički, njime se smanjuje tenziju zglobova i ligamenata kralježnice, omogućava povoljniji raspored opterećenja, održava posturu bolesnika te osigurava funkcionalnu stabilnost s aksijalnim opterećenjem. Kod ležanja je najbolji položaj na leđima u modificiranom Williamsovom položaju (polufleksija kukova i koljena te mali jastuk ispod glave) ili u polufleksijskom položaju na boku s jastukom između nogu. Kod ustajanja iz ležećeg položaja preporučljivo je najprije se okrenuti na bok, potom sjesti i ustati se. Sjedenje je zadnji položaj koji se preporuča bolesnicima s križboljom. Većina tih savjeta izvedena je iz studija o biomehanici opterećenja kralježnice. Tako je, na primjer, opterećenje na treći slabinski kralježak za 40% više kod sjedenja nego kod stajanja. Kod sjedenja s trupom u inklinaciji opterećenje se povisuje za 175%, a kod nošenja tereta udaljenog od trupa za 120% u odnosu na stajanje uspravno (110,114). Važno je istaknuti da je danas uglavnom prihvaćeno mišljenje da, načelno, bolesnika treba obeshrabrivati glede mirovanja u krevetu, odnosno da ono treba nastojati ograničiti na najviše 2-3 dana (samo

ako su bolovi tako jaki) (162). Naime, postoje umjereni dokazi da osobama s akutnom križoboljom više koristi savjet da ostanu aktivne negoli ležanje u krevetu, iako u bolesnika s lumboishalgijom nema razlike između tih dvaju pristupa (163-166).

Fizička aktivnost je indicirana i u bolesnika s kroničnom križoboljom, iako je nejasno koje su to kategorije bolesnika u kojih će fizička aktivnost možda dovesti do pogoršanja simptoma, jer su u nekim studijama isključivali bolesnike s iritacijom korjenova živaca, lumboishalgijom ili jakim lumbalnim bolnim sindromom. Programi vježbanja i fizičkih aktivnosti koji nisu usmjereni direktno na slabinsku kralješnicu mogu poboljšati stanje kronične križobolje kroz multiple mehanizme uključujući poboljšano kondicioniranje i samopouzdanje u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, otpuštanje endorfina, poboljšanje socijalne interakcije, smanjenje izbjegavanja zbog straha i općeg smanjenja anksioznosti (167). Sumarno, za najčešće preporučene promjene stila života može se zaključiti da postoje umjereni dokazi da fizička aktivnost koja uključuje opći aerobni trening i trening snaženja ili *aquafitness* je učinkovitija nego u bolesnika koji ne provode takve aktivnosti i to glede dugoročne redukcije onesposobljenosti. Također postoje ograničeni dokazi da je fizička aktivnost u smislu kućnog aerobika učinkovitija nego u kontrolnih ispitanika glede poboljšanja boli, smanjenog uzimanja lijekova, radnog statusa i raspoloženja. Unatoč općeprihvaćenom mišljenju o potrebi prekida pušenja ili smanjenja prekomjerne tjelesne težine za sada nema dovoljno dokaza koji bi potvrdili učinkovitost i tih intervencija u bolesnika s kroničnom križoboljom (168).

Primjeri što liječnik može reći bolesniku s križoboljom da ga ohrabri za tri tipične situacije su sljedeći:

#### JEDNOSTAVNA KRIŽOBOLJA:

“Križobolja je vrlo česta i nemate se razloga zbog toga brinuti.”

“Unatoč Vašim bolovima, nema dokaza ozbiljne ozljede ili oštećenja.”

“Očekujem da ćete se potpuno oporaviti u roku od nekoliko dana ili tjedana, iako tijek bolesti može varirati.”

“Ponovno javljanje boli nije rijetkost, ali to ne znači da je nastala ozljeda.”

“Aktivnost može pomoći, poglavito hodanje, dok pre više ležanja i odmora, može čak odgoditi oporavak.”

#### KRIŽOBOLJA S IRITACIJOM KORIJENA ŽIVCA:

“Nema mjesta uzbuđenju, očekuje se potpuni oporavak, ali moguće je ponavljanje simptoma.”

“Nema znakova ozbiljne bolesti.”

“Konzervativno (neoperativno) liječenje je u najvećem postotku slučajeva uspješno, ali može trajati 1-3 mjeseca.”

Moguća ozbiljna spinalna patologija:

“Potrebno je učiniti neke dodatne pretrage da bismo došli do prave dijagnoze.”

“Obično su nalazi ovih pretraga negativni.”

“U ovom času preporučljivi su odmor ili izbjegavanje aktivnosti, dok ne vidimo što će pokazati rezultati pretraga.” (114,169)

#### Terapijske vježbe

O učinkovitosti terapijskih vježbi bolesnika s križoboljom postoji niz dokaza (170,171). Prilikom propisivanja terapijskih vježbi pacijentu s križoboljom, uz odabir odgovarajućih vježbi, liječnik mora uzeti u obzir i trajanje neaktivnosti (veličinu dekonicioniranosti) i razliku prema ciljnoj razini aktivnosti mišića, intenzitet medicinske gimnastike te kvalitetu njihovog provođenja. Važnost provjere tehnike vježbi napose dolazi do izražaja u slučajevima kada križobolja ne jenjava, jer ponekad se ne radi o tome da su vježbe neodgovarajuće, već je uzrok nepoboljšanja stanja bolesnika njihovo nepravilno izvođenje, što se poglavito događa kada je bolesnik dobio samo pisane materijale, a nije ga se praktički educiralo (110).

U mnogim je studijama dokazano da terapijske vježbe pridonose smanjenju boli i poboljšanju funkcije (77,172-174). Slični ili čak bolji učinci postignuti su i nakon terapijskih vježbi u vodi (175-179). Pri tome se mora uzeti i činjenica da se u vodi pacijent osjeća slobodnijim, lakše izvodi pokrete, pa je terapijske vježbe s te strane potrebno provoditi s oprezom da ne bi nekim nepravilnim pokretom čak pogoršao svoje stanje.

Načelno, uz aerobne, odnosno opće kondicijske vježbe terapijsko vježbanje u bolesnika s križoboljom može uključivati vježbe snaženja, izdržljivosti, istezanja i opsega pokreta ciljanih regija tijela te vježbe kontrole posture. Specifične kineziterapijske metode kod križobolje možemo klasificirati kao tradicionalne vježbe predominantno abdominalnih ili leđnih mišića (fleksijske, ekstenzijske), McKenziejev pristup kroz 3 faze lije-

čenja (inicijalna evaluacija - dijagnoza/terapija, aktivni tretman, prevencija), specifične vježbe dinamičke lumbalne stabilizacije i segmentne lumbalne stabilizacije. U novije vrijeme napose su popularne vježbe na kineziterapijskoj lopti, gdje se izvode pokreti male amplitude i tijelo se prilagođava na nestabilnost, što može stimulirati i endogene opijate (167). Uz ograničenja da je u studijama nedovoljno informacija o intenzitetu, frekvenciji i opterećenju (180), općenito se može zaključiti da se nijedan tip vježbi nije pokazao boljim u odnosu na druge niti je utvrđena optimalna doza vježbanja (181-193). Iako je pokazano da u bolesnika sa subakutnom križoboljom program postupnog pojačanja aktivnosti smanjuje izostanak s posla (29,194), za sada nema dovoljno čvrstih dokaza da taj način provođenja terapijskih vježbi rezultira boljim ishodom u bolesnika s nespecifičnom kroničnom križoboljom (195). Danas prevladava mišljenje da je najkorisniji aktivni, individualni terapijski program i to onaj koji nadzire stručna osoba (167). Ranije spomenuti programi općeg kondicioniranja odnosno programi koji uključuju aerobni trening, vježbe opće snage, izdržljivosti i koordinacije djeluju povoljno i na neuroplastičnost središnjeg živčanog sustava što dovodi do smanjenja osjeta boli (57). Obično se kombiniraju s edukacijskim programima i savjetima da se ostane aktivan (196).

Mora se uzeti u obzir da je veličina učinka terapijskih vježbi u bolesnika s kroničnom križoboljom uglavnom mala do umjerena. To se najčešće objašnjava nesuglasjem između heterogenosti problematike i uniformnosti pristupa terapijskim vježbama. U skladu s tim preporuča se da se vježbe prilagode podskupinama bolesnika s određenim zajedničkim obilježjima, iako su dokazi za to za sada kontradiktorni (197). Tako neki autori izvještavaju o različitim odgovorima s obzirom na podskupine bolesnika (198,199), dok drugi ne (200,201). Odnos boli, fizičkih performansi i funkcije je složen. Naime, iako neke studije i sustavni pregledi ukazuju na povezanost tih varijabli (202,203), druge nisu našle odnos između promjena u jačini bolova i fizičke funkcije s jedne i performansi s druge strane (204). I u Europskim smjernicama za liječenje kronične križobolje navodi se da je korelacija između promjena fizičkih performansi i promjena kliničkih ishoda u najboljem slučaju slaba (29). Nedavno su predložena alternativna objašnjenja nedovoljnog učinka specifičnih vježbi u kroničnoj križobolji, a jedno ukazuje da se najvažnije promjene kod vježbanja događaju u središnjem živčanom sustavu, a ne u mišićno-koštanim strukturama (197,205). Dokazi koji podupiru kortikalnu reorganizaciju dolaze od nalaza promjene središnjeg živčanog sustava (npr. smanjenje gustoće sive tvari, promjene na funkcijskoj MR), koje se nađu u bolesnika s kroničnom križoboljom (206,207), a koje su bile u skladu s težinom i trajanjem križobolje (207-209). Terapijske vježbe mogu dovesti do poboljšanja

samoučinkovitosti glede kontrole boli, strategija nošenja s bolešću, uvjerenja o strahu-izbjegavanju i katastrofiranja (210,211), mijenjanja motoričkih uzoraka kontrole kao posljedice preraspodjele osjetnog inputa (212), promjena kortikalne organizacije (213-215) ili jednostavno interakcija/odnos fizioterapeut-bolesnik (216) što sve može biti odgovorno za poboljšanje u samouzvještavajućoj boli i onesposobljenosti.

Za razliku od kronične križobolje, u akutnoj križobolji terapijske vježbe nisu različito učinkovite u odnosu na placebo ili na druge načine konzervativnog liječenja (217), pa je opći konsenzus da program terapijskih vježbi nije indiciran za bolesnike s akutnom križoboljom, već je važno savjetovati ih da ostanu aktivni i da, koliko je god to moguće, nastave sa svojim uobičajenim dnevnim aktivnostima (77).

Osim dokazane učinkovitosti, terapijske se vježbe i financijski isplate u usporedbi s drugim intervencijama (171,218,219).

Zaključno, u liječenju subakutne i kronične križobolje preporučuju se terapijske vježbe, a nastavljanje normalnih svakodnevnih aktivnosti je korisna intervencija u liječenju akutne križobolje.

#### *Manualna terapija (spinalna manipulacija)*

Mnogi radovi o primjeni manualne terapije u bolesnika s križoboljom ukazuju na njezinu učinkovitost, ali nema jasnih dokaza koji bi potkrijepili njenu prednost u odnosu na druge postupke liječenja (193,220-226). Kombinacija spinalne manipulacije s terapijskim vježbama dodatno poboljšava ishod liječenja i može smanjiti učestalost rekurentnih križobolja (226-230). Manje je dokaza za opravdanost primjene manipulacije u bolesnika s lumboishalgijom (231,232). Prema rezultatima nekih studija 5 do 10 tretmana spinalne manipulacije tijekom dva do četiri tjedna dovodi do jednakog ili većeg poboljšanja u bolesnika s akutnom križoboljom u usporedbi s ostalim uobičajenim intervencijama poput fizikalne terapije, lijekova, edukacije ili terapijskih vježbi u srednjoročnom i dugoročnom praćenju (230,233,234). S druge strane, nema klinički značajne razlike između spinalne manipulacije i drugih intervencija glede smanjenja boli i poboljšanja funkcije u bolesnika s kroničnom križoboljom (235,236). U skladu s tim je i zaključak najnovijeg sistematskog pregleda, koji je obuhvatio 26 randomiziranih kontroliranih studija i uključio više od 600 bolesnika s kroničnom križoboljom, da je, iako statistički značajan, učinak spinalne manipulacije u toj indikaciji kratkotrajan i vrlo malen (4 stupnja na 100-stupanjskoj ljestvici), te je god klinički beznačajan (237).

Zbog nekonzistentnih rezultata studija različite su i preporuke glede spinalne manipulacije u različitim smjericama za liječenje križobolje (77). Prema britanskim smjericama koje pokrivaju rano liječenje bolesnika s perzistentnom ili rekurentnom nespecifičnom križoboljom preporuča se primjena spinalne manipulacije i to maksimalno 9 tretmana u razdoblju do 12 tjedana (238). Ako ih rade stručne osobe prilikom primjene spinalne manipulacije nisu zabilježene ozbiljne komplikacije (239-242).

Zaključno, premda spinalna manipulacija nije učinkovitija od ostalih metoda konzervativnog liječenja akutne i kronične križobolje, može se pokušati provesti radi postizanja kratkotrajnog analgetskog učinka u slučaju akutne križobolje. Važno je da je provodi educirana osoba, a prije same manipulacije svakako se preporuča učiniti barem nativnu rtg sliku slabinske kralježnice.

#### Masaža

Prema novim podacima iz literature postoje dokazi da masaža može biti korisna u liječenju bolesnika sa subakutnom i s kroničnom križoboljom (243-245). Tako su kliničke studije pokazale da je masaža jednako učinkovita kao terapijske vježbe, spinalna manipulacija, TENS ili nošenje spinalne ortoze, a bolja u odnosu na mobilizaciju zglobova, relaksacijsku terapiju, fizikalnu terapiju, akupunkturu ili edukaciju (29,246-251). U usporedbi različitih tehnika pokazalo se da je akupresura bolja od klasične (švedske) masaže, a Thai i klasična masaža podjednako su učinkovite kao i strukturirana masaža ili relaksacijske tehnike (223,252-254). Učinci masaže povećavaju se u kombinaciji s terapijskim vježbama i edukacijom, te ako je provode stručnjaci, učinci mogu trajati relativno dugo (6 mjeseci do 1 godina) (193,223,244,246,249,250,253,255). Iako je masaža učinkovita kod nespecifične križobolje, nema dokaza o njezinoj preventivnoj ulozi u redukciji bolnih epizoda (253,256-259). Gledajući financijski, ne isplati se u usporedbi s normalnom skrbi ili savjetom glede vježbanja, ali s druge strane može biti prihvatljiva zbog dugotrajnih povoljnih učinaka i smanjenog uzimanja analgetika (219,253,260). Ako se ispravno koristi masaža je sigurna metoda liječenja, bez značajnijih nuspojava (261,262).

Zaključno, masaža se može preporučiti u liječenju bolesnika sa subakutnom i kroničnom križoboljom.

#### Trakcija

Mnoge kliničke studije navode da podržavana trakcija nije učinkovita kod križobolje s bolovima u nozi ili bez

njih (233,263-265). Usporedbom različitih tipova traktacije nisu se utvrdile značajne razlike u učinku na bol i nesposobnost (266-268), dok se u jednoj otvorenoj kontroliranoj studiji samo u bolesnika sa subakutnom i kroničnom križoboljom samotrakcija pokazala učinkovitijom od podržavane traktacije (269). Glede intermitentne traktacije, nalazi su različiti, pa su neki podaci pokazali poboljšanje u usporedbi s npr. TENS-om, dok u drugim studijama nije bilo poboljšanja u usporedbi s terapijom interferentnim strujama ili izometričkim vježbama (265,270-274). Noviji uređaji za traktaciju teorijski dovode do distrakcije kralješaka bez reaktivne mišićne kontrakcije, ali nema dokaza da su bolji od obične intermitentne, aksijalne traktacije (270,275). Također nije dokazano da je trakcija većom silom učinkovitija od one sa slabijom (263,276,277). Trakcija u vodi nije se pokazala učinkovitijom od hidromasaže i balneoterapije (278). Čini se da je trakcija lumbalnih segmenata učinkovitija u redukciji simptoma križobolje ako se kombinira s lokalnom primjenom topline i s terapijskim vježbama (264,279). Novije smjernice i sistematski pregledi ukazuju na veliku heterogenost, male uzorke ispitanika i uopće nedostatak visokokvalitetnih studija (76,280).

Sukladno navedenom, primjena kontinuirane ili intermitentne traktacije kao zasebne metode liječenja bolesnika s akutnom, subakutnom i kroničnom križoboljom ne može se preporučiti, iako eventualno može doći u obzir u kombinaciji s drugim metodama.

#### Joga

Joga je fizikalna, mentalna i spiritualna disciplina koja potječe iz drevne Indije, a temelji se na težnji postizanja savršene duhovne introspekcije i mira, tijekom meditacije. U randomiziranoj studiji bolesnika s kroničnom križoboljom, u kojoj su uspoređeni joga, istezanje i knjižice o samopomoći, skupina bolesnika koji su prakticirali jogu imala je bolje ishode nego zbirka knjižica o samopomoći (srednja razlika za funkciju  $-2,5$  [95% CI  $-3,7$  do  $-1,3$ ];  $P < 0,001$ ; srednja razlika za simptome  $-1,1$  [95% CI  $-1,7$  do  $-0,4$ ];  $P < 0,001$ ). Kod evaluacije u 26. tjednu funkcija skupine na jogi pokazala se boljom (srednja razlika  $-1,8$  [95% CI  $-3,1$  do  $-0,5$ ];  $P < 0,001$ ). Međutim, nije bila bolja od konvencionalnog istezanja u bilo kojem promatranom trenutku. Dakle, glede poboljšanja funkcije i simptoma u bolesnika s kroničnom križoboljom satovi joga su bili učinkovitiji nego knjige o samopomoći, ali ne i od vježbi istezanja, s tim da učinci traju više mjeseci (281). Za sada nema dostatnih podataka za preporuku joga u bolesnika s križoboljom, pa su da bi se utvrdila njezina učinkovitost potrebna daljnja istraživanja.



### *Fizikalna terapija u bolesnika s križoboljom*

Uspješnost primjene konzervativnog liječenja križobolje najčešće se i najbolje očituje u kombiniranom liječenju - primjeni svih konzervativnih metoda liječenja, tako da često nije moguće odvajati raspoložive metode liječenja jedne od drugih i izolirano ih pratiti (247). Među najkorisnijim nefarmakološkim metodama u liječenju križobolje navode se brojni kinezioterapijski modeli, čija je uspješnost u prevenciji i liječenju nedvojbeno (282,284). Ono što se često uz takve postupke spominje, a što se u svakodnevnom radu i primjenjuje su različiti oblici fizikalne terapije, kod kojih se koriste različiti fizikalni čimbenici (toplina-hladnoća, električna struja, svjetlost, voda ...). Međutim, problem u objektivnoj procjeni učinka fizikalne terapije (u užem smislu) u procesu liječenja i rehabilitacije bolesnika s križoboljom jest mali broj kvalitetno provedenih kliničkih ispitivanja (285). Neke oblike fizikalne terapije kao što su lokalna primjena topline ili hladnoće može primijeniti sam bolesnik, a pokazali su se korisnima u smanjenju bolova kod akutne križobolje (286). Među elektroterapijskim metodama najčešće se koristi transkutana električna živčana stimulacija (engl. kratica TENS) (287-289), ali se primjenjuju i druge brojne metode, kao što su laser (290,291), infracrvene zrake (292). Ipak, većina istraživanja nije pokazala značajniji učinak u odnosu na komparatore (293). Druge elektroterapijske metode (u širem smislu) primjenjuju se i u liječenju bolesnika s križoboljom, ali za sada rezultati nisu potvrđeni u visokokvalitetnim studijama (247,294-297).

Dakle, u individualiziranom pristupu svakom bolesniku, a temeljenom na predmnijevanom mehanizmu, u bolesnika s akutnom križoboljom korisno je primijeniti lokalnu hladnoću, dok toplinski postupci mogu biti korisni u kroničnoj fazi bolesti. Moguće je pokušati primijeniti i neke od drugih oblika fizikalne terapije, prije svega TENS, a u slučaju nedostatnog terapijskog odgovora i neke druge. Međutim, pojedini terapijski postupak nema smisla primjenjivati u slučaju da se kod pojedine indikacije (akutna križobolja, kronična križobolja, križobolja s radikulopatijom) u pojedinog bolesnika ne postigne zadovoljavajući učinak nakon 15 terapijskih primjena.

### **LIJEKOVI U LIJEČENJU KRIŽOBOLJE**

Primjena lijekova je standard u liječenju križobolje (298). U kliničkoj praksi najčešće se primjenjuju nesteroidni antireumatici (NSAR), paracetamol i slabi opiodi, a rjeđe mišićni relaksansi, antikonvulzivi, antidepresivi, topički anestetici ili lokalno glukokortikoidi.

### *Nespecifična akutna križobolja*

Prvi su izbor za akutnu (i subakutnu - 6 do 12 tjedana) križobolju lijekovi paracetamol i nesteroidni antireumatici (NSAR). Učinak je malen do umjeren ("veličina učinka", engleski "effect size" 0,5 to 0,8) i iznosi 10 do 20 milimetara na vizualnoj analognoj ljestvici (0 do 100 mm) (299).

Paracetamol je indiciran u prvom stupnju jačine boli prema ljestvici Svjetske zdravstvene organizacije, te kao moguća dodatna terapija kod jače boli i to najčešće na zahtjev. Lijek je izbora za starije osobe, za bolesnike koji imaju druge pridružene bolesti ili uzimaju druge lijekove (300).

NSAR su najčešće korišteni lijekovi uopće, a u akutnoj križobolji može biti značajan njihov protuupalni učinak. Imaju više nuspojava nego placebo ili paracetamol, a najvažnije nuspojave su one gastrointestinalne i kardiovaskularne, o čemu treba voditi računa prilikom propisivanja (300). Nema specifičnog kriterija za odabir pojedinog NSAR za pojedinog bolesnika s križoboljom. Učinak im se očituje na bol i na funkciju, ali još nedostaju kvalitetne studije o dugotrajnom praćenju (više od 3 mjeseca) (299,301). U slučaju neučinkovitosti ili kontraindikacija mogu se propisati slabi opiodi. Među slabim opioidima najčešće se koristi tramadol hidroklorid, koji je indiciran za liječenje srednje jake boli (302). Opioidi su učinkovitiji od placeba u smanjenju boli, iako im je učinak manje izražen na funkciju, dok je stopa nuspojava relativno visoka, ali rijetke od njih zahtijevaju prekid terapije (303). Kontinuiranu uporabu jakih opioda u ambulantnim uvjetima treba obeshrabrivati, osim u bolesnika koji su predani ostvarenju maksimalno moguće fizičke funkcije kroz aktivnost (304,305). U bolesnika s akutnom križoboljom dopuštena je kombinacija paracetamola i NSAR-a ili opioda s paracetamolom ili NSAR-om. Kao adjuvantna terapija mogu se primijeniti mišićni relaksansi, a ponekad i antidepresivi. Primjena miorelaksansa u križobolji se drži kontraverznom, ali neka su istraživanja pokazala njihov dobar učinak u bolesnika sa spazmom paravertebralnih mišića, pa ih se može pokušati primijeniti (306), dok antidepresivi mogu biti indicirani u cilju sniženja praga boli, te kod kliničke slike depresije (299).

### *Nespecifična kronična križobolja*

Kako kronična križobolja, uz nociceptivnu, ima i neuropatsku komponentu, u okviru multimodalnog i individualnog pristupa racionalnim se čini kombinirati lijekove koji imaju različite mehanizme djelovanja. Paracetamol i NSAR se najčešće propisuju, a potonji bi trebali biti prva linija lijekova u kroničnoj križobolji.

Međutim, njihov se učinak odnosi samo na nociceptivnu komponentu boli, pa se u slučaju kronične križobolje mogu pokušati primijeniti opioidi i antidepresivi. Prema rezultatima istraživanja učinak antidepresiva nije konkluzivan, pa se njihova rutinska primjena ne preporučuje, dok opioidi obično zahtijevaju povećanje doze nakon nekog vremena i njihova dugotrajna primjena je još uvijek upitna (307). Antikonvulzivi (gabapentin, pregabalin), čiji je glavni mehanizam djelovanja podizanje razine gama-aminobutirične kiseline - GABA) te smanjenje otpuštanja neurotransmitera kao što su glutamat, noradrenalin i supstancija P, mogu se primijeniti kod izražene neuropatske komponente boli (308-310). Ipak, nađeno je da pregabalin nije učinkovit kao monoterapija, ali može biti u kombinaciji s NSAR-om i/ili opioidima (311). Nema dokaza da mišićni relaksansi djeluju dugotrajno u bolesnika s kroničnom križoboljom, dok, s druge strane takva primjena može dovesti do ovisnosti (300). Ne preporučuje se sistemska primjena glukokortikoida (GK) i benzodiazepina, jer nema dovoljno dokaza o njihovoj učinkovitosti (77,312).

#### *Radikularni sindrom (lumboishijalgija)*

U slučaju lumboishijalgije mogu se preporučiti paracetamol, NSAR i slabi opioidi, a kod izražene neuropatske komponente i neki od lijekova za liječenje neuropatske boli kao što su karbamazepin, gabapentin i klonazepam, no za potonje, zasad, bez čvrstih dokaza (7,299). Iako, općenito, primjena antidepresiva nije poduprta čvrstim dokazima, jedna od mogućnosti za liječenje neuropatske boli je noviji lijek duloksetin (u dozi 60-120 mg/dan), koji je u SAD-u odobren upravo u indikaciji kronične križobolje (313,314). U slučaju lokalizirane neuropatske bolne komponente učinkovitom se pokazala topička primjena lidokaina u obliku 5-postotnog flastera, što se, također, može pokušati (311). Nema dokaza za učinkovitost mišićnih relaksansa u radikularnim bolovima. Za sistemska primjena glukokortikoida nema čvrstih dokaza, dok se u obzir može uzeti njihovu lokalnu primjenu u obliku epiduralnih infiltracija uzimajući u obzir da su pozitivni rezultati u većini studija kratkoročni (315-317). Iako postoje naznake određenih pozitivnih učinaka primjene injekcija blokatora TNF-a u bolesnika s lumboishijalgijom, ponajprije u smislu smanjenja potrebe za kirurškim zahvatom, za sada se, zbog nedostatka dokaza, njihova primjena u kliničkoj praksi ne može preporučiti (318).

#### *Ortoze*

U danas dostupnoj literaturi nalazimo različito intonirane članke u svezi liječenja križobolje primjenom ortoza. S jedne strane u tehničkoj literaturi prevladavaju

članci koji opravdavaju primjenu ortoza u širokom dijapazonu bolesti kralješnice, dok s druge strane u medicinskoj literaturi navode se oprezniji ili posve kritički intonirani članci o ulozi ortoza kod liječenja križobolje. Osnovni biomehanički principi konstrukcije ortoza formirani su prije tridesetak godina, a temelje se na abdominalnoj kompresiji i trouporišnom tlaku, odnosno kontroli kretanja i smanjenju intradiskalnog tlaka (319-321). Sukladno tome medicinsko se djelovanje (funkcija) preko potpornih, rasteretnih te stabilizacijskih efekata, ostvaruje u kontroli opsega pokreta, stabilizaciji kralješnice, rasterećenju, potpori mišićima, ublažavanju bola, proprioceptivnom djelovanju, kinestetičkom podsjećanju te poboljšanju posture. Krajnji biomehanički učinci su: hiperekstenzija odnosno povećanje lumbalne lordoze, povećano opterećenje malih intervertebralnih zglobova te shodno tome rasterećenje trupova kralješaka (322). Ortotika kralješnice je individualna, adjuvantna i temporerna. Kod križobolje mišićno-koštanog podrijetla najčešće se primjenjuje potporno-rasteretna lumbosakralna ortoza. Uglavnom su gotovi proizvodi koji moraju biti prilagođeni tako da oblikom prate anatomiju trupa. U obzir treba uzeti postojeću lordozu lumbalne kralješnice, ali i adipozitet (323,324). Kod osoba s većim adipozitetom prednost treba dati poluelastičnoj ortozu u odnosu na mekanu ortozu. S druge strane kod osoba s normalnim omjerima struka/zdjelice mogu se indicirati elastične lumbalne ortoze primjerice rastezljiva ortoza od neoprena i likre (325). Dodavanjem i oduzimanjem stabilizacijskih elemenata može im se mijenjati čvrstoća, a kod indiciranja stabilizacijskih elemenata mora se uzeti u obzir i pretežita dnevna aktivnost korisnika ortoza (326). Kad uz bolnost lumbosakralnog segmenta imamo i bol torakalnog segmenta koriste se potporno-rasteretne torako-lumbosakralne ortoze (TLSO), za koje se zbog većih anatomskih odstupanja preporuča individualna izradba (327).

Pregledom literature nalaze se kontradiktorna mišljenja o negativnim učincima nošenja lumbosakralnih ortoza na snagu mišića trupa. Novija istraživanja ukazuju da trodnevna uporaba LSO do 3 sata dnevno ne uzrokuje štetne promjene na neuromuskularnu funkciju mišića trupa (328-330). Stoga se preporuča provođenje kineziterapije ciljnih skupina mišića trupa (331).

Indikacija tipa ortoze te duljina i način nošenja napose će ovisiti o boli, njenom uzroku, lokalizaciji, širenju, karakteru, jakosti, učestalosti, periodičnosti pojavljivanja, ali i o životnoj dobi, konstituciji te zanimanju kao i o aktivnostima u slobodno vrijeme. Općenito, u liječenju križobolje ortozom mišljenja su različita, no prevladava empirijski stav da primjena ortoza u akutnoj križobolji ima smisla, dok kod kronične boli nema za sada znanstveno potvrđene učinkovitosti, ali to ne is-

ključuje uporabu ortoza u slučaju češćih egzacerbacija jaćih bolova odnosno opetovanih bolnih stanja (332).

Osim ortoza za kralješnicu mora se imati na umu da je potrebno korigirati asimetrična opterećenja odnosno biomehantičke nepravilnosti drugih zglobova i regija, koji mogu biti uzrok ili doprinijeti pogoršanju križbolje, odnosno usporiti oporavak pacijenata s križboljom. Zbog toga je važno učiniti statičke korekcije (npr. ortopedski ulošci, ortoze za koljena i dr.).

## BIOSIHO-SOCIJALNI TERAPIJSKI PRISTUP

Programi rehabilitacije bolesnika s kroničnom križboljom nisu usmjereni samo na smanjenje boli i poboljšanje pokretljivosti kralješnice, već ih je potrebno i šire sagledavati zbog brojnih nepovoljnih učinaka perzistirajuće boli na funkcioniranje pojedinca (333-336). Zbog toga se u rehabilitacijski tim uključuju i liječnici srodnih specijalnosti i drugi zdravstveni djelatnici i djelatnici u zdravstvu, a osnovni cilj takvog multidisciplinarnog pristupa je ostvariti usvajanje strategija nošenja s bolešću unatoč perzistirajućoj boli.

U sistematskom pregledu iz 2001. god. Guzman i suradnici navode da multidisciplinarna biopsihosocijalna rehabilitacija značajno poboljšava funkciju i umjerenost smanjuje bol u usporedbi s ne-multidisciplinarnim liječenjem (337). Meta-analiza Norlunda i sur. pokazala je pozitivan učinak programa rehabilitacije na povratak na radno mjesto odraslih osoba sa subakutnom ili kroničnom križboljom (338). U recentnom kliničkom istraživanju potvrđena je dugotrajna učinkovitost multidisciplinarnog rehabilitacijskog programa na bol i nesposobnost (339), a u najnovijem sistematskom pregledu van Middelkoopa i sur. autori su identificirali multidisciplinarno liječenje, bihevioralno liječenje i terapijske vježbe kao intervencije koje najviše obećavaju u sklopu konzervativnog liječenja bolesnika s kroničnom križboljom (193). S druge strane, neke studije su našle pozitivne rezultate samo u nekim ishodima. Ravenek i sur. su u recentnom radu ukazali na činjenicu da još uvijek postoje oprećni dokazi o učinkovitosti multidisciplinarnih programa u pogledu određenih ishoda u liječenju križbolje kao što je poboljšanje zaposlenosti (340), dok su van Geen i sur. pokazali dugotrajne učinke multidisciplinarnog rehabilitacije glede sudjelovanja baš u radnom procesu, s time da je učinak na bol i funkcionalni status bio kontradiktoran (341).

Usko povezano s biopsihosocijalnim multidisciplinarnim rehabilitacijskim pristupom u kroničnoj križbolji je i terapijski koncept obnavljanja funkcije, koja uključuje terapijske vježbe s kognitivnom i bihevo-

ralnom terapijom, ergonomske i socijalne intervencije, uključivo i one na radnom mjestu. Načela takvih programa su prihvaćanje boli, upravljanje s boli, strategije aktivnog nošenja s boli i "progresija vježbi prema ugovoru". Glavno obilježje vježbanja je upravo princip "progresija prema ugovoru", kod kojeg bol nije ograničavajući čimbenik, vježbe se provode kako je planirano, a za svaku vježbu intenzitet i broj ponavljanja određuju se prema bodovima iz pre-programskog testa. U nekim programima u prvim je tjednima naglasak na vježbama istezanja, a kasnije na vježbama snajženja i na aerobnim vježbama, s tim da je prosječno trajanje terapijskih vježbi 30-50 sati tjedno. Rezultati su bolji za stope povratka na posao nego za bol (342). Čini se da je nepostizanje zadovoljavajućeg povratka na posao u subakutnoj fazi križbolje više posljedica nemogućnosti postizanja modifikacije radnog mjesta nego fizičkog stanja bolesnika (343). Rezultati studija u kojima je primijenjeno bihevioralno liječenje pokazuju da je kombinirana fiziološko-kognitivna terapija ili progresivna relaksacijska terapija kratkoročno učinkovitija na bol u križima nego kontrolna lista-ćekanja, dok kombiniranje bihevioralnog programa s uobičajenom skrbi (npr. lijekovi, fizikalna terapija, škole križbolje) nije učinkovito kratkoročno ili dugoročno, a bez jasnog odgovora ostaje i pitanje koji tip pacijenata će najbolje reagirati na koji tip bihevioralnog lijećenja (344). Ipak, učinkovitost terapija koje se usmjeravaju samo na psihološke učinke je mala, pa ih se kao izoliranu metodu u bolesnika s kroničnom križboljom ne može preporučiti (197).

Multidisciplinarni rehabilitacijski programi mogu biti naporni i dugotrajni i zahtijevaju kvalitetnu suradnju između bolesnika i rehabilitacijskog tima te suradnika na radnom mjestu, a povezani su i s visokim troškovima. Oni su skupi i najčešće zahtijevaju sekundarnu ili tercijarnu razinu skrbi. Stoga je važno utvrditi koji bi bolesnici s kroničnom križboljom bili pogodni za taj oblik intervencija, a ponajprije bi, čini se, bili oni s visokim stupnjem nesposobnosti, koji nisu odgovarajuće reagirali na jednostavnije oblike lijećenja.

Zaključno, za bolesnike koji su primili najmanje jednu kuru manje intenzivnoga lijećenja, a visoko su onesposobljeni i/ili su pod velikim psihološkim stresom, preporučuje se provoditi multidisciplinarni pristup, odnosno kombiniranu somatsku i psihološku intervenciju, koja uključuje kognitivno-bihevioralni pristup i terapijske vježbe (76,193).

Sumarni prikaz preporuka pojedinih konzervativnih terapijskih metoda za akutnu i kroničnu križbolju dat je na tablici 4.

Tablica 4.

Preporuke konzervativnih terapijskih metoda za akutnu i kroničnu križobolju.

Terapija	Akutna križobolja	Kronična križobolja
Edukacija	+	+
Terapijske vježbe	-	+
Lijekovi	+	+
Fizikalna terapija	+	+
Masaža	+/-	+
Spinalna manipulacija	+/-	-
Trakcija (izolirano)	-	-
Ortoze	+/-	-
Biopsihosocijalni pristup	-	+

## OCJENA ISHODA

Objektivne instrumente ocjene intervencija trebalo bi primijeniti u svim oblicima intervencija, jer se samo tako može nepristrano utvrditi ishod u bolesnika s križoboljom (108). Najčešće ocjenjujemo bol i funkcionalni status (uključivo i opseg pokreta). Za ocjenu ishoda različitih intervencija u kroničnoj križobolji važni su očekivanja i kredibilitet, što treba uzeti u obzir prilikom osmišljavanja što učinkovitijih metoda liječenja (108,345).

Glede boli pokazano je da je u bolesnika s križoboljom povezanom s poslom bol jačine 4 i više (mjereno na numeričkoj ljestvici od 0 do 10) dovodi do nesposobnosti za posao (346). Granične vrijednosti nezadovoljavajućeg deficita za funkcionalnu sposobnost mjerenu Roland-Morrisovim upitnikom je 14, jer je utvrđeno da ta vrijednost označuje značajnu nesposobnost i da ti bolesnici imaju korist od multidisciplinarnog rehabilitacijskog programa ili fizikalne terapije usmjerene na poboljšanje funkcije. Osim toga, bolesnici s tom i višom vrijednosti imaju vrlo malu vjerojatnost povratka na posao nakon 6 mjeseci (347,348). Predložena granična vrijednost za Oswestry upitnik koja upućuje na visoki stupanj onesposobljenosti je 21 (349,350).

Za ocjenu promjene minimalno značajne vrijednosti su 15-20 mm za bol mjereno na 100 mm-skoj VAS, 2-4,7 za numeričku ljestvicu boli, 3,5-5 za vrijednost Roland Morrisovog upitnika i 8-17 za upitnik Oswestryja. Ako se uzme u obzir početna vrijednost općenito se drži da je poboljšanje od 30% klinički razumno poboljšanje za svaku od tih mjera (351-353). Zahtjev je da granične vrijednosti budu više za akutnu u odnosu na subakutnu ili kroničnu križobolju. Osim toga, općenito ih treba uzeti s oprezom, jer na te rezultate, između ostalog, značajno utječu početne vrijednosti, vrije-

me između testiranja, kao i ciljana populacija i metoda na temelju kojih su one izvedene (352,354,355).

## PREDNOSTI I OGRANIČENJA

Za ovaj rad proučena je opsežna literatura tako da je njegova prednost sveobuhvatnost, a smjernice su donesene na temelju konsenzusa iskusnih stručnjaka različitih specijalnosti koji skrbe za bolesnike s križoboljom. Pri tome je uzeta u obzir uobičajena hijerarhija dokaza iz relevantne literature, dok se za neke metode dijagnostike i terapije nije moglo naći dovoljno kvalitetnih rezultata. Buduća će istraživanja vjerojatno ponuditi više podataka glede preciznih preporuka poglavito za vrstu i način edukacijske intervencije, manualnu terapiju ili terapijske vježbe, kao i kognitivno-bihevioralnu terapiju, odnosno razjasniti koja podgrupa pacijenata može očekivati najveću dobrobit primjenom određenog tipa intervencija. Smjernice su donešene nakon rasprave i to u dva kruga, koji su uključili najprije brojne stručnjake različitih specijalnosti (uključivo i liječnike obiteljske medicine), a potom užu radnu skupinu stručnjaka različitih specijalnosti koji se bave problematikom križobolje.

Nedostaci su da postupak nije proveden prema nekom formalnom procesu odlučivanja (npr. Delphi), nisu korištene metode stupnjevanja snage dokaza i preporuka, a u njihovo donošenje nisu bili uključeni fizioterapeuti i drugi zdravstveni djelatnici kao i suradnici u zdravstvu i bolesnici.

## ZAKLJUČAK

U cilju sprječavanja epidemije križobolje u zadnja dva desetljeća naglašava se potreba promoviranja medicine temeljene na dokazima. U tom smislu važnu ulogu imaju smjernice za liječenje križobolje, a sve u cilju poboljšanja ishoda. U ovom radu dat je sveobuhvatni pregled i predstavljene su smjernice koje su dobra osnova za kliničku praksu u skrbi za odrasle bolesnike s križoboljom. Noviji pristupi skupljanja i analize podataka idu u smjeru medicine temeljene na rezultatima, što je skladu s dobrom kliničkom praksom, koja je konačno i glavna odrednica za praktično kliničko postupanje. Zsigurno da će novi podaci dovesti do izmjena u stavovima, tako da će buduće smjernice, podvrgnute kritičkoj analizi, biti novelirane, što je stalni izazov.

## LITERATURA:

1. Bishop PB, Wing PC. Compliance with clinical practice guidelines in family physicians managing worker's compensation board patients with acute lower back pain. *Spine J* 2003; 3: 442-50.
2. Frankel BS, Moffett JK, Keen S, Jackson D. Guidelines for low back pain: changes in GP management. *Fam Pract* 1999; 16: 216-22.
3. Gonzalez-Urzelai V, Palacio-Elua L, Lopez-de-Munain J. Routine primary care management of acute low back pain: adherence to clinical guidelines. *Eur Spine J* 2003; 12: 589-94.
4. Schers H, Braspenning J, Drijver R, Wensing M, Grol R. Low back pain in general practice: reported management and reasons for not adhering to the guidelines in the Netherlands. *Br J Gen Pract* 2000; 50: 640-4.
5. Tacci JA, Webster BS, Hashemi L, Christiani DC. Clinical practices in the management of new onset, uncomplicated, low back workers' compensation disability claims. *J Occup Environ Med* 1999; 41: 397-404.
6. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med* 2001; 344: 363-70.
7. Grazio S. Promjena paradigme u pristupu križobolji. U: Grazio S, Buljan D, ur. Križobolja. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2009, str. 19-24.
8. Grazio S, Nemčić T, Grubišić F. Evaluacija pacijenata s križoboljom. U: Grazio S, Buljan D, ur. Križobolja. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2009, str. 55-78.
9. McGuirk B, King W, Govind J, Lowry J, Bogduk N. Safety, efficacy, and cost effectiveness of evidence-based guidelines for the management of acute low back pain in primary care. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001; 26: 2615-22.
10. Williams CM, Maher CG, Hancock MJ i sur. Low Back Pain and Best Practice Care - A Survey of General Practice Physicians. *Arch Intern Med* 2010; 170: 271-7.
11. Pincus T, Greenwood L, McHarg E. Advising people with back pain to take time off work: a survey examining the role of private musculoskeletal practitioners in the UK. *Pain* 2011; 152: 2813-8.
12. Wheeler A. Low Back Pain and Sciatica. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/1144130-overview>. Last updated May 11, 2010.
13. Grazio S. Epidemiologija, rizični čimbenici i prognoza križobolje. U: Grazio S, Buljan D, ur. Križobolja. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2009, str. 25-40.
14. Krismer M, van Tulder M. Low back pain (non-specific). *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 77-91.
15. American Pain Society. Pain Control in the Primary Care Setting. 2006; 15.
16. Waddell G. Simple low back pain: rest or active exercise? *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 317-9.
17. Dunn KM, Croft PR. Epidemiology and natural history of low back pain. *Eura Medicophys* 2004; 40: 9-13.
18. Freburger JK, Holmes GM, Agans RP i sur. The rising prevalence of chronic low back pain. *Arch Intern Med* 2009; 169: 251-8.
19. Manek NJ, Mac Gregor AJ. Epidemiology of back disorders: prevalence, risk factors and prognosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 134-40.
20. Andersson GBJ. The epidemiology of spinal disorders. U: Frymoyer JW, ur. The adult spine: principles and practice. 2. izdanje. New York: Raven Press, 1997, str. 93-141.
21. Walker BR. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord* 2000; 13: 205-17.
22. Hoy DG, Bain C, Williams G i sur. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum* 2012 Jan 9. doi: 10.1002/art.34347. [Epub ahead of print].
23. Deyo RA, Phillips WR. Low back pain. A primary care challenge. *Spine* 1996; 21: 2826-32.
24. Papageorgiou AC, Croft PR, Ferry S, Jayson MI, Silman AJ. Estimating the prevalence of low back pain in the general population. Evidence from the South Manchester Back Pain Survey. *Spine* 1995; 20: 1889-94.
25. Cassidy JD, Carroll LJ, Cote P. The Saskatchewan health and back pain survey. The prevalence of low back pain and related disability in Saskatchewan adults. *Spine* 1998; 23: 1860-6.
26. Palmer KT, Walsh K, Bendall H, Cooper C, Coggon D. Back pain in Britain: comparison of two prevalence surveys at an interval of 10 years. *BMJ* 2000; 320: 1577-8.
27. Webb R, Brammah T, Lunt M, Urwin M, Allison T, Symmons D. Prevalence and predictors of intense, chronic, and disabling neck and back pain in the UK general population. *Spine* 2003; 28: 1195-202.
28. Walsh K, Cruddas M, Coggon D. Low back pain in eight areas of Britain. *J Epidemiol Community Health* 1992; 46: 227-30.
29. Airaksinen O, Brox IJ, Cedraschi C i sur. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006; 15(suppl2): S192-S300.
30. Hills EC. Mechanical Low Back Pain. U: Wietling JM, ur. eMedicine Medscape. 21 May. 2009. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/310353-overview>.
31. Grazio S, Koršić M, Jajić I. Prevalence of vertebral fractures in an urban population in Croatia aged fifty and older. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117: 42-7.
32. Bonomi AE, Shikier R, Legro MW. Quality-of-Life Assessment in Acute, Chronic, and Cancer Pain: A Pharmacist's Guide *J Am Pharm Assoc* 2000; 40: 402-16.
33. Hashemi L, Webster BS, Clancy EA. Trends in disability duration and cost of workers' compensation low back pain claims (1988-1996). *J Occup Environ Med* 1998; 40: 1110-9.
34. van Tulder MW, Koes BW, Bouter LM. A cost-of-illness study of back pain in the Netherlands. *Pain* 1995; 62: 233-40.
35. Chiodo A, Haig AJ. Lumbosacral radiculopathies: conservative approaches to management. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2002; 13: 609-21.
36. Dagenais S, Tricco AC, Haldeman S. Synthesis of recommendations for the assessment and management of low back pain from recent clinical practice guidelines. *Spine J* 2010; 10: 514-29.
37. Keros P, Ćurković B, Križobolja. Zagreb: Naklada Ljevak, 2002.

38. Bru E, Mykletun RJ, Svebak S. Neuroticism, extraversion, anxiety and type a behavior as mediators of neck, shoulder and low back pain in female hospital staff. *Pers Individ Dif* 1993; 5: 485-92.
39. Ferguson SA, Marras WS, Burr DL. The influence of individual low back health status on workplace trunk kinematics and risk of low back disorder. *Ergonomics* 2004; 47: 1226-37.
40. Hoogendoorn WE, Bongers PM, de Vet HC i sur. Psychosocial work characteristics and psychological strain in relation to low-back pain. *Scand J Work Environ Health* 2001; 27: 258-67.
41. Heneweer H, Staes F, Aufdemkampe G, van Rijn M, Vanhees L. Physical activity and low back pain: a systematic review of recent literature. *Eur Spine J* 2011; 20: 826-45.
42. Peng B, Hao J, Hou S, Wu W, Jiang D, Fu X, Yang Y. Possible pathogenesis of painful intervertebral disc degeneration. *Spine* 2006; 31: 560-6.
43. Alqarni AM, Schneiders AG, Hendrick PA. Clinical tests to diagnose lumbar segmental instability: a systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther* 2011; 41: 130-40.
44. Raj PP. Intervertebral disc: anatomy-physiology-pathophysiology-treatment. *Pain Pract* 2008; 8: 18-44.
45. Langevin HM, Sherman KJ. Pathophysiological model for chronic low back pain integrating connective tissue and nervous system mechanism. *Medical Hypotheses* 2007; 68: 74-80.
46. Vora AJ, Doerr KD, Wolfer LR. Functional anatomy and pathophysiology of axial low back pain: disc, posterior elements, sacroiliac joint, and associated pain generators. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2010; 21: 679-709.
47. Depalma MJ, Ketchum JM, Saullo T. What is the source of chronic low back pain and does age play a role? *Pain Med* 2011; 12: 224-33.
48. Sakai Y, Matsuyama Y, Hasegawa Y i sur. Association of gene polymorphisms with intervertebral disc degeneration and vertebral osteophyte formation. *Spine* 2007; 32: 1279-86.
49. Nemčić T, Grazio S. Diskogena križobolja. U: Grazio S, Buljan D, ur. *Križobolja*. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2009, str. 79-94.
50. Schwarzer AC, Aprill CN, Derby R, Fortin J, Kine G, Bogduk N. The relative contributions of the disc and zygapophyseal joint in chronic low back pain. *Spine* 1994; 19: 801-6.
51. Burke JG, Watson RW, McCormack D, Dowling FE, Walsh MG, Fitzpatrick JM. Intervertebral discs which cause low back pain secrete high levels of proinflammatory mediators. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84: 196-201.
52. Podichetty VK. The aging spine: the role of inflammatory mediators in intervertebral disc degeneration. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2007; 53: 4-18.
53. Le Maitre CL, Hoyland JA, Freemont AJ. Catabolic cytokine expression in degenerate and herniated human intervertebral discs: IL-1beta and TNFalpha expression profile. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: R77.
54. Chou R, Qaseem A, Snow V i sur. for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians and the American College of Physicians/American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel. Diagnosis and treatment of low back pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007; 147: 478-91.
55. Hyodo H, Sato T, Sasaki H, Tanaka Y. Discogenic pain in acute nonspecific low-back pain. *Eur Spine J* 2005; 14: 573-7.
56. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms in pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; 9: 463-84.
57. Yau SY, Lau BWM, So KF. Adult hippocampal neurogenesis: a possible way how physical exercise counteract stress. *Cell Transplant* 2011; 20: 99-111.
58. Brisby H. Pathology and possible mechanisms of nervous system response to disc degeneration. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88(Suppl 2): 68-71.
59. Shibata Y, Shirai Y, Miyamoto M. The aging process in the sacroiliac joint: helical computed tomography analysis. *J Orthop Sci* 2002; 7: 12-8.
60. Hansen HC, Helm S 2nd. Sacroiliac joint pain and dysfunction. *Pain physician* 2003; 6: 179-89.
61. Grgić V. Disfunkcija sakroilijakalnog zgloba: kliničke manifestacije, dijagnoza i manualna terapija. *Lijec Vjesn* 2005; 127: 30-5.
62. Forst SL, Wheeler MT, Fortin JD, Vilensky JA. The sacroiliac joint: anatomy, physiology and clinical significance. *Pain Physician* 2006; 9: 61-7.
63. Szadek KM, Hoogland PV, Zuurmond WW, De Lange JJ, Perez RS. Possible nociceptive structures in the sacroiliac joint cartilage: An immunohistochemical study. *Clin Anat* 2010; 23: 192-8.
64. Borowsky CD, Fagen G. Sources of sacroiliac region pain: insights gained from a study comparing standard intra-articular injection with a technique combining intra- and peri-articular injection. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 2048-56.
65. Hayden JA, Dunn KM, van der Windt DA, Shaw WS. What is the prognosis of backpain? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24: 167-79.
66. Costa Lda C, Maher CG, McAuley JH i sur. Prognosis for patients with chronic low back pain: inception cohort study. *BMJ* 2009; 339: b3829. doi: 10.1136/bmj.b3829.
67. van Tulder MW, Koes BW, Bouter LM. Conservative treatment of acute and chronic nonspecific low back pain. A systematic review of randomized controlled trials of the most common interventions. *Spine* 1997; 22: 128-56.
68. Hestbaek L, Leboeuf-Yde C, Manniche C. Low back pain: what is the long-term course? A review of studies of general patient populations. *Eur Spine J* 2003; 12: 149-65.
69. Quittan M. Management of back pain. *Disabil Rehabil* 2002; 24: 423-34.
70. Waxman R, Tennant A, Helliwell P. A prospective follow-up study of low back pain in the community. *Spine* 2000; 25: 2085-90.

71. Hill JC, Dunn KM, Lewis M, Mullis R, Main CJ, Foster NE i sur. A primary care back pain screening tool: identifying patient subgroups for initial treatment. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 632-41.
72. Smith BH, Elliot AM, Hannaford PC i sur. Factors related to the onset and persistence of chronic back pain in the community. Results from a general population follow-up study. *Spine* 2004; 29: 1032-40.
73. Woby SR, Watson PJ, Roach NK, Urmston M. Are changes in fear-avoidance beliefs, catastrophizing, and appraisals of control, predictive of changes in chronic low back pain and disability? *Eur J Pain* 2004; 8: 201-10.
74. van der Hulst M, Vollenbroek-Hutten MM, IJzerman MJ. A systematic review of sociodemographic, physical, and psychological predictors of multidisciplinary rehabilitation - or, back school treatment outcome in patients with chronic low back pain. *Spine* 2005; 30: 813-25.
75. Chou R, Shekelle P. Will this patient develop persistent disabling low back pain? *JAMA* 2010; 303: 1295-302.
76. Pillastrini P, Gardenghi I, Bonetti F i sur. An updated overview of clinical guidelines for chronic low back pain management in primary care. *Joint Bone Spine* 2011; 79: 176-85.
77. Koes BW, van Tulder M, Lin CWC, Macedo LG, McAuley J, Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2010; 19: 2075-94.
78. Goupille P, Mulleman D, Valat JP. Radiculopathy associated with disc herniation. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 141-3.
79. Isaac Z, Katz JN, Borenstein DG. Lumbar spine disorders. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen J, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby Elsevier Limited; 2008, str.593-618.
80. Vroomen PCAJ, de Krom MCTFM, Wilms JT i sur. Diagnostic value of history and physical examination in patients suspected of lumbosacral nerve root compression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002; 72: 630-4.
81. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM i sur. Prevalence of and Screening for Serious Spinal Pathology in Patients Presenting to Primary Care Settings With Acute Low Back Pain. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3072-80.
82. Grazio S, Jelić M, Bašić-Kes V, Borić I, Grubišić F, Nemčić T, Mustapić M, Demarin V. Novosti u patofiziologiji, radiološkoj dijagnostici i konzervativnom liječenju bolnih stanja i deformacija kralješnice. *Lijec Vjesn* 2011; 133: 116-24.
83. Speed C. Low back pain. *BMJ* 2004; 328: 1119-21.
84. Rehabilitation Institute of Chicago and Northwestern University's Feinberg School of Medicine, 30 Jul 2011.
85. Seffinger MA, Najm WI, Mishra SI i sur. Reliability of spinal palpation for diagnosis of back and neck pain: a systematic review of the literature. *Spine* 2004; 29: E413-25.
86. van Tulder M, Peul W, Koes B. Sciatica: what the rheumatologists needs to know. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 139-45.
87. Valat JP, Genevay S, Marty M, Rozenberg S, Koes B. Sciatica. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2010; 24: 241-52.
88. van der Windt DA, Simons E, Riphagen i sur. Physical examination for lumbar radiculopathy due to disc herniation in patients with low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Feb 17;(2):CD007431.
89. Ozgocmen S, Bozgeyik Z, Kalcik M, Yildirim A. The value of sacroiliac pain provocation tests in early active sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1275-82.
90. Hancock MJ, Maher CG, Latimer J i sur. Systematic review of tests to identify the disc, SIJ or facet joint as the source of low back pain. *Eur Spine J* 2007; 16: 1539-50.
91. Weksler N, Velan GJ, Semionov M i sur. The role of sacroiliac joint dysfunction in the genesis of low back pain: the obvious is not always right. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007; 127: 885-8.
92. Datta S, Lee M, Falco FJ, Bryce DA, Hayek SM. Systematic assessment of diagnostic accuracy and therapeutic utility of lumbar facet joint interventions. *Pain Physician* 2009; 12: 437-60.
93. Manchikanti L, Glaser SE, Wolfer L, Derby R, Cohen SP. Systematic review of lumbar discography as a diagnostic test for chronic low back pain. *Pain Physician* 2009; 12: 541-59.
94. International Classification of Functioning, Disability and Health dostupno na: <http://www.who.int/classifications/icf/en/>
95. Weigl M, Cieza A, Kostanjsek N, Kirschneck M, Stucki G. The ICF comprehensively covers the spectrum of health problems encountered by health professionals in patients with musculoskeletal conditions. *Rheumatology* 2006; 45: 1247-54.
96. Grazio S. Međunarodna klasifikacija funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja (ICF) u najznačajnijim bolestima i stanjima reumatološke prakse. *Reumatizam* 2011; 58: 27-43.
97. Mullis R, Barber J, Lewis M i sur. ICF Core sets for low back pain: do they include what matters to patients? *J Rehabil Med* 2007; 39: 353-7.
98. Cieza A, Stucki G, Weigl M i sur. ICF Core sets for low back pain. *J Rehabil Med* 2004; suppl.44: 69-74.
99. Schaufele MK, Boden SD. Outcome research in patients with low back pain. *Orthop Clin N Am* 2003; 34: 231-7.
100. Chapman JR, Norvell DC, Hermsmeyer JT i sur. Evaluating common outcomes for measuring treatment success for chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011;36(21 Suppl):S54-68.
101. Mannion AF, Balagué F, Pellisé F, Cedraschi C. Pain Measurement in Patients With Low Back Pain. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 610-19.
102. Spanjer J, Groothoff JW, Brouwer S. Instruments used to assess functional limitations in workers applying for disability benefit: a systematic review. *Disabil Rehabil* 2011; 33: 2143-50.
103. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN i sur. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630-5.
104. Bennett MI, Attal N, Mackonja MM i sur. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007; 127: 199-203.
105. Demarin V, Bašić-Kes V, Zavoreo I i sur. Ad hoc Committee of the Croatian Society for Neurovascular Disorders; Croatian Medical Association. Recommendations for neuropathic pain treatment. *Acta Clin Croat* 2008; 47: 181-91.
106. Claiborne N, Vandenberg H, Krause TM i sur. Measuring quality of life change in individuals with chronic low back conditions: a back education program evaluation. *Eval Program Plan* 2002; 25: 61-70.

107. Takeyachi Y, Konno SI, Otani K i sur. Correlation of low back pain with functional status, general health perception, patient satisfaction, social participation and subjective happiness. *Spine* 2003; 28: 1461-66.
108. Grubišić F, Grazio S. Procjena težine i aktivnosti bolesti i funkcionalna procjena pacijenata sa križoboljom. U: Grazio S, Buljan D, ur. *Križobolja*. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2009, str. 213-27.
109. McGorry RW, Webster BS, Snook SH, Hsiang SM. The relation between pain intensity, disability, and the episodic nature of chronic and recurrent low back pain. *Spine* 2000; 25: 834-41.
110. Grazio S. Prevencija križobolje. U: Grazio S, Buljan D, ur. *Križobolja*. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2009, str. 479-90.
111. Peterson M, Wilson J. Job satisfaction and perceptions of health. *J Occup Environ Med* 1996; 38: 891-5.
112. Skelton A, Murphy E, Murphy R i sur. Patients' views of low back pain and its management in general practice. *Br J Gen Pract* 1996; 46: 153-6.
113. Grazio S, Bobek D, Badovinac O. Križobolja: rizici, prognostički čimbenici, dvojbe i različiti pristupi. *Medica Iader* 2003; 33: 93-102.
114. Grazio S. Principi liječenja bolesnika s križoboljom. U: Grazio S, Buljan D, ur. *Križobolja*. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2009, str. 265-76.
115. Buljan D. Psihijatrijski čimbenici križobolje. U: Grazio S, Buljan D, ur. *Križobolja*. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2009, str. 245-54.
116. Wang H, Ahrens C, Rief W i sur. Influence of comorbidity with depression on interdisciplinary therapy: outcomes in patients with chronic low back pain. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R185.
117. Hall AM, Kamper SJ, Maher CG, Latimer J, Ferreira ML, Nicholas MK. Symptoms of depression and stress mediate the effect of pain on disability. *Pain* 2011; 152: 1044-51.
118. Schiphorst Preuper HR, Reneman MF, Boonstra AM, Dijkstra PU, Versteegen GJ, Geertzen JH. The relationship between psychosocial distress and disability assessed by the Symptom Checklist-90-Revised and Roland Morris Disability Questionnaire in patients with chronic low back pain. *Spine J* 2007; 7: 525-30.
119. Tavallai A, Kargar Kh, Farzanegan Gh, Saeidi SY, Radfar S. Personality characteristics of patients with chronic low back pain. *Procedia Social and Behavioral Sciences* 2010; 5: 372-6.
120. Epker J, Block AR, Morris CE. Biopsychosocial factors in low back pain syndromes. *Low Back Pain Syndromes*. New York: McGraw Hill, 2008, str. 555-75.
121. Wand BM, Chiffelle LA, O'Connell NE, McAuley JH, Desouza LH. Self-reported assessment of disability and performance-based assessment of disability are influenced by different patient characteristics in acute low back pain. *Eur Spine J* 2010; 19: 633-40.
122. Mayer T, Gatchel RJ, Kishino N i sur. Objective assessment of spine function following industrial injury: A prospective study with comparison group and one-year follow-up. *Spine* 1985; 10: 482-93.
123. Fourney DR, Andersson G, Arnold PM i sur. Chronic low back pain: a heterogeneous condition with challenges for an evidence-based approach. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36(21 Suppl): S1-9.
124. McCarthy CJ, Cairns MC. Why is the recent research regarding non-specific pain so non-specific? *Manual Therapy* 2005; 10: 239-41.
125. Hill JC, Dunn KM, Main CJ, Hay EM. Subgrouping low back pain: A comparison of the STarT Back Tool with the Örebro Musculoskeletal Pain Screening Questionnaire. *Eur J Pain* 2010; 14: 83-9.
126. Hay EM, Dunn KM, Hill JC i sur. A randomised clinical trial of subgrouping and targeted treatment for low back pain compared with best current care. The STarT Back Trial Study Protocol. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 58.
127. Gusi N, Del Pozo-Cruz B, Olivares PR, Hernandez-Mocholi M, Hill JC. The Spanish version of the "STarT Back Screening Tool" (SBST) in different subgroups. *Aten Primaria* 2011; 43: 356-61.
128. Hill JC. The early identification of patients with complex back pain problems. *The Back Care J* 2010; Spring: 32-3.
129. Hill JC, Fritz JM. Psychosocial influences on low back pain, disability, and response to treatment. *Phys Ther* 2011; 91: 712-21.
130. Fritz JM, Beneciuk JM, George SZ. Relationship between categorization with the STarT Back Screening Tool and prognosis for people receiving physical therapy for low back pain. *Phys Ther* 2011; 91: 722-32.
131. Hill JC, Vohora K, Dunn KM, Main CJ, Hay EM. Comparing the STarT back screening tool's subgroup allocation of individual patients with that of independent clinical experts. *Clin J Pain* 2010; 9: 783-7.
132. Hill JC, Whitehurst DGT, Lewis M i sur. Comparison of stratified primary care management for low back pain with current best practice (STarT Back): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 1560-71.
133. Whitehurst DGT, Bryan S, Lewis M, Hill J, Hay EM. Exploring the cost-utility of stratified care management for low back pain compared with current best practice within risk-defined subgroups. *Ann Rheum Dis* 2012 May 14. [Epub ahead of print]. DOI:10.1136/annrheumdis-2011-200731.
134. Ahmed M, Modic MT. Neck and low back pain: neuroimaging. *Neurol Clin* 2007; 25: 439-71.
135. Pye SR, Reid DM, Smith R i sur. Radiographic features of lumbar disc degeneration and self-reported back pain. *J Rheumatol* 2004; 31: 753-8.
136. Borić I, Marotti M. Radiološko oslikavanje bolesnika s križoboljom. U: Grazio S, Buljan D, ur. *Križobolja*. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2009, str. 165-98.
137. Rathmell JPA. 50-year-old man with chronic low back pain. *JAMA* 2008; 299: 2066-77.
138. Rafael H. Low-back pain. *J Neurosurg Spine* 2007; 7: 114-6.
139. Stein H, Braun Y, Volpin G. Low back pain. *Orthopedics* 2006; 29: 229-31.



140. Takahara K, Kimimura M, Nakagawa H, Hashidate H, Uchiyama S. Radiographic evaluation of vertebral fractures in osteoporotic patients. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 122-6.
141. Graw BP, Wiesel SW. Low back pain in the aging athlete. *Sports Med Arthrosc* 2008; 16: 39-46.
142. Arana E, Marti-Bonmati L, Vega M, Bautista D, Molla E, Costa S, Montijano R. Relationship between low back pain, disability, MR imaging findings and health care provider. *Skeletal Radiol* 2006; 35: 641-7.
143. Bartynski WS, Petropoulou KA. The MR imaging features and clinical correlates in low back pain-related syndromes. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2007; 15: 137-54.
144. Kuisma M, Karppinen J, Niinimali J, Ojala R, Haapea M, Meliovaara M. Modic changes in endplates of lumbar vertebral bodies: prevalence and association with low back and sciatic pain among middle-aged male workers. *Spine* 2007; 32: 1116-22.
145. Vernon-Roberts B, Moore RJ, Fraser RD. The natural history of age-related disc degeneration: the pathology and sequelae of tears. *Spine* 2007; 32: 2797-804.
146. Witte RJ, Lane JI, Miller GM, Krecke KN. *Spine. U: Berquist TH, ur. MRI of the Musculoskeletal system. 5.izdanje. Philadelphia:Lippincot Williams & Wilkins, 2006, str. 121-202.*
147. Van den Bosch MA, Hollingworth W, Kinmonth AL, Dixon AK. Evidence against the use of lumbar spine radiography for low back pain. *Clin Radiol* 2004; 59: 69-76.
148. Sheehan NJ. Magnetic resonance imaging for low back pain: indications and limitations. *Postgrad Med J* 2010; 86: 374-8.
149. Andersen JC. Is immediate imaging important in managing low back pain? *J Athl Train* 2011; 46: 99-102.
150. Brown WF, Bolton CF. *Clinical electromyography. 2. izdanje. Boston: Butterworth; 1993.*
151. Jušić A. *Klinička elektromiografija i neuromuskularne bolesti. Zagreb: JUMENA; 1981.*
152. Kimura J. *Electrodiagnostics in diseases of nerve and muscle. 2. izdanje. Philadelphia: FA Davis, 1989.*
153. Mikula I. *Elektromiografija. U: Grazio S, Buljan D, ur. Križobolja. Jastrebarsko:Naklada Slap, 2009, str 199-206.*
154. Preston DC, Shapiro BE. *Electromyography and neuromuscular disorders: Clinical-electrophysiological correlations. 2.izdanje. Philadelphia: Elsevier, 2005.*
155. Grazio S. *Laboratorijske pretrage u križobolji. U: Grazio S, Buljan D, ur. Križobolja. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2009, str. 207-12.*
156. [www.reuma.hr](http://www.reuma.hr) dostupno 15.05.2012.
157. Engers A, Jellema P, Wensing M, van der Windt DA, Grol R, van Tulder MW. Individual patient education for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD004057.
158. Henrotin YE, Cedraschi C, Duplan B, Bazin T, Duquesnoy B. Information and low back pain management. A systematic review. *Spine* 2006; 31: E326-34.
159. Leclaire R, Esdaile JM, Suissa S, Rossignol M, Proulx R, Dupuis M. Back school in a first episode of compensated acute low back pain: a clinical trial to assess efficacy and prevent relapse. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 673-9.
160. Lønn JH, Glomsrød B, Soukup MG, Bø K, Larsen S. Active back school: prophylactic management for low back pain: a randomized, controlled, 1-year follow-up study. *Spine* 1999; 24: 865-71.
161. Heymans MW, van Tulder MW, Esmail R, Bombardier C, Koes BW. Back schools for nonspecific low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005 Oct 1;30(19):2153-63.
162. Hagen KB, Hilde G, Jamtvedt G, Winnem M. Bed rest for acute low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD001254.
163. Abenhaim L, Rossignol M, Valat JP i sur. The role of activity in the therapeutic management of back pain. Report of the International Paris Task Force on back pain. *Spine* 2000; 25: 1S-31S.
164. Hilde G, Hagen KB, Jamtvedt G, Winnem M. WITHDRAWN: Advice to stay active as a single treatment for low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD003632.
165. Grazio S, Nemčić T. *Fizikalna i rehabilitacijska medicina u liječenju akutne mišićnokoštane boli s posebnim osvrtom na akutnu križobolju. U: Majerić Kogler V, ur. Suvremeni pristup liječenju akutne boli. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2009, str.58-75.*
166. Dahm KT, Brurberg KG, Jamtvedt G, Hagen KB. Advice to rest in bed versus advice to stay active for acute low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD007612.
167. Nemčić T. *Medicinska gimnastika. U: Grazio S, Buljan D, ur. Križobolja. Jastrebarsko:Naklada Slap, 2009, str.333-64.*
168. Wai EK, Rodriguez S, Dagenais S, Hall H. Evidence-informed management of chronic low back pain with physical activity, smoking cessation, and weight loss. *Spine J* 2008; 8: 195-202.
169. Pradhan BB. Evidence-informed management of chronic low back pain with watchful waiting. *The Spine Journal* 2008; 8: 253-7.
170. Hayden JA, van Tulder MW, Tomlinson G. Systematic review: Strategies for using exercise therapy to improve outcomes in chronic low back pain. *Ann Intern Med* 2005; 142: 776-85.
171. Henchoz Y, Kai-Lik So A. Exercise and nonspecific low back pain: a literature review. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 533-9.
172. Maul I, Läubli T, Oliveri M, Krueger H. Long-term effects of supervised physical training in secondary prevention of low back pain. *Eur Spine J* 2005; 14: 599-611.
173. Kuukkanen T, Mälkiä E, Kautiainen H, Pohjolainen T. Effectiveness of a home exercise programme in low back pain: a randomized five-year follow-up study. *Physiother Res Int* 2007; 12: 213-24.
174. Costa LO, Maher CG, Latimer J i sur. Motor control exercise for chronic low back pain: a randomized placebo-controlled trial. *Phys Ther* 2009; 89: 1275-86.
175. Dunder U, Solak O, Yigit I, Evcik D, Kavuncu V. Clinical effectiveness of aquatic exercise to treat chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009; 34: 1436-40.

176. Grazio S, Skala H. Imerzijska hidroterapija u liječenju bolesnika s bolestima sustava za kretanje. U Ivanišević G, ur. *Lječilišna medicina, hidroterapija, aromaterapija. Knjiga izlaganja na znanstvenom skupu Veli Lošinj*, 5-7. rujna 2008. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2008, str. 93-108.
177. Waller B, Lambeck J, Daly D. Therapeutic aquatic exercise in the treatment of low back pain: a systematic review. *Clin Rehabil* 2009; 23: 3-14.
178. Sjogren T, Long N, Storay I, Smith J. Group hydrotherapy versus group land-based treatment for chronic low back pain. *Physiother Res Int* 1997; 2: 212-22.
179. Budišin V, Vuger-Kovačić D, Vrabec-Matković D, Nemčić T, Grazio S. Usporedba učinkovitosti terpijskih vježbi na suhom s vježbama u vodi na stupanj boli i onesposobljenosti zbog boli u bolesnika s kroničnom križoboljom. *Reumatizam* 2010; 57: 121.
180. Manniche C, Ostergaard K, Jordan A. Training of back and neck in the year of 2002. *Ugeskr Laeger* 2002; 164: 1910-3.
181. Mayer J, Mooney V, Dagenais S. Evidence-informed management of chronic low back pain with lumbar extensor strengthening exercises. *Spine J* 2008; 8: 96-113.
182. Standaert CJ, Weinstein SM, Rumpeltes J. Evidence-informed management of chronic low back pain with lumbar stabilization exercises. *Spine J* 2008; 8: 114-20.
183. Van Middelkoop M, Rubinstein SM, Verhagen AP, Ostelo RW, Koes BW, van Tulder MW. Exercise therapy for chronic nonspecific low-back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24: 193-204.
184. Petersen T, Kryger P, Ekdahl C, Olsen S, Jacobsen S. The effect of McKenzie therapy as compared with that of intensive strengthening training for the treatment of patients with subacute or chronic low back pain: A randomized controlled trial. *Spine* 2002; 27: 1702-9.
185. Rackwitz B, de Bie R, Limm H, von Garnier K, Ewert T, Stucki G. Segmental stabilizing exercises and low back pain. What is the evidence? A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Rehabil* 2006; 20: 553-67.
186. Macedo LG, Smeets RJ, Maher CG, Latimer J, McAuley JH. Graded activity and graded exposure for persistent nonspecific low back pain: a systematic review. *Phys Ther* 2010; 90: 860-79.
187. Long A, Donelson R, Fung T. Does it matter which exercise? A randomized control trial of exercise for low back pain. *Spine* 2004; 29: 2593-602.
188. Chan CW, Mok NW, Yeung EW. Aerobic exercise training in addition to conventional physiotherapy for chronic low back pain: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92: 1681-5.
189. Pereira LM, Obara K, Dias JM i sur. Comparing the Pilates method with no exercise or lumbar stabilization for pain and functionality in patients with chronic low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2012; 26: 10-20.
190. Harts CC, Helmhout PH, de Bie RA, Staal JB. A high-intensity lumbar extensor strengthening program is little better than a low-intensity program or a waiting list control group for chronic low back pain: a randomised clinical trial. *Aust J Physiother* 2008; 54: 23-31.
191. Limke JC, Rainville J, Peña E, Childs L. Randomized trial comparing the effects of one set vs two sets of resistance exercises for outpatients with chronic low back pain and leg pain. *Eur J Phys Rehabil Med* 2008; 44: 399-405.
192. Smith C, Grimmer-Somers K. The treatment effect of exercise programmes for chronic low back pain. *J Eval Clin Pract* 2010; 16: 484-91.
193. Van Middelkoop M, Rubinstein SM, Kuijpers T i sur. A systematic review on the effectiveness of physical and rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain. *Eur Spine J* 2011; 20: 19-39.
194. Oesch P, Kool J, Hagen KB, Bachmann S. Effectiveness of exercise on work disability in patients with non-acute non-specific low back pain: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Rehabil Med* 2010; 42: 193-205.
195. Van der Giessen RN, Sepksnijder Cm, Helders PJ. The effectiveness of graded activity in patients with non-specific low-back pain: a systematic review. *Disabil Rehabil* 2012; 34: 1070-6.
196. van der Velde G, Mierau D. The effect of exercise on percentile rank aerobic capacity, pain, and self-rated disability in patients with chronic low-back pain: a retrospective chart review. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 1457-63.
197. Wand BM, O'Connell NE. Chronic non-specific low back pain—sub-groups or a single mechanism? *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 11.
198. Brennan G, Fritz J, Hunter S, Thackeray A, Delitto A, Erhard R. Identifying subgroups of patients with acute/subacute 'nonspecific' low back pain. Results of randomized clinical trial. *Spine* 2006; 31: 623-31.
199. Fritz JM, Delitto A, Erhard RE. Comparison of classification-based physical therapy with therapy based on clinical practice guidelines for patients with acute low back pain: a randomized clinical trial. *Spine* 2003; 28: 1363-72.
200. Underwood M, Morton V, Farrin A. On behalf of the UK BEAM trial team. Do baseline characteristics predict response to treatment for low back pain? Secondary analysis of the UK BEAM dataset. *Rheumatology* 2007; 46: 1297-302.
201. Hancock M, Maher C, Latimer J, Herbert R, McAuley J. Independent evaluation of a clinical prediction rule for spinal manipulative therapy: a randomised controlled trial. *Eur Spine J* 2008; 17: 936-43.
202. Mellin G. Physical therapy for chronic low back pain: correlations between spinal mobility and treatment outcome. *Scand J Rehabil Med* 1985; 17: 163-6.
203. Renkawitz T, Boluki D, Grifka J. The association of low back pain, neuromuscular imbalance, and trunk extension strength in athletes. *Spine J* 2006; 6: 673-83.
204. Steiger F, Wirth B, de Bruin ED, Mannion AF. Is a positive clinical outcome after exercise therapy for chronic non-specific low back pain contingent upon a corresponding improvement in the targeted aspect(s) of performance? A systematic review. *Eur Spine J* 2012; 21: 575-98.
205. Flor H, Knost B, Birbaumer N. Processing of pain- and body-related verbal material in chronic pain patients: central and peripheral correlates. *Pain* 1997; 73: 413-21.

206. Siddall PJ, Stanwell P, Woodhouse A i sur. Magnetic resonance spectroscopy detects biochemical changes in the brain associated with chronic low back pain: a preliminary report. *Anesth Analg* 2006; 102: 1164-8.
207. Baliki MN, Chialvo DR, Geza PY i sur. Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J Neurosci* 2006; 26: 12165-73.
208. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Ganssbauer S i sur. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain* 2006; 125: 89-97.
209. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S i sur. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004; 24: 10410-15.
210. Mannion AF, Junge A, Taimela S, Muntener M, Lorenzo K, Dvorak J. Active therapy for chronic low back pain: part 3. Factors influencing self-rated disability and its change following therapy. *Spine* 2001; 26: 920-9.
211. Smeets RJE, Wade D, Hidding A, Van Leeuwen PJC, Vlaeyen JWS, Knottnerus JA. The association of physical deconditioning and chronic low back pain: a hypothesis-oriented systematic review. *Disabil Rehabil* 2006;28: 673-93.
212. Popa T, Bonifazi M, Della Volpe R, Rossi A, Mazzocchio R. Adaptive changes in postural strategy selection in chronic low back pain. *Exp Brain Res* 2007; 177: 411-8.
213. Waddell G, Newton M, Henderson I, Somerville D, Main CJ. A Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. *Pain* 1993; 52: 157-168.
214. Crombez G, Vlaeyen JW, Heuts PH, Lysens R. Pain-related fear is more disabling than pain itself: evidence on the role of pain-related fear in chronic back pain disability. *Pain* 1999; 80:3 29-39.
215. Woby SR, Roach NK, Urmston M, Watson PJ. Outcome following a physiotherapist-led intervention for chronic low back pain: the important role of cognitive processes. *Physiotherapy* 2008; 94: 115-24.
216. Klaber Moffett JA, Richardson PH. The influence of the physiotherapist-patient relationship on pain and disability. *Physiother Theory Pract* 1997; 13: 89-96.
217. Hayden JA, van Tulder MW, Malmivaara A, Koes BW. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain (Review). *Cochrane Database Sys Rev* 2011;(2):CD000335.
218. Mannion AF, Muntener M, Taimela S, Dvorak J. Comparison of three active therapies for chronic low back pain: results of a randomized clinical trial with one-year follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 772-8.
219. Hollinghurst S, Sharp D, Ballard K i sur. Randomised controlled trial of Alexander technique lessons, exercise, and massage (ATEAM) for chronic and recurrent back pain: economic evaluation. *BMJ* 2008; 337: a2656.
220. Bronfort G, Haas M, Evans RL, Bouter LM. Efficacy of spinal manipulation and mobilization for low back pain and neck pain: a systematic review and best evidence synthesis. *Spine J* 2004; 4: 335-56.
221. Triano JJ, McGregor M, Hondras MA, Brennan PC. Manipulative therapy versus education programs in chronic low back pain. *Spine* 1995; 20: 948-55.
222. Ernst E, Harkness E. Spinal manipulation: a systematic review of sham-controlled, double-blind, randomized clinical trials. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22: 879-89.
223. Cherkin DC, Sherman KJ, Kahn J i sur. A comparison of the effects of 2 types of massage and usual care on chronic low back pain: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011; 155: 1-9.
224. Dagenais S, Mayer J, Wooley JR, Haldeman S. Evidence-informed management of chronic low back pain with medicine-assisted manipulation. *Spine J* 2008; 8: 142-9.
225. Andersson GB, Lucente T, Davis AM, Kappler RE, Lipton JA, Leurgans S. A comparison of osteopathic spinal manipulation with standard care for patients with low back pain. *N Engl J Med* 1999; 341: 1426-31.
226. Hurwitz EL, Morgenstern H, Kominski GF, Yu F, Chiang LM. A randomized trial of chiropractic and medical care for patients with low back pain: eighteen-month follow-up outcomes from the UCLA low back pain study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31: 611-21.
227. Aure OF, Nilsen JH, Vasseljen O. Manual therapy and exercise therapy in patients with chronic low back pain: a randomized, controlled trial with 1-year follow-up. *Spine* 2003; 28: 525-32.
228. Bronfort G, Haas M, Evans R, Kawchuk G, Dagenais S. Evidence-informed management of chronic low back pain with spinal manipulation and mobilization. *Spine J* 2008; 8: 213-25.
229. Petersen T, Larsen K, Nordsteen J, Olsen S, Fournier G, Jacobsen S. The McKenzie method compared with manipulation when used adjunctive to information and advice in low back pain patients presenting with centralization or peripheralization. A randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36: 1999-2010.
230. Assendelft WJ, Morton SC, Yu EI, Suttrop MJ, Shekelle PG. Spinal manipulative therapy for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD000447.
231. Lawrence DJ, Meeker W, Branson R i sur. Chiropractic management of low back pain and low back-related leg complaints: a literature synthesis. *J Manipulative Physiol Ther* 2008; 31: 659-74.
232. Smith AR. Manual therapy: the historical, current, and future role in the treatment of pain. *ScientificWorldJournal* 2007; 7: 109-20.
233. Van Tulder MW, Furlan AD, Gagnier IJ. Complementary and alternative therapies for low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 639-54.
234. Dagenais S, Gay RE, Tricco AC, Freeman MD, Mayer JM. NASS Contemporary Concepts in Spine Care: spinal manipulation therapy for acute low back pain. *Spine J* 2010; 10: 918-40.
235. Ferreira ML, Ferreira PH, Latimer J, Herbert R, Maher CG. Does spinal manipulative therapy help people with chronic low back pain? *Aust J Physiother* 2002; 48: 277-84.
236. Walker BF, French SD, Grant W, Green S. A Cochrane review of combined chiropractic interventions for low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36: 230-42.
237. Rubinstein SM, van Middelkoop M, Assendelft WJ, de Boer MR, van Tulder MW. Spinal manipulative therapy for chronic low-back pain: an update of a Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36: E825-46.

238. National Institute for Health and Clinical Excellence. Low back pain. Early management of persistent non-specific low back pain. NICE clinical guideline 88, 2009.
239. Senstad O, Leboeuf-Yde C, Borchgrevink C. Frequency and characteristics of side effects of spinal manipulative therapy. *Spine* 1997; 22: 435-41.
240. Stevinson C, Ernst E. Risks associated with spinal manipulation. *Am J Med* 2002; 112: 566-71.
241. Ernst E. Adverse effects of spinal manipulation: a systematic review. *J R Soc Med* 2007; 100: 330-8.
242. Oliphant D. Safety of spinal manipulation in the treatment of lumbar disk herniations: a systematic review and risk assessment. *J Manipulative Physiol Ther* 2004; 27: 197-210.
243. Field T, Hernandez-Reif M, Diego M i sur. Lower back pain and sleep disturbance are reduced following massage therapy. *J Bodyw Mov Ther* 2007; 11: 141-5.
244. Furlan AD, Imamura M, Dryden T, Irvin E. Massage for low back pain: an updated systematic review within the framework of the Cochrane Back Review Group. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009; 34: 1669-84.
245. Furlan AD, Imamura M, Dryden T, Irvin E. Massage for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (6): CD001929.
246. Preyde M. Effectiveness of massage therapy for subacute low back pain: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2000; 162: 1815-20.
247. Chou R, Huffman LH. Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007; 147: 492-504.
248. Pope MH, Philips RB, Haugh LD i sur. A prospective randomized three-week trial of spinal manipulation, transcutaneous muscle stimulation, massage and corset in the treatment of subacute low back pain. *Spine* 1994; 19: 2571-7.
249. Hernandez-Reif M, Field T, Krasnegor J, Theakstrov H. Lower back pain is reduced and range of motion increased after massage therapy. *Int J Neurosci* 2001; 106: 131-45.
250. Hsieh LL, Kuo CH, Lee LH, Yen AM, Chien KL, Chen TH. Treatment of low back pain by acupressure and physical therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 696-700.
251. Cherkin DC, Eisenberg D, Sherman KJ i sur. Randomized trial comparing traditional Chinese medical acupuncture, therapeutic massage, and self-care education for chronic low back pain. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1081-8.
252. Franke A, Gebauer S, Franke K i sur. Acupuncture massage vs Swedish massage and individual exercise vs. group exercise in low back pain sufferers--a randomized controlled clinical trial in a 2 x 2 factorial design. *Forsch Komplementar-med Klass Naturheilkd* 2000; 7: 286-93.
253. Imamura M, Furlan AD, Dryden T, Irvin E. Evidence-informed management of chronic low back pain with massage. *Spine J* 2008; 8: 121-33.
254. Chatchawan U, Thinkhamrop B, Kharmwan S i sur. Effectiveness of traditional Thai massage versus Swedish massage among patients with back pain associated with myofascial trigger points. *J Bodywork Mov Ther* 2005; 9: 298-309.
255. Geisser ME, Wiggert EA, Haig AJ i sur. A randomized controlled trial of manual therapy and specific adjuvant exercise for chronic low back pain. *Clin J Pain* 2005; 21: 463-70.
256. Ernst E. Massage therapy for low back pain: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 65-9.
257. Keller A, Hayden J, Bombardier C, van Tulder M. Effect sizes of non-surgical treatments of non-specific low-back pain. *Eur Spine J* 2007; 16: 1776-88.
258. Little P, Lewith G, Webley F i sur. Randomised controlled trial of Alexander technique lessons, exercise, and massage (ATEAM) for chronic and recurrent back pain. *Br J Sports Med* 2008; 42: 965-8.
259. Moyer CA, Rounds J, Hannum JW. A meta-analysis of massage therapy research. *Psychol Bull* 2004; 130: 3-18.
260. Cherkin DC, Sherman KJ, Deyo RA, Shekelle PG. A review of the evidence for the effectiveness, safety, and cost of acupuncture, massage therapy, and spinal manipulation for back pain. *Ann Intern Med* 2003; 138: 898-906.
261. Marčić A. Masaža. U: Jajić I i sur, ur. *Fizikalna medicina i opća rehabilitacija*. Zagreb: Medicinska knjiga, 2000, str.266-76.
262. Ernst E. The safety of massage therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1101-6.
263. Beurskens AJ, de Vet HC, Köke AJ i sur. Efficacy of traction for nonspecific low back pain. 12-week and 6-month results of a randomized clinical trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997; 22: 2756-62.
264. Borman P, Keskin D, Bodur H. The efficacy of lumbar traction in the management of patients with low back pain. *Rheumatol Int* 2003; 23: 82-6.
265. Gay RE, Brault JS. Evidence-informed management of chronic low back pain with traction therapy. *Spine J* 2008; 8: 234-42.
266. Ljunggren AE, Weber H, Larsen S. Autotraction versus manual traction in patients with prolapsed lumbar intervertebral discs. *Scand J Rehabil Med* 1984; 16: 117-24.
267. Pal B, Mangion P, Hossain MA i sur. A controlled trial of continuous lumbar traction in the treatment of back pain and sciatica. *Br J Rheumatol* 1986; 25: 181-3.
268. Güvenol K, Tüzün C, Peker O, Goktay Y. A comparison of inverted spinal traction and conventional traction in the treatment of lumbar disc herniations. *Physiotherapy Theory and Practice* 2000; 16: 151-60.
269. Tesio L, Merlo A. Autotraction versus passive traction: An open controlled study in lumbar disc herniation. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 871-6.
270. Sherry E, Kitchener P, Smart R. A prospective randomized controlled study of VAX-D and TENS for the treatment of chronic low back pain. *Neurol Res* 2001; 23: 780-4.
271. Werners R, Pynsent PB, Bulstrode JK. Randomized trial comparing interferential therapy with motorized lumbar traction and massage in the management of low back pain in a primary care setting. *Spine* 1999; 24: 1579-84.
272. Ljunggren AE, Walker L, Weber H i sur. Manual traction versus isometric exercises in patients with herniated intervertebral lumbar discs. *Physiother Theory Pract* 1992; 8: 207-13.
273. Raspe H. Management of chronic low back pain in 2007-2008. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 276-81.

274. Harte AA, Baxter GD, Gracey JH. The efficacy of traction for back pain: A systematic review of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1542-53.
275. Macario A, Richmond C, Auster H, Pergolizzi JV. Treatment of 94 outpatients with chronic discogenic lowback pain with DRX9000: a retrospective chart review. *Pain Pract* 2008; 8: 11-17.
276. Van der Heijden GJ, Beurskens AJ, Dirx MJ, Bouter LM, Lindeman E. Efficacy of lumbar traction: a randomised clinical trial. *Physiotherapy* 1995; 81: 29-35.
277. Letchuman R, Deusinger RH. Comparison of sacrospinalis myoelectric activity and pain levels in patients undergoing static and intermittent lumbar traction. *Spine (Phila Pa 1976)* 1993; 18: 1361-5.
278. Konrad K, Tatrai T, Hunka A, Vereckei E, Korondi I. Controlled trial of balneotherapy in treatment of low back pain. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 820-2.
279. Sweetman BJ, Heinrich I, Andersson JA. A randomized controlled trial of exercises, short wave diathermy, and traction for low back pain, with evidence of diagnosis-related response to treatment. *J Orthop Rheumatol* 1993; 6: 159-66.
280. Clarke JA, van Tulder MW, Blomberg SE i sur. Traction for low-back pain with or without sciatica. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5): CD003010.
281. Sherman KJ, Cherkin DC, Wellman RD i sur. A randomized trial comparing yoga, stretching and a self-care book for chronic low back pain. *Arch Intern Med* 2011; 171: 2019-26.
282. Vlák T. Osteoartritis – degenerativne bolesti slabinske kralježnice (križobolja). U: Vlák T, Martinović Kaliterna D. Rano prepoznavanje reumatskih bolesti. Split: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu; 2011, str. 123–32.
283. Grazio S, Buljan D. i sur. Križobolja. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2009.
284. Jajić I. i sur. Lumbalni bolni sindrom. Zagreb: Školska knjiga, 1984.
285. Luijsterburg PA, Verhagen AP, Ostelo RW, van Os TA, Peul WC, Koes BW. Effectiveness of conservative treatments for the lumbosacral radicular syndrome: a systematic review. *Eur Spine J* 2007; 16: 881-99.
286. French SD, Cameron M, Walker BF, Reggars JW, Esterman AJ. Superficial heat of cold for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD004750.
287. Walsh DM, Howe TE, Sluka KA. Transcutaneous electrical nerve stimulation for acute pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD006142
288. Khadilkar A, Odebiyi DO, Brosseau L, Wells GA. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) versus placebo for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD003008.
289. Poitras S, Brosseau L. Evidence-informed management of chronic low back pain with transcutaneous electrical nerve stimulation, interferential current, electrical muscle stimulation, ultrasound and thermotherapy. *Spine* 2008; 8: 226-33.
290. Glazov G, Schattner P, Lopez D, Shandley K. Laser acupuncture for chronic non-specific low back pain : a controlled clinical trial. *Acupunct Med* 2009; 27: 94-100.
291. Yousefi-Nooraie R, Schonstein E, Heidan K i sur. Low laser therapy for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD005107.
292. Gale GD, Rothbart PJ, Li Y. Infrared therapy for chronic low back pain: A randomized, controlled trial. *Pain Res Manage* 2006; 11: 193-6.
293. Facci LM, Nowotny JP, Tormem F, Trebisani VF. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and interferential currents (IFC) in patients with nonspecific chronic low back pain: randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J* 2001; 129: 206-16.
294. Robertson VJ, Baker KG. A review of therapeutic ultrasound: effectiveness studies. *Phys Ther* 2001; 81: 1339-50.
295. Cameron MH. Physical agents in rehabilitation: from research to practice. St. Louis: Elsevier Science, 2003.
296. Grazio S. Nefarmakološko liječenje mišićnokoštane boli. *Reumatizam* 2007; 54: 37-48.
297. Matijević V, Grazio S. Fizikalna terapija u liječenju pacijenata s križoboljom. U: Grazio S, Buljan D, ur. Križobolja. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2009, str. 375-400.
298. Grazio S, Vlák T, Gnjidić Z. Uloga neopioidnih analgetika, nesteroidnih antireumatika i slabih opioida u liječenju križobolje. *Reumatizam* 2006; 53: 82-90.
299. Chou R, Huffman HL. Medications for Acute and Chronic Low Back Pain: A Review of the Evidence for an American Pain Society/American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2007; 147: 505-14.
300. Grazio S. Lijekovi u liječenju križobolje osim psihofarmaka. U: Grazio S, Buljan D, ur. Križobolja. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2009, str. 277-302.
301. Roelofs P, Deyo R, Koes B, Scholten R, van Tulder M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1): CD000396.
302. Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD i sur. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med* 2007; 146: 116-27.
303. White AP, Arnold PM, Norvell DC, Ecker E, Fehlings MG. Pharmacologic management of chronic low back pain: synthesis of the evidence. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36(21 Suppl): S131-43.
304. Schnitzer TJ, Ferraro A, Hunsche E, Kong SX. A comprehensive review of clinical trials on the efficacy and safety of drugs for the treatment of low back pain. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 72-95.
305. Schofferman J, Mazanec D. Evidence-informed management of chronic low back pain with opioid analgesics. *Spine* 2008; 8: 185-94.
306. Malanga G, Wolff E. Evidence-informed management of chronic low back pain with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, and simple analgesics. *Spine* 2008; 8: 173-84.
307. Altman RD, Smith H S. Opioid therapy for osteoarthritis and chronic low back pain. *Postgrad Med* 2010; 122: 87-97.
308. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3):CD007938.

309. Chiechio S, Zammataro M, Caraci F, Rampello L, Copani A, Sabato AE, Nicoletti F. Pregabalin in the treatment of chronic pain: an overview. *Clin Drug Investig* 2009; 29: 203-13.
310. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150: 573-81.
311. Morlion B. Pharmacotherapy of low back pain: targeting nociceptive and neuropathic pain components. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 11-33.
312. Schechter Weiner S, Nordin M. Prevention and management of chronic back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24: 267-79.
313. Skljarevski V, Zhang S, Chappell AS, Walker DJ, Murray I, Backonja M. Maintenance of effect of duloxetine in patients with chronic low back pain: a 41-week uncontrolled, dose-blinded study. *Pain Med* 2010; 11: 648-57.
314. Skljarevski V, Zhang S, Desai D, Alaka KJ, Palacios S, Miazgowski T, Patrick K. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *J Pain* 2010; 11: 1282-90.
315. Lazarou I, Genevay S, Nendaz M. [Use of glucocorticoids in low back pain due to disc herniation with radicular involvement]. *Rev Med Suisse* 2011; 7: 2041-5. [članak na francuskom]
316. Manchikanti L, Datta S, Gupta S i sur. A Critical Review of the American Pain Society Clinical Practice Guidelines For Interventional Techniques: Part 2. Therapeutic Interventions. *Pain Physician* 2010; 13: E215-64.
317. Parr AT, Diwan S, Abdi S. Lumbar interlaminar epidural injections in managing chronic low back and lower extremity pain: a systematic review. *Pain Physician* 2009; 12: 163-8.
318. Genevay S, Viatte S, Finckh A i sur. Adalimumab in severe and acute sciatica: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2339-46.
319. Hsu DJ, Michael JW, Fisk JR. Atlas of Orthoses and Assistive Devices. 4. izdanje. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Philadelphia: Mosby, 2008.
320. Grage-Rossmann B. Rumpforthesen und ihre Funktionsprinzipien. *Orthopädie-Technik* 2010; 8: 573-79.
321. van Poppel MN, de Looze MP, Koes BW, Smid T, Bouter LM. Mechanisms of action of lumbar supports: a systematic review. *Spine* 2000; 25: 2103-13.
322. Katalinić N. Potporno rasteretne i stabilizacijske ortoze za kralješnicu – stavovi i racionalizacija primjene U: Ortopedska pomagala 2007. Ortoze za udove i kralješnicu. Knjiga simpozija, Bjelolastica, 27.-29. rujna 2007: 61-4.
323. Prateepavanich P, Thanapipatsiri S, Santisatisakul P, Somshevi P, Charoensak T. The effectiveness of lumbosacral corset in symptomatic degenerative lumbar spinal stenosis. *Med Assoc Thai* 2001; 84: 572-6.
324. Toda Y. Impact of waist/hip ratio on the therapeutic efficacy of lumbosacral corsets for chronic muscular low back pain. *J Orthop Sci* 2002; 7: 644-9.
325. Cholewicki J, Lee AS, Peter Reeves N, Morrisette DC. Comparison of trunk stiffness provided by different design characteristics of lumbosacral orthoses. *Clinic Biomech* 2010; 25: 110-4.
326. Mathias M, Rougier PR. In healthy subjects, the sitting position can be used to validate the postural effects induced by wearing a lumbar lordosis brace. *Ann Phys Rehabil Med* 2010; 53: 511-9.
327. Jegede KA, Miller CP, Bible JE, Whang PG, Grauer JN. The effects of three different types of orthoses on the range of motion of the lumbar spine during 15 activities of daily living. *Spine* 2011; 36: 2346-53.
328. Cholewicki J. The effects of lumbosacral orthoses on spine stability: what changes in EMG can be expected? *J Orthop Res* 2004; 5: 1150-5.
329. Cholewicki J, McGill KC, Shah KR, Lee AS. The effects of a three-week use of lumbosacral orthoses on trunk muscle activity and on the muscular response to trunk perturbations. *BMC Musculoskelet Disord* 2010; 11: 154.
330. Fayolle-Minon I, Calmels P. Effects of wearing a lumbar orthosis on trunk muscles: study of the muscle strength after 21 days of use on healthy subjects. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 58-63.
331. Eisinger DB, Kumar R, Woodrow R. Effect of lumbar orthotics on trunk muscle strength. *Am J Phys Rehabil* 1996; 75: 194-7.
332. Roelofs PD, Bierma-Zeinstra SM, van Poppel MN i sur. Lumbar supports to prevent recurrent low back pain among home care workers: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147: 685-92.
333. Henchoz Y, de Goumoëns P, So AK i sur. Functional multidisciplinary rehabilitation versus outpatient physiotherapy for non specific low back pain: randomized controlled trial. *Swiss Med Wkly* 2010; 140: w13133. doi:10.4414/smw.2010.13133.
334. Van der Windt D, Hay E, Jellema P i sur. Psychosocial interventions for low back pain in primary care: lessons learned from recent trials. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008; 33: 81-9.
335. Truchon M, Schmouth ME, Côté D i sur. Absenteeism screening questionnaire (ASQ): a new tool for predicting long-term absenteeism among workers with low back pain. *J Occup Rehabil* 2012; 22: 27-50.
336. van Oostrom SH, Driessen MT, de Vet HCW et. Workplace interventions for preventing work disability. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD006955.
337. Guzmán J, Esmail R, Karjalainen K, Malmivaara A, Irvin E, Bombardier C. Multidisciplinary rehabilitation for chronic low back pain: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 1511-6.
338. Norlund A, Ropponen A, Alexanderson K. Multidisciplinary interventions: review of studies of return to work after rehabilitation for low back pain. *J Rehabil Med* 2009; 41: 115-21.
339. Dufour N, Thamsborg G, Oefeldt A i sur. Treatment of chronic low back pain: a randomized, clinical trial comparing group-based multidisciplinary biosychosocial rehabilitation and intensive individual therapist assisted back muscle straitening exercises. *Spine* 2010; 35: 469-76.
340. Ravenek MJ, Hughes ID, Ivanovich N i sur. A systematic review of multidisciplinary outcomes in the management of chronic low back pain. *Work* 2010; 35: 349-67.
341. van Geen JV, Edelaar MJ, Janssen M i sur. The long-term effect of multidisciplinary back training: a systematic review. *Spine* 2007; 32: 249-55.

342. Poiraudou S, Rannou F, Revel M. Functional restoration programs for low back pain: a systematic review. *Ann Readapt Med Phys* 2007; 50: 419-24.
343. Anema JR, Steenstra IA, Bongers PM i sur. Multidisciplinary rehabilitation for subacute low back pain: graded activity or workplace intervention or both? *Spine (Phila Pa 1976)* 2007; 32: 291-8.
344. Ostelo RW, van Tulder MW, Vlaeyen JW, Linton SJ, Morley SJ, Assendelft WJ. Behavioural treatment for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD002014. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (7):CD002014.
345. Smeets RJ, Beelen S, Goossens ME, Schouten EG, Knottnerus JA, Vlaeyen JW. Treatment expectancy and credibility are associated with the outcome of both physical and cognitive-behavioral treatment in chronic low back pain. *Clin J Pain* 2008; 24: 305-15.
346. Turner JA, Franklin G, Heagerty PJ i sur. The association between pain and disability. *Pain* 2004; 112: 307-14.
347. Nicholas MK, Asghari A, Blyth FM. What do the numbers mean? Normative data in chronic pain measures. *Pain* 2008; 134: 158-73.
348. Turner JA, Franklin G, Fulton-Kehoe D i sur. Work recovery expectations and fear-avoidance predict work disability in a population-based workers' compensation back pain sample. *Spine* 2006; 31: 682-9.
349. Fairbank JCT, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. *Spine* 2000; 25: 2940-53.
350. Vianin M. Psychometric properties and clinical usefulness of the Oswestry Disability Index. *J Chiropr Med* 2008; 7: 161-3.
351. Ostelo RW, Deyo RA, Stratford P I sur. Interpreting change scores for pain and functional status in low back pain: towards international consensus regarding minimal important change. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008; 33: 90-4.
352. Ostelo RW, de Vet HC. Clinically important outcomes in low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 593-607.
353. van der Roer N, Ostelo RW, Bekkering GE, van Tulder MW, de Vet HC. Minimal clinically important change for pain intensity, functional status, and general health status in patients with nonspecific low back pain. *Spine* 2006; 31: 578-82.
354. Demoulin C, Ostelo R, Knottnerus JA, Smeets RJ. What factors influence the measurement properties of the Roland-Morris disability questionnaire? *Eur J Pain* 2010; 14: 200-6.
355. Kuijjer W, Brouwer S, Dijkstra PU, Jorritsma W, Groot-hoff JW, Geertzen JHB. Responsiveness of the Roland-Morris Disability Questionnaire: consequences of using different external criteria. *Clinical Rehabilitation* 2005; 19: 488-95.

## S U M M A R Y

### DIAGNOSIS AND CONSERVATIVE TREATMENT OF LOW BACK PAIN: REVIEW AND GUIDELINES OF THE CROATIAN VERTEBROLOGIC SOCIETY

S. GRAZIO, B. ĆURKOVIĆ<sup>1</sup>, T. VLAK<sup>2</sup>, V. BAŠIĆ KES<sup>3</sup>, M. JELIĆ<sup>4</sup>, D. BULJAN<sup>5</sup>,  
Z. GNJIDIĆ<sup>6</sup>, T. NEMČIĆ, F. GRUBIŠIĆ, I. BORIĆ<sup>7</sup>, N. KAUZLARIĆ<sup>4</sup>, M. MUSTAPIĆ<sup>8</sup>,  
and VIDA DEMARIN<sup>3</sup> on behalf of the Croatian Vertebrologic Society

*University Department of Rheumatology, Physical Medicine and Rehabilitation, Sestre milosrdnice University Hospital Center, <sup>1</sup>University Department of Rheumatic Diseases and Rehabilitation, Zagreb University Hospital Center, Zagreb, <sup>2</sup>University Department of Physical Medicine, Rehabilitation and Rheumatology, Split University Hospital Center, Split, <sup>3</sup>University Department of Neurology, Sestre milosrdnice University Hospital Center, <sup>4</sup>Department of Rehabilitation and Orthopedic Devices, Zagreb University Hospital Center, Zagreb, <sup>5</sup>University Department of Psychiatry, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, <sup>6</sup>Dr Drago Čop Polyclinic for Rheumatic Diseases, Physical Medicine and Rehabilitation, Zagreb, and <sup>7</sup>Sveta Katarina Special Hospital, Zabok, Croatia*

Low back pain (LBP) is a very common condition with high costs of patient care. Medical doctors of various specialties from Croatia have brought an up-to-date review and guidelines for diagnosis and conservative treatment of low back pain, which should result in the application of evidence-based care and eventually better outcomes. As LBP is a multifactorial disease, it is often not possible to identify which factors may be responsible for the onset of LBP and to what extent they aggravate the patient's symptoms. In the diagnostic algorithm, patient's history and clinical examination have the key role. Furthermore, most important is to classify patients into those with nonspecific back pain, LBP associated with radiculopathy (radicular syndrome) and LBP potentially associated with suspected or confirmed severe pathology. Not solely a physical problem, LBP should be considered through psychosocial factors too. In that case, early identification of patients who will develop chronic back pain will be helpful because it determines the choice of treatment. In order to make proper assessment of a patient with LBP (i.e. pain, function), we should use validated questionnaires. Useful approach to a patient with LBP is to apply the principles of content management. Generally, acute and chronic LBP cases are treated differently. Besides providing education, in patients with acute back pain, advice seems to be crucial (especially to remain active), along with the use of drugs (primarily in terms of pain control), while in some patients spinal manipulation (performed by educated professional) or/and short-term use of lumbosacral orthotic devices can also be considered. The main goal of treating patients with chronic LBP is renewal of function, even in case of persistent pain. For chronic LBP, along with education and medical treatment, therapeutic exercise, physical therapy and massage are recommended, while in patients with a high level of disability intensive multidisciplinary biopsychosocial approach has proved to be effective.

*Key words:* Croatia, low back pain, guidelines, diagnosis, treatment



# MOGUĆNOSTI U LIJEČENJU OVISNIKA O OPIJATIMA U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI I OBITELJSKOJ MEDICINI

HRVOJE TILJAK, IVANA NERALIĆ<sup>1</sup>, VENIJA CEROVEČKI, ANDREJ KASTELIĆ<sup>2</sup>,  
ZLATA OŽVAČIĆ ADŽIĆ i ANJA TILJAK<sup>1</sup>

*Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Škola narodnog zdravlja "Andrija Štampar",  
Katedra za obiteljsku medicinu, <sup>1</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska i  
<sup>2</sup>Klinika za psihijatriju, Centar za liječenje ovisnosti, Ljubljana, Slovenija*

Liječenje ovisnika o opijatima u okviru svakodnevnog rada liječnika obiteljske medicine rezultat je uspjeha zamjenske terapije opioidnim agonistima. Istraživanja pokazuju povoljnije rezultate liječenja ovisnika ako je tretmanski program angažirao liječnika obiteljske medicine te takva organizacija liječenja pridonosi sveobuhvatnoj skrbi, eliminaciji izolacije i stigme, povećanju mogućnosti zapošljavanja te boljem socijalnom funkcioniranju ovisnika. Cilj ovoga rada bio je dati pregled spoznaja kliničkih istraživanja tijekom posljednjih deset godina o liječenju heroinske ovisnosti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Prikazana su istraživanja koja se bave pristupom i organizacijom liječenja ovisnika koja ukazuju na izravnu povezanost organizacije liječenja ovisnika unutar obiteljske medicine sa smanjenom vjerojatnošću korištenja heroina te potvrđuju pozitivni linearni odnos između dužine trajanja liječenja i ishoda. U istraživanjima koja su uspoređivala farmakoterapijske mogućnosti u liječenju ovisnosti o opijatima potvrđen je pozitivan učinak adaptivne metadonske terapije u odnosu na rutinsku na socijalno funkcioniranje ovisnika; jednaka učinkovitost započinjanja liječenja s buprenorfinom u usporedbi s metadonom te jednaka učinkovitost levo-alfa-acetilmadola u usporedbi s metadonom. Diacetilmorfin je potvrđen kao dobra alternativa u liječenju za određenu skupinu ovisnika u kojih se drugim terapijskim intervencijama nije uspjelo postići zadovoljavajuće ishode liječenja. Nove studije učinka buprenorfina potvrdile su njegovu terapijsku sigurnost i učinkovitost, ali i osrednju retenciju u terapijskom programu.

*Ključne riječi:* ovisnost, heroin, liječenje, primarna zdravstvena zaštita, buprenorfin

*Adresa za dopisivanje:* Prof. dr. sc. Hrvoje Tiljak, dr. med.  
ŠNZ Andrija Štampar  
Rockefellerova 4  
10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: +385 1 4590 100; faks: +385 1 4684 441  
Mob: +385 98 232 803; e-pošta: htijak@snz.hr

## UVOD

Ovisnost o opijatima je kronična i recidivirajuća bolest, pa je te karakteristike čine bolešću u čijem liječenju je prisutnost liječnika obiteljske medicine neophodna. Naime, liječnik ovog profila ima važnu ulogu u prevenciji, otkrivanju, liječenju i praćenju svih ovisnosti pa tako i ovisnosti o opijatima (1). Važno je reći da današnji suvremeni pristupi liječenju bolesti ovisnosti mogu uvelike pomoći ovisnicima o opijatima u borbi s tom bolešću.

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) za 2010. godinu ukupan broj ovisnika iznosio je 7550. Najveći dio tih ovisnika, 6175, bili su ovisnici

o opijatima (2). U toj je godini registrirano 1161 novih ovisnika uključenih u sustav liječenja, od čega su 430 bili ovisnici o opijatima (2). Podaci za 2010. godinu u usporedbi s podacima za 2009. pokazuju tendenciju padanja ukupnog broja ovisnika, broja ovisnika o opijatima, kao i pad novoregistriranih ovisnika što govori u prilog učinkovitosti sustava prevencije i liječenja bolesti ovisnosti (2,3). Globalni trend promoviranja liječenja ovisnika u ordinacijama liječnika obiteljske medicine rezultat je uspjeha terapije opioidnim agonistima te malog broja dostupnih tretmanskih programa. Studije pokazuju povoljnije rezultate liječenja ovisnika o opijatima unutar sustava obiteljske medicine što istodobno doprinosi i sveobuhvatnoj zdravstvenoj zaštiti ovisnika (4). Osim toga liječenje ovisnosti u

ordinaciji liječnika obiteljske medicine doprinosi eliminaciji izolacije i stigme, smanjenju zapreka pri zapošljavanju, povećanju privatnosti pacijenta, a određivanje individualne doze opijatskih agonista pokazala se učinkovitom, kako u kliničkom, tako i u ekonomskom smislu. Osim toga provedba farmakoterapije zamjenskom terapijom metadonom i buprenorfinom u obiteljskoj medicini pridonijela je i postizanju apstinencije te socijalnom funkcioniranju ovisnika o opijatima (5).

Hrvatski model liječenja ovisnika o opijatima koji podrazumijeva aktivnu ulogu liječnika obiteljske medicine te njihovu stalnu suradnja s timovima u centrima za prevenciju i izvanbolničko liječenje ovisnika o opijatima omogućio je i smanjenje potrebe za hospitalizacijom kao i mortaliteta u ovisnika (6).

Cilj ovoga rada je pružiti pregled rezultata kliničkih istraživanja o liječenju ovisnika o opijatima u obiteljskoj medicini tijekom zadnjih deset godina.

## POSTUPAK

Kao izvor podataka korištena je PubMed baza podataka.

Cilj rada definiran je postupnim sužavanjem pretraživane tematike te postavljanjem ograničenja u pretraživanju kako bi se dobilo uže područje iz kojega bismo mogli obraditi sve relevantne radove.

Početno pretraživanje baze za široki pojam liječenja ovisnosti uključilo je velik broj rezultata (tablica 1).

Zanimljivo je primijetiti da je većina radova nastala upravo u posljednjih deset godina iako najstariji indeksirani radovi na PubMed-u potječu iz 1918. godine. Isto tako velik broj te stalni porast broja istraživanja

Tablica 1.

Rezultati pretraživanja PubMed-a za pojam "Addiction treatment".

Ograničenje pretrage	Broj rezultata pretraživanja	Broj rezultata pretraživanja za zadnjih 10 godina
Bez ograničenja	18658	10919
Klinička istraživanja	1794	1223
Meta-analize	166	141
Smjernice za praksu	28	13
Randomizirane kontrolirane studije	1110	786
Smjernice	35	17

Tablica 2.

Rezultati pretraživanja PubMed-a za pojam "Heroin addiction treatment".

Ograničenje pretrage	Broj rezultata pretraživanja	Broj rezultata pretraživanja za zadnjih 10 godina
Bez ograničenja	6388	2257
Klinička istraživanja	710	379
Meta-analize	29	25
Smjernice za praksu	1	0
Randomizirane kontrolirane studije	395	224
Smjernice	1	0

nije iznenađujući s obzirom da je ovisnost o opijatima aktualni svjetski problem.

Kako bismo suzili pretraživano područje odlučili smo dati pregled novih rezultata i spoznaja povezanih s liječenjem heroinskih ovisnika (tablica 2). Heroinski ovisnici čine manji dio svjetske populacije – manje od 1% osoba starijih od 15 godina, ali redovito i dugotrajno uzimanje heroina odgovorno je za značajni dio problema povezanih s drogom, osobito u zapadnim zemljama.

Naposljetku, kako bismo suzili broj rezultata na prihvatljivu vrijednost uzeli smo u obzir samo ona istraživanja koje se odnose na primarnu zdravstvenu zaštitu (tablica 3).

Rezultati pretrage pokazuju da je ovisnost o heroinu s aspekta primarne zdravstvene zaštite aktivno istraživana tek posljednjih desetak godina. Pregledom 27 indeksiranih kliničkih istraživanja u PubMed-u, od kojih je 21 bila randomizirana klinička studija, odabrano je 13 istraživanja koja su nakon pregleda naslova te provjere sadržaja sažetka u potpunosti odgovarala zadanoj temi liječenja heroinskih ovisnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Tablica 3.

Rezultati pretraživanja PubMed-a za pojam "Heroin addiction treatment and primary care".

Ograničenje pretrage	Broj rezultata pretraživanja	Broj rezultata pretraživanja za zadnjih 10 godina
Bez ograničenja	137	89
Klinička istraživanja	31	27
Meta-analize	0	0
Smjernice za praksu	0	0
Randomizirane kontrolirane studije	23	21
Smjernice	0	0

Istraživanja su po svojem sadržaju podijeljena u tri skupine – pristup liječenju heroinskih ovisnika, usporedba različitih farmakoterapijskih mogućnosti te rezultati terapije buprenorfinom.

## PRISTUP LIJEČENJU HEROINSKIH OVISNIKA

Primjeren pristup u liječenju ovisnika je od izuzetne važnosti jer izravno djeluje na tri temeljna načela dobre politike liječenja: što ranije otkrivanje ovisnika, uključivanje u sustav liječenja što većeg broja ovisnika te što dulje zadržavanje ovisnika u sustavu liječenja. U četiri relevantna rada promatrano je kako liječenje ovisnika o opijatima u sustavu primarne zdravstvene zaštite utječe na rano otkrivanje, uspješno provođenje terapijskog plana te zadržavanje ovisnika u sustavu liječenja.

U istraživanju koje su proveli Saitz i sur. analizirana je uspješnost primarne zdravstvene zaštite u skrbi za ovisnike temeljem praćenja ovisnosti *Addiction Severity Index*-om (ASI). Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je uključivanje primarne zdravstvene zaštite u liječenje ovisnika unaprijedilo ishode liječenja te pozitivno utjecalo na ASI. Ovo istraživanje je također pokazalo da unatoč ulaganju 328 milijardi dolara godišnje u prevenciju i liječenje ovisnosti o opijatima u SAD-u te postojanju učinkovitih terapijskih programa za liječenje ovisnika mnoge osobe ne traže tretman te da se provođenje sustava liječenja ovisnika o opijatima unutar primarne zdravstvene zaštite pokazalo učinkovito u postizanju boljih ishoda liječenja (7).

Također je važno reći da u određenim sustavima liječenja ovisnici i kada zatraže pomoć nailaze na određene prepreke. Iz tih razloga većina pacijenata prođe postupak detoksifikacije ali na to se ne nadoveže osmišljeni program liječenja (4). Stoga je povezivanje specijaliziranih terapijskih programa s primarnom zdravstvenom zaštitom veliki potencijal u svrhu unaprjeđenja učinkovitosti sustava za liječenje bolesti ovisnosti. Nažalost, nepovezanost specijaliziranih terapijskih programa s primarnom zdravstvenom zaštitom česti je problem (4). Unatoč tome, nekoliko prijašnjih istraživanja je već pokazalo veliku korist od uključivanja primarne zdravstvene zaštite u liječenje ovisnosti osobito što se tiče ishoda liječenja (5).

U prospektivnom kohortnom istraživanju koje su proveli Saitz i sur. proučavana je skupina od 391 ovisnika prijavljenih i vođenih u lokalnoj jedinici detoksifikacije u Bostonu koji na početku liječenja nisu bili uključeni u sustav liječenja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, ali tijekom narednih dviju godina došlo je do uključivanja u primarnu zdravstvenu zaštitu zbog liječenja

bolesti ovisnosti. Podaci su prikupljeni četirima intervjuima tijekom četiri godine gdje je ispitivana težina ovisnosti (ASI, prema engl. *Addiction Severity Index*), kvaliteta života, zdravstveno stanje, želja za odvikavanjem i sudjelovanjem u terapijskim programima te korištenje i broj posjeta primarnoj zdravstvenoj zaštiti, najčešće liječniku obiteljske medicine. Za sudionike je ustanovljeno da je veći broj posjeta, tj. veća uključenost primarne zdravstvene zaštite u terapijski postupak bila izravno vezana sa smanjenom vjerojatnošću nastavka korištenja heroina. Tako je za 2 ili više posjeta godišnje omjer šansi za korištenje heroina bio 0,45 u usporedbi s onima koji nisu bili korisnici primarne zdravstvene zaštite te se vjerojatnost smanjivala povećanjem broja posjeta. Isto je tako veći broj posjeta liječniku obiteljske medicine povezan s nižom vrijednosti ljestvice ASI (7).

Međunarodno priznat i poznat Hrvatski model tretmana ovisnika o opijatima uzima u obzir dugotrajnost procesa, nepredvidivu dinamiku i konačni ishod liječenja, a provode ga specijalizirani medicinski stručnjaci mreže centara za izvanbolničko liječenje ovisnika u suradnji s liječnicima obiteljske medicine. Tako se omogućava visoka stručnost i laka dostupnost liječenja. Također, Hrvatski model je integrativan i obuhvaća cijeli spektar elemenata u terapijskom postupku: farmakoterapiju, psihoterapiju, preodgoj, psioedukaciju, obiteljski postupak, psihosocijalne intervencije, mjere prevencije širenja virusnih bolesti, kontrole urina radi provjere apstinencije te paralelno liječenje komorbiditetnih psihičkih poremećaja i somatskih bolesti. Nadalje, kojim će se elementima i u kojem opsegu u tretmanu koristiti ovisi o zdravstvenim potrebama pacijenta, ali i o kapacitetu i mogućnostima terapijskih timova (6).

Pri analizi pristupa liječenju ovisnika o opijatima važno je analizirati dostupnost sustava liječenja, ali i zadržavanja u terapijskim programima. Naime, istraživanja pokazuju da intravenski ovisnici nailaze na mnoge barijere u svojim pokušajima pristupanju i zadržavanju u tretmanima ovisnosti. Te barijere se odnose na same karakteristike zdravstvenih službi i terapijskih programa, ali i na karakteristike samih ovisnika. Većina literature ima kvantitativni pristup i ne uzima u obzir čimbenike koje sami ovisnici smatraju važnima za omogućavanje pristupu i zadržavanju u liječenju (6). Najčešća strukturna prepreka traženju pomoći je nedostatak službi za tretman ovisnika. Daljnje velike probleme čine nedostatak informiranosti o terapijskim programima, administrativne prepreke, duge liste čekanja, ograničeno radno vrijeme, negativan i nesuretljiv stav osoblja te stigmatizacija koja je izuzetno prisutna. Naime, motivacija za prestankom uzimanja heroina je vrlo slaba, a strah od apstinencijske krize vrlo izražen te ovi čimbenici mogu biti presudni za gubitak motiva-

cije. Čak i u zemljama EU od svih kategorija građana koji su na bilo koji način žrtve netolerancije, ovisnici o drogama su na prvom mjestu pa i ispred osoba s kriminalnim dosjeom. Posljednjih dvadesetak godina se u Hrvatskoj u sklopu javnozdravstvenog modela ovisnike liječi i prihvaća kao i sve druge kronične bolesnike (8). Individualne prepreke pokazuju da žene, pripadnici etničkih skupina, beskućnici, zatvorenici i osobe iz ruralnih područja imaju veće probleme u dobivanju odgovarajuće podrške. I ovisnici roditelji imaju veliko odstupanje od terapijskih programa zbog straha od gubitka djece. Isto tako, općenito kaotični životni stilovi ovisnika otežavaju zadržavanje u programima, osobito kada su u pitanju točno određena vremena. Važni su i stavovi osobe - tako neki smatraju da uporaba droge nije problem, drugi se previše srame ili osjećaju krivima, smatraju da im se ne jamči privatnost, dok ostali vjeruju da programi za njih nisu primjereni ili nisu dovoljno dostupni (8).

Dosadašnja istraživanja su obraćala pozornost na negativne čimbenike, dok je istraživanje Nealea i sur. naglašavalo na mogućnost i potrebu poboljšanja. Podaci su prikupljeni nizom razgovora sa 75 ovisnika iz regije West Yorkshire putem programa razmjene igala. Iako su sudionici istraživanja često bili zadovoljni trenutnom dostupnošću terapijskih programa, istaknuli su tri široka područja s potrebom poboljšanja. To su: pružanje više terapijskih programa; bolje funkcioniranje postojećih programa te poboljšanje odnosa osoba prema njima (8).

Iako se velika važnost pridaje što dužem ostanku ovisnika pod stručnim nadzorom, minimalno dvije do pet godina, dobri programi se odlikuju stopom od 70% retencije. Nekoliko velikih istraživanja ukazuje na pozitivnu vezu između dužine liječenja i ishoda liječenja no isto tako postoje radovi koji opovrgavaju takvu vezu. Isto tako, neki radovi ukazuju na linearnu vezu između dužine liječenja i ishoda dok drugi ukazuju na minimalnu dužinu liječenja povezanu s pozitivnim ishodom (5).

U istraživanju Zhang i suradnika promatrano je postoji li minimalna dužina liječenja te linearna ili nelinearna veza između dužine i boljih ishoda liječenja. U ovom kohortnom istraživanju obuhvaćeno je 4005 osoba iz 62 jedinice za liječenje ovisnosti u SAD u kojem su obuhvaćene osobe na terapiji održavanja metadonom, izvanbolničkim ne-metadonskim terapijama te kratkotrajnim i dugotrajnim programima liječenja. Intervjui su vođeni na početku istraživanja, te jednu godinu kasnije. Promatrana je razlika u korištenju droge (najveći broj dana po mjesecu) za godinu koja je prethodila svakom intervjuu te trenutno korištenje droge. Rezultati pokazuju pozitivnu linearnu vezu između dužine trajanja liječenja i smanjenja uporabe

droge za ovisnike na metadonskoj terapiji održavanja. Za razliku od metadonske terapije rezultati prikazuju blago zvonoliku krivulju odnosa dužine liječenja i uporabe droge kod ne-metadonske terapije i dugotrajnih terapijskih programa. Najveće poboljšanje u ishodu zamijećeno je u dužim terapijskim programima (9).

U istraživanju koje su proveli Day i Strang uspoređivan je bolnički i izvanbolnički postupak detoksifikacije. U ovom istraživanju 68 heroinskih ovisnika već uključenih u program terapije metadonom i koji su tražili detoksifikaciju bili su nasumično raspoređeni u bolničke i izvanbolničke skupine. Obje skupine primale su istu terapiju, a bilježen je broj osoba koje su bile negativne na opioide po završetku detoksifikacije. Bolnički liječeni ovisnici su u većem postotku uspješno završili detoksifikaciju - 51,4%, naprama 36,4% u izvanbolničkoj skupini. Isto tako, izvanbolničkoj skupini je medikacija znatno dulje davana te je duljina detoksifikacije u bolničkoj skupini bila znatno kraća. No, samo 11 sudionika (16%) bilo je negativno na opioide prilikom provjere mjesec dana nakon detoksifikacije te njih 8 šest mjeseci nakon postupka, bez razlike u skupinama. Iz rezultata se vidi da iako je detoksifikacija uspješnija prilikom bolničkog liječenja, krajnji rezultati i ishodi su identični s izvanbolničkim liječenjem (10).

## USPOREDBA RAZLIČITIH FARMAKOTERAPIJSKIH MOGUĆNOSTI

Najčešće primjenjivani lijekovi su *metadon* i *buprenorfin*, ali u farmakološkom liječenju bolesti ovisnosti mogu se koristiti i *levo-alfa-acetilmetadol (LAAM)* te *diacetilmorfin*.

Usporedba adaptivne i rutinske terapije održavanja metadonom pokazala je da je adaptivni model terapije održavanja metadonom (MMM, prema engl. *Methadone Medical Maintenance*) prikladan oblik liječenja za dobro rehabilitirane bolesnike koji ne zahtijevaju intenzivan nadzor. Adaptivni model terapije održavanja metadonom smatra se najboljim i primjenjuje se u Hrvatskoj (6). Pri tom obliku provođenja zamjenske terapije metadonom pacijenti se javljaju jedanput ili dva puta mjesečno za kratko savjetovanje i primanje zalihe metadona dovoljne za vrijeme između posjeta liječniku. Ovaj oblik provođenja metadonske terapije osigurava više vremena za prorehabilitativne aktivnosti, smanjuje stigmatizaciju ovisnika i optimalno koristi postojeće terapijske programe (5).

U istraživanju koje je proveo King sa sur. proučavana je učinkovitost adaptivnog modela terapije održavanja metadonom. U istraživanju je analiziran ovaj model liječenja koji je karakteriziralo javljanje ovisnika liječ-

niku jedanput mjesečno. Analiziran je ishod 12-mjesečne primjene spomenutog modela na 92 pacijenta. U istraživanju pacijenti su nasumično bili raspoređeni u tri skupine: rutinska terapija, adaptivni model terapije održavanja metadonom u Centru za ovisnosti te adaptivni model terapije održavanja metadonom kod liječnika obiteljske medicine. Pacijenti uključeni u adaptivni model terapije održavanja metadonom dobivali su dostatnu terapiju za 28 dana, dok su pacijenti u rutinskoj terapiji dolazili po terapiju pet do šest puta tjedno. Dvaput mjesečno su prikupljani uzorci urina. Rezultati pokazuju da su stope korištenja droge bile niske, a zadovoljstvo terapijskim programom visoko u svim skupinama no skupine ovisnika uključene u adaptivni model terapije održavanja metadonom imale su značajno više novih zaposlenja i poboljšanje u kvaliteti i intenzitetu obiteljskih i društvenih aktivnosti u usporedbi s rutinskom terapijom. (11).

Usporedba adaptivne terapije buprenorfinom s terapijom metadonom ima za cilj ponuditi idealnu ravnotežu između sigurnosti, dostupnosti i učinkovitosti u liječenju ovisnika. Buprenorfin je semisintetski opioid dugog djelovanja koji karakterizira smanjeni rizik od predoziranja u usporedbi s metadonom jer djeluje kao parcijalni agonist  $\mu$ -receptora i antagonist  $\kappa$  receptora u mozgu. Preko  $\mu$ -receptora buprenorfin pokriva žudnju za opijatima i sprječava pojavu apstinencijskog sindroma. Prijelaz na buprenorfin daje mogućnost smanjenja broja smrti uzrokovanih predoziranjem metadonom te je tako danas farmakoterapija buprenorfinom jedna od najprihvatljivijih farmakoterapijskih mogućnosti u liječenju bolesti ovisnosti (5). Unatoč tome ponekad je upitno je li takav pristup opravdan. Naime, parcijalno agonističko djelovanje buprenorfina smatra se limitirajućim čimbenikom njegove terapijske učinkovitosti zbog istovjetnosti njegove maksimalne doze količini metadona od 70 mg/dan, dok je optimalna prosječna doza metadona 100 mg/dan. Moguća veća učinkovitost metadonske terapije bi mogla prevagnuti s obzirom na visoki mortalitet neliječenih ovisnika. Neka istraživanja ukazuju na adaptivni model koji uključuje terapiju buprenorfinom do maksimalne doze od 32 mg/dan te zatim nastavljanje terapije metadonom, ako se maksimalna doza buprenorfina nije pokazala učinkovitom. Takav model bi mogao ponuditi idealnu ravnotežu između sigurnosti, dostupnosti i učinkovitosti (12).

Istraživanje Kakko i sur. usporedilo je adaptivni model primjene buprenorfina i metadona s isključivo metadonom. Ovo randomizirano kliničko istraživanje se sastojalo od 24-dnevne indukcijske faze praćene fleksibilnim doziranjem temeljenim na kliničkim kriterijima tijekom ukupno šest mjeseci. Nasumično je raspoređena polovica od 96 pacijenata ovisnih o heroinu u svaku skupinu te su svi ovisnici primili intenzivnu bi-

hevioralnu terapiju. Glavni praćeni rezultat je bio zadržavanje u terapijskom programu, a sporedni rezultati su bili rezultati ljestvice ASI te udio uzoraka urina negativnih na uporabu droge. Nakon šest mjeseci retencija u oba programa bila je 78%, a ishodi isključivo metadonske terapije i terapije buprenorfinom bili su gotovo identični. Kod kombinirane terapije 46% pacijenata je ostalo na buprenorfinu. U obje skupine negativni uzorci urina bili su podjednaki – otprilike 80%. Vrijednost ASI je podjednako značajno pala u obje skupine. Ovi rezultati pokazuju da je kombinirano liječenje buprenorfinom jednako učinkovito kao liječenje isključivo metadonom te ukazuje na buprenorfin kao lijek prve linije s obzirom na njegovu povećanu sigurnost (12).

Farmakoterapijsko liječenje levo-alfa-acetilmethadolom (LAAM, prema engl. *Levo-Alpha-AcetylMethadol*) temelji se na činjenici da je taj preparat primarno agonist  $\mu$ -receptora s farmakodinamikom sličnoj morfinu i metadonu. Karakterizira ga dugo djelovanje s opioidnim učincima od 48 do 72 sata ili čak i duže ovisno o dozi što je prednost u odnosu na liječenje metadonom (4). Istraživanje Rittera i sur. uspoređivalo je učinkovitost terapije LAAM-om u odnosu na metadonsku terapiju uspoređujući zadržavanje u tretmanu te uporabu heroina. Ovo kliničko randomizirano istraživanje provedeno je u 93 pacijenta liječenih kod 29 liječnika obiteljske medicine. Ovisnici su randomizirani u skupine koje su primale ili metadon ili LAAM. Istraživanje je trajalo 12 mjeseci te su podaci prikupljeni putem intervjua na početku te tijekom istraživanja u 3., 6., te 12. mjesecu. Rezultati ukazuju u prilog tome da nema značajnih razlika između LAAM-a i metadona s obzirom na zadržavanje pacijenata u liječenju niti u uporabi heroina no uz blagi trend manje uporabe heroina kod LAAM korisnika. Time je dokazana učinkovitost LAAM-a kao terapije heroinske ovisnosti u okviru obiteljske medicine (13).

Farmakoterapija diacetilmorfinom pokazala se dobrom alternativom u liječenju ovisnika koji nisu zadovoljavajuće odgovarali na terapiju metadonom (14). Cilj ove studije bio je prikazati zadržavanje u tretmanu te ishode liječenja nakon 4 godine dugotrajne heroinom asistirane terapije (HAT). U istraživanje je bilo uključeno 149 heroinskih ovisnika koji su u prijašnje dvije studije pozitivno reagirali na HAT te su bili prikladni za dugotrajnu HAT terapiju. Glavni promatrani rezultat bilo je zadržavanje u liječenju te postizanje fizičkog i psihičkog zdravlja te socijalnog funkcioniranja. Zadržavanje u ovom programu liječenja iznosilo je 56%, a odgovor na liječenje bio je značajno bolji u svim elementima u pacijenata koji su ostali na liječenju u usporedbi s onima koji su odustali od njega. Dugotrajna HAT terapija je također povezana s povećanim udjelom pacijenata (25%) bez zdravstvenih problema te uz izostanak ilegalne uporabe droge i alkohola (14).

## TERAPIJA BUPRENORFINOM

Farmakoterapija buprenorfinom promijenila je liječenje ovisnosti o opijatima. Povećanje doze buprenorfina nije praćeno jačim već samo produženim djelovanjem pa nema ni depresije disanja, a time ni rizika smrti od predoziranja osim iznimno u kombinaciji s visokim dozama benzodiazepina. Velika prednost buprenorfina su i blaži te kratkotrajniji simptomi ustezanja u usporedbi s prekidom uzimanja metadona, a treba naglasiti i njegovu znatno manju adiktivnost te antidepresivni učinak. Zbog svoga stabilnog djelovanja tijekom 48 sati može se davati i dvostruka doza svaki drugi dan, a moguć je i režim davanja lijeka tri puta tjedno (6,15).

Fiellin i sur. proveli su istraživanje kako bi analizirali dugotrajne učinke te ishode liječenja buprenorfinom. Praćena su 53 ovisnika koji su bili u remisiji tijekom barem šest mjeseci zadnjih dvije do pet godina. Praćena je retencija, ilegalna uporaba droge, nepovoljni događaji, te zadovoljstvo pacijenta. Nakon dvije godine na liječenju je zadržano 38% početnih pacijenata, zadovoljstvo pacijenata je bilo veliko, a 91% uzoraka urina bilo je negativno na uporabu heroina. Nisu zabilježeni nepovoljni događaji (16).

## ZAKLJUČCI

Zaključci prikazanih istraživanja koja su se bavila pristupom liječenju ovisnosti pokazala su da je veća uključenost primarne zdravstvene zaštite u terapijski postupak izravno povezana sa smanjenom vjerojatnošću nastavka korištenja heroina. Osim toga, ovisnici smatraju važnim postojanje više mjesta na kojima mogu dobiti terapiju i više oblika terapijskih programa, poštovanje individualnih potreba u liječenju te pozitivan stav osoblja spram ovisnosti. Izuzetno važnim procijenjeno je i uključivanje obitelji u postupak liječenja. Istraživanja pristupu liječenju ovisnosti pokazala su također da iako je detoksifikacija uspješnija prilikom bolničkog liječenja, krajnji rezultati i ishodi su identični s izvanbolničkim liječenjem. Veza između dužine trajanja liječenja i smanjenja uporabe droge za ovisnike na metadonskoj terapiji održavanja je linearna te se pozitivan učinak povećava s dužinom trajanja liječenja.

Zaključci istraživanja koja su uspoređivala farmakoterapijske mogućnosti u liječenju ovisnosti o opijatima pokazala su da adaptivni model terapije održavanja metadonom doprinosi većem broju novih zaposlenja te boljem obiteljskom i socijalnom funkcioniranju ovisnika nego rutinska metadonska terapija. Osim toga, liječenje buprenorfinom uz nastavak liječenja metadonom ako je prvotni lijek nedovoljno učinkovit, jedna-

ko djeluje u liječenju isključivo metadonom te ukazuje na buprenorfin kao iznimno vrijednu terapijsku mogućnost. Nije uočena značajna razlika između LAAM-a i metadona u zadržavanju pacijenata u liječenju niti u apstinenciji od heroina te je dokazana učinkovitost LAAM-a u terapiji heroinske ovisnosti u okviru svakodnevnog rada liječnika obiteljske medicine.

Dugotrajna HAT terapija pokazala se dobrom alternativom u liječenju ovisnika o heroinu koji nisu zadovoljavajuće odgovarali na terapiju metadonom.

Naposljedku, istraživanja u kojima je analizirana farmakoterapija ovisnosti o opijatima buprenorfinom pokazala su da je detoksifikacija buprenorfinom podjednake učinkovitosti i troška ako se provodi u obiteljskoj medicini u odnosu na bolnički oblik liječenja, a dugotrajno liječenje ovisnika o heroinu buprenorfinom od strane liječnika obiteljske medicine pokazalo je retenciju od 38%.

## LITERATURA

1. Tiljak H. Upotreba metadona u liječenju opijatske ovisnosti. *Lijec Vjesn* 1998; 120: 125-31.
2. Anonimno. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2010. godinu. Zagreb: HZJZ, 2011.
3. Anonimno. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2009. godinu. Zagreb: HZJZ, 2010.
4. Krantz MJ, Mehler PS. Treating opioid dependence: Growing implications for primary care. *Arch Intern Med* 2004; 164: 277-88.
5. Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S i sur. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-171.
6. Sakoman S. Suvremeni pristup liječenju opijatske ovisnosti. Zagreb: Schering-Plough, 2008.
7. Saitz R, Horton NJ, Larson MJ, Winter M, Samet JH. Primary medical care and reductions in addiction severity: a prospective cohort study. *Addiction* 2005; 100: 70-8.
8. Neale J, Sheard L, Tompkins CN. Factors that help injecting drug users to access and benefit from services: A qualitative study. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2007; 2: 31.
9. Zhang Z, Friedmann PD, Gerstein DR. Does retention matter? Treatment duration and improvement in drug use. *Addiction* 2003; 98: 673-84.
10. Day E, Strang J. Outpatient versus inpatient opioid detoxification: a randomized controlled trial. *J Subst Abuse Treat* 2011; 40: 56-66.
11. King VL, Kidorf MS, Stoller KB, Schwartz R, Kolodner K, Brooner RK. A 12-month controlled trial of methadone medical maintenance integrated into an adaptive treatment model. *J Subst Abuse Treat* 2006; 31: 385-93.

12. Kakko J, Grönbladh L, Dybrandt-Svanborg K i sur. A Stepped Care Strategy Using Buprenorphine and Methadone Versus Conventional Methadone Maintenance in Heroin Dependence: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 797-803.

13. Ritter AJ, Lintzeris N, Clark N, Kutin JJ, Bammer G, Panjari M. A randomized trial comparing levo-alpha acetylmethadol with methadone maintenance for patients in primary care settings in Australia. *Addiction* 2003; 98: 1605-13.

14. Blanken P, Hendriks VM, van Ree JM, van den Brink W. Outcome of long-term heroin-assisted treatment offered to chronic, treatment-resistant heroin addicts in the Netherlands. *Addiction* 2010; 105: 300-8.

15. Gibson AE, Doran CM, Bell JR, Ryan A, Lintzeris N. A comparison of buprenorphine treatment in clinic and primary care settings: a randomised trial. *Med J Aust* 2003; 179: 38-42.

16. Fiellin DA, Moore BA, Sullivan LE i sur. Long-term treatment with buprenorphine/naloxone in primary care: results at 2-5 years. *Am J Addict* 2008; 17: 116-20.

## SUMMARY

### PRIMARY HEALTH CARE AND FAMILY MEDICINE – POSSIBILITIES FOR TREATMENT OF OPIATE ADDICTS

H. TILJAK, I. NERALIĆ<sup>1</sup>, V. CEROVEČKI, A. KASTELIC<sup>2</sup>, Z. OŽVAČIĆ ADŽIĆ and A. TILJAK<sup>1</sup>

*University of Zagreb, School of Medicine, Andrija Štampar School of Public Health, Department of Family Medicine;*

*<sup>1</sup>University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia, and <sup>2</sup>University Psychiatric Hospital,*

*Centre for Treatment of Drug Addiction, Ljubljana, Slovenia*

The global trend of promoting management and treatment of drug addicts in family physician offices is the result of the success of opioid agonist therapy. Studies have shown favorable results by shifting treatment into the hands of family physician. This process contributes to general health care of drug addicts and their health by linking different areas of health care, thereby providing comprehensive protection. Shifting treatment of addiction to family physician offices contributes to the elimination of treatment isolation and stigmatization, while further benefits are lower barriers to employment, increase in patient privacy and opportunity to provide health care. The aim of this study was to provide a concise overview of the knowledge from new clinical research over the past ten years on heroin addiction treatment in primary care. New research dealing with the approach to treating addicts indicates a direct link between receiving primary health care with a reduced likelihood of using heroin; furthermore, the main concerns of drug addicts for treatment are availability of more therapeutic programs, better functioning of existing programs, and improved staff relations towards them; final results and outcomes achieved by office and hospital treatment of drug addicts are similar and confirm the positive linear relationship between treatment duration and outcome. Studies comparing therapies show a positive effect of the adaptive methadone treatment maintenance model on the psychosocial factors; equal efficiency of treatment regardless of initiation with buprenorphine or with methadone; and equal effectiveness of levo-alpha-acetylmethadol treatment compared with methadone and diacetylmorphine as a good alternative for addiction therapy with previously unsatisfactory results. New studies on buprenorphine show equal effectiveness and cost of detoxification whether guided by a family physician or at the hospital; non-supervised therapy does not significantly influence the outcome, but is significantly cheaper; long-term therapy with buprenorphine in the doctor's office shows mild retention.

**Key words:** addiction, heroin, treatment, primary care, buprenorphine

## NOVE SPOZNAJE O STEROIDNOM DIJABETESU

TINA TIČINOVIĆ KURIR, JOŠKO BOŽIĆ<sup>1</sup>, ANITA MARKOTIĆ<sup>2</sup> i ANELA NOVAK<sup>3</sup>

*Klinički zavod za kliničku patofiziologiju, KBC Split, <sup>1</sup>Zavod za integrativnu fiziologiju,*

*<sup>2</sup>Katedra za medicinsku kemiju i biokemiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu i*

*<sup>3</sup>Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split, Split, Hrvatska*

Glukokortikoidi su učinkoviti u liječenju širokog spektra kroničnih autoimunih i upalnih bolesti. Liječenje glukokortikoidima povezano je sa značajnim metaboličkim nuspojavama uključujući inzulinsku rezistenciju i šećernu bolest. Predisponirajući čimbenici za pojavu steroidnog dijabetesa su starija dob, povećana tjelesna masa, obiteljska anamneza šećerne bolesti i gestacijski dijabetes. Nekoliko mehanizama pridonose pojavi steroidnog dijabetesa, uključujući smanjenje periferne inzulinske osjetljivosti, povećanje proizvodnje glukoze u jetri i ometanje proizvodnje i lučenja inzulina iz gušterače. Liječnici koji liječe bolesnike glukokortikoidima trebali bi biti upućeni u metaboličke poremećaje koje oni uzrokuju. U liječenju steroidnog dijabetesa mogu se koristiti sve skupine antidijabetika, ali inzulinska terapija bio bi najbolji izbor u liječenju većine bolesnika sa steroidnim dijabetesom.

**Ključne riječi:** glukokortikoidi, steroidni dijabetes, hiperglikemija, inzulinska rezistencija.

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Tina Tičinović Kurir, dr. med. spec.

Klinički zavod za kliničku patofiziologiju

Klinički bolnički centar Split

Šoltanska 1

21 000 Split, Hrvatska

Tel: 021/557-365

E-pošta: tina.ticinovic.kurir@mefst.hr

### UVOD

Glukokortikoidi (GK) su ključni hormoni u metabolizmu ugljikohidrata, bjelančevina i masti čime pridonose energetske ravnoteži organizma. U postapsorpcijskoj fazi GK poticanjem lipolize, glikogenolize, proteolize i glukoneogeneze osiguravaju supstrat za energetske metabolizam u stanicama. Glukokortikoidi (17-hidroksikortikosteroidi) se izlučuju u zoni fascikulati kore nadbubrežne žlijezde. Dnevna sekrecija kortizola ili hidrokortizona je od 8 do 25 mg/d, prosječno 9,2 mg/d. Djelovanjem enzima 11 $\beta$ -hidroksisteroidne dehidrogenaze tipa 1 i 2 iz kortizola nastaje kortizon. Postoje brojni sintetski analozi kortizona i hidrokortizona. Prednizon i prednizolon karakterizira dodatna dvostruka veza u prstenu A. Njihovo je protuupalno djelovanje četiri puta jače u odnosu na prirodne kortikosteroide. Najčešće primjenjivani sintetski kortikosteroidi su deksametazon i betametazon. To su derivati prednizolona koji imaju atom fluora na devetom atomu ugljika. Time se znatno povećava njihovo glukokortikoidno djelovanje, a smanjuju se mineralokortikoidni i imunosupresivni učinci. Deksametazon i betametazon su stereoizomeri i razlikuju se po orijentaciji metilne

skupine na 16. ugljikovom atomu (a- konfiguracija u deksametazonu i b-konfiguracija u betametazonu). Zbog minimalne razlike u strukturi imaju sličnu farmakokinetiku. Deksametazon i betametazon imaju sličan afinitet vezanja za kortikosteroidne receptore (1).

U suprafiziološkim koncentracijama koje premašuju bazalnu sekreciju GK imaju protuupalno i imunosupresivno djelovanje te su stoga temeljno liječenje brojnih autoimunih i upalnih bolesti (2-4). Široku primjenu GK pokazuju činjenice da 10% bolničkih i 3% vanbolničkih bolesnika iznad 60 godina prima GK (5,6) te da se u SAD-u u oko 10 milijuna novih bolesnika godišnje propiše GK (7). Budući da se u liječenju većinom upotrebljavaju doze koje znatno premašuju njihovu normalnu inkreciju, primjena GK praćena je nizom značajnih nuspojava i komplikacija koje su ovisne o primijenjenoj dozi i trajanju liječenja (8). U nuspojave suprafizioloških koncentracija GK spadaju i metabolički poremećaji uključujući centralnu pretilost (9), steatozu jetre (10), dislipidemiju (11,12), atrofijsku skeletne muskulature (13), inzulinsku rezistenciju, intoleranciju glukoze i šećernu bolest u predisponiranih osoba (7,8).



Za šećernu bolest kao posljedicu suprafizioloških koncentracija GK uvriježen je naziv "steroidni" dijabetes, a prvi su termin upotrijebili Sprague i sur. 1948. godine za obilježavanje šećerne bolesti u dječaka s Cushingovim sindromom (14). Steroidni dijabetes danas je u porastu s obzirom na sve širu primjenu GK koji su i najčešći uzrok šećerne bolesti inducirane lijekovima (15). Prevalencija GK inducirane hiperglikemije je približno 54-64% u bolesnika koji do tada nisu imali šećernu bolest, a tijekom hospitalizacije su bili tretirani visokim dozama GK (najmanje 40 mg prednizolona/dan barem 2 dana) (5). Primjena GK ne dovodi do pojave šećerne bolesti u svih bolesnika. Predisponirajući čimbenici za pojavu dijabetesa su starija dob, povećana tjelesna težina, obiteljska anamneza šećerne bolesti i gestacijski dijabetes. Očigledno je da su osobe sa smanjenom sekrecijskom inzulinskom rezervom predisponirane za razvoj steroidnog dijabetesa (7). Poremećena tolerancija glukoze uočena je u više od 90% bolesnika s Cushingovim sindromom, ali ih samo 10% do 29% razvije šećernu bolest (8) što ukazuje da je doza GK važan čimbenik u razvoju steroidnog dijabetesa. Niska doza GK, zvana održavajuća doza od  $\leq 7,5$  mg/dan prednizolona ili ekvivalenta, koja se propisuje velikoj populaciji bolesnika, u duljem vremenskom razdoblju koči metabolizam glukoze suprotstavljajući se učincima inzulina na jetru i masno tkivo te time može u predisponiranih bolesnika uzrokovati poremećenu glukoregulaciju (16). To je uočeno i u velikim istraživanjima koja su pokazala da niska doza GK povećava izgled za primjenu hipoglikemičkih lijekova za 63% (17) i rizik pojavnosti dijabetesa za više od 2% (18). Nasuprot tome, primjena steroida topički, inhalacijski, u očnim kapima i kratkoročno injekcijama kod mišićno-koštanih bolesti nije povezana ili je minimalno povezana s pojavom dijabetesa (18).

U bolesnika s poznatom šećernom bolešću GK pogoršavaju glikemiju, a visoke doze mogu dovesti do razvoja hiperglikemijskog hiperosmolarnog sindroma i dijabetične ketoacidoze u bolesnika sa šećernom bolešću tip 1 (19,20).

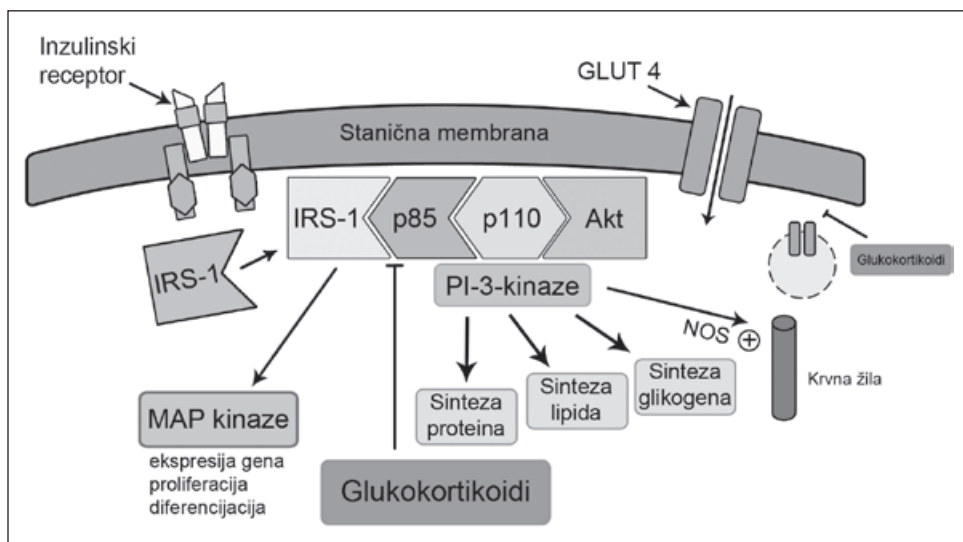
#### PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI GLUKOKORTIKOIDIMA IZAZVANE HIPERGLIKEMIJE

U metabolizmu ugljikohidrata GK su antagonisti inzulina. Oni se suprotstavljaju učincima inzulina i time mogu izazvati inzulinsku rezistenciju.

Inzulinski receptor je heterotetramerni receptor koji je izražen na jetrenim, masnim i skeletnim mišićnim stanicama. Vežanje inzulina pokreće oligomerizaciju i autofosforilaciju receptora na tirozinskim ostaci-

ma te tirozinsku fosforilaciju skupine nazvane supstrati inzulinskog receptora (IRS). Ta fosforilacija čini osnovu za daljnje udruživanje sa silaznim signalnim bjelančevinama koje posreduju metaboličkim i mitogenim učincima inzulina. Dva su glavna postreceptorska puta: put fosfatidilinozitol-3-kinaze (engl. *phosphoinositide-3-kinase*, PI3K) i put ovisan o mitogenom aktiviranoj protein kinazi (engl. *mitogen-activated protein kinase*, MAP-kinase). Bitan učinak putanje PI3K je translociranje glavnog prijenosnika glukoze GLUT4 u plazmatsku membranu (21-24). Aktiviranje MAP-kinaze dovodi do stanične proliferacije i diferencijacije putem regulacije genske transkripcije. Inzulinska rezistencija uz primjenu deksametazona nije posredovana ometanjem tirozinske fosforilacije inzulinskog receptora već inhibicijom spajanja supstrata inzulinskog receptora (IRS-1) i podjedinice p85 na PI3K. Time je smanjena kinazna aktivnost PI3K te posljedično smanjena fosforilacija doprinosi nemogućnosti aktivacije glikogen sintetaze u mišićnim stanicama i smanjenoj translokaciji GLUT-4 iz citoplazme u staničnu membranu mišićnih i masnih stanica, bez promjene u broju transportera (sl. 1) (21-24).

U jetri GK povećavaju aktivnost enzima uključenih u sintezu masnih kiselina i potiču sekreciju lipoproteina. Lipogeni efekt GK u jetri sukladan je kliničkim nalazima nakupljanja triglicerida u jetri u bolesnika s Cushingovim sindromom od kojih oko 20% ima steatozu jetre (10). Naime, masna jetra negativno utječe na inzulinsku rezistenciju i udružena je s metaboličkim sindromom neovisno o visceralnom masnom tkivu (25-28). GK potiču jetrenu glukoneogenezu nizom mehanizama što dovodi do povećanog otpuštanja glukoze iz jetre i hiperglikemijom. Kao prvo, poticanjem ekspresije fosfoenolpiruvat-karboksikinaze i glukoza-6-fosfataze, glavnih enzima u glukoneogenezi. Fosfoenol-karboksikinaza katalizira prijelaz oksaloaceta u fosfoenolpiruvat, a glukoza-6-fosfataza katalizira zadnju reakciju nastajanja glukoze, hidrolizom fosfatne skupine. Za razliku od većine enzima glukoneogeneze, koji u glikolizi kataliziraju reverzibilne reakcije, fosfoenol-karboksikinaza i glukoza-6-fosfataza zamjenjuju enzime glikolize koji u smjeru glukoneogeneze iz termodinamičkih razloga (potrebnog velikog ulaganja energije) ne mogu izvršiti katalizu (29,30). Drugo, porastu glukoneogeneze doprinosi i povećani dotok supstrata glukoneogeneze kao što su alanin i glicerol zbog povećane sistemske proteolize i lipolize. Uz to slobodne masne kiseline povećanim vezanjem na GK receptore u jetri povećavaju učinke GK. Treće, GK pospješuju transport supstrata glukoneogeneze kroz membrane mitohondrija jetre, a pokazano je da mogu potencirati učinke kontraregulacijskih hormona inzulinu kao što su glukagon i adrenalin (29,30) (tablica 1). Nedavna istraživanja na *knock out* miševima za peroksisomni proliferator-aktivirani receptor  $\alpha$  (engl. *peroxiso-*



Sl. 1. Inzulinsko signaliziranje uz glukokortikoide (objašnjeno u tekstu)

me proliferator-activated receptor- $\alpha$ , PPAR- $\alpha$ ) potvrdila su ulogu PPAR- $\alpha$  u GK posredovanoj inzulinskoj rezistenciji u jetri i hiperglikemiji uz važnu ulogu i autonomnog živčanog sustava (31,32).

Porast lipolize i lipidne oksidacije pridonosi perifernoj inzulinskoj rezistenciji uz GK (33). Pokazano je da višak GK na više načina potiče lipolizu i to povećanom pretvorbom noradrenalina u adrenalin (fenil-etanolamin-N-metiltransferaza u skeletnim mišićima), koji djeluje na hormonski osjetljivu lipazu u masnom tkivu i provodi lipolizu (34); suzbijanjem aktivnosti lipopro-

tein lipaze i time omogućavanjem preuzimanja slobodnih masnih kiselina iz masnog tkiva (35). U masnom tkivu GK potiču diferenciranje preadipocita u adipocite, što može dovesti do porasta ukupnog sadržaja tjelesne masti (36). Diferencirani adipociti u prisutnosti GK razvijaju inzulinsku rezistenciju te se remeti unos glukoze potaknut inzulinom, ali bez promjene mogućnosti vezanja inzulina na adipocite (36). GK također remete vazodilataciju (izazvanu inzulinom putem dušičnog oksida) uz posljedično slabiju opskrbu ciljnih tkiva glukozom (37) (tablica 1).

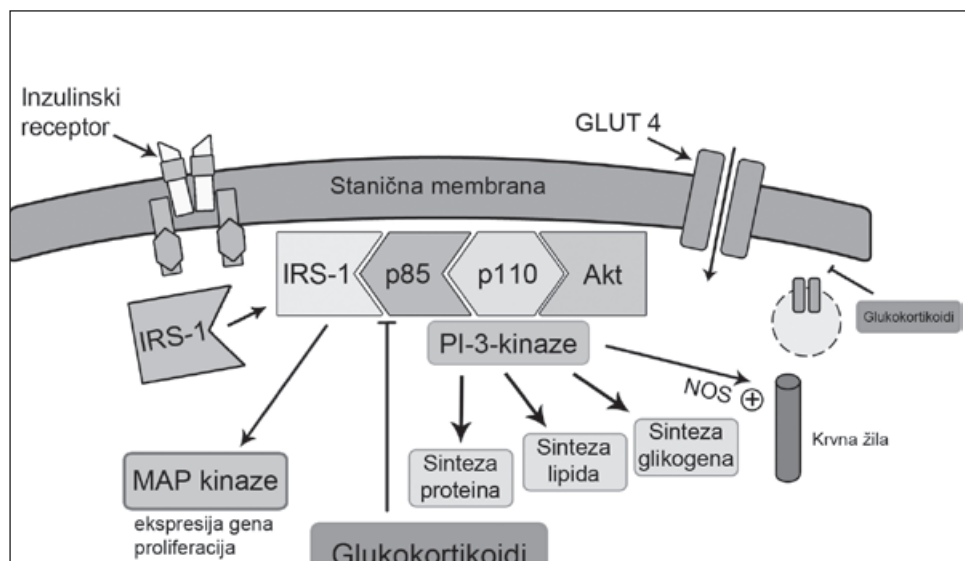
Značajna atrofija skeletnih mišića ključna je odlika prolongirane izloženosti suprafiziološkim razinama GK kao što je vidljivo u bolesnika s Cushingovim sindromom i tijekom steroidnog liječenja (13). Također i kratkotrajno izlaganje visokim dozama GK dovodi do porasta proteolize i time do porasta koncentracije aminokiselina u plazmi (38). U kulturi stanica hepatoma i mišića pokazano je da aminokiseline interferiraju u inzulinskoj signalizaciji inhibirajući fosforilaciju IRS-1 aktivaciju PI3K (39). GK također inhibiraju inzulinom potaknut unos aminokiselina u adipocite (40) (sl. 2).

U posljednjim desetljećima niz je novih saznanja o mehanizmima dijabetogenog učinka GK na inzulinsku sekreciju. Na izoliranim kulturama otočića gušterače glodavaca sekrecija inzulina je smanjena uz primjenu GK akutno (41) ili produljeno (sati do dani) (42,43). Naime, GK interferiraju sa sekrecijom inzulina inhibirajući niz signalnih puteva. GK smanjuju metabolizam glukoze u  $\beta$  stanicama kočeći unos glukoze u stanicu smanjom ekspresijom GLUT2 receptora (44), inhibicijom glukokinaze- enzima koji katalizira prijenos fosfatne skupine s ATP na glukozu (45), te aktivacijom glukoza-6-fosfataze, enzima koji katalizira otpuštanje fosfatne skupine s glukoze (45). Fosforiliranje glukoze

Tablica 1.

Mehanizmi dijabetogenog učinka glukokortikoide

Mehanizam	Učinak
Smanjena aktivnost PI3K	Nemogućnost aktivacije glikogen sintetaze; smanjena translokacija GLUT4 u mišićima i masnim stanicama
Povećana aktivnost fosfoenolpiruvat karboksilaze	Povećana glukoneogeneza
Povećana aktivnost glukoza-6-fosfataze	Povećana glukoneogeneza
Povećana sistemska lipoliza	Povećana inzulinska rezistencija; povećana glukoneogeneza
Povećana sistemska proteoliza	Povećana glukoneogeneza
Povećan učinak glukagona i adrenalina	Povećana glukoneogeneza; povećana inzulinska rezistencija
Smanjena ekspresija GLUT-2 receptora	Smanjena inzulinska sekrecija
Smanjena aktivnost glukokinaze u gušterači	Smanjena inzulinska sekrecija
Aktivacija glukoza-6-fosfataze u gušterači	Smanjena inzulinska sekrecija



Sl. 2. Patofiziološki mehanizmi hiperglikemije posredovane glukokortikoidima

katalizirano glukokinazom ključno je za zadržavanje glukoze unutar stanice i pristupanje različitim metaboličkim putevima. Glukoza-6-fosfat je molekula bogata energijom u odnosu na energetski siromašniju i time metabolički inertnu molekulu glukoze. Molekula glukoza-6-fosfata nosi dva negativna naboja i kao takva ne može prolaziti kroz plazma membranu bilo kojeg tkiva. Zato je za oslobađanje glukoze u krv ključna aktivnost enzima glukoza-6-fosfataze. Zadržavanje glukoze u mišićnim stanicama osigurano je upravo zbog manjka glukoza-6-fosfataze u mišićnom tkivu (44,45). Zbog repolarizacije membrane zbog povećanog protoka kalijevih iona (43) ometan je utok kalcija u stanicu i time je smanjena egzocitoza inzulina čemu doprinosi i smanjena aktivacija protein kinaze A i protein kinaze C (43,45). Međutim, kod dulje primjene GK (nekoliko dana) zapažena je povećana sekrecija inzulina iz  $\beta$  stanica (44,46) što je udruženo s porastom volumena  $\beta$  stanica (44,47). Dugotrajno izlaganje visokim dozama GK u konačnici dovodi do inhibicije sekrecije i biosinteze inzulina (48). Disfunkcija  $\beta$  stanica uz primjenu GK potvrđena je i studijama na ljudima.

Studija Shamooin i sur. pokazala je da infuzija kortizola (49) kao i visoke doze prednizolona oralno koč

reciju inzulina u zdravih dobrovoljaca, dok je prolongirano izlaganje (2 do 5 dana) visokim dozama deksametazona ili prednizolona dovelo do hiperinzulinemije natašte i porastom sekrecije inzulina tijekom hiperglikemijskog *clamp* testa ili intravenskog testa tolerancije glukoze (50,51). Za sada ne postoje humane studije o kroničnim učincima (više od 14 dana) primjene GK na  $\beta$  stanice. Prema dosadašnjim saznanjima pretpostavlja se da kronično izlaganje GK postupno dovodi do progresivnog gubitka funkcije  $\beta$  stanica što uz inzulinsku rezistenciju u konačnici dovodi do razvoja steroidnog dijabetesa u predisponiranih osoba.

#### PREPORUKE ZA LIJEČENJE STEROIDNOG DIJABETESA

Unatoč dugoj povijesti kliničke i eksperimentalne primjene GK iznenađujuće je malo humanih studija o farmakodinamici glukokortikoidima inducirane hiperglikemije.

Za najčešće primjenjivani GK, prednizon ili prednizolon, nakon oralne primjene maksimalna plazmatska

Tablica 2.

Farmakološka obilježja nekih poznatijih kortikosteroida

Vrsta	Plazmatski t1/2 (min)	Biološki t1/2 (sati)	Tmax (sati)	Glukokortikoidni učinak	Ekvivalentna doza (mg)
Kortizolon (Hidro Kortizon)	90	8-12	1	1	20
Prednizon	90	12-24	1	4	5
Prednizolon	120	12-24	1	4	5
Metilprednizolon	120	12-24	1	5	4
Deksametazon	160	48-54	1-2	27	0,75

koncentracija lijeka postiže se za 1 sat uz plazmatski  $T_{1/2}$  oko 90-120 minuta, dok glikemija pokazuje najviši porast od 4 do 8 sati, a trajanje učinka je 12-24 sati (52) (tablica 2). To je u skladu s učinkom GK na transkripciju gena čiji proizvodi utječu na glukoneogenezu i perifernu inzulinsku osjetljivost. Iako slične farmakokinetike, nakon primjene deksametazona zdravim dobrovoljcima značajni porast koncentracije inzulina bilježen je tek za 20 sati (53). Farmakodinamiku GK na dnevno kretanje glikemije potvrđuju i sljedeća zapažanja. U prospektivnoj studiji bolesnika s primarnom bolešću bubrega koji do tada nisu imali šećernu bolest, a liječeni su GK (prednizolon, 0,75 mg/kg/dan), oko 42% bolesnika su imali 2 sata nakon ručka hiperglikemiju ( $\geq 11,1$  mmol/L) prema kriterijama za šećernu bolest, ali uz normalnu razinu glikemije natašte ( $< 7$  mmol/L) (54). Isto tako, u kohortnoj studiji bolesnika s različitim neurološkim bolestima liječenih prednizolonom (približno 42 mg/dan) mjereći 2 sata nakon ručka šećerna bolest je ustanovljena u 50% bolesnika, dok je porast glikemije natašte bio minimalan (18). Unatoč ponekad kratkotrajnoj primjeni GK postoji niz argumenata u korist snižavanja hiperglikemije. Naime, postprandijaska hiperglikemija uzrokuje akutnu upalu i endotelnu disfunkciju (55), a fluktuacije glikemije udružene su s porastom kardiovaskularnog mortaliteta (56). Regulacijom glikemije smanjena je pojavnost infekcija u neutropeničnih bolesnika nakon transplantacije koštane srži (57), a u studiji bolesnika s glioblastomom mortalitet je bio 57% viši u skupini bolesnika s većim tromjesečnim prosjekom glikemije (58).

Za probir u bolesnika na liječenju GK predlaže se određivanje glikemije 2 sata nakon obroka u tjednim razmacima s time da se učestalost mjerenja smanjuje snižavanjem doze GK.

Dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze steroidnog dijabetesa ne razlikuju se od kriterija SZO-a za šećernu bolest koji uključuju vrijednost glikemije natašte  $\geq 7,0$  mmol/L i/ili vrijednost glukoze u plazmi 2 sata nakon obroka  $\geq 11,1$  mmol/L (59).

Načelno liječenje steroidnog dijabetesa uz opće i dijetalne mjere u prvom se redu temelji i na sniženju doze ili, po mogućnosti, prekidu davanja kortikosteroida. U slučaju blaže hiperglikemije uspješno liječenje može se postići lijekovima koji povećavaju inzulinsku osjetljivost kao što su metformin, tiazolidindioni (TZD) i inkretinski modulatori (60). U većini slučajeva regulacija glikemije zahtijeva primjenu inzulina.

Iako je metformin najrazumniji izbor, u mnogih bolesnika kojima se uključuju GK, nalazimo bubrežnu insuficijenciju ili stanja udružena s hipoksijom što ograničava njegovu primjenu. Ipak, u bolesnika koji zahtijevaju dugotrajnu primjenu GK, uz zadovoljava-

juću bubrežnu i jetrenu funkciju, metformin je dobar izbor (60).

U svjetlu današnjih spoznaja o TZD (kod nas je dostupan pioglitazon) čija primjena povećava rizik edema, srčanog zatajenja, kao i povećanja kardiovaskularnog morbiditeta više nisu lijek izbora (61). Još veću zabrinutost izazvalo je opažanje povećanja frakturnog rizika uz primjenu TZD. S obzirom na dobro poznati učinak GK na kost, dugotrajna primjena TZD uz GK je kontraindicirana (62,63).

Zanimljiva je mogućnost liječenja steroidnog dijabetesa inkretinskim modulatorima. U inkretinske modulatore spadaju analozi inkretina, tj. agonisti GLP-1 receptora (engl. *glucagon-like peptide-1*) od kojih su u nas odobreni preparati eksenatid (Byetta) i liraglutid (Victoza) te inkretinomimetici, tj. inhibitori DPP-4 (dipeptidil peptidaze-4) enzima čime se omogućava produženo djelovanje fiziološkog GLP-1 hormona. U nas odobreni lijekovi iz ove skupine su sitagliptin (Januvia), vildagliptin (Galvus) i linagliptin (Tajenta) koji se za razliku od prve skupine, koje zbog svoje peptidne građe valja injicirati supkutano, uzimaju peroralno (64,65). Do sada je provedeno nekoliko randomiziranih, placebo kontroliranih studija s vrlo malim brojem ispitanika (16) koje su pokazale da primjena GLP-1 agonista može prevenirati prednizolonom induciranu intoleranciju glukoze i disfunkciju  $\beta$  stanica Langerhansovih otočića.

Primjena betacitotropnih lijekova ima najdužu povijest. Prva iskustva u liječenju steroidnog dijabetesa bila su s dugodjelujućim preparatima sulfonilureje (SU) u bolesnika nakon transplantacije bubrega s uspješnošću od samo 25%. Prednosti ove skupine lijekova su bili brzi učinak na lučenje inzulina kao i niska cijena. Ipak, uski terapijski prozor ograničava njihovu primjenu uz veće doze GK. Osim toga, produženo djelovanje većine preparata SU povećava rizik hipoglikemija naročito uz kratkodjelujuće GK, renalnu insuficijenciju ili tijekom smanjenja propisane doze GK (60). Preparati metiglunidi (glinidi) koji kratkoročno potiču lučenje inzulina zatvaranjem kalijevih kanala i porastom unutarstaničnog sadržaja kalcija, od kojih je u nas odobren repaglinid pod više zaštićenih imena, mogli bi biti prikladniji za uporabu ali nema dovoljno provedenih kliničkih studija za takvu preporuku. Kod viših vrijednosti glikemije, te u bolničkim uvjetima, optimalan lijek za liječenje steroidnog dijabetesa je inzulin (60). Njegova primjena je sigurna, učinkovita, fleksibilna uz poznatu farmakokinetiku različitih vrsta inzulina.

Uobičajena su dva pristupa u liječenju inzulinama: primjena prandijalnih inzulina i primjena bazalnog srednje dugog djelovanja inzulina. Ako se kao GK primjenjuje deksametazon, prihvatljiviji izbor su inzulinski

analozni glargin i detemir zbog produljenog hiperglikemijskog učinka deksametazona. Unatoč različitim preporučenim dozama, prilagođenih tjelesnoj težini bolesnika ili dozi GK, doziranje je uglavnom individualno uz mogućnost primjene i predmiješanog inzulina (60,66).

Preporuke za daljnje praćenje tih bolesnika u smislu povećanog rizika za razvoj šećerne bolesti nisu jasne. Za sada nema studija koje bi potvrdile pretpostavku da je anamneza steroidnog dijabetesa rizični faktor za kasniji razvoj šećerne bolesti.

U svjetlu dosadašnjih saznanja o mehanizmima GK posredovanih metaboličkih poremećaja u tijeku su istraživanja o dvjema novim terapijskim mogućnostima. Kao prvo, pokušava se djelovati na GK receptor na genomskoj razini i suprimirati učinak GK na gensku transkripciju čiji proizvodi reguliraju metaboličke učinke, a sačuvati protuupalni učinak (67,68). Druga terapijska mogućnost temelji se na saznanju da  $11\beta$ hidroksisteroid dehidrogenaza ( $11\beta$ HSD) tip1 dominantno smještena u masnom tkivu i jetri, te prevodi kortizon u kortizola i time pojačava njegove učinke. Dokazano je da je povećan izražaj  $11\beta$ HSD tip1 u potkožnom masnom tkivu povezan s inzulinskom rezistencijom i pretilošću (69). Budući da je na animalnom modelu šećerne bolesti tipa 2 farmakološka inhibicija  $11\beta$ HSD tip1 poboljšala toleranciju glukoze, inzulinsku senzitivnost i lipidni profil (69) u ispitivanju su stvari koje će inhibirati aktivnost  $11\beta$ HSD tip1 i time biti nova terapijska opcija šećerne bolesti tip 2, metaboličkog sindroma pa i steroidnog dijabetesa.

## LITERATURA

1. Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax* 2000; 55: 603-13.
2. Bijlsma JW, van der Goes MC, Hoes JN, Jacobs JW, Buttgerit F, Kirwan J. Low-dose glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: an obligatory therapy. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1193: 123-6.
3. Parker BJ, Bruce IN. High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 387-93.
4. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 935-9.
5. Donihi AC, Raval D, Saul M, Korytkowski MT, DeVita MA. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract* 2006; 12: 358-62.
6. Choi HK, Seeger JD. Glucocorticoid use and serum lipid levels in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 528-35.
7. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 81-93.
8. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002; 96: 23-43.
9. Rockall AG, Sohaib SA, Evans D i sur. Computed tomography assessment of fat distribution in male and female patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 561-7.
10. Rockall AG, Sohaib SA, Evans D i sur. Hepatic steatosis in Cushing's syndrome: a radiological assessment using computed tomography. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 543-8.
11. Taskinen MR, Nikkila EA, Pelkonen R, Sane T. Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and very low density lipoprotein triglyceride turnover in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 619-26.
12. Wachenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738.
13. Khaleeli AA, Edwards RH, Gohil K i sur. Corticosteroid myopathy: a clinical and pathological study. *Clin Endocrinol* 1983; 18: 155-66.
14. Sprague RG, Hayles AB, Power MH i sur. Steroid diabetes associated with Cushing's syndrome and excretion of 17-hydroxycorticosterone (compound F) in urine; metabolic studies. *J Lab Clin Med* 1948; 33: 1472-8.
15. Bressler P, De Fronzo RA. Drugs and diabetes. *Diabetes Rev* 1994; 2: 53-84.
16. van Raalte DH, Brands M, van der Zijl NJ i sur. Low-dose glucocorticoid treatment affects multiple aspects of intermediary metabolism in healthy humans: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2011; 54: 2103-12.
17. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med* 1994; 154: 97-101.
18. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care* 2006; 29: 2728-9.
19. Trence DL, Hirsch IB. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus type 2. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 817-31.
20. Bedalov A, Balasubramanyam A. Glucocorticoid-induced ketoacidosis in gestational diabetes: sequelae of the acute treatment of preterm labor. *Diabetes Care* 1997; 20: 922-4.
21. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799-806.
22. Brazil DP, Hemmings BA. Ten years of protein kinase B signalling: a hard Akt to follow. *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 657-64.
23. Bevan P. Insulin signalling. *J Cell Sci* 2001; 114: 1429-30.

24. Oda N, Nakai A, Mokuno T i sur. Dexamethasone-induced changes in glucose transporter 4 in rat heart muscle, skeletal muscle and adipocytes. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 121-6.
25. Dourakis SP, Sevastianos VA, Kaliopi P. Acute severe steatohepatitis related to prednisolone therapy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1074-5.
26. Samuel VT, Liu ZX, Qu X i sur. Mechanism of hepatic insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem* 2004; 279: 32345-53.
27. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM i sur. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3023-8.
28. Nguyen-Duy TB, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E1065-71.
29. McMahan M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4: 17-30.
30. Dirlwanger M, Schneiter PH, Paquot N, Jequier E, Rey V, Tappy L. Effects of glucocorticoids on hepatic sensitivity to insulin and glucagon in man. *Clin Nutr* 2000; 19: 29-34.
31. Bernal-Mizrachi C, Weng S, Feng C i sur. Dexamethasone induction of hypertension and diabetes is PPAR-alpha dependent in LDL receptor-null mice. *Nat Med* 2003; 9: 1069-75.
32. Bernal-Mizrachi C, Xiaozhong L, Yin L i sur. An afferent vagal nerve pathway links hepatic PPARalpha activation to glucocorticoid-induced insulin resistance and hypertension. *Cell Metab* 2007; 5: 91-102.
33. Guillaume-Gentil C, Assimacopoulos-Jeannet F, Jeanrenaud B. Involvement of non-esterified fatty acid oxidation in glucocorticoid-induced peripheral insulin resistance in vivo in rats. *Diabetologia* 1993; 36: 899-906.
34. Kennedy B, Elayan H, Ziegler MG. Glucocorticoid induction of epinephrine synthesizing enzyme in rat skeletal muscle and insulin resistance. *J Clin Invest* 1993; 92: 303-7.
35. Ong JM, Simsolo RB, Saffari B, Kern PA. The regulation of lipoprotein lipase gene expression by dexamethasone in isolated rat adipocytes. *Endocrinology* 1992; 130: 2310-36.
36. Hauner H, Entenmann G, Wabitsch M i sur. Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium. *J Clin Invest* 1989; 84: 1663-70.
37. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci (Lond)* 1999; 96: 513-23.
38. Lofberg E, Gutierrez A, Wernerman J i sur. Effects of high doses of glucocorticoids on free amino acids, ribosomes and protein turnover in human muscle. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 345-53.
39. Patti ME, Brambilla E, Luzi L, Landaker EJ, Kahn CR. Bidirectional modulation of insulin action by amino acids. *J Clin Invest* 1998; 101: 1519-29.
40. Grunfeld C, Jones DS. Glucocorticoid-induced insulin resistance in vitro: inhibition of insulin-stimulated methylaminoisobutyric acid uptake. *Horm Metab Res* 1986; 18: 149-52.
41. Billaudel B, Mathias PC, Sutter BC, Malaisse WJ. Inhibition by corticosterone of calcium inflow and insulin release in rat pancreatic islets. *J Endocrinol* 1984; 100: 227-33.
42. Zawulich WS, Tesz GJ, Yamazaki H, Zawulich KC, Philbrick W. Dexamethasone suppresses phospholipase C activation and insulin secretion from isolated rat islets. *Metabolism* 2006; 55: 35-42.
43. Ullrich S, Berchtold S, Ranta F i sur. Serum and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) mediates glucocorticoid-induced inhibition of insulin secretion. *Diabetes* 2005; 54: 1090-9.
44. Ogawa A, Johnson JH, Ohneda M i sur. Roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction in dexamethasone-induced diabetes. *J Clin Invest* 1992; 90: 497-504.
45. Borboni P, Porzio O, Magnaterra R i sur. Quantitative analysis of pancreatic glucokinase gene expression in cultured beta cells by competitive polymerase chain reaction. *Mol Cell Endocrinol* 1996; 117: 175-81.
46. Wang ZL, Bennet WM, Wang RM, Ghatei MA, Bloom SR. Evidence of a paracrine role of neuropeptide-Y in the regulation of insulin release from pancreatic islets of normal and dexamethasone-treated rats. *Endocrinology* 1994; 135: 200-6.
47. Mulder H, Ahren B, Stridsberg M, Sundler F. Non-parallelism of islet amyloid polypeptide (amylin) and insulin gene expression in rats islets following dexamethasone treatment. *Diabetologia* 1995; 38: 395-402.
48. Jeong IK, Oh SH, Kim BJ i sur. The effects of dexamethasone on insulin release and biosynthesis are dependent on the dose and duration of treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 51: 163-71.
49. Shamon H, Soman V, Sherwin RS. The influence of acute physiological increments of cortisol on fuel metabolism and insulin binding to monocytes in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 495-501.
50. Larsson H, Ahren B. Insulin resistant subjects lack islet adaptation to short-term dexamethasone-induced reduction in insulin sensitivity. *Diabetologia* 1999; 42: 936-43.
51. van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC i sur. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 729-35.
52. Magee MH, Blum RA, Lates CD, Jusko WJ. Prednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to sex and race. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 1180-94.
53. Toth GG, Kloosterman C, Uges DR, Jonkman MF. Pharmacokinetics of high-dose oral and intravenous dexamethasone. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 532-5.
54. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M i sur. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron Clin Pract* 2007; 105: c54-7.
55. Ceriello A, Esposito K, Piconi L i sur. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; 57: 1349-54.

56. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Zoppini G, Corbellini M, de Marco R. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study. *Circulation* 1997; 96: 1750-4.
57. Derr RL, Hsiao VC, Saudek CD. Antecedent hyperglycemia is associated with an increased risk of neutropenic infections during bone marrow transplantation. *Diabetes Care* 2008; 31: 1972-7.
58. Derr RL, Ye X, Islas MU, Desideri S, Saudek CD, Grossman SA. Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1082-6.
59. World Health Organization: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of WHO/IDF consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006.
60. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF i sur. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553-91.
61. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 370: 1129-36.
62. Luther P, Baldwin D Jr. Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 2135-8.
63. Villanueva G, Baldwin D. Rosiglitazone therapy of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation* 2005; 80: 1402-5.
64. Novak B, Metelko Z. Liraglutide in the treatment of diabetes type 2. *Lijec Vjesn* 2011; 133: 269-76.
65. Bulum T, Smircić-Duvnjak L, Car N, Metelko Z. Incretins in the treatment of diabetes. *Lijec Vjesn* 2008; 130: 195-200.
66. Bibra H, Siegmund T, Ceriello A, Volozhyna M, Schumm-Draeger PM. Optimized postprandial glucose control is associated with improved cardiac/vascular function - comparison of three insulin regimens in well-controlled type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2009; 41: 109-15.
67. Rosen J, Miner JN. The search for safer glucocorticoid receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 452-64.
68. Schacke H, Rehwinkel H, Asadullah K, Cato AC. Insight into the molecular mechanisms of glucocorticoid receptor action promotes identification of novel ligands with an improved therapeutic index. *Exp Dermatol* 2006; 15: 565-73.
69. Kershaw EE, Morton NM, Dhillon H, Ramage L, Seckl JR, Flier JS. Adipocyte-specific glucocorticoid inactivation protects against diet-induced obesity. *Diabetes* 2005; 54: 1023-31.

## S U M M A R Y

### NEW INSIGHTS IN STEROID DIABETES

T. TIČINOVIĆ KURIR, J. BOŽIĆ<sup>1</sup>, A. MARKOTIĆ<sup>2</sup> and A. NOVAK<sup>3</sup>

*Split University Hospital Center, Department of Clinical Pathophysiology,*

<sup>1</sup>*University of Split School of Medicine, Department of Integrative Physiology,*

<sup>2</sup>*University of Split School of Medicine, Department of Medical Chemistry and Biochemistry and*

<sup>3</sup>*Split University Hospital Center, Department of Internal Medicine, Split, Croatia*

Glucocorticoids (GC) are the cornerstone in the treatment of numerous chronic autoimmune and inflammatory diseases. GC treatment is accompanied by significant metabolic adverse effects, including insulin resistance, glucose intolerance and diabetes, visceral adiposity, dyslipidemia and skeletal muscle atrophy. GCs are the most common cause of drug-induced diabetes mellitus. However, not everyone treated with glucocorticoids develops diabetes. Predictors of development of diabetes are age, weight, family history of diabetes mellitus, or personal history of gestational diabetes. There is evidence that patients with decreased insulin secretory reserve are much more likely to develop diabetes. Diabetes from topical steroid use is uncommon, but high-dose steroids have been associated with significant hyperglycemia, including development of hyperglycemic hyperosmolar syndrome and even diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes mellitus. Several mechanisms contribute to the development of hyperglycemia and steroid-induced diabetes, including decreased peripheral insulin sensitivity, increased hepatic glucose production, and inhibition of pancreatic insulin production and secretion. Physicians treating patients with GCs should be aware of the induction of metabolic disturbances and should not solely rely on fasting measurements. In addition, our review indicates that insulin therapy could be considered when treating patients on GC therapy.

**Key words:** glucocorticoids, steroid diabetes, hyperglycemia, insulin resistance

## OMJER TLAKA NAD GLEŽNJEM I NADLAKTICOM-METODA PROCJENE KARDIOVASKULARNOG RIZIKA

IVA TOPALUŠIĆ, INA VALPOTIĆ i ASJA STIPIĆ MARKOVIĆ

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

Bolest perifernih arterija (PAOD, od engl. *Peripheral Arterial Occlusive Disease*) najčešće je aterosklerotske etiologije te je vrlo česta u populaciji. U 50-75% slučajeva može biti asimptomatska. U mnogim studijama, omjer tlaka nad gležnjem i nadlakticom (ABPI, od engl. *Ankle-Brachial Pressure Index*), kao jednostavan i neinvazivan test, pokazao je vrlo visoku osjetljivost (90%) i specifičnost (98%) u dijagnostici hemodinamski značajne stenozе segmenata perifernih arterija te probiru asimptomatskih bolesnika. Vrijednosti ABPI <0,90 smatraju se pokazateljima generalizirane ateroskleroze, a veće od 1,40 povezuju se s kalcifikacijom tunike medije arterija i smanjenjem njihove elastičnosti. Test ima visoku specifičnost (92,7%) u procjeni kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog rizika što je moguće iskoristiti u prevenciji ovih bolesti.

**Ključne riječi:** bolest perifernih arterija, omjer tlaka nad gležnjem i nadlakticom, rana dijagnostika, prevencija

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Asja Stipić Marković  
 Odjel za kliničku imunologiju, reumatologiju i pulmologiju  
 Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta  
 Sveučilišta u Zagrebu  
 KB Sveti Duh  
 Sveti Duh 64  
 10 000 Zagreb, Hrvatska  
 E-pošta: astipicm@inet.hr

### UVOD

Bolest perifernih arterija (PAOD - *Peripheral Arterial Occlusive Disease*) vrlo je česta u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, kao i u hospitaliziranih pacijenata. U oko 90% slučajeva aterosklerotske je etiologije pri čemu se procjenjuje da prevalencija u visokorizičnih pacijenata (dob >65 godina, visok BMI, hipertenzija, inzulinska intolerancija, pušenje) doseže 20-30%. Vodeći simptom su intermitentne klaudikacije distalno od mjesta okluzije arterije (1-3). Aterosklerotske promjene perifernih arterija smatraju se biljegom generalizirane ateroskleroze, uključujući ateroskrozu koronarnih i moždanih arterija, s rizikom razvoja akutnog koronarnog sindroma i moždanog udara, i smrtnošću od 30% tijekom 5 godina. S obzirom na to da u oko 50-75% slučajeva bolest može biti asimptomatska te time neadekvatno dijagnosticirana, jednostavne i neinvazivne metode procjene subkliničke ateroskleroze unaprijediti bi prevenciju budućih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih incidenata (4).

### OMJER TLAKA NAD GLEŽNJEM I NADLAKTICOM (ENGL. ABPI - ANKLE-BRACHIAL PRESSURE INDEX)

Omjer tlaka nad gležnjem i nadlakticom neinvazivna je metoda procjene bolesti perifernih arterija te neizravno ukupnog kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog rizika. To je omjer sistoličkog tlaka nad *a. dorsalis pedis* ili *a. tibialis posterior* i srednje vrijednosti sistoličkih tlakova lijeve i desne *a. brachialis*. Prema zaključcima Konferencije Američkog kardiološkog društva iz 2000. godine, tlak se mjeri na obje noge, a uzima se viša izmjerena vrijednost. U slučaju da je diskrepancija između tlakova lijeve i desne ruke >10 mm Hg, također se uzima viša vrijednost (4). Iako je metoda još uvijek nedovoljno standardizirana, većina autora mjerenje provodi 5-10 minuta nakon odmora, u ležećem položaju pacijenta. Mjerenje tlaka nad arterijama provodi se tako da se puls lokalizira doplerskim ultrazvukom, a zatim se manžeta stegne za 20 mm Hg iznad granice čujnog toka krvi. Kako se manžeta otpušta, u trenut-



ku kada se prvi puta ponovno čuje tok krvi, sfigmomanometrom se izmjeri tlak. Ta vrijednost predstavlja sistolički tlak nad odabranom arterijom (5). U nizu studija eksperimentalno je utvrđeno da su vrijednosti ABPI <0,90 indikator smanjenog protoka krvi kroz periferne arterije, uz vrlo visoku osjetljivost i specifičnost. Primjerice, pri stenozu arterije  $\geq 50\%$ , prema nekim studijama, osjetljivost metode iznosi 90%, a specifičnost 98%. Stoga je ABPI moguće koristiti za dijagnozu simptomatske bolesti perifernih arterija, ali i za probir asimptomatskih bolesnika. Vrijednosti ABPI 0,90-1,40 smatraju se normalnima, dok zadnje epidemiološke studije i ABPI >1,40 također povezuju s povišenim koronarnim i cerebrovaskularnim rizikom (6-8).

S obzirom da metoda nije u potpunosti standardizirana, Schröder i sur. su 2006. godine u svojoj studiji metodu modificirali. Uspoređivali su osjetljivost i specifičnost metode s obzirom na to koriste li se za računanje više ili niže izmjerene vrijednosti sistoličkih tlakova nad pojedinim arterijama. Već spomenuta klasična metoda (viša izmjerena vrijednost nad gležnjem/viša izmjerena vrijednost nad nadlakticom) pokazala je nižu osjetljivost (68%), dok je omjer niže izmjerene vrijednosti nad gležnjem/viša izmjerena vrijednost nad nadlakticom povećao osjetljivost metode na 89% (9).

#### PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST NISKIH I VISOKIH VRIJEDNOSTI ABPI

Poznato je da je pomoću ABPI s visokom sigurnošću moguće dijagnosticirati okluzivnu bolest perifernih arterija. S obzirom na to da je ateroskleroza perifernih arterija važan čimbenik kardiovaskularnog rizika, u brojnim je studijama proučavana uloga poremećenih vrijednosti ABPI kao potencijalnog biljega rizika za razvoj spomenutih skupina bolesti.

Rezultati velike epidemiološke studije u kojoj je istraživana osjetljivost i specifičnost metode u procjeni rizika za razvoj akutnog koronarnog sindroma pokazuju nisku osjetljivost, ali visoku specifičnost. Osjetljivost je iznosila 16,5%, a specifičnost 92,7%. Slični rezultati dobiveni su i za incidenciju moždanog udara. Drugim riječima, prema tim rezultatima, uredne vrijednosti ABPI ne mogu isključiti rizik pacijenta za razvoj kardiovaskularne bolesti, ali ABPI <0,90 s velikom sigurnošću pacijenta svrstava u visokorizičnu skupinu (10). Međutim, upotreba ABPI uz standardne faktore rizika (hipertenzija, hiperlipoproteinemija, intolerancija glukoze, pretilost, pušenje) međutim doprinosi boljoj osjetljivosti i specifičnosti u procjeni rizika za pojedini pacijenta (5).

Dodatno, prema kliničkoj studiji Pasqualinija i sur. iz 2011. godine, poremećene vrijednosti ABPI nađene su u više od 1/3 pacijenata hospitaliziranih na odjelima interne medicine. Pacijenti s vrijednostima ABPI <0,90 češće su bili muškarci, pušači, pacijenti s hipertenzijom, preboljelim akutnim koronarnim sindromom i cerebrovaskularnim incidentima, višim serumskim vrijednostima kreatinina te ranije dijagnosticiranom bolešću perifernih arterija. Pacijenti s vrijednostima ABPI >1,40 imali su više plazmatske koncentracije glukoze i povišeni indeks tjelesne mase. Visoke vrijednosti ABI vjerojatno su povezane s promjenama krvnih žila u smislu kalcifikacije medije te gubitkom elastičnosti. Prema rezultatima studije, praćenjem bolesnika, dokazano je kako su niske i visoke vrijednosti ABPI statistički značajni neovisni faktori rizika kardiovaskularne smrti, u što su autori ubrojili infarkt miokarda, moždani udar, kongestivno zatajenje srca i iznenadnu srčanu smrt (11).

#### ABPI U PROCJENI KARDIOVASKULARNOG RIZIKA PACIJENATA SA SISTEMSKIM VASKULITISIMA

Aterosklerotski procesi, koji su kod sistemskih vaskulitisa najvjerojatnije imunološke i upalne etiologije, javljaju se relativno često i rano u tijeku bolesti. Studije su pokazale da u fazi remisije osnovne bolesti dolazi do poboljšanja endotelne funkcije, iako mehanizam nastanka disfunkcije nije posve jasan. U patogenezi vjerojatno sudjeluju ANCA protutijelima aktivirani neutrofilni, protutijela na endotelne stanice te pojačana ekspresija adhezijskih molekula posredovana upalnim medijatorima CRP-om, IL-1 i TNF $\alpha$ . Progresijom tih procesa dolazi do oštećenja endotela, što dovodi do promjene stromalnih fibroblasta i nakupljanja leukocita u upalno promijenjenom tkivu, i središnji je događaj u razvoju ateroskleroze (12,13). U studiji koju su proveli Sangle i sur. 2008. godine, ABPI <0,90 nađen je u 20,4% bolesnika sa sistemskim vaskulitisima, a bez simptoma periferne arterijske bolesti. Iako je upitno jesu li poremećene vrijednosti povezane sa stenozom kao posljedicom osnovne bolesti ili aterosklerozom, činjenica kako i pacijenti s vaskulitisima malih krvnih žila imaju niske vrijednosti ABPI ukazuje u prilog aterosklerotskoj etiologiji (14).

#### ZAKLJUČAK

S obzirom na visoku prevalenciju ateroskleroze u općoj populaciji, kao i među rizičnim skupinama bolesnika, rana dijagnostika i praćenje bolesnika od velikog je javnozdravstvenog značenja. Iako je metodu potrebno

standardizirati i usavršiti, ABPI kao jednostavna i neinvazivna metoda, s visokom osjetljivošću i specifičnošću u dijagnozi smanjenog protoka kroz stenoziranu arteriju, je korisna metoda u dijagnostici bolesti perifernih arterija kod simptomatskih i asimptomatskih bolesnika, te procjena ukupnog rizika za razvoj akutnog koronarnog sindroma i moždanog udara. Iako je osjetljivost metode u procjeni rizika u općoj populaciji niska, te uredne vrijednosti ABPI ne isključuju moguću rizik za pacijenta, poremećene vrijednosti ABPI s visokom se sigurnošću mogu povezati s povećanim rizikom za razvoj spomenutih bolesti. Rano prepoznavanje rizičnih pacijenata omogućava poduzimanje mjera primarne prevencije tih incidenata.

#### LITERATURA

1. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D i sur. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1317-24.
2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. TASC II working group inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2007; 45: S5-S67.
3. Bonić I. Bolesti perifernih arterija. U: Vrhovac B i sur. *Interna medicina*. Zagreb: Ljevak, 2008, 612-13.
4. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP i sur. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high risk patient for primary prevention: Noninvasive tests for atherosclerotic burden: Writing group III: *Circulation* 2000; 101: e16-e22.
5. Lee AJ, Price JF, Russell MJ, Smith FB, van Wijk MCW, Fowkes FGR. Improved prediction of fatal myocardial infarction using the ankle brachial pressure index in addition to conventional risk factors: The Edinburgh artery study. *Circulation* 2004; 110: 3075-80.
6. Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg* 1969; 56: 676-9.
7. Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery* 1982; 91: 686-93.
8. Resnick HE, Lindsay RS, Mc Dermott MM i sur. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the strong heart study. *Circulation* 2004; 109: 733-9.
9. Schröder F, Dichm N, Kareem S i sur. A modified calculation of ankle brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2006; 44: 531-6.
10. Doobay AD, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle brachial index to predict future cardiovascular outcomes: A systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1463-9.
11. Pasqualini L, Schillaci G, Pirro M i sur. Prognostic value of low and high ankle brachial index in hospitalized medical patients. *J Intern Med* 2011; 23: 240-44.
12. Reumaux D, Duthilleul P, Roos D. Pathogenesis of diseases associated with antineutrophil cytoplasm autoantibodies. *Hum Immunol* 2004; 65: 1-12.
13. Buckley CD, Ed Rainger G, Nash GB, Raza K. Endothelial cells, fibroblasts and vasculitis. *Rheumatology* 2005; 44: 860-3.
14. Sangle SR, Davies RJ, Mora M, Baron MA, Hughes GRV, D'Cruz DP. Ankle brachial pressure index: a simple tool for assessing cardiovascular risk in patients with systemic vasculitis. *Rheumatology* 2008; 47: 1058-60.

#### SUMMARY

### ANKLE-BRACHIAL PRESSURE INDEX AS A PREDICTOR OF FUTURE CARDIOVASCULAR OUTCOMES

I. TOPALUŠIĆ, I. VALPOTIĆ and A. STIPIĆ MARKOVIĆ

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

Peripheral arterial occlusive disease is very common in the general population and it is mostly of atherosclerotic origin. About 50%-75% of patients are asymptomatic. Many studies have shown the ankle-brachial pressure index (ABPI) to be a simple and reliable test with high sensitivity (90%) and specificity (98%) in the diagnosis of hemodynamically relevant stenosis of an arterial segment and also in detection of asymptomatic patients. The values of ABPI <0.90 suggest widespread atherosclerosis, while the ABPI >1.40 is associated with arterial calcification and wall stiffening. This test is highly specific (92.7%) in predicting future cardiovascular and cerebrovascular risk and could provide a tool for more focused prevention strategies.

**Key words:** peripheral arterial occlusive disease, ankle-brachial pressure index, early diagnosis, prevention

# EPIDEMIOLOGIJA INVAZIVNIH TUMORA DOJKE S OBZIROM NA PATOHISTOLOŠKE I IMUNOHISTOKEMIJSKE PROGNOСТИČKE ČIMBENIKE

ZVONIMIR ZORE, MLADEN STANEC, IVAN MILAS, IVAN PENAVIĆ, TOMISLAV OREŠIĆ,  
ANDREJ ROTH i DUBRAVKA MUŽINA

*Zavod za onkološku kirurgiju, Klinika za tumore, Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zagreb, Hrvatska*

Cilj ove studije je analizirati čimbenike TNM klasifikacije invazivnih tumora dojke na koje se može utjecati Nacionalnim programom ranog otkrivanja raka dojke u Republici Hrvatskoj. Osim preliminarnih izvješća HZZJZ o uspjehu provedbe Nacionalnog programa, mali je broj objavljenih kliničkih ili epidemioloških radova u našoj zemlji koji prezentiraju uspješnost provedbe programa ranog otkrivanja raka dojke. Obrađeno je 75 bolesnica, kirurški liječenih zbog invazivnog tumora dojke tijekom jednomjesečnog razdoblja 2011. godine, životne dobi od 36 do 86 godina, srednje dobi  $64 \pm 11,36$  godina. Većini bolesnica (68%) maligna bolest dojke dijagnosticirana je u lokaliziranom stadiju i po tom rezultatu stojimo uz bok razvijenim europskim zemaljama. Veličina novotkrivenih tumora pokazuje nastavak trenda otkrivanja tumora sve manje veličine kao i manji postotak udjela tumora veličine pT3 i pT4. Prema tom rezultatu približili smo se mnogim europskim zemljama. Iz rezultata korelacijske analize, veličine tumora, estrogenskih (ER) i progesteronskih (PR) receptora, proteina HER-2, Ki-67 i histološkog gradusa tumora, volumen tumora nije pokazao značajniju korelaciju s bilo kojim od navedenih parametara. Ekspresija konkordantnog fenotipa (ER+, PR+) receptorskog para i negativan HER-2 status tumora bili su zastupljeni u najvećem broju pregledanih bolesnica. Druga najzastupljenija skupina imala je tumor s tzv. "triple" negativnim imunohistokemijskim (IHK) fenotipom (ER-, PR-, HER-2-). Može se zaključiti da program ranog otkrivanja karcinoma dojke u RH i Klinici za tumore u Zagrebu opravdava svoje postojanje jer se nastavlja dobar trend otkrivanja malignih tumora dojke u sve ranijem stadiju bolesti u odnosu na veličinu novootkrivenih tumora i lokalnu uznapredovalost.

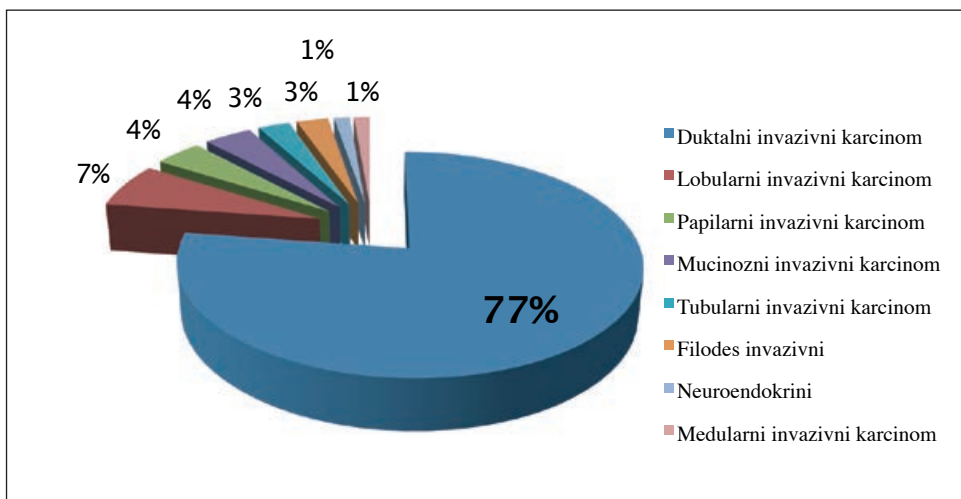
*Ključne riječi:* epidemiologija, patohistologija, imunohistokemija, invazivni tumori dojke

*Adresa za dopisivanje:* Dr. sc. Zvonimir Zore, dr. med.  
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice"  
Klinika za tumore,  
Zavod za onkološku kirurgiju  
Ilica 197  
10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: 38513783542; faks: 38513775536,  
E-pošta: zore.zvonimir@gmail.com

## UVOD

Sukladno trendovima u svijetu, u Republici Hrvatskoj se primjećuje porast incidencije raka dojke od početka registracije malignih bolesti. Tijekom zadnjih 25 godina došlo je do gotovo dvostrukog porasta incidencije raka dojke (1). Najčešći uzrok smrti žena u Hrvatskoj, u dobi između 35 i 59 godina života, bio je rak dojke (2,3). Tijekom 2010. godine 872 osobe su umrle od iste bolesti. Uspjeh liječenja a time i prognoza bolesti kod bolesnica s karcinomom dojke u izravnoj je vezi sa stadijem bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze. Otkriti malignu promjenu što manje veličine i u lokaliziranom stadiju cilj je Nacionalnog programa preven-

cije i ranog otkrivanja raka dojke u RH koji se provodi od sredine 2006. godine, pod imenom "Mamma". Prema prvim preliminarnim analizama uočava se da su karcinomi otkriveni mamografskim probirom manje veličine i u lokaliziranom stadiju, u odnosu na one prije uvođenja mamografskog probira u RH (2). Cilj ove studije je prezentiranje rezultata analize čimbenika koji se rutinski određuju histološki i imunohistokemijski (IHK) u bolesnica s karcinomom dojke a sastavni su dio patohistološkog (PHD) nalaza: histološki tip tumora, histološki gradus, TNM klasifikacija, hormonski receptori (HR), protein HER-2 i proliferacijski indeks (Ki-67). Nacionalnim programom ranog otkrivanja raka dojke može se utjecati na čimbenike TNM



Sl. 1. Struktura ispitanica prema histološkom tipu tumora dojke

klasifikacije odnosno na klinički stupanj uznapredovalosti maligne bolesti. Ostali patohistološki i imunohistokemijski čimbenici koji se obrađuju u ovom istraživanju odnose se na osobine samog tumora, odnosno na njegovo biološko ponašanje a time i agresivnost. Na njih se ne može utjecati mjerama programa ranog otkrivanja raka dojke. Ovi nam čimbenici daju korisne informacije o tome koja će skupina bolesnica, prema njima, imati povoljniji terapijski učinak a time i prognozu bolesti.

## ISPITANICI I POSTUPCI

Rad je napravljen u KBC-u "Sestre milosrdnice" na Zavodu za onkološku kirurgiju. U istraživanje je tijekom jednomjesečnog razdoblja 2011. godine uključeno 75 bolesnica u kojih je nakon kirurškog liječenja postavljena patohistološka dijagnoza invazivnog tumora dojke. Muških ispitanika nije bilo. Prema imunohistokemijskoj reakciji tumora dojke na estrogenske i progesteronske receptore nalaz se smatrao negativnim ako je reaktivnost pokazalo manje od 10% tumorskih stanica odnosno jezgri. Pozitivnim nalazom HER-2 proteina smatrani su oni sa 3+ ili 2+, ali jasno potvrđeni kromogenom hibridizacijom (CISH) *in situ* ili kod nejasnog CISH, fluorescentnom *in situ* hibridizacijom (FISH). Prema proliferacijskom biljevu Ki-67, nizak stupanj proliferacije smatran je ako je u nalazu bilo do 15% pozitivnih tumorskih stanica. Srednji stupanj proliferacije iznosio je 15-30%, a visoki stupanj proliferacije ako je iznosio više od 30% pozitivnih tumorskih stanica. Matematički se dobila vrijednost koju bismo uvjetno mogli nazvati volumenom tumora, koja približno odgovara potpuno točnom volumenu. Veličina tumora odredila se kao prosječna za skupinu bolesnica s istim IHK fenotipom tumora. Slično kao i prosječnu veličinu tumora, histološke graduse tumora odredi-

lo se kao prosječnu vrijednost za skupinu bolesnica s istim IHK fenotipom tumora.

Statistička obrada podataka napravljena je pomoću programa SPSS for Windows 17 (SPSS Inc., Chicago, IL). Statistička obrada obuhvatila je deskriptivnu statistiku te testiranje korelacije između varijabli (Piersonov koeficijent korelacije ( $r$ ), *point* bi-serijski koeficijent korelacije) i određivanje faktora determinacije.

## REZULTATI

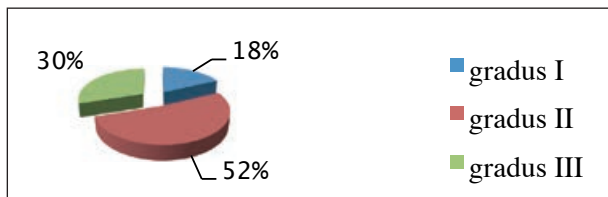
Ispitanice su bile u dobi od 36 do 86 godina, srednja dob bila je  $64 \pm 11,36$  godina. Od toga je 30 pacijentica (40%) imalo 60 godina ili manje, a 45 (60%) pacijentica bilo je starije od 60 godina.

Od ukupnog broja, 30 (40%) pacijentica imalo je tumor na desnoj dojci, dok je 45 (60%) imalo tumor na lijevoj dojci.

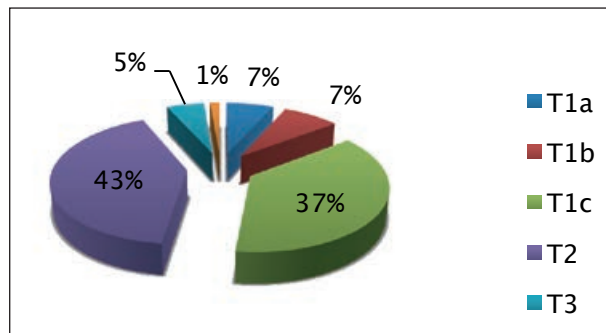
Prema histološkom tipu tumora najviše ispitanica imao je duktalni invazivni karcinom (58-77%) i lobularni invazivni karcinom (5-7%), dok je 12 ispitanica imalo neki drugi histološki tip tumora: papilarni, mucinozni, tubularni, medularni, filodes maligni tip i neuroendokrini (sl. 1).

Prema histološkom gradusu tumora, 13 pacijentica imalo je gradus I, 38 gradus II, a 22 ispitanice gradus III (sl. 2).

Od ukupnog broja 50 (68%) pacijentica nije imalo pozitivne metastaze u aksili, dok je 25 (32%) pacijentica imalo pozitivne aksilarne limfne čvorove. Udaljene metastaze imale su samo 3 ispitanice (4%), dok ih 96% nije imalo.



Sl. 2. Struktura ispitanica prema histološkom gradusu tumora dojke

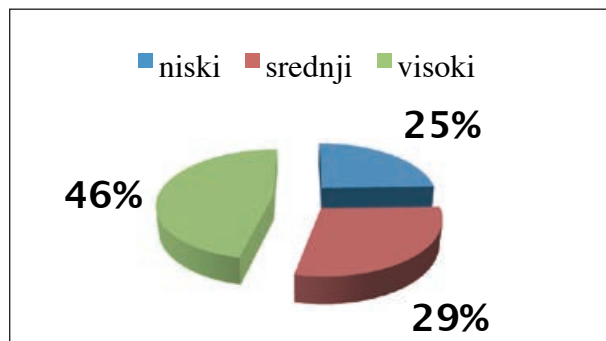


Sl. 3. Struktura ispitanica prema veličini tumora

Struktura ispitanica ovisno o veličini tumora prikazana je na sl. 3. Od ukupnog broja pacijentica s invazivnim tumorima dojke, 56 (77%) imalo je estrogen pozitivne receptore, a 17 (23%) estrogen negativne receptore, dok su 44 (60%) ispitanice imale pozitivne progesteronske receptore, a 29 (40%) ih je imalo negativne progesteronske receptore.

Positivni HER-2 status tumora imalo je 14 (19%) ispitanica, dok je 59 (81%) ispitanica imalo negativan HER-2.

Struktura pacijentica prema proliferacijskoj aktivnosti tumora (Ki-67) prikazana je na sl. 4. Niski proliferacijski indeks imalo je 18 (25%) pacijentica, srednji proli-



Sl. 4. Struktura ispitanica prema proliferacijskom indeksu

Tablica 1.

Korelacijska analiza između veličine tumora, estrogenih i progesteronskih receptora, HER-2 statusa, proliferacijskog indeksa te histoloških gradusa tumora.

Varijabla		Volumen tumora	Estrogenski receptori	Progesteronski receptori	HER-2	Proliferacijski indeks	Histološki gradus tumora
Volumen tumora	Pearson Correlation		0,03	-0,16	-0,12	0,11	0,17
	Sig. (2-tailed)		0,79 NS	0,18 NS	0,32 NS	0,35 NS	0,14 NS
	N		73	73	73	73	73
Estrogenski receptori	Pearson Correlation	0,03		0,679(**)	-0,23	-0,336(**)	-0,424(**)
	Sig. (2-tailed)	0,79 NS		<0,0001 S	0,06 NS	<0,0001 S	<0,0001 S
	N	73		73	73	73	73
Progesteronski receptori	Pearson Correlation	-0,16	0,679(**)		-0,387(**)	-0,353(**)	-0,469(**)
	Sig. (2-tailed)	0,18 NS	<0,0001 S		<0,0001 S	<0,0001 S	<0,0001 S
	N	73	73		73	73	73
HER-2	Pearson Correlation	-0,12	-0,23	-0,387(**)		0,23	0,269(*)
	Sig. (2-tailed)	0,32 NS	0,06 NS	<0,0001 S		0,06 NS	0,02 S
	N	73	73	73		73	73
Proliferacijski indeks	Pearson Correlation	0,11	-0,336(**)	-0,353(**)	0,23		0,647(**)
	Sig. (2-tailed)	0,35 NS	<0,0001 S	<0,0001 S	0,06 NS		<0,0001 S
	N	73	73	73	73		73
Histološki gradus tumora	Pearson Correlation	0,17	-0,424(**)	-0,469(**)	0,269(*)	0,647(**)	
	Sig. (2-tailed)	0,14 NS	<0,0001 S	<0,0001 S	0,02 S	<0,0001 S	
	N	73	73	73	73	73	

feracijski indeks 21 (29%), a visoki proliferacijski indeks zabilježen je u 34 (46%) pacijentice.

U tablici 1 prikazana je korelacijska analiza između veličine tumora, estrogenskih, progesteronskih receptora, HER-2 statusa, proliferacijskog indeksa te histoloških gradusa tumora. Volumen tumora nije pokazivao značajne korelacije s bilo kojim tumorskim receptorima, proliferacijskim indeksom ili histološkim gradusima tumora ( $p > 0,05$ ). Tumori s pozitivnim estrogenskim receptorima češće su bili povezani s pozitivnim progesteronskim receptorima (oko 46% povezanosti), negativnim HER-2 (oko 15% povezanosti) i nižim proliferacijskim indeksom (oko 11,36%) te nižim histološkim gradusom tumora (oko 17,9% povezanosti). Tumori s pozitivnim progesteronskim receptorima češće su bili i estrogenski pozitivni (oko 46% povezanosti), HER-2 negativni (oko 15,21% povezanosti), s nižim proliferacijskim indeksom (oko 12,5% povezanosti) i s nižim histološkim gradusom tumora (oko 22,5% povezanosti). HER-2 pozitivni tumori bili su češće progesteronski negativni (oko 15,21% povezanosti) i imali su viši histološki gradus tumora (oko 7,3% povezanosti). Visoki proliferacijski indeks bio je (oko 11,56% povezan) s negativnim estrogenskim receptorima (oko 12,2% povezan) s negativnim progesteronskim receptorima i oko 42% povezan s visokom histološkim gradusom tumora. Visoki histološki gradus tumora bio je negativno koreliran s pozitivnim estrogenskim (11,56%) i progesteronskim receptorima (12,25%) i pozitivno s pozitivnim HER-2 (7,3%) i visokim proliferacijskim indeksom (42,25%).

## RASPRAVA

Najveća skupina žena u ovom radu bila je u postmenopauzalnoj dobi, srednje dobi 64 godine, što je konzistentno trendu porasta incidencije raka dojke u žena starije životne dobi, iznad 75 godina, u Republici Hrvatskoj (za razliku od zemalja zapadne Europe) od početka registracije malignih bolesti dojke (1). Po ovom rezultatu imamo najstariju populaciju u Europi što se tiče prosječne životne dobi bolesnica u trenutku otkrivanja maligne bolesti dojke. Raspon srednje životne dobi u europskim zemljama varira između 59 i 63 godine (4-6).

U nedavno objavljenom istraživanju u RH koje je obuhvatilo 1202 bolesnice liječene zbog malignog tumora dojke u desetogodišnjem razdoblju (1997.-2007.), navodi se podatak da je srednja dob bolesnica u 1999. godini bila 54,6, a 2004. godine 58,7 godina (7).

Većina obrađenih ispitanica imala je malignu bolest u lokaliziranom stadiju što je ohrabrujući epidemiološki

podatak trenda otkrivanja malignih tumora u lokaliziranom stadiju u odnosu na stanje prije uvođenja mamografskog probira u RH, kada je postotak otkrivenih tumora u lokaliziranom stadiju iznosio samo 41% (2). U istraživanju koje je obuhvatilo 1202 bolesnice liječene zbog malignog tumora dojke u desetogodišnjem razdoblju u RH (1997.-2007.) učestalost aksilarnih metastaza varira između 50% do 37% (7). Prema rezultatu otkrivanja tumora u lokaliziranom stadiju u ovom istraživanju svrstavamo se u red razvijenih europskih zemalja čiji registar za rak objavljuje 31% bolesnica s aksilarnim metastazama (3-5).

Prema ranije objavljenim rezultatima istraživanja utjecaja programa za rano otkrivanje raka dojke na povećanje broja novootkrivenih tumora veličine T1a i T1b na Klinici za tumore u Zagrebu, razlike u veličini novootkrivenih tumora nisu bile značajne u razdoblju od 1990. do 1994. godine, ali su bile značajne u razdoblju od 1995. do 2001. godine, što se poklapa s uvođenjem programa za rano otkrivanje raka dojke u Klinici za tumore koji se počeo provoditi od 1993. godine (8).

Veličina novootkrivenih tumora u analiziranih bolesnica u ovom istraživanju pokazuje nastavak trenda otkrivanja tumora sve manje veličine kao i manji postotak udjela tumora veličine pT3 i pT4 i blizak je nedavno objavljenom rezultatu otkrivanja tumora prosječne veličine pT1 u 53%, pT3 tumora u 7,5% i pT4 tumora u 1,5% bolesnica u desetogodišnjem razdoblju na uzorku od 1202 bolesnica (7). Prema tom rezultatu približili smo se mnogim europskim zemljama u kojima veličina novootkrivenih tumora stadija pT1 varira između 52,3% do 22,8 % (4-6).

Primjetno je da je više ispitanica imalo malignu bolest u lijevoj dojci što se može smatrati slučajnim nalazom u ovom istraživanju. Druge razloge takvog nalaza, ako postoje, moglo bi se pronaći dodatnim istraživanjem. Najveći broj ispitanica u radu, prema histološkom tipu tumora, imalo je duktalni invazivni karcinom. Drugi po učestalosti histološki tip bio je lobularni invazivni karcinom. Broj ostalih histoloških tipova invazivnih tumora bio je vrlo malen. Prema histološkom gradusu tumora, više od pola ukupnog broja ispitanica imalo je histološki gradus II.

Prema IHK parametrima većina ispitanica u radu imala je pozitivan hormonski receptorski i negativan HER-2 status. Invazivne tumore s visokom proliferacijskom aktivnosti imalo je gotovo polovica ispitanica, dok su najmanje bili zastupljeni invazivni tumori s niskom proliferacijskom aktivnosti. Zbog dobivanja što preciznijih podataka proliferacijska aktivnost tumora stupnjevana je na nisku, srednju i visoku, za razliku od drugih epidemioloških istraživanja u kojima autori obično invazivnim tumorima dojke određuju samo ni-

sku ili visoku proliferacijsku aktivnost, s proizvoljno ili dogovorno određenim pragom, između 10-16% pozitivnih jezgara tumorskih stanica. Konsenzus oko određivanja razine visoke ili niske proliferacijske aktivnosti tumorskih stanica do danas nije donesen (9,10).

Iz rezultata korelacijske analize, između veličine (volumena) tumora, ER, PR, HER-2, Ki-67, i histološkog gradusa tumora, vidi se da volumen tumora nije pokazao značajniju korelaciju s bilo kojim od navedenih parametara. Pozitivni HR status pokazao je pozitivnu korelaciju međusobno i s negativnim HER-2, nižim Ki-67 i nižim gradusom tumora. HER-2+ tumori pokazali su pozitivnu korelaciju s negativnim HR, visokim Ki-67 i višim gradusom tumora. Visoki Ki-67 pokazao je pozitivnu korelaciju s negativnim HR, pozitivnim HER-2 i višim gradusom tumora. Visoki histološki gradus tumora pokazao je pozitivnu korelaciju s negativnim HR, pozitivnim HER-2 i visokim Ki-67.

Tablica 2 prikazuje skupine bolesnica prema imunohistokemijskoj reakciji tumora dojke na estrogenske, progesteronske receptore i protein HER-2, kao i prosječnu veličinu i prosječni histološki gradus tumora dobiveni prema IHK profilu pripadajuće skupine. Prikazani fenotipski entiteti na osnovi IHK čimbenika važni su danas zbog dobivanja boljih dijagnostičkih, prognostičkih i prediktivnih informacija neophodnih za što bolje klasificiranje i diferenciranje pojedinih tipova tumora dojke.

Ekspresija konkordantnog fenotipa (ER+, PR+) receptorskog para i negativan HER-2, odlika je uglavnom tumora žena starije životne dobi odnosno postmenopauzalne dobi (11). Karcinomi dojke u većini kliničkih i epidemioloških istraživanja najčešće su tog IHK fenotipa, najpovoljnijeg u terapijskom i prognostičkom smislu (12,13).

Kako se vidi, ova IHK fenotipska skupina bila je zastupljena u najvećem broju analiziranih bolesnica ovog istraživanja. Ova skupina imala je najniži prosječni histološki gradus tumora u odnosu na ostale IHK skupine i prosječno veliki tumor. Druga najzastupljenija jest tzv. "triple" negativna IHK fenotipska skupina (ER-, PR-, HER-2-) s visokim prosječnim histološkim gradusom i skoro tri puta manjom prosječnom veličinom tumora nego što ga je imala prethodno spomenuta skupina. Ovaj IHK fenotip odlika je uglavnom tumora u žena mlađe životne dobi, odnosno premenopauzalne dobi, a daje najlošije terapijske izgleda nositelju, a time i lošiju prognozu bolesti. Najveću prosječnu veličinu tumora i najviši prosječni histološki gradus imala je IHK fenotipska skupina (ER-, PR-, HER-2+). Najmanju prosječnu veličinu tumora s relativno niskim prosječnim histološkim gradusom imala je IHK fenotipska skupina (ER+, PR-, HER-2-).

Tablica 2.

Skupine ispitanica prema imunohistokemijskom fenotipu tumora i dobivenoj prosječnoj vrijednosti veličine tumora i histološkog gradusa za svaku skupinu.

n	ER	PR	HER-2	Prosječna "veličina tumora" (mm <sup>3</sup> )	"Prosječni" gradus tumora
41	+	+	-	16254,00	1,85
7	+	-	-	3396,86	2,29
5	+	-	+	8863,20	2,40
6	-	-	+	18577,00	2,83
11	-	-	-	5418,27	2,55

Deskriptivnom statistikom analiziranih skupina bolesnica dobili smo osnovne epidemiološke podatke o malignoj bolesti, tipu, kliničkim, histološkim i IHK prognostičkim i prediktivnim čimbenicima. Podaci korelacijske analize pokazali su međusobni odnos prognostičkih čimbenika i biološku narav maligne bolesti. Rezultati deskriptivne i korelacijske analize u ovom radu sukladni su, uz minimalna odstupanja, s literaturnim podacima i recentnim epidemiološkim, kliničkim i drugim istraživanjima na području invazivnih tumora dojke (14-17).

Iz prikazanih rezultata i dosadašnje rasprave može se zaključiti da program ranog otkrivanja karcinoma dojke u RH i Klinici za tumore u Zagrebu opravdava svoje postojanje, jer doprinosi otkrivanju malignih tumora dojke u ranijoj fazi bolesti u odnosu na veličinu novootkrivenih tumora i lokalnu uznapređovalost, a što se u konačnici odražava na povoljniju prognozu bolesti. Većina analiziranih bolesnica prema patohistološkim i imunohistokemijskim čimbenicima imat će dobre izgleda u smislu odabira i učinkovitosti načina liječenja s dobrim prognostičkim izgledima.

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

1. Znaor A. Epidemiologija raka dojke. 1. Hrvatski kongres ginekološke onkologije s međunarodnim sudjelovanjem. Knjiga sažetaka / ESGO, Hrvatsko ginekološko društvo (ed).- Zagreb: Hrvatsko ginekološko onkološko društvo, 2008, 56-57.
2. Znaor A. Rak dojke u Hrvatskoj-kako stojimo i što očekujemo? HČJZ 2008; 4: broj 13.
3. Strnad M. Epidemiologija raka u Hrvatskoj. Drugi kongres hrvatskog senološkog društva Dubrovnik. Zbornik radova, 2003, 3-8.

4. Sant M, Allemani C, Capocaccia R i sur. The EURO-CARE Working Group Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer* 2003; 106: 416-22.
5. Sant M, Allemani C, Berrino F i sur. Breast carcinoma survival in Europe and the United State. *Cancer* 2004; 100: 715-22.
6. Grosclaude P, Colonna M, Hedelin G i sur. Survival of women with breast cancer in France: variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2001;70:137-43.
7. Lambaša S, Tomasović Lončarić Č, Stanec Z, Trutin Ostović K, Križanac Š. Analiza dobne distribucije i stupnja lokalne proširenosti raka dojke kod bolesnica operiranih u 11-godišnjem razdoblju u kliničkoj bolnici "Dubrava". *Lijec Vjesn.* 2011; 133: 312-31.
8. Vrdoljak D, Juzbašić S, Roth A, Orešić T, Mužina D. Utjecaj programa za rano otkrivanje raka dojke na povećanje broja novootkrivenih T1 tumora. III hrvatski kirurški kongres s međunarodnim sudjelovanjem, Knjiga sažetaka. Pula 2002, str. 293.
9. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32825 patients. *Breast* 2008; 17: 323-34.
10. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010; 11: 174-83.
11. Chlebowski RT, Anderson GL, Lane DS i sur. Predicting risk of breast cancer in postmenopausal women by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1695-705.
12. Schneider J, Tejerina GA, Sanchez J, Perea C, Tejerina BA, Lucas AR. Molecular subgroups of small (pT1) breast carcinomas belonging exclusively to the ductal infiltrating variety. *Cancer Genomics Proteomics* 2007; 4: 399-402.
13. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AHS, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple negative breast cancer. *Cancer* 2007; 109: 25-32.
14. Elston CW, Ellis IO, Goulding H, Pinder S E. Role of pathology in the prognosis and management of breast cancer. U: Elston CW, Ellis IO, eds. *The Breast*, 3rd ed. London: Churchill Livingstone, 1998, 385-433.
15. Page DL, Roy AJ, Simpson JF. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51: 195-208.
16. Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognostic and prediction. *Endocrine-Related Cancer* 2010; 17: 245-62.
17. Goyanes RIA, Perez XE, Rodriguez RC i sur. Hormone Receptors and Other Prognostic Factors in Breast Cancer in Cuba. *MEDICC Rev* 2010;12: 36-40.

## SUMMARY

### EPIDEMIOLOGY OF INVASIVE BREAST CANCER ACCORDING TO HISTOPATHOLOGIC AND IMMUNOHISTOCHEMISTRY PROGNOSTIC FACTORS

Z. ZORE, M. STANEC, I. MILAS, I. PENAVIĆ, T. OREŠIĆ, A. ROTH and D. MUŽINA

*Sestre milosrdnice University Hospital Center, Department of Oncologic Surgery, Zagreb, Croatia*

The aim of this study was to analyze the TNM classification factors of invasive breast cancer that can be affected by the national program for early detection of breast cancer in the Republic of Croatia. The other analyzed factors related to histology and immunohistochemistry have no such impact as they are related to biological behavior and aggressiveness of malignant breast tumors, thus providing useful predictive and prognostic information. The study was performed at Department of Oncologic Surgery, Sestre milosrdnice University Hospital Center, and included 75 patients surgically treated for invasive breast cancer during the period of one month in 2011, mean age  $64 \pm 11.36$  (range 36-86) years. Most of the patients (68%) with malignant breast disease were diagnosed in a localized stage, which is consistent with the reports from developed European countries. The size of the newly discovered tumors showed continuation of a trend of detecting tumors of ever less size and a lower percentage of pT3 pT4 tumors. This result proved superior to those reported from many European countries. The results of correlation analysis, tumor size, estrogen and progesterone receptor, HER-2 protein, Ki-67, and histologic tumor grade, tumor size did not show significant correlation with any of these parameters. Concordant expression of phenotype (ER+, PR+) receptor pairs and negative HER-2 was recorded in most study patients. The second most frequent group had tumors with so-called 'triple-negative' immunohistochemistry negative phenotype (ER-, PR-, HER-2). In conclusion, the program of early detection of breast cancer in the Republic of Croatia and at the University Hospital for Tumors justifies its existence for revealing malignant breast tumors at an earlier stage of the disease considering the size local stage of newly diagnosed tumors.

**Key words:** epidemiology, histopathology, immunohistochemistry, invasive breast tumors



## PIOGENI JETRENI APSCES UZROKOVAN BAKTERIJOM *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

IVAN ZORIČIĆ, DARKO VUKUŠIĆ, MARKO SEVER, NERMIN LOJO i MARKO BARIĆ

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

Piogeni apsces jetre uzrokovan bakterijom *Klebsiella pneumoniae* najčešće se nalazi u jugoistočnoj Aziji, dok u Europi kao uzročnici piogenog jetrenog apscesa prednjače *Escherichia coli*, *Streptococcus* spp. ili *Staphylococcus* spp. U slučaju neuspjele ultrazvučno kontrolirane aspiracije apscesa, indicirano je operacijsko liječenje. U radu je prikazan klinički slučaj piogenog apscesa jetre uzrokovanog bakterijom *Klebsiella pneumoniae* liječenog kirurškom drenažom. Šezdesetogodišnji bolesnik premješten je u našu ustanovu iz Klinike za infektivne bolesti u Zagrebu; septičan, bolnog trbuha s verificiranim jetrenim apscesom, koji nije reagirao na provedenu antibiotsku terapiju. Nakon prijma učinjena je dodatna laboratorijska i višeslojna kompjutorska tomografija (*MultiSlice Computed Tomography* – MSCT) kojom je potvrđena početna dijagnoza. S obzirom na lokalizaciju apscesa koja je tehnički onemogućavala ultrazvučno kontroliranu punkciju i drenažu apscesa, nakon adekvatne prijeoperacijske pripreme pristupilo se kirurškom zahvatu. Učinjena je laparotomija, incizija i drenaža jetrenog apscesa. Mikrobiološki pregled aspirata apscesa potvrdio je *Klebsiella pneumoniae* kao uzročnika jetrenog apscesa.

*Ključne riječi:* piogeni jetreni apsces, *Klebsiella pneumoniae*

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

### UVOD

Najčešći uzročnici piogenog jetrenog apscesa u Europi su *Escherichia coli*, *Streptococcus* spp. ili *Staphylococcus* spp., dok *Klebsiella pneumoniae* prevladava u jugoistočnoj Aziji uz porast incidencije u Sjevernoj Americi. Bolesnici koji obolijevaju od piogenog jetrenog apscesa obično su starije životne dobi te boluju od maligne bolesti, bilijarnih abnormalnosti ili dijabetesa (1-11).

Početkom dvadesetog stoljeća liječenje piogenog jetrenog apscesa sastojalo se isključivo od otvorene kirurške incizije i drenaže jetrenog apscesa (8,12).

S otkrićem antibiotika te razvojem kompjutorizirane tomografije (CT) i ultrazvučne dijagnostike, ultrazvučno kontrolirana aspiracija i drenaža apscesa uz antibiotsku terapiju postale su metode izbora liječenja piogenog jetrenog apscesa (12-17).

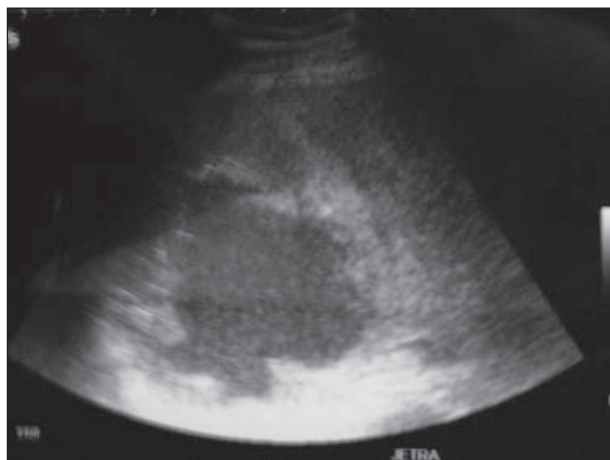
Kirurška incizija i drenaža ostaju rezervirane za liječenje komplikacija te u slučaju neuspjele ili neizvedive

aspiracije i drenaže pod kontrolom ultrazvuka (multilokularnost jetrenog apscesa, nepovoljni anatomske položaj, ruptura jetrenog apscesa, komunikacija apscesne šupljine s bilijarnim stablom, povišene razine ureje, kreatinina i serumskog bilirubina) (15-22).

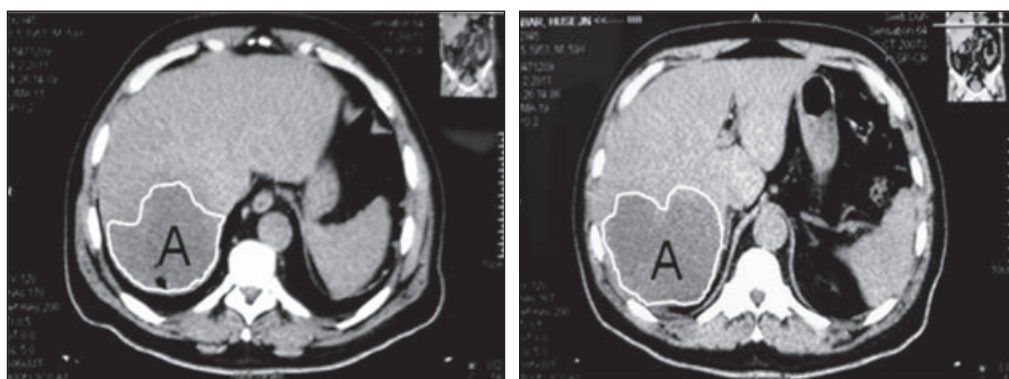
U slučaju piogenog jetrenog apscesa i sumnje na neoplazmu ili prisutnost hepatolitijaze indicirana je resekcija jetre (17).

### PRIKAZ BOLESNIKA

Šezdesetogodišnji bolesnik je premješten u našu ustanovu iz Klinike za zarazne bolesti u Zagrebu; septičan, s bolovima pod desnim rebrenim lukom, mikrobiološki dokazanom *Klebsiella pneumoniae* iz hemokulture te ultrazvučno postavljenom dijagnozom piogenog jetrenog apscesa, koji nije reagirao na provedenu antibiotsku terapiju. Nakon prijma se učinilo laboratorijsku, UZV i MSCT obradu abdomena. Nađeni su



Sl. 1. UZV abdomena pokazuje u desnom jetrenom režnju kolekciju 10x10 cm.



Sl. 2. i 3. MSCT abdomena; označena je kuglasta hipodenzna tvorba s tragovima plina (apsces), dimenzija 100x120x100 mm u desnom jetrenom režnju odnosno šestom i sedmom portalnom segmentu jetre.

povišeni upalni parametri (L-  $18 \times 10^9/L$ , C-reaktivni protein - CRP- 183 mg/L, sedimentacija eritrocita 49 mm/3,6ks), povišene razine jetrenih enzima (AST- 75 U/L, ALT- 103 U/L), bilirubina (ukupni - 24,7  $\mu\text{mol/L}$ , direktni - 8,9  $\mu\text{mol/L}$ ), hipoproteinemija (ukupni protein 45 g/L, albumini 22g/L). Ultrazvučno je dijagnosticiran apsces desnog jetrenog režnja (sl. 1).

MSCT-om abdomena verificirana je kuglasta hipodenzna tvorba s tragovima plina, dimenzije 100x120x100 mm u desnom jetrenom režnju odnosno šestom i sedmom portalnom segmentu jetre (sl. 2 i 3).

S obzirom na rezultate dijagnostičkih postupaka, zbog nepovoljne anatomske lokalizacije apscesa (pretežito sedmi jetreni segment), niskog stava ošita (velike opasnosti lezije ošita) odustalo se od pokušane perkutane incizije i drenaže jetrenog apscesa pod kontrolom ultrazvuka, te se pristupilo kirurškom liječenju.

Prijeoperacijski je korigirana hipoproteinemija humanim albuminima, započelo se antitrombotskom profilaksom niskomolekularnim heparinom (Fragmin 5000 ij. sc.), ulkusnom profilaksom inhibitorom protonske pumpe (pantoprazol 40 mg) te antibiotskom terapijom: amoksicilin s klavulanatom (3x1,2g i.v.), gentamicin (240 mg i.v.), i metronidazol (3x500 mg i.v.).

Desnim subkostalnim rezom se pristupilo u trbušnu šupljinu. Eksploracijom trbušne šupljine nađen je jetreni apsces koji zahvaća veći dio šestog i sedmog jetrenog segmenta. Učinjena je fenestracija jetrenog apscesa (jedna u području šestog, druga u području sedmog jetrenog segmenta), evakuacija gnojnog sadržaja i lavaža apscesne šupljine. Aspirat apscesa poslan je na mikrobiološku obradu. Postavljena su 4 abdominalna drena (2 u apscesnu šupljinu kroz mjesta fenestracije, jedan subfrenično desno, drugi subhepatalno) (sl. 4-9).

Kirurški zahvat je protekao uredno.

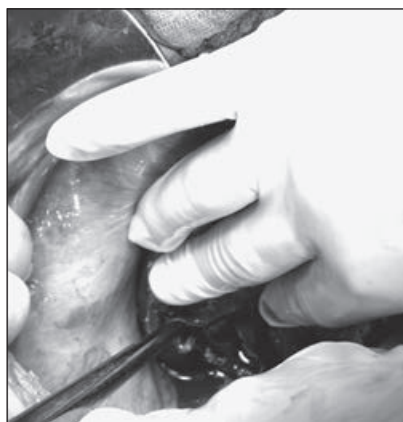
Mikrobiološka obrada aspirata apscesa potvrdila je *Klebsiella pneumoniae* osjetljivu na amoksicilin s klavulanatom i gentamicin.

Nakon stabilizacije u jedinici intenzivne njege bolesnik je premješten na odjel.

Poslijeoperacijski je nastavljena ciljana antibiotska terapija (gentamicin i amoksicilin s klavulanatom), antitrombotska terapija niskomolekularnim heparinom, antiulkusna terapija te davanje analgetika. Apscesna šupljina je tijekom 7 dana (jednom dnevno) ispirana fiziološkom otopinom zbog prisutne guste sekrecije i mogućnosti začepljivanja drenova. Peti poslijeope-



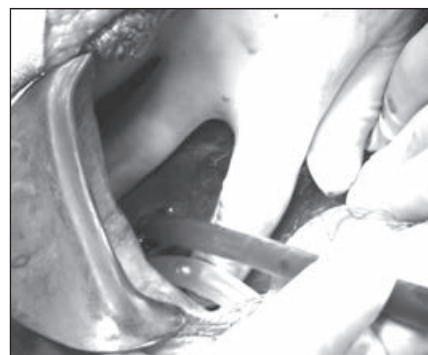
Sl. 4. Intraoperacijski prikaz nakon mobilizacije desne strane jetre, označena je lokalizacija jetrenog apscesa u šestom i sedmom jetrenom segmentu.



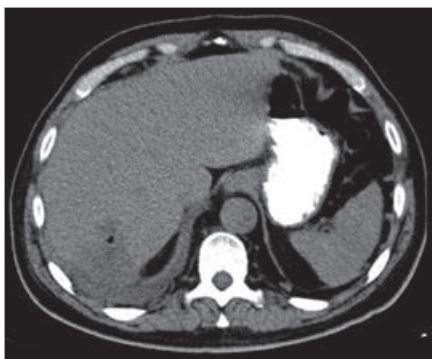
Sl. 5. i 6. Fenestracija i aspiracija apscesa u području šestog jetrenog segmenta.



Sl. 7. i 8. Fenestracija i aspiracija apscesa u području sedmog jetrenog segmenta.



Sl. 9. Postavljena 2 drena u apscesnu šupljinu (gornji u sedmom, donji u šestom jetrenom segmentu).



Sl. 10. i 11. Poslijeoperacijski kontrolni MSCT abdomena, vidljiv položen dren intrahepatalno, bez upalne kolekcije.

racijski dan bolesnik postaje afebrilan. Šestog i dvanaestog poslijeoperacijskog dana uzeti su kontrolni aspirati iz drenova postavljenih intrahepatalno sa sterilnim nalazom. Abdominalni drenovi su uklonjeni nakon prestanka sekrecije, intrahepatalno uvedeni u apscesnu šupljinu trinaestog poslijeoperacijskog dana, subhepatalni i subfrenični osamnaestog poslijeoperacijskog dana.

Kontrolnim poslijeoperacijskim laboratorijskom nalazima utvrđeno je postupno snižavanje upalnih parametara (sedmi dan  $L-8 \times 10^9$ , CRP- 30 mg/L), jetrenih enzima (AST- 27 U/L, ALT 43 U/L), bilirubina (ukupni- 14,1  $\mu\text{mol/L}$ , direktni- 3,6  $\mu\text{mol/L}$ ).

Dvanaestog poslijeoperacijskog dana učinjen je kontrolni MSCT abdomena, te je verificirana redukcija apscesne šupljine (sl. 10 i 11).

Bolesnik je urednog poslijeoperacijskog abdominalnog statusa i afebrilan otpušten na kućnu njegu.

Na kontrolnim poslijeoperacijskim pregledima (30 i 60 dana nakon kirurškog zahvata) bolesnik je bio afebrilan, bez tegoba, urednih kontrolnih laboratorijskih nalaza, urednog kontrolnog UZV abdomena. Učinjnim kontrolnim MSCT abdomena 6 mjeseci nakon kirurškog zahvata potvrđena je potpuna regresija apscesne šupljine, uz uredne kontrolne laboratorijske nalaze.

## RASPRAVA

Uobičajena incidencija piogenog jetrenog apscesa u svijetu iznosi oko 0,03% (1,7-9, 15).

*Klebsiella pneumoniae* kao uzročnik piogenog jetrenog apscesa prednjači u jugoistočnoj Aziji, rjeđe se javlja u Europi, što daje značenje našem prikazu slučaja. Također je uočen porast incidencije piogenog jetrenog apscesa uzrokovanog bakterijom *Klebsiella pneumoniae* u sjevernoj Americi (2-6,13).

Bolesnici s piogenim jetrenim apscesom su obično starije životne dobi, većinom dijabetičari, bolesnici s malignim bolestima ili abnormalnostima bilijarnog stabla. U Europi kao uzročnici piogenog jetrenog apscesa prednjače *Escherichia coli*, *Streptococci* spp. ili *Staphylococci* spp. (2-6, 13).

U slučaju neadekvatnog liječenja piogenog jetrenog apscesa uzrokovanog *Klebsiella pneumoniae* često dolazi do diseminacije infekcije (u CNS, oči) uz visoki mortalitet od 80% do 100% (2-6,23-25).

Početak dvadesetog stoljeća liječenje piogenog jetrenog apscesa sastojalo se isključivo od otvorene kirurške incizije i drenaže jetrenog apscesa (7,8,15).

Razvojem antibiotika, slikovnih metoda prikaza (UZV, CT) ultrazvučno kontrolirana aspiracija i drenaža apscesa uz primjenu antibiotika, postaju metoda izbora u liječenju. Uspješnost liječenja u bolesnika s unilokularnim jetrenim apscesima je 70-90%. U bolesnika s multilokularnošću manjih apscesa jetre moguća je primjena samo antibiotske terapije, ali takav oblik terapije bez aspiracije gnojnog sadržaja i drenaže često je neuspješan (2,3,7,12-19,21,22).

Prednosti aspiracije i drenaže pod kontrolom ultrazvuka su kraće vrijeme hospitalizacije, izbjegavanje opće anestezije, manja invazivnost u liječenju, niži mortalitet; (6-14% kod aspiracije i drenaže pod kontrolom ultrazvuka, 20% kod otvorene operacijske aspiracije i

drenaže) te manji ukupni troškovi liječenja (2,3,7,12-19,21,22).

Do neuspjeha aspiracije i drenaže piogenog jetrenog apscesa pod kontrolom ultrazvuka najčešće dolazi zbog začepjenosti drena gnojnim sadržajem, neadekvatno postavljenog drena, prerano uklonjenog drena, imunokompromitiranosti bolesnika ili multilokularnosti apscesa (7,8,16-23).

Kirurška incizija i drenaža ostaju rezervirane za liječenje komplikacija te u slučaju neuspjele ili neizvedive aspiracije i drenaže pod kontrolom ultrazvuka; multilokularnosti, nepovoljnog anatomskeg položaja, rupture jetrenog apscesa, komunikacije apscesne šupljine s bilijarnim stablom, povišene razine ureje, kreatinina i serumskog bilirubina (7,8,11-23).

U slučaju piogenog jetrenog apscesa i sumnje na neoplazmu jetre ili prisutnost hepatolitijaze indicirana je resekcija jetre (17).

## LITERATURA

1. Cerwenka H. Pyogenic liver abscess: Differences in etiology and treatment in Southeast Asia and Central Europe. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2458-62.
2. Fung CP, Lin YT, Lin JC i sur. *Klebsiella pneumoniae* in gastrointestinal tract and pyogenic liver abscess. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1322-5.
3. Casella F, Finazzi L, Repetti Vi sur. Liver abscess caused by *Klebsiella pneumoniae*: two case reports. *Cases J* 2009; 2: 68-79.
4. Enani MA, El-Khizzi NA. Community acquired *Klebsiella pneumoniae*, K1 serotype. Invasive liver abscess with bacteremia and endophthalmitis. *Saudi Med J* 2012; 33: 782-6.
5. Abate G, Koh TH, Gardner M, Siu L. Clinical and bacteriological characteristics of *Klebsiella pneumoniae* causing liver abscess with less frequently observed multi-locus sequence type, ST163, from Singapore and Missouri, US. *J Microbiol Immunol Infect* 2012; 45: 31-6.
6. Kohayagawa Y, Nakao K, Ushita M i sur. Pyogenic liver abscess caused by *Klebsiella pneumoniae* genetic serotype K1 in Japan. *J Infect Chemother* 2009; 15: 248-51.
7. Ho MP, Cheung WK. Pyogenic liver abscess in older adults: comparison with younger individuals. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 1160.
8. Pang TC, Fung T, Samra J, Hugh TJ, Smith RC. Pyogenic liver abscess: an audit of 10 years' experience. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1622-30.
9. Yu CW, Lee CH. Images in clinical medicine. Pyogenic liver abscess. *N Engl J Med* 201; 364: 1154.

10. Brisse S, Fevre C, Passet V i sur. Virulent clones of *Klebsiella pneumoniae*: identification and evolutionary scenario based on genomic and phenotypic characterization. *PLoS One* 2009; 4: e4982.
11. Pope JV, Teich DL, Clardy P, McGillicuddy DC. *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess: An Emerging Problem in North America. *J Emerg Med* 2008; Epub ahead of print.
12. Zerem E, Hadzic A. Sonographically guided percutaneous catheter drainage versus needle aspiration in the management of pyogenic liver abscess. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 138-42.
13. Li J, Fu Y, Wang JY i sur. Early diagnosis and therapeutic choice of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess. *Front Med China* 2010; 4: 308-16.
14. Ng SS, Lee JF, Lai PB. Role and outcome of conventional surgery in the treatment of pyogenic liver abscess in the modern era of minimally invasive therapy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 747-51.
15. Nazir NT, Penfield JD, Hajjar V. Pyogenic liver abscess. *Cleve Clin J Med* 2010; 77: 426-7.
16. Chung YFA, Tan YM, Lui HF i sur. Management of pyogenic liver abscesses – percutaneous or open drainage? *Singapore Med J* 2007; 48: 1158-65.
17. Chung YFA. Pyogenic liver abscess – predicting failure to improve outcome. *Neth J Med* 2008; 66: 183-4.
18. Yu SC, Ho SS, Lau WY i sur. Treatment of pyogenic liver abscess: prospective randomized comparison of catheter drainage and needle aspiration. *Hepatology* 2004; 39: 932-8.
19. Ajaz AM, Shams ULB, Khawaja AR, Khurshid AW. Pyogenic liver abscess: Changing patterns in approach. *World J Gastrointest Surg* 2010; 2: 395-401.
20. Aydin C, Piskin T, Sumer F, Barut B, Kayaalp C. Laparoscopic drainage of pyogenic liver abscess. *JLS* 2010; 14: 418-20.
21. Bari S, Sheikh KA, Malik AA, Wani RA, Naqash SH. Percutaneous aspiration versus open drainage of liver abscess in children. *Pediatr Surg Int* 2007; 23: 69-74.
22. Alvarez Perez JA, Gonzalez JJ, Baldonado RF i sur. Clinical course, treatment, and multivariate analysis of risk factors for pyogenic liver abscess. *Am J Surg* 2001; 181: 177-86.
23. Lee SS, Chen YS, Tsai HC i sur. Predictors of septic metastatic infection and mortality among patients with *Klebsiella pneumoniae* liver abscess. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 642-50.
24. Chong VH, Zainal-Abidin Z, Hassan H, Chong CF. Rare complications of pyogenic liver abscess. *Singapore Med J* 2010; 51: e169-72.
25. Al-Mahmood AM, Al-Binali GY, Alkatan H, Abboud EB, Abu El-Asrar AM. Endogenous endophthalmitis associated with liver abscess caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Int Ophthalmol* 2011; 31: 145-8.

## SUMMARY

### PYOGENIC LIVER ABSCESS CAUSED BY *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

I. ZORIČIĆ, D. VUKUŠIĆ, M. SEVER, N. LOJO and M. BARIĆ

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

Pyogenic liver abscess caused by *Klebsiella pneumoniae* is usually found in Southeast Asia, while in Europe *Escherichia coli*, *Streptococcus* or *Staphylococcus* are most common. In case of a failed ultrasound controlled abscess, aspiration surgical treatment is indicated. This paper reports the clinical case of pyogenic liver abscess caused by *Klebsiella pneumoniae*, which was treated by operative drainage. A 60-year-old patient was transferred to our institution from the University Hospital for Infectious Diseases with septic temperature, abdominal pain and finding of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess (resistant to antibiotic therapy). Additional laboratory tests and abdominal MSCT scan confirmed the initial diagnosis. The localization of abscesses technically prevented ultrasound-controlled abscess aspiration and drainage; after appropriate preparation, operative liver abscess incision and drainage were performed. Microbiological examination of the abscess sample revealed *Klebsiella pneumoniae* as the cause of liver abscess.

**Key words:** pyogenic liver abscess, *Klebsiella pneumoniae*

# PRAVILNIK ZA OBAVLJANJE PRIMALJSKE DJELATNOSTI IVANA KRSTITELJA LALANGUEA U KONTEKSTU POVIJESNOG RAZVOJA PRIMALJSTVA U HRVATSKOJ

RAJKO FUREŠ i ALOJZ JEMBRIH<sup>1</sup>

*Odjel ginekologije i porodništva, Opća bolnica Zabok,  
Zabok, Hrvatska i <sup>1</sup>Hrvatski studiji, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

Za izučavanje povijesti hrvatskog primaljstva izuzetno je značajno i otkriće da je Ivan Krstitelj Lalangue autor prvog tiskanog Pravilnika za obavljanje primaljske djelatnosti na hrvatskom jeziku ("Nagovorni lizt", Zagreb, Trattner, 1785.). Djelo sadrži i prvu tiskanu primaljsku prisegu na hrvatskom jeziku, što u profesionalnoj medicinskoj literaturi do danas nije bilo poznato. Ivan Krstitelj Lalangue istinski je utemeljitelj hrvatskog primaljstva, kojem je podario prvi udžbenik i prvi tiskani pravilnik za obavljanje primaljske djelatnosti na hrvatskom jeziku, a 1776. utemeljio je i prvu hrvatsku primaljsku školu u Varaždinu. Primalje su nakon uspješno završenog školovanja bile ovlaštene za obavljanje primaljske djelatnosti. Nakon inicijalnog "licenciranja" svake su se godine morale podvrgavati obaveznoj i propisanoj provjeri znanja i vještina, koja je bila preduvjet za "relicenciranje" i čime su stjecale pravo i ovlaštenje obavljati primaljsku službu. Upravo su to osnove na kojima se temelji današnja izobrazba i kontinuirana edukacija hrvatskih primalja, koje su u skladu s dostignućima suvremenog primaljstva i s Lalangueovim zasadama. Lalangueova djela su do sredine XIX. stoljeća korištena u školovanju hrvatskih primalja, te kao i Lalangue imaju nezaobilazno mjesto u povijesti hrvatskog primaljstva.

**Ključne riječi:** Lalanguea Ivan Krstitelj, primaljstvo, porodništvo, povijest medicine

**Adresa za dopisivanje:** Dr. sc. Rajko Fureš, prim., dr. med.  
Opća bolnica Zabok  
Bračak 8  
49210 Zabok, Hrvatska  
E-pošta: rajko.fures@kr.t-com.hr

## UVOD

Ivan Krstitelj Lalangue (Matton, Luxemburg, 27. travnja 1743. – Varaždin, Hrvatska, 20.V.1799.), utemeljitelj je hrvatskoga primaljstva. Autor je prvih tiskanih stručnih knjiga s područja medicinske književnosti na hrvatskome jeziku. Lalangue je autor prvijenca hrvatske medicinske stručne tiskane književnosti ("*Medicina ruralis iliti vrachtva ladanyszka za potrebochu musev y szziromakov horvatczkoga orszaga y okolu nyega blisnesseh meszt*", 1776.) te prvoga hrvatskoga udžbenika primaljstva ("*Brevis institutio de re obstetritia iliti kratek navuk od mestrie pupkorezne za potrebochu muskeh y szziromaskeh ladanskeh sen horvatskoga orszaga y okolo nyega blisnesseh sztrankih*", 1777.). Isto tako je autor i prvoga izvornoga hrvatskoga balneološkoga djela "*Tractatus de aquis medicati regnorum Croatiae et Slavoniae etc. iliti izpiszavanye vrachtvenih vod Horvatczkoga y Slavonskoga orszaga y od nachina nye vsivati za potrebochu lyudih*", 1778., kao i jedne stručne tiskane knjige s područja gospodarstva "*Nachin ja-*

*buke zemelyszke szaditi y nye haszen obernuti za volyu polyakov horvatczkoga orszaga ochituvan*", 1788. Za izučavanje povijesti hrvatskoga primaljstva izuzetno je značajno i otkriće da je Ivan Krstitelj Lalangue autor prvoga tiskanoga pravilnika za obavljanje primaljske djelatnosti na hrvatskome jeziku objavljen u djelu "Nagovorni lizt", Zagreb, Trattner, 1785. Djelo daje definitivnu potvrdu o tome da je Lalangue utemeljitelj prve hrvatske primaljske škole u Varaždinu, a iznimna mu je vrijednost i u tome što sadrži i prvu tiskanu primaljsku prisegu na hrvatskome jeziku. Spomenuto do danas nije bilo poznato u dostupnoj stručnoj medicinskoj literaturi (1-19).

Lalangue dolazi u Hrvatsku temeljem preporuke Gerharda van Swieten, osobnoga liječnika carice Marije Terezije i tvorca Carskog zakona o javnome zdravstvu iz 1770., sa zadaćom neposredne provedbe spomenutoga zakona. Počinje svoje službovanje u Hrvatskoj kao osobni liječnik Hrvatskoga bana Ferenc Nadasdyja, a ubrzo biva imenovan i varaždinskim županijskim fizi-

kom, te istu dužnost obnaša do smrti. Lalangue je istinskim prosvjetiteljskim i reformatorskim stremljenjima nastojao poboljšati uvjete života hrvatskoga puka pri čemu je dao nemjerljiv doprinos u stručnom, javnozdravstvenom te izdavačkom djelovanju (1-19).

U časopisu "Kaj" (br. 1., 1998., 31-33) dr. Tatjana Puškadija Ribkin po prvi puta spominje, do tada u literaturi nepoznato, tiskano djelo na hrvatskome jeziku Ivana Krstitelja Lalanguea "Nagovorni lizt", Zagreb, Trattner, 1785. Dr. Puškadija Ribkin donosi i presliku 1., 2., 10. i 11. stranice izvornika, ali djelo ne analizira (5,18).

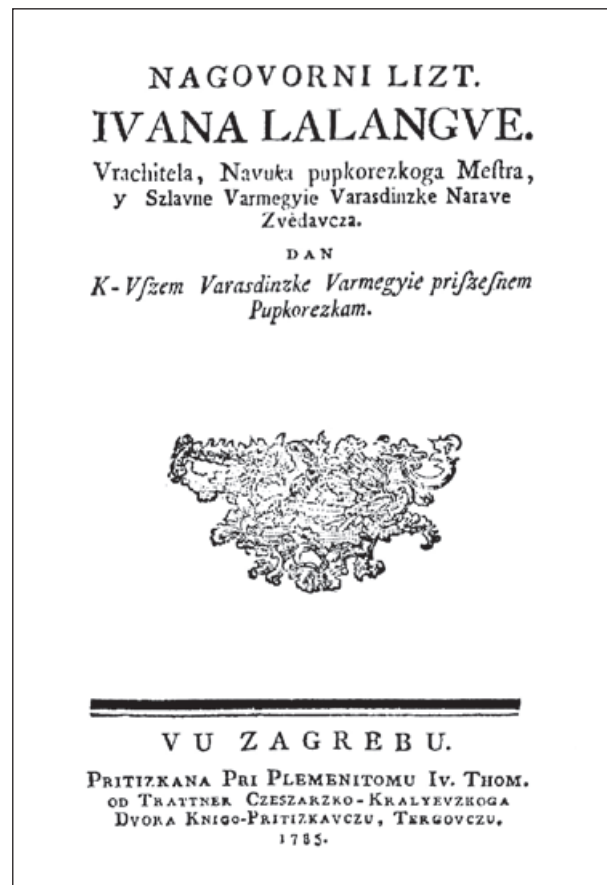
U časopisu "Gazophylacium" (br. 1.-2., 1999., 74-85) prof. Alojz Jembrih donosi presliku izvornika djela "Nagovorni lizt" u cijelosti, te izlaže i transkripciju primaljske prisega na standardni hrvatski književni jezik s hrvatskokajkavskoga izvornika (str. 5. i 6. izvornika). Ni prof. Jembrih se ne upušta u detaljniju analizu djela od 11 stranica, dimenzija 12 x 18 cm, koji pronalazi u Hrvatskome državnome arhivu u Zagrebu (5,18,19).

Ovom smo prigodom pristupili istraživanju spomenutoga Lalangueovoga djela s razlogom što Lalangueov "Nagovorni lizt" iz 1785. godine, s gledišta povijesti medicinske stručne književnosti, a poglavito s područja primaljstva, zavrjeđuje iscrpniju analizu kako bi moglo biti predstavljeno široj znanstvenoj i stručnoj javnosti, i to u svjetlu istraživanja temelja hrvatskoga primaljstva i povijesti medicinske stručne tiskane književnosti na hrvatskome jeziku. "Nagovorni lizt" nam predstavlja izvor brojnih znanstvenih saznanja vezanih uz povijest hrvatskoga primaljstva na kraju XVIII. i početkom XIX. stoljeća te je izazov za analizu koju u nastavku donosimo.

S obzirom da je vrijednost djela u kontekstu povijesnoga razvoja hrvatskoga primaljstva vrlo značajna, u nastavku ga donosimo cijelosti kroz presliku izvornika (Ilustracija 1. - 10.), te u transkripciji na suvremeni hrvatski standardni književni jezik (5,18,19).

#### USPOREDNI PRIKAZ TEKSTA NA STAROM - HRVATSKOKAJKAVSKOM JEZIKU I SUVREMENOM HRVATSKOME JEZIKU U CIJELOSTI

U nastavku donosimo usporedni prikaz teksta na starom - hrvatskokajkavskome jeziku i suvremenome hrvatskome jeziku u cijelosti. Spomenutome je cilj približiti stručnoj i znanstvenoj javnosti "Nagovorni lizt", Ivana Krstitelja Lalanguea iz 1785. (sl. 1.-10.), prvi hrvatski tiskani pravilnik za obavljanje primaljske djelatnosti na hrvatskome jeziku (hrvatskom jeziku kajkavske osnove koji je u Lalangueovo vrijeme bio službeni jezik)



(5). Tekst koji slijedi donosi prijevod s hrvatskokajkavskoga izvornika na današnji hrvatski književni jezik.

Transkribirali smo tekst same naslovnice Lalangueova izvornika na današnji hrvatski književni standard, koji tako glasi:

**"Pravilnik za obavljanje primaljske djelatnosti"  
Ivana Lalanguea. Liječnika, majstora opstetricije,  
i fizika slavne Varaždinske županije.  
Dan svim ispitanim primaljama Varaždinske županije.  
U Zagrebu.**

*Tiskana kod plemenitoga Ivana Thomasa od  
Trattnera, carskoga i kraljevskoga tiskara i trgovca,  
1785.*

U nastavku, na današnjem hrvatskom književnom jeziku donosimo prijevod kompletnog Lalangueovog djela na današnji hrvatski književni standard, kako bi s njime mogli u potpunosti upoznati stručnu i znanstvenu javnost. Pri tome djelo "Nagovorni lizt"<sup>5</sup> Ivan Krstitelj Lalangue nastavlja na stranici 2. Pravilnika riječima:

*Mnoge i svakojake pogreške strahovito često su se pri porodima događale u ovoj državi (misli na Hrvatsku druge*



Vnoge, y vřzakojachke falingè ztrahotne guzto po ovom Orřzagu vu porodih pripèchale fze jeřzu; ar guztokrat Mati, ali dète, ali obodvoje iz ovoga řzvèta je preminulo: y ako preminuli nèřzu, na tuliko vendar nevolyni, y řzlabi oztali jeřzu, da řzebi řzamem, y hiřnomu druřtvu na veliki terh řiveli jeřzu, nemoguchi zverřfiti domache, na zderřavanye hiře potrebne pořzle: ali ako ove zverřřavati terřzili fze jeřzu, veliku falozt, y bøl chutili jeřzu.

Nijedna z-med vařz nèje, koja tåkova plača, y řzuz vredna-pripechenya na řzelah, y ladanyu nebibila zpoznala: pache y od vezdã zbog hvale vredne pupkoreřtva chařti, vu koje vezda vi poztavlene jeřte, vu guzti priliki budete, takova pripèchenya videti, ar ovakova zla, navlaztito ako oztarela jeřzu, y vre duře terpe, izvřrachiti fze mogu.

) ( 2

4

(=)

Kajti pako ovakova ztrařna zla lehkem nachinom preprèchiti fze mogu, akofze na berřom dozove pupkoreřka, koja vu znanyu pupkoreřtva dobro izvuchena je, zato Ja, genyen ljubavjum proti bliřnemu mojemu, zachel, y podignul jeřzem vu Varařdinu pupkoreřtva Skolu, vu koju vi iz vnoгих meřtah Sřlavne Varmegyie dozvane jeřte na ztrofřske obchinzke, ter poleg vre rechene Sřlavne Varmegyie hotenya na moju radořt marlivo prijemlyuche navuke, prikkladne najdene jeřte.

Da pako temeljne navuke, y naredbe, koje vu ovi Skoli popriele, y navchile fze jeřte, nezabite, y pred ochmi vařřemi vřzidar imate, kajti řzegurnoga voditela, moju kniřicu od *Pupkoreřtva*: zato řzudil jeřzem, da vam potrebno je znati chteti: y zarad toga odluchil jeřzem z-mojemi ztrofřski vam dati navuchitela chtenya, ovo y vchinil jeřzem: Kajti anda vnogo berře, neg uřfal jeřzem, vu chtanyu jako dober poleg dobre řzvoje napredak vuchinile jeřte, gore rechene, vam pako jako potrebne, y hafřnovite, kniřice marlivo chtenye vam preporuřam y řtalno opominam, da rechene kniřice pervo poglavje, koje zaderřava kakovochu, y řtalniř jedne pořtene, y dořtojne Pupko-

polovice XVIII. stoljeća). Često je umrla majka ili dijete, ili su pak oboje otiřli s ovoga svijeta. I ako i nisu umrli, ostali su živjeti s tolikim velikim nevoljama i slabostima, sebi samima, kao i ukućanima na veliki teret, nesposobni izvrřavati domaće, za odrřavanje kućanstva potrebne poslove. Ili pak ako su se jako i trudili izvrřavati ih, osjećali bi veliku řalost i bol.

Nema niti jedne među vama koja nije upoznala takovoga plaća i suza vrijednih događaja na selu ili ladanju. Upravo radi i zbog hvalevrijedne primaljske časti, na koju ste vi postavljene, često ćete biti u prilici vidjeti takve slućajeve, ili ovakva zla, čim su starija ili duže traju, i moći ih izliječiti.

Ovako strařna zla se mogu spriječiti lakřim naćinom, u koliko se brzo pozove dobro izućenu primalju. Zato sam ja, ganut ljubavlju prema meni bliřnjima, utemeljio i podignuo u Varařdinu primaljsku řkolu, u koju ste pozvane vi iz mnogih mjesta slavne řupanije o javnome trořku, te ste htijenjem slavne řupanije, na moju radost marlivo usvajale primaljski nauk.

Da pak ne zaboravite temeljne nauke i naredbe, koje ste u ovoj řkoli usvojile i naućile, pred svojim oćima uvijek, kao sigurnu vodilju, trebate imati moju knjigu o primaljstvu [Lalangue misli na svoj udřbenik primaljstva (2)]. Zato

sam predmijevao da vam je potrebno znati ćitati: i radi toga sam vam, o svojem trořku odlučio osigurati ućitelja ćitanja, řto sam i ućinio. Upravo radi toga, brže negoli sam se nadao, ostvarile ste u ćitanju, usprkos svojoj dobi, jako dobar napredak. Preporućam vam zato korisno i potrebno ćitanje gore spomenute knjiřice, pogotovo prvoga poglavlja, koje obrađuje kvalitetu i drřanje jedne pořtene i dostojne primalje, řto uvijek imajte pred oćima, pogotovo jer ste sluřbeno ovlařtene primalje, osim onih na koje se u spomenutoj knjiřici osvrćem. Radi toga vam i dajem opřirnije naputke i pravila koja slijede.

Duřne ste drřati se svega onoga, na řto ste prisegom obećale, i doista tim bolje, jer godiřnju plaću dobivate; ovako onda u obavljanju vaře duřnosti pazite da ne budete slićne lopovima i krivoklećnicima; da vam je uvijek ova priřega na pameti, a istu ovdje izlařem”.

#### PRIMALJSKA PRISEGA

Ja N. N. priřeřem po Bogu svemogućemu, i obećavam, da ću svoju duřnost doista obnositi s onom pařnjom i marljivoću, koja iziskuje istinsko dobro ili krřćansku spoznanju duře. Svakoј rođilji, kod koje budem zvana, řelim se posvetiti svojom sluřbom i svim svojim mogućnostima, pridřavajući se propisanih naredbi, da odagnam zlo od meni bliřnjih. Jednakom ljubavlju řelim biti na pomoć bogatima i siromařnima te neću ostaviti one koje primim





5

rezki vřakojachki potreben, vřzigdar pred ochmi veľlemi imajte: pache kajti obchinzke, y ochitne jezte pupkorezke, zvan oneh, koja sze vu zpomenuti knificzi zaderfavaju, za obilneře vpuchavanye, y obderfavanye vam napervo dajem ova, koja řzediju.

*Pervich:* Dufne jezte obderfavati vřza ona, koja po priřzegi vaffi obechale jezte, y doizto z-tem bolye, kajti vřzakoletnu plachu dobivate: ovak anda vu dufnozti vaffi shetujete, da řzpodobne ne budete tatom, y krivo priřzesnikom: da vam ovak pako priřzega vaffa iz pameti ne opadne, nyu ovde vu lazoviteh rechih pridajem.

#### *Priřzega Pupkorezkib.*

Ja N. N. priřzesem po Bogu vřzamo-guchemu, y obechem, da dufnozti mojoj zadoza vchiniti hochu z-onum pazkum, y marlivoztjum, koju potrebuje iztinzko dobro, iliti kerřchanzko duřno zpoznanye: vřzaki rodechi, k-koji zvana budem, hochu izkazati řzľusbu moju, y poleg moguchnozti moje vřza poleg prepriřzane naredbe ovak obderfavati, da odvernem zlo od bliřsnega mojeg: Jednakum lyubavjum bogati, y řziro-

) 3

6



maski na pomoch biti hochu, ter one, koje vu zkerb moju primem, oztavitinechu, nego marlivo zverhu nyih zkoznuvati. Tak me Bog pomoz, Sz. Maria Bogo-Rodicza, y Devicza, y vřzi řzvetzci Boři. Amen.

*Drugoch:* Za vaff řrud, y pořzel pri Rodeche prijete budete plachu na řzelah navadnu.

*Tretich:* Ako vaff koja poglavita, y plemenita Gořpa vu priliki poroda dozove, ovakova vaff poleg vrednozti, y zafzľuseny vaffega pořteno naplati.

*Ĉbertich:* navlaztito pianozt vamřze prepovęda, y ako sze znajde, da vu tom krive jezte, drugem na pęldu kařtigovane budete, navlaztito zato, kajti med oztalemi řenami zverřsenefse biti morate, y z-dobrem derfanyem vaffem dobru pęldu dati: doizto pianozt merzka, y odurna je řalinga, navlaztito vu pupkorezki; ar kak goder vrachitel, y barber, vřzaku vuru dneva, y nochi řzegur ne nezte, da sze nepozovete k-koji rodechikade priřzebi, y pridobri pameti biti, potrebno je; ar, drugach vřze řalinge, koje sze pripete vu porodu z-materjum, ali detetom, na vaff bi opale, y vam sze pripriřzale, y

na skrb, nego řu marljivo nad njima bdjeti. Tako mi pomogao Bog, sveta Marija Bogorodica i Djevica i svi Sveci Bořji. Amen.

#### **DRUGO:**

Za sav trud, i posao pri rodilji primit řete na selima uobičajenu plaću.

#### **TREĆE:**

Ako koja osobita i plemenita gospođa u prilici poroda pozove, ovakva ře vas pořteno platiti pored vaře vřijednosti i zasluga.

#### **ĈETVRTO:**

Pogotovo Vam se pijanstvo zabranjuje i, ukoliko vam se nađe da ste u tome krive, bit řete kařnjene drugima za primjer, pogotovo zato jer među ostalim řenama morate biti dostojanstvene i s vařim dobrim drřanjem morate davati dobar primjer: doista je pijanstvo mrska i odurna navika, pogotovo kod primalje; jer kao i svaki lijeĉnik i barber, svakoga sata, i po danu i po noći, ne mořete biti sigurne da vas neće pozvati kojoj rodilji te tako uvijek morate biti pri sebi i kod dobre pameti; jer vam se drugaĉije pripisuju sve pogreške koje se dogode u porodu, s majkom ili djetetom. Iste greške tada bi se vama pripisale i radi istih bi pred Bogom i ljudima morale odgovarati.

#### **PETO:**

Ako, kao řto se nadam, budete trijezne, pametne, marljive, briřne, krotke, prijazne, pomařuci vařim znanjem kako siromařne, tako i bogate, svi ře vas ljudi ljubiti te řete imati svu zařtitu od protivnika zbog vaře vřijednosti i vařih zasluga, od slavne řupanije (Lalangue pri tome misli na Varařdinsku řupaniju – řiji je on řupanijski fizik).

#### **ŠESTO:**

I zato ukoliko bi se dogodilo da vas tko progoni, ili vam drugaĉije kakvu krivnju řini, ako bi se dogodilo da vas netko onemogućava, ili ukoliko kudi vaře jako potrebno i hvalevřijedno umijeće, ili ukoliko vam ne řeli dati kod poroda zasluřenu plaću da bi dobili zadovolřtinu, u takvim se sluĉajevima trebate obratiti kotarskom ranarniku ili meni, ili pak zemljoposjedniku (misli na mjesnoga feudalca), ili řupanijskom sucu kako bi ostvarile zadovolřtinu

#### **SEDMO:**

Ovakvu sigurnost i obranu, nemojte zloupotrebljavati, nego dapaće bdijte i same na sebe pazite, da ni u najmanjem ne prekrřite ovih pravila; jer ovakvim ře naĉinom isto tako puno ljudi radi vařeg dobrog drřanja odbaciti stare predrasude i ruřno miřljenje o primaljskoj znanořti, cijenit ře i pořtivati koje su radi primaljstva zapostavljali. Zato kařem i opominjem vas, te vas nagovaram, da

(S)

7

od ovih pred Bogom, lyudmi odgovarjati bi morale.

*Peticb:* Ako, kak uffam, budete trezne, zpa-metne, marlive, zkoznujuče, krotke, pria-zne, tak fziromaške, kak bogate z-vafsum znanostjum pomagajuče, vži lyudi vafz budu lyubili, y prestimavali, ter vžu obrambu proti fzuprotivnikom vafsem poleg vrednozt, y zazlufenya vaflega od Szlavne Varmegyie imale budete.

*Sezticb:* I zato ako bifze pripetilo, da vafz gdo preganya, ali drugach kakvu kriviczu chini: akobifze pripetilo, da vafz gdo zamèche, ali iz vafse mestezke, jako potrebné, y hvale vredne, znanozti, fspotnicze dela: ali zadnich zazlufenu pri porodu plachu nebi hotel dati, zadolvofschinu vam dati hoche: y zato vu takovi priliki k-kotar-zkomu barberu, ali k-meni, ali ako prilich-nessé bude k-zemelzkomu Gozponu, ali k-Varmegyinzkomu Szudczu vtechitefze, od vfzih ovih vam fze da zadolvofschina.

*Szednicb:* Ovakovu vendar fzegurnozt, y branyenye najte na zlo vuzimati, nego pache zkoznujte, y na vafz fzame pazite, da vu najmenfsem ne prekerfite; ar ovom na

8

(S)

chinom izto lyudzstvo chudech fze vafse dobro derfanye ztarinzke pred fzude, y fspotno ftimanye od znanya pupkoreztva odhriti, y koje zbog ove Mestrie navadni bili jefzu zametati, prestimavali budu, y postuvali: zkerbifefze anda, da hafznovito, y hvale vredno znanye pupkoreztva po vafsem derfanyu prestimanye fzvoje nezgubi: Zato, velim, vafz opominam, y nagovarjam, da marljivo pazech vu fzebi, ali vumestrii vafsi kakvu falingu ne vchinite; ar ja veliku bi chutil falozt, razmejuchi, da iz mojih pozfzeh, y trudov, za vafse doversfenye alduvanih, ne dochakam hafzen, koju prizkerbeti nakanifzem obchini.

*Ofzemich:* Ali kajti pripetiti bifze moglo, da koja z-med vafz z-vremenom zamudnessa, y lenessa bi poztala vu navuku, ali chtenyu knifcize od znanya *pupkoreztva*, ter ovak zabilá temeljne navuke, vu skoli navchene, y fzlednich z-vnogemi falingami obnaifala chazt, y dufnozt fzvoju pri rodechah, y rodyenih: Zato za odvernuti ovo veliko zlo, y chuvati vafse veliko dobro, odredyujem, da vfzako leto konchemar jeden krat, navlaztito kada Vrachitel illiti Doctör, ali Barber Varmegyiu obhadya, ali ako ono izto vreme z-fzvojemí pozfli bibile prepre-

marljivo pazeći u sebi ili u svojem umijeću ne učinite kakvu pogriješku; jer bih u tome slučaju doživio veliku žalost kada bih razumio, da iz mojih poslova i truda uložena u vašu izobrazbu, ne dočekam korist koju sam nakanio pridonijeti javnome dobru.

#### OSMO:

Moglo bi se dogoditi da koja među vama vremenom postane usporena i lijenija u nauci ili čitanju knjižice o primaljskoj nauci te bi tako zaboravila temeljne nauke, naučene u školi, izvršavajući primaljsku dužnost uz brojne pogreške kod roditelja i porođenih. Zato određujem da se obavezno jedanput godišnje pozivate pred mene na provjeru znanja, kako bi se spriječilo veliko zlo i čuvalo vaše veliko dobro, poglavito za obilaska liječnika ili doktora, ili županijskog ranarnika. Ukoliko bi u ono vrijeme radi svojih poslova bile spriječene, pred mene ili gospodina županijskoga ranarnika pristupiti ćete kasnije, kako bi bile ispitane u poznavanju vaše znanosti i čitanja, kako bi ispitani ostajete li u vašoj želji. Ako pak koja među vama bez opravdanoga ili nečasnih razloga ne želi pristupiti provjeri, treba znati da će biti izručena županijskoj odluci, od koje ima očekivati zasluženu kaznu. Ništa manje, ja ne sudim, da bi koja u ovo prijekorno stanje došla; ali sam sam spoznao, da ljubav imate prema bližnjima i da ste pripravne primiti svaki dobar savjet, i opomenu za vaše dobro, kao i dobro vaših bližnjih.

(S)

9

chene, pred me, ali Gozpona Varmegyinzkoga Barbera imatefze poztaviti, koji vafz izpitavali budemo iz znanozti vafse, y chtenya, da vidimo, jeli vu felyi vafse oztajate. Ako pako koja z-med vafz prez velikoga zroka, ali vu chinu fzvoje chazti neprepRechena, dojtí nebi hotela, znati ima, da fze ovakova Varmegyii izruchiti ima, da doztojnu poleg vrednoztí fzvoje kalfigu zadobi. Nifarmanye, ja ne fzudim, dabi koja vu ov fspotni ztalifš dofla; ar fzam zpoznal jefzem, da lyubav imate proti blifnyemu vafsemu, y pripravne jezte prijeti vfzaki dober tolnach, y opominyanye za vafse, y blifnyih vafseh dobro.

*Deveticb:* Kada od mene ali od Barbera na izpitavanye, illiti examen zvane budete: dufnozt vafša bude 1. pokazati knigu molitvenu (ar vfzaki jednu prikazal jefzem) 2. knifczu mestrie pupkorezke. 3. Ov moji nagovorni Litz. 4. Skatuliczu vu koji fze zaderfavaju orudelja, illiti instrumenta, pupkorezki potrebna, y od Szlavne Varmegyie vam dana: Onda gledalofste bude, jeli fznasna jefzu? jeli prez falinge? y jeli kade druga potrebna jefzu. 5. Potrebno bude, da

IO



vřzaka pokaře kuliko tuliko od vřzake řele trāv, za vrachenye potrebneh, y vam vu skoli pokazaneh : kuliko moguće je, vi řzame takve trāve berete, rechenem na- chinom pořzuffite, y za buduchu potrebo- chu vu řzuhom, y řznafnom meztu chuvajte: Ja ofzebujno hvalil y preporuĉal budem pri řzlavni Varmegyii one, koje marlive budu vu pobiranyu trāv.

*Defřetich:* Ako koja kakvu teskochu, ali dvo- imbu vu polzlu řzvoje chazti, ali vu drugi priliki bi imala, zauffano najřze vteĉe k-meni, ali k-Gozponu Barberu, ali k-Gozpe Pupkorez- ke Varmegyinzke vařfi Navuchiteliczi, koji vřze dneve vařfega řivlenya zahvalne biti duřne jezte, kajti z-velikum terplivnoztjum, řeljum, y kak řzame znate, z-velikem tru- dom vu kratkom vremenu vu hafznoviti Meřtrii pupkoreztva vařz vputila je, y vu ztaliřs pořtavila, vu kojem pořteno kruha zařzlufiti, y bliřnyemu vařfemu řzlufiti mo- rete, vu betegih z-vařfum znanoztjum doha- dyajuch na pomoch.

Ja doizto iz vřzega řzerdcza řelim, da vařz dober, y vřzamoguchi Bog ĉuva, brani, y



II

ravna vu vřzih ĉinih vařfiĉ: da zdrave, y řzreĉno za dobro bliřnyih vařfeh řiveti mo- rete. Budete zdrave.

DANO VU VARAřDINU 5.  
DAN řZBRPNA, ILLITE  
JULIUSSA 1785.

IVAN LALANGVE.  
řZLAVNE VARMEGYIE  
VARAřDINZKE NARA-  
VE řZVĚDAVRCZ.

#### DEVETO:

Kada od mene ili od ranarnika budete pozvane na ispiti- vanje ili provjeru, bit će vam duřnost :

1. Pokazati molitvenik (jer svakoj sam jedan podario),
2. Knjiřzicu primaljstva (Lalangue pri tome misli na svoj primaljski udřbenik),
3. Ovaj primaljski pravilnik (Lalangue misli na "Nago- vorni lizt" - pravilnik za obavljanje primaljske sluřbe),
4. Kutijicu s potrebnim primaljskim priborom ili instru- mentarijem koji je svakoj primalji dodijelila slavna řu- panija. Onda će se pregledavati funkcioniraju li instru- menti dobro, imaju li nedostataka i je li potrebne neke zamijeniti,
5. Isto će tako biti potrebno da svaka od vas pokaře koli- ko-toliko od svake vrste trava, potrebnih za lijeĉenje, a s kojima ste se upoznali u školi (Lalangue misli na pri- maljsku školu u Varařdinu). Koliko god je to moguće, same takve ljekovite trave berite, propisanim ih naĉi- nom suřite i ĉuvajte ih za buduću uporabu na suhom i prikladnom mjestu. Ja ĉu osobito hvaliti i preporuĉiti kod slavne řupanije one koje će biti marljive u saku- pljanju trava.

#### DESETO:

Ukoliko bi koja imala kakvu teřkoću ili dvojbu u svoje- mu poslu i ĉasti, ili u drugoj prilici, s nadom neka se uputi

k meni ili gospodinu ranarniku, ili kod gospođe řupanij- ske primalje – vaře uĉiteljice (misli na varařdinsku pri- malju Elizabetu Gārtin, koja je vodila Primaljsku školu u Varařdinu), kojoj ste pak sve dane svojega řivota duř- ne biti zahvalne, řto vas je s velikom strpljivořću, řeljom, i kao řto same znate, s velikim trudom, uputila u kratkome roku korisnoj primaljskoj sluřbi, te ste po njoj stekle status, u kojemu pořteno zarađujete kruh i mořete tako biti na korist bliřnjima, pomařući svojim znanjem potrebitima.

Ja doista od svega srca řelim, da vas dobar i svemogući Bog ĉuva, brani i vodi u svim vařim djelima, da mořete řivjeti zdrave i sretne na dobrobit vařih bliřnjih. Budite zdrave".

Izdano u Varařdinu, 5. srpnja ili julija, godine 1785.  
Ivan Lalangue. Fizik slavne Varařdinske řupanije (5.<sup>5</sup>)

ANALIZA DJELA "NAGOVORNI LIZT", PRVOGA  
TISKANOGA PRAVILNIKA ZA OBAVLJANJE  
PRIMALJSKE DJELATNOSTI NA HRVATSKOME  
JEZIKU IVANA KRSTITELJA LALANGUEA

Iz samoga naslova djela "Nagovorni lizt" Ivana Krstite- lja Lalanguea saznajemo da je isto objavljeno u Zagre-

bu 1785. godine, te da je tiskano u tiskari plemenitog Ivana Tomaša od Trattnera, od carske milosti ovlaštenog trgovca i tiskara, kod kojeg Lalangue tiska i svoja prva tri medicinska tiskana djela, ujedno i prvijence stručne medicinske tiskane književnosti na hrvatskome jeziku (1-3,5).

“Nagovorni lizt” nam već na samoj naslovnici govori i o svojem autoru, Ivanu Krstitelju Lalangueu, gdje saznajemo da je isti liječnik, majstor primaljske vještine te fizik slavne Varaždinske županije. Već iz same naslovnice saznajemo da je pravilnik obavezan i namijenjen svim licenciranim primaljama Varaždinske županije (5).

O razlozima koji su ga potaknuli na objavljivanje prvoga tiskanoga pravilnika za obavljanje primaljske djelatnosti Lalangue piše na samome početku svojega djela (stranica 2.). Kao najvažniji razlog Lalangue ističe brojne pogreške u porodu koje su završavale smrtnim ishodom ili su pak uzrokovale trajne posljedice majkama i djeci te poručuje primaljama da se iste greške mogu spriječiti. Na spomenute probleme Lalangue ukazuje već u svojim ranijim djelima, poglavito u svojem prvijencu hrvatske medicinske stručne književnosti te u svom udžbeniku primaljstva (1,2,5).

Lalangue na stranici 4. i 5. poručuje da je radi toga uvijek potrebno pozvati dobro izučenu primalju te da je, ganut ljubavlju prema bližnjima, utemeljio i pokrenuo u Varaždinu primaljsku školu, gdje se o javnome trošku školuju mnoge primalje iz svih dijelova Varaždinske županije. Kako ne bi znanja i pravila koje su usvojile kod školovanja zaboravile, kao sigurni vodič u obavljanju primaljske službe, onovremenim primaljama Lalangue preporuča svoj udžbenik primaljstva. Kao i u svojim ranijim knjigama, i u ovoj Lalangue ističe nužnost opismenjavanja, te im istodobno poručuje da im uvijek pred očima treba biti kvaliteta i držanje jedne poštene i uzorite primalje, što su mogle najbolje naučiti iz predgovora njegovoga udžbenika primaljstva. Lalangue navodi da je upravo radi daljnje kvalitetnije edukacije primalja priredio deset pravila kojih su se primalje dužne pridržavati, a koja donosi u nastavku knjige (od 5. do 10. stranice izvornika) (1-5).

Prvo pravilo Lalangue donosi na strani 5., a kojim im Lalangue poručuje da su dužne strogo se pridržavati primaljske prisege koju donosi u nastavku na stranici 5. i 6., a ista glasi u cijelosti (5):

“Primaljska prisega”

“Ja N. N. prisežem po Bogu svemogućemu, i obećavam, da ću svoju dužnost doista obnositi s onom pažnjom i marljivošću koja iziskuje istinsko dobro ili kršćansku spoznaju duše; svakoj roditelji, kod koje budem zvana, želim

se posvetiti svojom službom i svim svojim mogućnostima, pridržavajući se propisanih naredbi, da odagnam zlo od meni bližnjih; jednakom ljubavlju želim biti na pomoć bogatima i siromašnima, te neću ostaviti one koje u skrb svoju primam, nego ću marljivo nad njima bdjeti. Tako mi pomogao Bog, Sveta Marija Bogorodica i Djevica i svi Sveci Božji. Amen.”(5).

U drugome pravilu (stranica 6.), Lalangue primaljama poručuje da će za svoju službu primati plaću kao što je to na selu i običaj. Isto tako im govori u trećem pravilu da će kod bogatijih roditelja za poštenu službu biti poštene plaćene.

U četvrtom pravilu (stranica 6. i 7.) Lalangue primaljama zabranjuje pijanost, kao veliki problem onoga vremena. Poručuje da dobrim držanjem moraju davati dobar primjer, a pijanstvo ističe izrazito lošom navikom koje dovodi do brojnih pogrešaka u porodu, te neželjenih posljedica kod majki i djece. Ako se toga neće pridržavati Lalangue primaljama poručuje da će odgovarati pred Bogom i ljudima.

U petom pravilu Lalangue poručuje primaljama da će im pridržavanje pravila i dostojanstveno držanje u profesionalnom obavljanju primaljske profesije osigurati službenu županijsku zaštitu. Na isto se nadovezuje u šestom pravilu na istoj stranici (str. 7. izvornika), gdje primaljama poručuje da, ukoliko netko dovodi u pitanje njihovo umijeće ili im po porodu ne želi dati propisane nagrade, neka se slobodno radi ostvarivanja svojih prava jave kotarskom ranarniku, njemu, gospodaru posjeda (feudalcu) ili županijskome sucu.

Kod sedmoga pravila (str. 7. i 8.), primaljama Lalangue poručuje da ne zloupotrebjavaju svoje službe i ovlasti, već da drže do ugleda svoje primaljske profesije. Lalangue im dalje poručuje da se pridržavaju onoga što su u svojem školovanju naučile, jer bi ga izrazito žalostile grješke koje bi nastale temeljem njihovoga drugačijeg postupanja.

Kako bi se spriječilo da tijekom obnošenja primaljske službe primalje odstupe od onoga što ih je u primaljskoj školi naučio i što je propisao svojim primaljskim udžbenikom, Lalangue u osmome pravilu (stranica 8. i 9. izvornika) propisuje obvezu da primalje svake godine imaju obaviti provjeru primaljskoga znanja i umijeća ili pred njim kao županijskim fizikom ili pred županijskim ranarnikom. Spomenuto Lalangue primaljama nalaže za njihovo dobro i za otklanjanje svakog zla, pri čemu ih opominje i strogom kaznom od strane Županije, ako se ne odazovu provjeri.

U devetome pravilu (str. 9. i 10.) Lalangue primaljama poručuje da su obavezne na provjeri pokazati molitvenik, primaljski udžbenik te ovaj primaljski priručnik, a

koje su na završetku školovanja dobile od njega u Varaždinu. Uz navedeno trebaju mu prikazati na uvid i kutiju, s propisanim primaljskim instrumentarijem, koja im je od slavne županije službeno dodijeljena. Isto tako su obavezne na uvid donijeti raznovrsne ljekovite trave, pri čemu ističe, da će posebno pred županijskom vlasti pohvaliti one koje budu marljive u njihovom prikupljanju.

U posljednjem desetom pravilu za primalje (str. 10. izvornika), Lalangue primaljama poručuje, da se u slučaju potrebe mogu obratiti njemu ili županijskoj primalji (Elizabeti Gärtin), kojoj mogu biti zahvalne na kvalitetnom školovanju i ostvarenoj primaljskoj časti.

“Nagovorni lizt” završava Lalangueovim riječima kojim primaljama poručuje da im od srca želi da ih čuva, brani i vodi dobar i svemoguć Bog, u njihovoj službi i životu, kako bi živjele zdravo i sretno na dobrobit svojih bližnjih (str. 10. i 11. izvornika).

Na koncu djela je 5. srpnja 1785., nadnevak s kojim je ovu knjižicu Lalangue predao u tisak te potpis Lalanguea: Ivan Lalangue – fizik slavne Varaždinske županije.

#### “NAGOVORNI LIZT”<sup>5</sup> IVANA KRSTITELJA LALANGUEA U KONTEKSTU POVIJESNOGA RAZVOJA HRVATSKOGA PRIMALJSTVA.

Ivan Krstitelj Lalangue, autor je prvog hrvatskog primaljskog udžbenika, knjige *“Brevis institutio de re obstetricia iliti kratek navuk od mestrie pupkorezne za potrebochu muskeh y sziromaskeh ladanskeh sen hrvatskoga orszaga y okolo nyega blisnessesh sztrankih”* (Zagreb 1777.) (2), a ujedno je autor spomenutoga prvoga tiskanoga Pravilnika za obavljanje primaljske djelatnosti na hrvatskome jeziku (5). Za Lalanguea je dokazano i to da je utemeljio prvu Hrvatsku primaljsku školu u Varaždinu, što potvrđuje i Lalangueovo pismo od 10. prosinca 1785. (5), upućeno Varaždinskoj županiji, kao vrijedan prilog izučavanja primaljstva i javnoga zdravstva na koncu XVIII. stoljeća (5), a prije utemeljenja primaljskih škola u Rijeci (20), Zadru (21-24) i Zagrebu (20,25-27).

Spomenute činjenice potvrđuju Lalanguea kao istinskoga utemeljitelja hrvatskoga primaljstva i utemeljitelja prve primaljske škole u Varaždinu, što ga uz velebani književni opus koji nam je ostavio, uvrštava u red najvećih velikana koje je Hrvatska imala, što u svojim radovima potvrđuju Piasek (28), Stipišević Rakamarić (29), Kusić (30), Fatović-Ferenčić (31), te brojni drugi autori (6,7,14,15).

Upravo zahvaljujući Lalangueu, hrvatske su primalje dobile prvi tiskani udžbenik kao i prvi tiskani pravil-

nik za obavljanje primaljske djelatnosti, i to upravo na svom materinjem, narodnom - hrvatskome jeziku, i to kao prve na području jugoistočne Europe, a na što su se kasnije nadovezali udžbenici primaljstva Kuzmanića (Zadar, 1885.) (22), Lobmayera (Zagreb, 1889.) (27), Lallicha (Zadar, 1908.) (22), Piskačeka (Zadar, 1908.) (24). Spomenuto je pridonijelo i napretku primaljstva te opstetrijice i ginekologije na prostoru Republike Hrvatske. To su svijetli temelji, a počevši od udžbenika ginekologije i porodiljstva Drobnjaka i Baršića iz 1964. (31), danas s ponosom možemo govoriti o bogatom izdavačkom opusu stručne medicinske književnosti s područja primaljstva na hrvatskome jeziku (9,10).

“Nagovorni lizt” Ivana Krstitelja Lalanguea, iz 1785. godine, je izuzetno značajno djelo u povijesti hrvatskoga primaljstva. Ono predstavlja prvi tiskani pravilnik za obavljanje primaljske djelatnosti na hrvatskome jeziku, a ujedno sadržava i prvu tiskanu primaljsku prisegu na hrvatskome jeziku. Spomenute znanstvene spoznaje od iznimnog su značenja u izučavanju povijesti i razvoja hrvatskoga primaljstva. Lalangueovo djelo je značajno otkriće u povijesti hrvatskoga primaljstva, a kronološki gledano, radi se o četvrtom sačuvanom medicinskom stručnom djelu Ivana Krstitelja Lalanguea na hrvatskome jeziku te njegovom drugom stručnom medicinskom tiskanom djelu na hrvatskome jeziku s područja primaljstva (2,5,9,10).

Posebna vrijednost, koja se veže uz Lalangueov “Nagovorni lizt” je i to što nam on daje definitivnu potvrdu znanstvenih spoznaja da je Lalangue utemeljio prvu hrvatsku primaljsku školu u Varaždinu koja je djelovala za njegova života pod njegovim vodstvom i uz veliku potporu varaždinske županijske primalje Elizabete Gärtin. Ono što je isto tako od posebnog značenja su i spoznaje do kojih se došlo analizom ovog djela, gdje je očigledno utvrđeno, kao i u slučaju Lalangueovoga pisma upućenog Varaždinskoj županiji od 10. prosinca 1785. godine, da su primalje Lalangueovoga vremena bile dužne podvrgnuti se svakogodišnjoj provjeri znanja, vještina te stanja potrebnog i propisanog primaljskog pribora, knjiga i pravila. Spomenuta provjera bila je uvjet za daljnje službeno županijsko odobrenje za daljnje slobodno i službeno obavljanje primaljske djelatnosti te je prema tome prvi službeni primjer relicenciranja (2,5).

Lalangueovo djelo sadrži i prvu tiskanu primaljsku prisegu na hrvatskome jeziku, temeljenu na “Normativum sanitatis” iz 1770. godine, a do danas spomenuto djelo nije bilo poznato u medicinskoj stručnoj literaturi. Lalangue je isto tako utemeljitelj i kontinuirane edukacije hrvatskih primalja koje su već u njegovo vrijeme imale obavezu svake godine izvršiti provjeru (relicenciranje) kako bi i dalje mogle obavljati službu primalje (9,20).

Analizirajući Lalangueov "Nagovorni lizt" dolazimo do vrijednih spoznaja o prilikama u hrvatskome primaljstvu na koncu XVIII. stoljeća. Na osnovi ranijih spoznaja, dostupnih dokumenata, kao i temeljem Lalangueovog djela "Nagovorni lizt", nesporno je da je Ivan Krstitelj Lalangue utemeljitelj suvremenoga hrvatskoga primaljstva. Potvrdu spomenutih činjenica nalazimo već u predgovoru Lalangueovoga prvijenca hrvatske stručne medicinske književnosti (1), u Lalangueovome prvome hrvatskome udžbeniku primaljstva (2), Lalangueovome pismu upućenom Varaždinskoj županiji 10. prosinca 1785. godine (19), te na koncu i u Lalangueovome prvome hrvatskome tiskanome pravilniku za obavljanje primaljske djelatnosti (5).

## ZAKLJUČAK

"Nagovorni lizt" kao i Lalangueov primaljski prvijenac, čine izniman doprinos razvoju primaljstva, te bez njih ne bi bilo ni hrvatskoga primaljstva, takvog kakvo danas poznajemo. Uz prvu hrvatsku primaljsku školu u Varaždinu, u ovome djelu Lalangue nam se ističe i kao autor prve tiskane primaljske prisege na hrvatskome jeziku, te kao utemeljitelj kontinuirane edukacije hrvatskih primalja. Primalje su nakon uspješnog školovanja bile ovlaštene za obavljanje primaljske djelatnosti, a od Lalanguea isto tako doznajemo da su nakon toga inicijalnoga "licenciranja, morale biti podvrgnute i propisanoj svakogodišnjoj provjeri kao preduvjetu za "relicenciranje". To su upravo temelji na kojima se i danas temelji kontinuirana edukacija hrvatskih primalja, što je u skladu sa zasadama suvremenoga primaljstva. Temeljem spomenutih spoznaja Lalangueova uloga u razvoju i povijesti hrvatskoga primaljstva, postaje doista još značajnija, možemo to opravdano reći - velebna.

Sve spomenuto je iznimno značajno i u kontekstu izučavanja povijesti hrvatskoga primaljstva te javnoga zdravstva. "Nagovorni lizt" je zato iznimno vrijedno djelo, koje svojim objelodanjivanjem predstavlja veliki izazov te daje poticaj za daljnje izučavanje povijesti hrvatskoga primaljstva. Spomenute znanstvene spoznaje samo potvrđuju veličinu Ivana Krstitelja Lalanguea u povijesti hrvatske medicinske stručne tiskane literature, u povijesti hrvatskog primaljstva, u povijesti izobrazbe hrvatskih primalja, te nam je dodatni podstrek za daljnja istraživanja, kako bi Lalangueova uloga u povijesti hrvatske medicine, a posebno povijesti hrvatskog primaljstva bila dostojno vrednovana, što on i zaslužuje.

Ono što je isto tako posebno značajno su spoznaje koje dobivamo analizirajući Ivana Krstitelja Lalanguea, a koje nam govore upravo o tome da je Hrvatska usprkos feudalnom okviru koji je vladao i u vrijeme Lalangue-

ovoga djelovanja, bila i jest dio suvremenoga svijeta. U okviru ondašnje Austro-Ugarske Monarhije, Hrvatska je mogla iskusiti sve one blagodati prosvjetiteljstva koje su u ono vrijeme bile moguće. Iz jedne tako uređene države, kasnije je Hrvatska dospjela u neke druge integracijske oblike koji ne samo da su zaustavili povijesni razvoj hrvatskoga društva, znanosti i medicine, pa tako i primaljstva, već su sve spomenuto u velikome dijelu i unazadili. Na ulasku u europsku obitelj naroda s ponosom se zato prisjećamo Ivana Krstitelja Lalanguea i njegovoga djela jer nam je to najbolji primjer ponosa i pripadnosti suvremenome svijetu i civilizaciji, ne od danas, već unazad mnogih stoljeća. Time se Hrvatska i Hrvati moraju uvijek ponositi.

## LITERATURA

1. Lalangue JB. "Medicina ruralis iliti vrachtva ladanyszka za potrebochu musev y szziromakov horvatzkoga orszaga y okolo nyega blisnesseh meszt". Zagreb: Trattner, 1776.
2. Lalangue JB. "Brevis institutio de re obstetritia iliti kratek navuk od mestrie pupkorezne za potrebochu muskeh y szziromaskeh ladanskeh sen horvatzkoga orszaga y okolo nyega blisnesseh sztrankih" Zagreb: IT Trattner, 1777.
3. Lalangue JB. Tractatus de aquis medicati regnorum Croatiae et Slavoniae etc. Ilti Izpiszavanye vrachtvenih vod Horvatzkoga y Slavonskoga orszaga y od nachina nye vsivati Za potrebochu lyudih" Zagreb: IT Trattner, 1778.
4. Lalangue JB. "Nachin jabuke zemelyszke szaditi y nye haszen obernuti za volyu polyakov horvatzkoga orszaga ochituvan". Zagreb: Kotsche, 1788.
5. Lalangue JB. Nagovorni lizt. Zagreb: IT Trattner, 1785., Hrvatski državni arhiv, Zagreb, Kut. 62.
6. Grmek MD. O Meštiriji pupkoreznoj. Biblioteka Kulturno-prosvjetnog društva Hrvatskih Zagoraca "Matija Gubec". Zagreb: 1958; vol. 5.
7. Thaller L. Povijest medicine u Hrvatskoj i Slavoniji od godine 1770. do godine 1850. Lijec Vjesn 1926; 81: 531-4. (pretskano iz SNB, II 6320, 48/1926)
8. Belicza B. Mjesto i uloga J. B. Lalanguea u razvoju zdravstvenog prosvjećivanja i hrvatske medicinske terminologije na području sjeverne Hrvatske u 18. stoljeću. Lijec Vjesn 1976; 98: 211-5.
9. Fureš R, Dražančić A, Blažeka Đ i sur. Ivan Krstitelj Lalangue i njegova prva medicinska stručna knjiga iz područja primaljstva na hrvatskome jeziku. Gynaecol Perinatol 2010; 19: 44-54.
10. Fureš R. Začetnik suvremenog hrvatskog porodništva i primaljstva. Joannis Baptiste Lalangue (Ivan Krstitelj Lalangue) i njegov prvijenac stručne medicinske književnosti s područja primaljstva na hrvatskome jeziku - knjiga "Brevis institutio de re obstetritia iliti kratek navuk od mestrie pupkorezne za potrebochu muskeh y szziromaskeh ladanskeh sen horvatzkoga orszaga y okolo nyega blisnesseh sztrankih" (Zagreb, 1777.), u kontekstu razvoja hrvatskoga primaljstva i porodničke struke. Nova bolnica, 2009, 25: 41-6.

11. Fureš R. Prva tiskana medicinska stručna knjiga iz područja primaljstva na hrvatskokajkavskome jeziku Ivana Krstitelja Lalanguea. Časopis za kulturu "Hrvatsko zagorje": 2009; 3-4: 174-94.
12. Fureš R, Šanjug J. Ivan Krstitelj Lalangue – začetnik sustavne izobrazbe hrvatskih primalja. *Gynaecol Perinatol* 2010; 19(Suppl. 1): 150.
13. Dražančić A. Povijest ginekologije i perinatologije u Hrvatskoj. *Lijec Vjesn* 1999; 121: 100-8.
14. Dražančić A, Kurjak A. Hrvatska perinatologija. Prošlost, sadašnjost i budućnost. *Gynaecol Perinatol* 2002; 11: 53-68.
15. Glesinger L. Medicina u svijetu i u nas prije 100 godina. *Lijec Vjesn* 1977; 99: 58-61.
16. Pintar I. Porodništvo. Medicinska enciklopedija. Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod, 1970, 326-30.
17. Jembrih A. Ivan Krstitelj Lalangue i njegovo djelo. Krapina: Hrvatsko zagorje. 2000; Vol.6 (2).
18. Puškadija Ribkin T. Neke nepoznato – poznate starokajkavske knjižice. *Kaj* 1998; 31: 27-35.
19. Jembrih A. Ivan Krstitelj Lalangue (1743. – 1799.) u službi zdravstva hrvatskoga orsaga u 18. stoljeću. *Gazophylacium*, časopis za znanost, umjetnost i gospodarstvo 1999; 4: 74-85.
20. Forenbacher G. Povijest Zbora liječnika. U: Grmek MD, Dujmušić S. Iz hrvatske medicinske prošlosti. Zagreb: Zbor liječnika Hrvatske, 1954.
21. Jamnicki-Dojmi M. Primaljska škola u Zadru od utemeljenja 1820. do Rapallskog ugovora 1920. U: 175 godina od početka rada Primaljske škole. Zadar, 1996.
22. Kuzmanić A. Šezdeset učenjah iz primaljstva za primalje. Zadar, 1885.
23. Lallich N. Knjiga za primalje. Zadar, 1908.
24. Piskaček I. Udžbenik za učenice primaljskog tečaja i priručna knjiga za primalje. Prijevod (A. Strmich) IV. njemačkog izdanja. Zadar, 1911.
25. Bunjevac H, Dugački V, Fatović-Ferenčić S. Sto dvadeset godina Škole za primalje u Zagrebu. Zagreb: Gandalf, 1997.
26. Habek D. Kraljevsko zemaljsko primaljsko učilište i zemaljsko rodilište u Zagrebu 1894.-1895. godine. *Gynaecol Perinatol* 2009; 18: 87-9.
27. Lobmayer A. Primaljstvo. Učevna knjiga za primalje. (II. izdanje). Zagreb: Hrvatsko-slavonsko-dalmatinska vlada, 1889.
28. Piasek G. Zdravstvo Varaždina do konca 19. stoljeća. *Radovi Zavoda za znanstveni rad HAZU Varaždin* 1994; 6-7: 213-72.
29. Stipešević Rakamarić I. Short notes from history of health care in Varaždin County. *Crtice iz povijesti varaždinske županije. Pripremila Irena Stipišević Rakamarić iz radova prim. dr. Gustava Piaseka. HČZJZ* 2007; 3: 11.
30. Kusić Z, Fatović-Ferenčić S. Od kupališnog liječnika do bolnice. 800 godina slobodnog kraljevskog grada Varaždina 1209. - 2009., Zbornik radova s međunarodnog znanstvenog skupa održanog 3. i 4. prosinca 2009. godine, Varaždin, 2009, 863-9.
31. Fatović-Ferenčić S, Dürriegl AM, Poverty. Between Commom Conscience and Public Health. *Croat Med J* 2007; 18: 585-94.
32. Drobnjak P, Baršić E. Ginekologija i porodiljstvo. Beograd i Zagreb: Medicinska knjiga, 1964.

## SUMMARY

### MIDWIFERY ORDINANCE OF JOANNIS BAPTISTE LALANGUE IN THE CONTEXT OF THE HISTORICAL DEVELOPMENT MIDWIFERY IN CROATIA

R. FUREŠ and A. JEMBRIH<sup>1</sup>

*Department of Gynecology and Obstetrics, Zabok General Hospital, Zabok and <sup>1</sup>Croatian Studies, University of Zagreb, Zagreb, Croatia*

Joannis Baptiste Lalangue was the author of the first published rules for performance of midwifery activities printed in Croatian language (Nagovorni lizt, Zagreb, Trattner, 1785), which is extremely important information for the study of the history of Croatian midwifery. The work contains the first printed oath of midwifery in Croatian language, and has not been known in the medical professional literature to date. Lalangue was the founder of the Croatian midwifery, who gave us the first tutorial and first printed rulebook for performing midwifery services in Croatian language. He also founded the first Croatian midwifery school in Varaždin in 1776. After successful completion of training in Varaždin, midwives were authorized to perform midwifery services, and after that initial 'licensing', in order to perform midwifery activity they had to undergo mandatory and statutory testing of knowledge and skills as a prerequisite for 'relicensing', which gave them right to perform midwifery services. This is the basis of the training and continuous education of Croatian midwives to the present, which is consistent with the achievements of modern midwifery and Lalangue's tenets. Lalangue's works were used in systematic training and education of midwives and they, along with their author, have place in the history of Croatian midwifery.

**Key words:** Lalangue Joannis Baptiste, midwifery, obstetrics, history of medicine

## ŽELE LI PACIJENTI BITI INFORMIRANI I SUDJELOVATI U DONOŠENJU MEDICINSKIH ODLUKA?

IVANA MARASOVIĆ ŠUŠNJARA

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

U 20. stoljeću nastale su velike promjene u odnosu pacijent-lijječnik. Suvremeni zdravstveni sustavi nezamislivi su bez postojanja zakona o zaštiti prava pacijenata. Iako je danas u trendu isticanje prava pacijenata i njihovog sudjelovanja u donošenju odluka, postoje istraživanja koja donose suprotne zaključke. Činjenica da neki pacijenti nisu spremni sudjelovati u donošenju odluka o svom zdravlju ne znači da liječnici trebaju prema njima imati paternalistički stav.

*Ključne riječi:* liječnik, pacijent, prava pacijenata, odlučivanje o liječenju

*Adresa za dopisivanje:* Dr. sc. Ivana Marasović Šušnjara, dr. med.  
Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije  
Vukovarska 46  
21000 Split, Hrvatska  
Tel.: +385 91530 3136; e-pošta: ivana\_ms@yahoo.com

Druga polovica 20-og stoljeća obilježena je promjenom odnosa liječnik-pacijent koji se mijenjao od vremena paternalističke medicine do vremena autonomnog donošenja odluka, od pasivnog korisnika do ravnopravnog partnera. Stoga je pravo na priopćenje i uvažavanje prava pacijenta na autonomiju u donošenju medicinskih odluka relativno novi fenomen. U prilog tome su, na primjer, podatci provedeni u dvjema anketama među liječnicima u Sjedinjenim Američkim Državama, koji pokazuju da prema anketi provedenoj 1961. godine 88% liječnika uopće nije informiralo pacijente oboljele od raka o njihovoj dijagnozi, dok je to u anketi provedenoj 1979. godine učinilo 98% (1).

Danas je nezamislivo postojanje suvremenih zdravstvenih sustava bez reguliranih zakonskih prava pacijenata. Odnos pacijent-lijječnik u zapadnim zemljama karakteriziran je naglaskom prava pacijenta na autonomiju, koje je postalo institucionalizirano pomoću zakonski reguliranog postupka informiranog pristanka i prava na priopćenje. Patrijarhalni model liječnik-pacijent, u kojem je stav da liječnik najbolje zna i na taj način radi, vjerujući da je to u najboljem interesu pacijenta, prihvatljiv je samo u urgentnim situacijama (2). Prvi zakon o pravima pacijenata u Europi donesen je u Finskoj 1992., a u Hrvatskoj 2004. godine. Temeljne odrednice toga zakona odnose se na pravo na informaciju, pravo samoodređenja ili pristanka (tzv. informirani pristanak), pravo na povjerljivost i privatnost i pravo na žalbu (3).

Iako postoji trend u isticanju prava pacijenata i njihovog sudjelovanja u donošenju odluka, mnoga istraživanja donose kontradiktorne rezultate (2-4). Naime, postoje dokazi da neki pacijenti ne žele sudjelovati u donošenju odluka povezanih s njihovim liječenjem. Osim toga izricanje "kompletne istine" široko je područje u medicini koje za sobom povlači niz etičnih pitanja. Ta se pitanja odnose na pravo pacijenta i njegove obitelji da budu informirani o dijagnozi i bolesti. S druge strane, liječnici balansiraju između svoje dužnosti izricanja istine i imperativa "ne učiniti štetu". Često se nameću pitanja: "Koliko istine reći? Kad, ako ikad, liječnici prosuđuju o zadržavanju informacije? Može li previše saznanja biti štetno?" Konflikt između dobrotvornog paternalizma jednog dijela liječnika i porasta interesa jednog dijela pacijenata u očuvanju autonomije zasigurno nije lako rješiv (4).

Na pitanje: "Žele li pacijenti biti informirani o prirodi svoje bolesti?", prilikom jednog istraživanja u Grčkoj nije dobiven jasan odgovor. Naime, odgovori su bili: "Ovisi. Ovisi o starosnoj dobi, obrazovanju, obiteljskom statusu, zanimanju, mjestu rođenja i stanovanja, i više-manje o vjerskom uvjerenju" (5). Takve su nedoumice prisutne u brojnim istraživanjima diljem svijeta.

Beisecker i njegovi suradnici u svom radu (6) razmatraju dvije moguće opcije zašto stariji pacijenti žele manje sudjelovati u formiranju medicinske odluke o svom liječenju. Prva opcija odnosi se na "teoriju uloga". Stari-



ji pacijenti odrasli su u vremenu u kojem je liječnik bio snažan tradicionalan lik, netko tko je poštovan i slušan (6). Druga opcija je "više razvojna". Kako stare, ljudi žele manje odgovornosti za svoje liječenje i nastoje se više oslanjati na stručnost ili odgovornost drugih (6). Također je uočeno da mladi, visoko obrazovani te ljudi iz urbanih sredina općenito žele više znati o svojoj bolesti i aktivno se uključiti u proces odlučivanja (6).

Usporedivši s muškarcima, veliki postotak žena u istraživanju Levinsona i suradnika (7) daje prednost aktivnom sudjelovanju u svim aspektima odlučivanja. Žene nerijetko posežu i za dodatnim izvorima informacija kao što je Internet. Prije odlaska liječniku pokušavaju doći do informacija povezanih sa simptomima koje imaju, dolaze u liječničku ordinaciju bolje pripremljene te već raspoložu određenim podacima povezanim sa svojim zdravstvenim stanjem. Također, češće aktivno sudjeluju i u rješavanju zdravstvenih problema članova svoje obitelji (8).

Iako se u zapadnim zemljama pacijentovo pravo na informaciju, kao i njegovo sudjelovanje u odluci o liječenju, podrazumijeva i zakonski je regulirano, to nije u svakom slučaju obvezno i u ostatku svijeta. U većini azijskih država prisutan je patrijarhalan odnos što su i pokazala istraživanja u Pakistanu, Kašmiru, Maleziji, Hong Kongu i drugdje (1,9). U Japanu je najčešće obitelj prva obaviještena o pacijentovoj bolesti. Bilo kakav pacijentov utjecaj u velikoj je mjeri pod kontrolom obitelji koja dominira u donošenju medicinskih odluka. Većina liječnika u Japanu smatra da je odnos obitelj-liječnik višestruko važniji nego pacijent-liječnik (1). Prema jednom istraživanju 80% liječnika i 65% pacijenata se slažu kako liječnik treba priopćiti dijagnozu o neizlječivoj bolesti najprije obitelji i njoj prepustiti odluku treba li je priopćiti i pacijentu (1). U istoj toj anketi samo 24% Japanaca smatra kako pacijentu treba priopćiti istinu o njegovoj bolesti, iako to njihova obitelj ne odobrava (1). No, postoje druga istraživanja koja nalaze kako nema čvrstih dokaza o tome da pacijenti u Japanu više podržavaju pasivan stav nego pacijenti u zapadnim zemljama (10), odnosno vrlo mali broj pacijenata želi imati autonomiju u donošenju odluka, većina želi dijeliti odluku o svom liječenju sa svojim liječnikom (11).

Trenutno zdravstveno stanje i ozbiljnost bolesti važni su čimbenici koji utječu na sudjelovanje pacijenta u odlučivanju u liječenju. Degner i Sloan u svom radu zaključuju kako su pacijenti koji boluju od životno ugrožavajućih bolesti češće pasivni u odlučivanju o svom liječenju u odnosu na zdrave pacijente (12). Suprotno tom istraživanju, Sullivan i sur. zaključuju da osobe oboljele od životno ugrožavajućih bolesti i osobe koje su kronični bolesnici smatraju kako bi trebali znati sve o svojoj bolesti i aktivno sudjelovati u svom liječenju

(4). Isti rezultati objavljeni su i u radu o provedenom istraživanju kod osoba oboljelih od raka na jajnicima (13) i u radu u kojem su uspoređivani podaci između pacijenata s boli u prsima nasuprot osoba koje su imale urinarne probleme ili probleme s fertiilnošću (11). Vjerojatno je da su takvi rezultati dodatno uvjetovani dobним učinkom, iskustvom bolesti i trenutnim zdravstvenim stanjem koje je nesumnjivo neovisno o dobi (14). Zanimljiv je podatak o osobama koje su izgubile blisku osobu (osobito majku) i/ili gledali člana obitelji kako pati znajući da mu je smrt blizu. Taj njihov osjećaj izgubljenosti i beznadnosti ponukao ih je da smatraju kako teško oboljeli bolesnici ne trebaju znati istinu u takvim teškim, životnim situacijama (5).

Smatra se i da organizacija zdravstvenog sustava može utjecati na pacijentovu želju sudjelovanja u odlučivanju. Stoga se može argumentirati kako će se povećati želja u svim slojevima društva za uključivanjem u odlučivanje o liječenju, uz istodobno smanjenje volje prepuštanju autoritetu kliničara (15). Osim toga, treba razmotriti i u kojoj mjeri su pacijenti informirani koliko je njihovo sudjelovanje u odlučivanju za njih dobro. Prema jednom istraživanju provedenom u Hrvatskoj općenito se smatra da građani nisu dovoljno informirani i educirani o pravima pacijenata i postojećim propisima (16). Navikli su na obrazac liječničke svemoći i vlastite nekompetentnosti glede liječenja (17). Dodatno, liječnici smatraju da je postojeće zakonodavstvo usmjereno protiv njihove profesionalne autonomije. Prema pacijentima i dalje imaju tradicionalno paternalistički odnos, gdje liječnik dominira implicitno ili eksplicitno u pitanju pacijentove autonomije (17).

Iz svega navedenog mogu se izvesti ovi zaključci:

Brojna istraživanja ukazuju da mnogi čimbenici utječu na pacijentovu želju u sudjelovanju u odluci o njegovom liječenju, kao i znanju dijagnoze i istine o bolesti. Iako neka istraživanja pokazuju nizak postotak onih koji žele znati istinu o svom zdravstvenom stanju, liječnici ne bi trebali lagati o zdravstvenom stanju, nego bi trebali obznaniti svojim pacijentima dio istine koju su oni spremni prihvatiti. U tome neizostavno ključnu ulogu ima i dobra komunikacija između liječnika i pacijenta.

Može se prihvatiti činjenica da neki pacijenti nisu spremni sudjelovati u donošenju odluka o svom zdravlju, ali to ne znači da liječnici trebaju imati prema njima paternalistički stav.

U dodiplomsku, a i poslijediplomsku nastavu trebala bi biti uključena formalna edukacija bioetike kako bi se bolje razumjelo koncept, način i primjenu medicinske etike koja je od esencijalne važnosti u odnosu na pacijent-liječnik.

## LITERATURA

1. Ruhnke GW, Wilson SR, Akamatsu T i sur. Ethical decision making and patient autonomy: a comparison of physicians and patients in Japan and United States. *Chest* 2000; 118: 1172-82.
2. Emanuel JE, Emanuel LL. Four Models of the Physician-Patient Relationship. *JAMA* 1992; 267(Supl.16): 2221-6.
3. Zakon o zaštiti prava pacijenata, NN 169/2004.
4. Sullivan RJ, Menapace LW, White RM. Truth telling and patient diagnoses. *J Med Ethics* 2001; 27: 192-7.
5. Dalla-Vorgia P, Katsouyanni K, Garanis TN i sur. Attitudes of Mediterranean population to the truth-telling issue. *J Med Ethics* 1992; 18: 67-74.
6. Beisecker A. Aging and the desire for information and input in medical decisions: patient consumerism in medical encounters. *Gerontologist* 1988; 28: 330-5.
7. Levinson W, Kao A, Kuby A, Thisted RA. Patients participation in decision making. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 531-5.
8. Guadagnoli E, Ward P. Patient participation in decision making. *Soc Sci Med* 1998; 47(Supl.3): 329-39.
9. Humayun A, Fatima N, Naggash S i sur. Patients perception and actual practice of informed consent, privacy and confidentiality in general medical outpatient department of two tertiary care hospitals of Lahorre. *BMC Med Ethics* 2008;9:14. doi:10.1186/1472-6939-9-14
10. Sekimoto M, Asai A, Ohnishi M i sur. Patients preferences for involvement in treatment decision making in Japan. *BMC Fam Pract* 2004; 5: 1-10.
11. Deber R, Kraetschmer N, Irvine J. What role do patients wish to play in treatment decision making? *Arch Intern Med* 1996; 156: 1414-20.
12. Degner LF, Sloan JA. Decision making during serious illness: what role do patients really want to play? *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 941-50.
13. Stewart DE, Wong F, Cheung AM i sur. Information needs and decisional preferences among women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 357-61.
14. Robinson A, Thomson R. Variability in patient preferences for participating in medical decision making: implication for the use of decision support tools. *Qual Health Care* 2001;10(1):i34-i38. doi:10.1136/qhc.0100034.
15. Coulter A. Partnerships with patients: the pros and cons of shared clinical decision making. *J Health Service Res Policy* 1997; 2: 112-21.
16. Rušinović-Sunara Đ, Lugović G, Belicza B i sur. Responses given by patients and health workers in the Republic of Croatia to the Proposed Drafts Act on the Rights, Obligations and Responsibilities of Patients – pilot research. *MEDIX* 2004; 54-55: 162-6.
17. Babić-Bosanac S, Borovečki A, Fišter K. Patient's rights in the Republic of Croatia – between the law and reality. *Med Glas* 2008; 1: 37-43.

## SUMMARY

### WOULD PATIENTS WANT TO BE INFORMED AND PARTICIPATE IN MEDICAL DECISION?

I. MARASOVIĆ ŠUŠNJARA

*Public Health Institute of Split and Dalmatia County, Split, Croatia*

Significant changes in the patient-physician relationship occurred during the 20<sup>th</sup> century. Modern health systems are inconceivable without the existence of laws on the protection of patient rights. Although the present trend emphasizes the rights of patients and their participation in decision-making, there are studies that report conflicting conclusions. The fact that some patients are not willing to participate in decisions about their health does not mean that physicians should have a paternalistic attitude toward them.

**Key words:** physician, patient, patient rights, decision-making

## SVJETSKI DAN ORALNOG ZDRAVLJA

VJEKOSLAV JEROLIMOV

*Hrvatsko stomatološko društvo Hrvatskog liječničkog zbora, Zagreb, Hrvatska*

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Vjekoslav Jerolimov  
E-pošta: vjekoslav.jerolimov@gmail.com

Po prvi put u povijesti, na globalnoj je razini oralnome zdravlju obraćena posebna pozornost, kada je Svjetska zdravstvena organizacija (*World Health Organization* – WHO) odlučila proglasiti 1994. godinu Međunarodnom godinom oralnog zdravlja. Ujedno je WHO svoj tradicionalni Svjetski dan zdravlja, koji svake godine obilježava 7. travnja (7. travnja 1948. g. proglašen je statut WHO-a), te iste godine prigodno posvetila oralnome zdravlju.

Međutim, Svjetska stomatološka federacija (*World Dental Federation* – FDI), uvaženi partner WHO-a, prvi je put svoj Svjetski dan oralnog zdravlja obilježila 12. rujna 2008., koji se otada tradicionalno obilježava svake godine. Odluka o obilježavanju Svjetskog dana oralnog zdravlja donesena je godinu dana ranije, na Skupštini FDI-a, svjetske stručne stomatološke organizacije osnovane 1900., koja u svome članstvu danas ima preko 200 nacionalnih stomatoloških društava s ukupno preko milijun članova (1).

Današnji datum obilježavanja Svjetskog dana oralnog zdravlja, 12. rujna, izabran je zbog dva značajna razloga. Prvo, osnivač FDI-a, dr. Charles Godon, tadašnji profesor i dekan Stomatološkog fakulteta u Parizu, rođio se 12. rujna 1854. Drugo, povijesna Međunarodna konferencija WHO, s osnovnom temom primarne zdravstvene zaštite održana je u kazahstanskom glavnom gradu Almatiju (nekada Alma Ata) 12. rujna 1978. (1).

Svjetski dan oralnog zdravlja posvećen je svjetskim, regionalnim i nacionalnim manifestacijama, usmjerenima razvijanju svijesti o važnosti oralnoga zdravlja na promicanju njegova poboljšanja. Povodom obilježavanja ovogodišnjeg, petog po redu Svjetskog dana oralnog zdravlja, 12. rujna, u čitavome svijetu, pa tako i u nas, obratilo se posebnu pozornost važnosti uloge oralnog zdravlja u kvaliteti općega zdravlja. Ove se je godine dodatnu pozornost usmjerilo prema međuovisnosti oralnoga zdravlja i starenja populacije, jer je ovogodišnji Svjetski dan zdravlja, 7. travnja, bio posvećen temi *Zdravo starenje*. Naime, prema procjenama stručnjaka,

uskoro će, po prvi put u povijesti, biti više pripadnika starije populacije nego djece.

Ovom prigodom treba također javno popularizirati važnost česte veze nekih oralnih i općih bolesti. Npr., parodontalne bolesti mogu biti povezane s dijabetesom, komplikacijama u trudnoći, respiratornim i drugim sustavnim povezanostima. Oralne bolesti i razne kronične bolesti, kao što su karcinomi, dijabetes, kardiovaskularne te respiratorne bolesti, dijele mnoge zajedničke rizične čimbenike u koje spadaju pušenje, alkoholizam, loša ishrana, pretjerana konzumacija šećera i dr. Stomatolozi su u jedinstvenoj ulozi da mogu dijagnosticirati i analizirati šaroliku patologiju u svojih pacijenata te uočiti raznovrsne rizične čimbenike, u prvome redu jer učestalo liječe pacijente koji sebe smatraju zdravima. Naime, razne opće bolesti, od kojih su neke i smrtonosne, imaju svoje prve simptome u usnoj šupljini, čak mjesecima prije nego li ih sam pacijent primijeti ili dok se njihovi simptomi ne manifestiraju u drugim organima. Dobro educirani stomatolozi mogu biti vrijedni partneri kolegama liječnicima u dijagnostici i liječenju bolesti koje se javljaju i izvan granica usne šupljine.

Stoga moramo imati na umu kako je oralno zdravlje važan sastavni dio općega zdravlja i kvalitete života svakog pojedinca, što se učestalo zaboravlja u integralnom pristupu raspravama i promociji o općem zdravlju (2). Svjetska stomatološka federacija (FDI) je zato pristupila promoviranju učinkovitije razmjene informacija i znanja između stručnjaka koji se bave oralnim zdravljem i stručnjaka drugih zdravstvenih disciplina, što je ključno za uspjeh u zdravstvenoj zaštiti i javnome zdravlju. Hrvatsko stomatološko društvo HLZ-a kao redoviti član Svjetske stomatološke organizacije od 1992. godine, podržalo je inicijativu svoje krovne udruge i pridružilo se svim aktivnostima u tome kontekstu.

Prema riječima tadašnjeg predsjednika FDI-a, dr. B. Conroda, izrečenih prigodom predlaganja Svjetskog dana oralnog zdravlja 2007. godine, oralno je zdravlje

zanemareno područje u međunarodnome zdravstvu. FDI se nada da će se prigodom obilježavanja Svjetskog dana oralnog zdravlja dodatna pozornost usmjeriti prevenciji oralnih bolesti, među ostalim i putem edukacijskih, društvenih i promotivnih aktivnosti. U FDI-u su uvjerenja, a to je i naše mišljenje, da osim stomatologa, boljem oralnom zdravlju mogu uvelike doprinijeti i razne biomedicinske profesionalne udruge i institucije, djelatnici u javnome zdravstvu, mediji te drugi građani (1,2).

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


1. Background on World Oral Health Day – FDI World Dental Federation. Dostupno na: <https://www.fdiworldental.org>.
2. Oral Health and the United Nations Political Declaration on NCDs. Geneva-Cointrin: FDI World Dental Federation, 2012.



Acta

Medica

Croatica



Vol. 66 2012.  
Broj 4  
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 66 (4)  
257-344 (2012)  
ISSN 1330-0164